

# Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento

R. Otero Candelera, L. Jara Palomares

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y superiores (TVP) y la embolia pulmonar (TEP), su complicación potencialmente mortal. Ambas entidades comparten mecanismos etiopatogénicos y factores de riesgo comunes. La TVP procede generalmente de los miembros inferiores, aunque también podrían originarse en las extremidades superiores u otras localizaciones inusuales: cavidades cardíacas derechas, venas mesentéricas, esplénicas o renales. La incidencia de la ETV se sitúa en torno a 1 por cada 1.000 personas y año, que aumenta con la edad, llegando a 1 por cada 100 personas y año a los 85 años. A los seis meses recurren aproximadamente el 7% de los casos, más en pacientes con cáncer. La mortalidad a los 30 días es del 12%, generalmente asociada a neoplasias, edad avanzada o comorbilidad cardiovascular<sup>(1)</sup>. Existe una tendencia de incremento en la incidencia de la ETV global y en episodios de TEP con o sin TVP. El análisis en Europa, Asia y Norteamérica coincide en ese global aumento en la incidencia y disminución en la mortalidad<sup>(2-7)</sup>. Sin embargo, debido al desarrollo tecnológico de las pruebas de imagen, también hay una tendencia hacia el sobrediagnóstico de la TEP, sobre todo las embolias pulmonares de ramas subsegmentarias<sup>(8)</sup>; hecho que influiría en la falsa percepción de una disminución en la mortalidad. El abordaje del diagnóstico variará dependiendo de la expresión clínica de la ETV, miembros inferiores o

repercusión pulmonar, sin embargo, la modalidad del tratamiento de la TEP se basará según su clasificación pronóstica.

En este capítulo se desarrollará las claves diagnósticas y el tratamiento de las TVP de miembros inferiores y de la TEP.

## DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

### Clinica y diagnóstico

Los síntomas y signos que hacen pensar en una TVP son muy inespecíficos, el dolor, tumefacción, edema con fóvea, enrojecimiento, impotencia funcional son datos que podemos encontrarlos en otras entidades sin relación con la patología trombótica venosa: rotura de quiste poplíteo, celulitis, insuficiencia venosa crónica, artrosis, etc.

La importancia de la estratificación y ponderación de la sospecha clínica viene de esa inespecificidad clínica que lleva al uso abusivo de los recursos diagnósticos. El modelo de predicción clínica de las TVP más usado y validado ampliamente es el de Wells<sup>(9)</sup> (Tabla 1). La importancia de la estratificación y ponderación de la sospecha clínica se deriva de la inespecificidad clínica de las TVP, que puede conllevar al uso abusivo de los recursos diagnósticos. Las guías de práctica clínica en el tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan que la elección de un test diagnóstico ante una sospecha de TVP debe estar

**TABLA 1.** Modelo de predicción clínica de TVP (Wells).

Variante	Puntos
Edema con fovea	1
Inflamación desde la raíz del miembro	1
Dolor	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático (medido a 10 cm bajo la tuberosidad tibial)	1
Circulación colateral venosa superficial (no varicosa)	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas	1
Parálisis, parestias o inmovilización reciente de miembros inferiores	1
Antecedente de TVP previa	1
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP	-2

*Baja probabilidad: suma de menos de 1 punto; moderada probabilidad: suma entre 1-2 puntos (inclusive), alta probabilidad: suma de más de 2 puntos. Improbable: < 2; probable: ≥ 2. (Fuente: Wells PS, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8).*

guiada por una valoración clínica previa más que por la realización de un mismo test en todos los pacientes<sup>(10)</sup>.

### El papel del dímero-D en el diagnóstico

El dímero-D es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con enfermedad tromboembólica, pero también en contextos protrombóticos o inflamatorios. Su elevación se asocia a otras situaciones clínicas como edad avanzada, infección, cáncer, embarazo o ingreso hospitalario. Por tanto, debido a su escasa especificidad, la utilidad de esta prueba está en su alta sensibilidad y en su valor predictivo negativo. Las técnicas empleadas para su determinación han sido diversas. Existen métodos de alta, moderada y baja sensibilidad; entre los de alta sensibilidad el patrón oro lo constituye el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), aunque también en este grupo de alta sensibilidad están el ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA) y el látex por inmunoturbidimetría. La determinación del DD en los algoritmos diagnósticos (< 500 ng/ml por ELISA) junto a una sospecha clínica moderada o baja

es una buena herramienta para evitar pruebas diagnósticas objetivas que descarten el diagnóstico reduciendo así el tiempo empleado y los costes sanitarios<sup>(11,12)</sup>.

### Técnicas ecográficas

Entre las técnicas por ultrasonidos para la exploración venosa de los miembros inferiores existen: la ecografía venosa compresiva; la ecografía dúplex, que es la incorporación a la ecografía en modo B el examen Doppler del flujo venoso y el eco-Doppler color, que incorporan la imagen en color según la dirección del flujo sanguíneo. No se ha demostrado que las técnicas ecográficas que incorporan función Doppler o Doppler-color sean superiores a la ecografía compresiva para el diagnóstico de las TVP.

El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa ejercida la presión con una sola mano a través del transductor. Otros hallazgos ecográficos no son diagnósticos de trombosis en ausencia de incompresibilidad venosa, como por ejemplo hiperecogenicidad intraluminal, distensión venosa, ausencia completa de flujo mediante examen Doppler o Doppler-color, pérdida de respuesta en el flujo venoso a la maniobra de Valsalva.

Las limitaciones a la exploración de los miembros inferiores por ecografía, pueden ser debidas a obesidad, edema, dolor extremo a la presión, férulas o diferentes mecanismos de inmovilización. Posibles falsos positivos en esta técnica pueden ser debidos a compresiones extrínsecas de una vena por una masa pélvica u otra patología perivascular. Los falsos negativos pueden ser debidos a trombosis de las venas más distales, en la pantorrilla, o trombosis en venas duplicadas y también en trombosis asintomáticas. Tampoco es una técnica rentable para valorar las trombosis de venas intrabdominales como la cava o las ilíacas. Especialmente difícil puede ser la interpretación de una ecografía en un paciente con antecedente de TVP y con nueva sospecha de TVP, ya que en muchos casos persisten trombosis residuales.

En TVP proximales agudas y sintomáticas la sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores es de un 96% y la especificidad de un 98%, valor predictivo positivo de 92-100% y valor predictivo negativo 75-100%. Estos valores están referidos a trabajos de alta calidad. En TVP asintomáticas la sensibilidad baja a un 62%, especificidad del 97% y valor predictivo positivo del 66%, valores referidos a

trabajos de alta calidad. Para estudios de calidad media, la sensibilidad fue del 95%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%.

La mayor precisión en los ecógrafos de última generación ha posibilitado usarlos como único test o también llamado ecografía completa, para el diagnóstico de TVP distales con buenos resultados<sup>(13)</sup>. Cuando las venas han podido visualizarse adecuadamente, la sensibilidad y especificidad mejora hasta un rango del 88-100% para la sensibilidad y de un 83-100% para la especificidad.

En TVP recurrentes la valoración por ecografía es más compleja. Los síntomas sospechosos de una recurrencia bien podrán ser debidos a un síndrome postrombótico. El diagnóstico más seguro de recurrencia es cuando se tiene previamente una evaluación ecográfica normalizada posterior al primer episodio de trombosis. Sin embargo, la realización rutinaria de ecografías a los tres y seis meses tras la anticoagulación no es una práctica habitual. Es difícil distinguir el trombo agudo del crónico, sin embargo, parece existir una correlación en cuanto a la distensión de la vena en el episodio agudo y en la etapa de cronicidad. En el episodio agudo las venas afectadas son más anchas que las normales, sin embargo, en la etapa crónica la vena con trombosis residual tiende a ser más pequeña. En estas situaciones, quizás otros marcadores biológicos como el dímero-D podría ser de ayuda, aunque en teoría tendría las mismas limitaciones que para el diagnóstico de un primer episodio de TVP: su falta de especificidad y el bajo valor predictivo positivo<sup>(14)</sup>.

### Otras técnicas

La flebografía es la técnica de referencia diagnóstica de las TVP, permite la visualización directa del trombo. Su carácter invasivo, el uso de contrastes yodados y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo haya caído en descenso. Teóricamente utilizada en los casos en que la exploración por ecografía no es concluyente o es negativa a pesar de una alta sospecha clínica. El amplio uso de la tomografía computarizada (CT) ha permitido el desarrollo del fleboTAC que visualiza el sector infrapoplíteo, proximal, cava y venas pélvicas. Su empleo se reserva para casos seleccionados de alta sospecha clínica y cuando otras exploraciones no invasivas han resultado negativas. La ventaja adicional del CT frente a la flebografía es que permite el diagnóstico alternativo de otras patologías.

Menos frecuente, aunque potencialmente útil, es el empleo de la resonancia nuclear magnética (RNM) para el diagnóstico de las TVP.

### Algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de las TVP

Un algoritmo diagnóstico integra todas las herramientas posibles para conseguir una sensibilidad, especificidad y rentabilidad global óptimas.

Los algoritmos diagnósticos de las TVP recomendados están representados en la figura 1A, B y C<sup>(7)</sup>. En la misma figura se indican los niveles de recomendación según GRADE para cada paso del algoritmo. En ellos se combinan partiendo de la estratificación de la sospecha clínica los diferentes métodos diagnósticos comentados. El término de ecografía proximal se refiere a la practicada hasta las venas poplíteas, incluyéndolas, pero no explorando el territorio venoso de la pantorrilla. Por el contrario, la ecografía completa incluye todo el territorio venoso, proximal y distal. Las ecografías seriadas consisten en la repetición de la misma en 7-10 días, esta estrategia ha sido estudiada en trabajos amplios y por tanto clásicamente se incorporan al proceso diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO DE LA EMBOLIA PULMONAR

#### Sospecha clínica

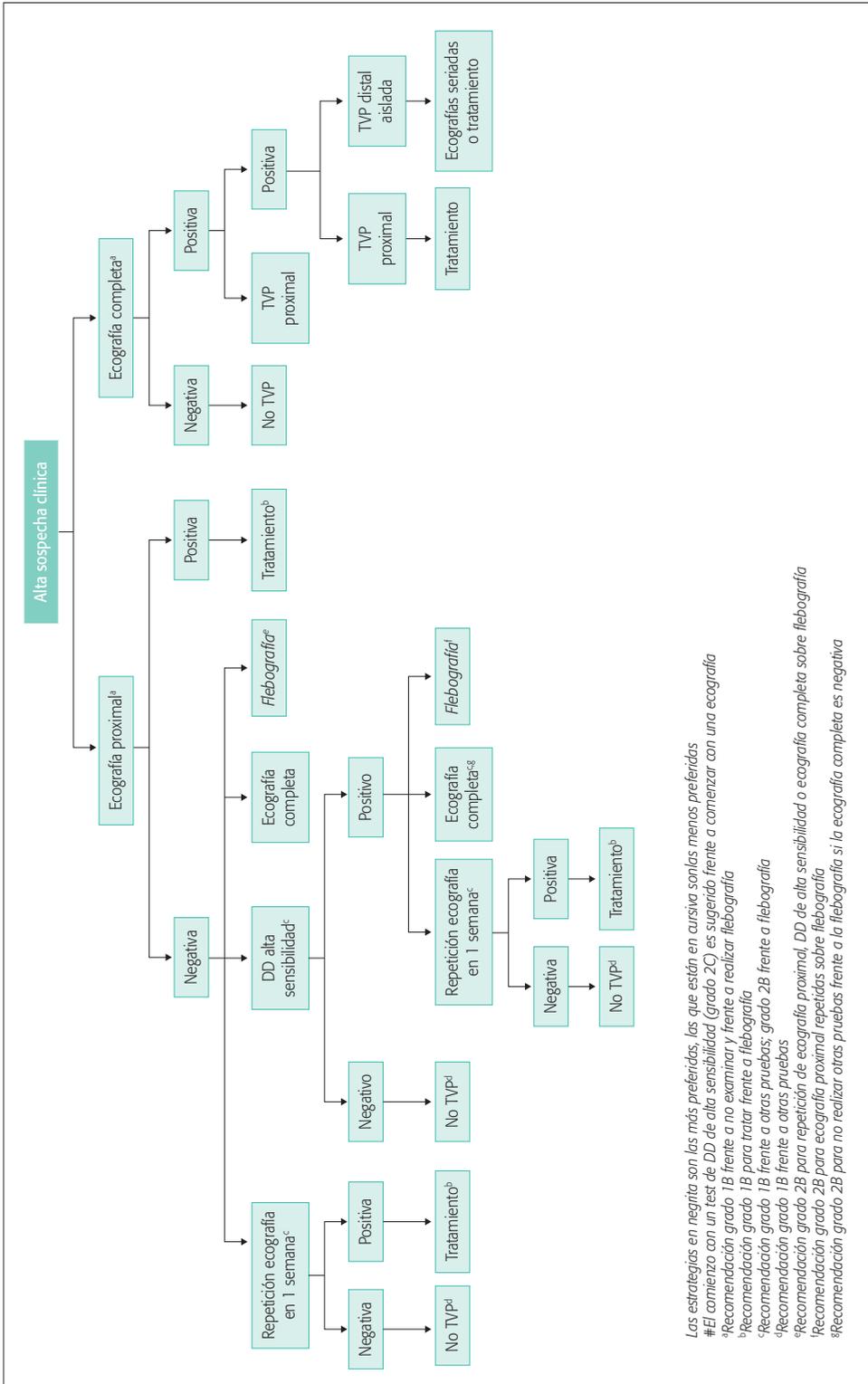
La mayoría de las embolias pulmonares se pueden presentar como disnea inexplicada, dolor pleurítico y esputos hemoptoicos o como síncope e inestabilidad hemodinámica.

En la tabla 2 se resumen los signos y síntomas que podrían estar presentes en la TEP. La variabilidad clínica de la TEP es tan inespecífica que se requiere escalas predictivas que ponderen la probabilidad diagnóstica y así determinar el uso de los siguientes recursos diagnósticos.

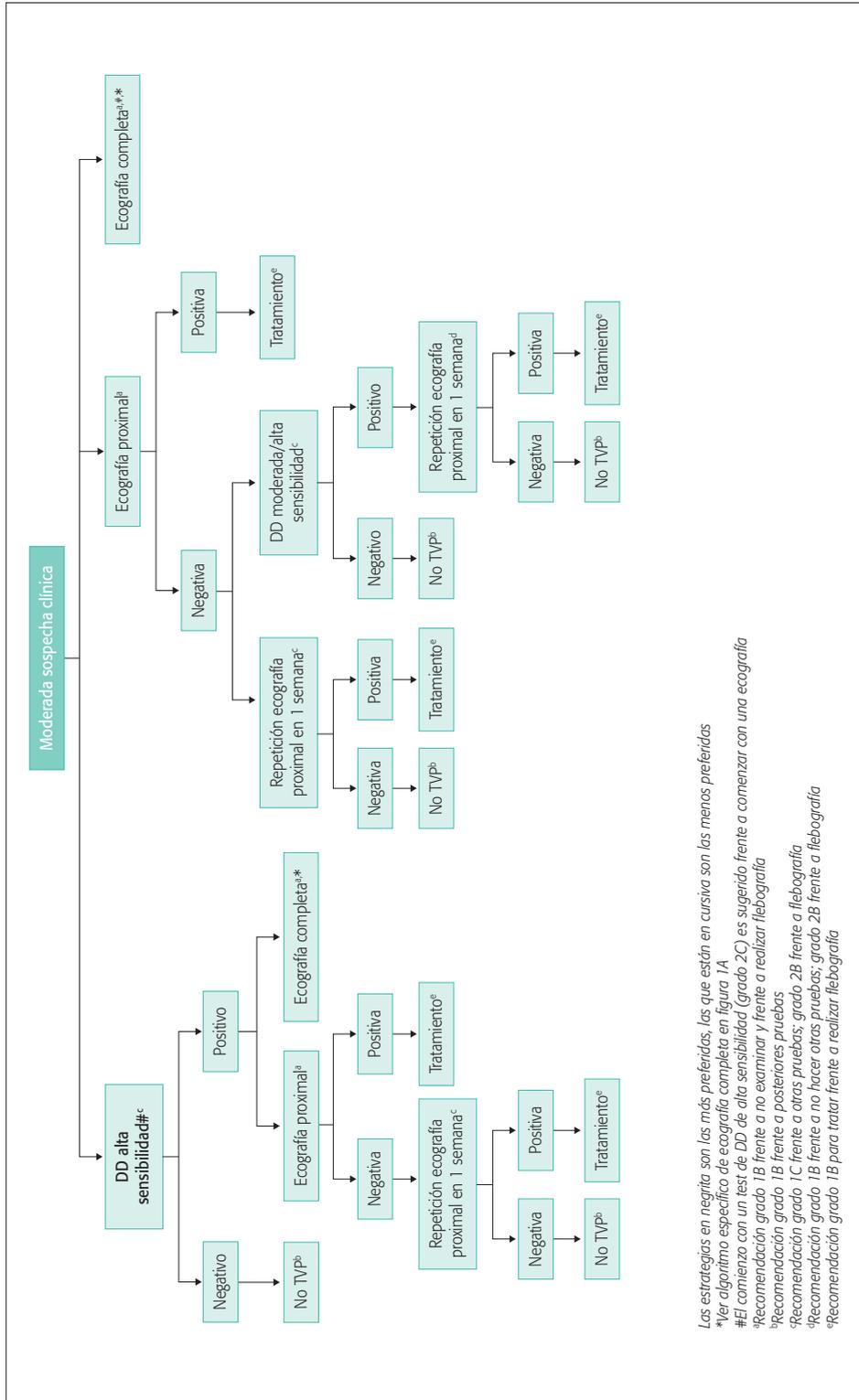
#### Exploraciones complementarias básicas

El papel de pruebas complementarias como análisis de laboratorio estándar, la radiografía de tórax, la electrocardiografía y la gasometría arterial es meramente orientativo en el diagnóstico de la TEP.

- **Gasometría arterial:** la hipoxemia arterial es una alteración frecuente en la TEP. Suele asociarse además con hipocapnia, alcalosis respiratoria y un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno.



**Figura 1A.** Algoritmos diagnósticos de la TVP. Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con alta probabilidad clínica. [Modificada de CHEST. 2012; 141 (Supp)].



Las estrategias en **negrita** son las más preferidas, las que están en  *cursiva* son las menos preferidas

\*Ver algoritmo específico de ecografía completa en figura 1A

#El comienzo con un test de DD de alta sensibilidad (grado 2C) es sugerido frente a comenzar con una ecografía

<sup>a</sup>Recomendación grado 1B frente a no examinar y frente a realizar flebografía

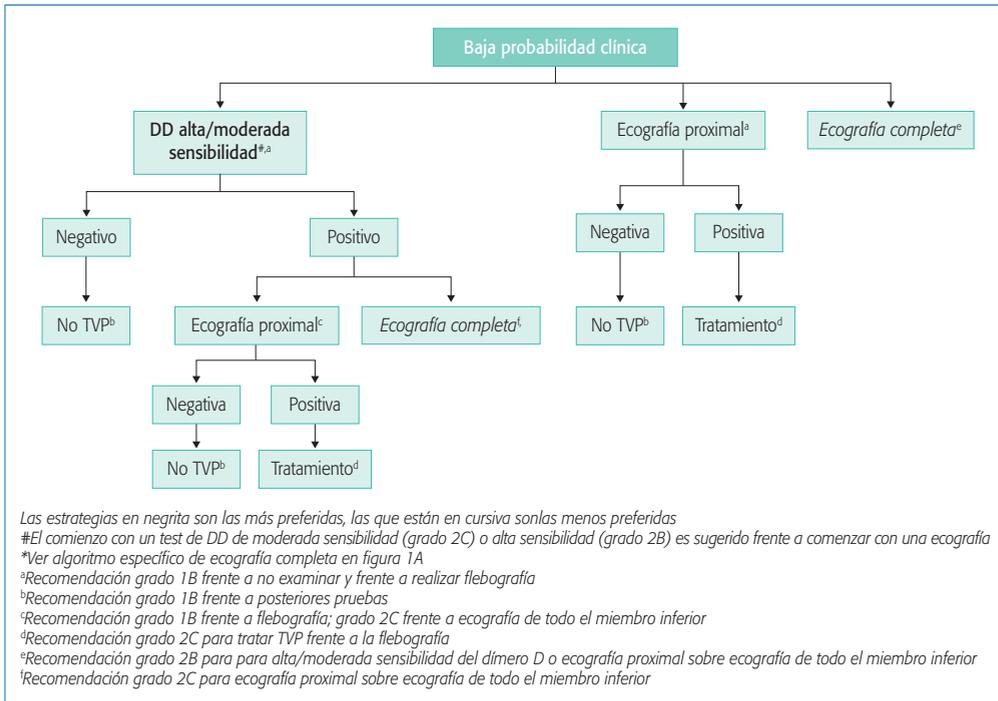
<sup>b</sup>Recomendación grado 1B frente a posteriores pruebas

<sup>c</sup>Recomendación grado 1C frente a otras pruebas; grado 2B frente a flebografía

<sup>d</sup>Recomendación grado 1B frente a no hacer otras pruebas; grado 2B frente a flebografía

<sup>e</sup>Recomendación grado 1B para tratar frente a realizar flebografía

**Figura 1B.** Algoritmos diagnósticos de la TVP. Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con moderada probabilidad clínica. [Modificado de CHEST. 2012; 141 (Supp)].



**Figura 1C.** Algoritmos diagnósticos de la TVP. Recomendaciones ante la sospecha de un primer episodio de TVP en pacientes con baja probabilidad clínica. [Modificada de CHEST. 2012: 141(Supp)].

geno. Sin embargo, una PO<sub>2</sub> normal no descarta el diagnóstico.

- **Electrocardiograma:** las alteraciones del ECG son frecuentes en los pacientes con TEP. La mayoría de ellas revelan: alteraciones inespecíficas del segmento ST o la onda T (inversión de la onda T en las derivaciones DIII, aVF y de V1 a V4), arritmias supraventriculares, onda P pulmonale, hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje cardiaco hacia la derecha o bloqueo completo o incompleto de rama derecha. La mayoría de ellos revelan sobrecarga ventricular derecha. El patrón característico de onda S en DI, con onda Q y negatividad de la onda T en DIII (S1Q3T3, signo de McGuinn-White) aparece solo en 15 al 26% de los casos. Con una sospecha clínica apropiada, las alteraciones del ECG sustentan firmemente el diagnóstico de TEP. La reversibilidad temprana de estas anomalías se asocia con una respuesta satisfactoria al tratamiento y un pronóstico favorable.
- **Radiografía de tórax:** aun cuando el diagnóstico se sospeche por las manifestaciones clínicas y

se confirme mediante angiografía, la radiografía de tórax no presenta ninguna particularidad en aproximadamente del 10 al 15% de los casos. Las alteraciones relacionadas con episodios tromboembólicos son: oligohemia periférica, alteraciones de las arterias pulmonares como el aumento de tamaño de una arteria pulmonar principal o el brusco estrechamiento del vaso sanguíneo obstruido en dirección distal, sobre elevación del hemidiafragma, consolidación del parénquima y pérdida del volumen, atelectasias subsegmentarias y derrame pleural. La mayor utilidad de esta técnica consiste en la posibilidad de descartar otras enfermedades capaces de simular esta enfermedad y establecer una correlación con los resultados obtenidos con la gammagrafía pulmonar.

### Valoración de la probabilidad clínica (pretest)

La combinación de los síntomas y signos con la presencia de los factores predisponentes para la ETV nos permiten clasificar a los pacientes con sospecha

**TABLA 2.** Síntomas en la embolia pulmonar.

Síntoma	Frecuencia mínima (%)	Frecuencia máxima (%)
Díscnea	71	91
Dolor pleurítico	47	76
Taquicardia	33	55
Fiebre	27	43
Hemoptisis	14	30
Tos	7	53
Shock	13	12

de TEP dentro de diferentes categorías clínicas o probabilidades pretest, los cuales se corresponden con prevalencia diferentes de la TEP. Estas valoraciones pretest constituyen el primer escalón de todos los algoritmos diagnósticos de TEP. La probabilidad clínica se valora bien por la escala de Wells<sup>(15)</sup> o por la escala de Ginebra modificada<sup>(16)</sup>, que incorporan factores de riesgo para ETV y signos y síntomas de TEP pulmonar (Tablas 3 y 4). Estas escalas se concibieron originalmente como escalas de tres niveles (probabilidad clínica baja, intermedia o alta), pero posteriormente se modificaron para su uso dicotómico, clasificando a los pacientes como TEP probable o de alta probabilidad vs. TEP improbable o de no alta probabilidad<sup>(15)</sup>.

### Estrategias para evitar el uso excesivo de las pruebas de imagen en el diagnóstico de la embolia pulmonar

- **PERC.** El diagnóstico de TEP en cada paciente que presente disnea o dolor torácico conlleva la realización de muchas pruebas innecesarias y un alto coste. Un enfoque propuesto para los pacientes con sospecha de TEP con baja probabilidad clínica y desarrollado desde Urgencias es la implementación de un conjunto de criterios de exclusión de TEP, conocido como PERC (*Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*). Este conjunto comprende ocho variables clínicas asociadas con ausencia de TEP: edad menor a 50 años, pulso menor a 100 spm, saturación de oxígeno superior a 94%, ausencia de edema unilateral de miembros inferiores; ni de hemoptisis, ni de traumatismo o cirugía reciente, ni de historia de ETV, ni de hormonoterapia oral<sup>(16)</sup>. Si un paciente de baja

**TABLA 3.** Modelo de valoración de la sospecha clínica de la TEP (Wells).

Variables	Puntos
Síntomas y signos de TVP	3,0
Primera posibilidad diagnóstica de TEP	3,0
Taquicardia > 100/min	1,5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en las cuatro semanas previas	1,5
Antecedentes de TEP o TVP	1,5
Hemoptisis	1,0
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos seis meses o en cuidados paliativos)	1,0

*Baja probabilidad: suma de menos de 2 puntos; moderada probabilidad: suma entre 2-6 puntos (inclusive); alta probabilidad: suma de más de 6 puntos. Improbable: ≤ 4; probable: > 4. (Fuente: Wells PS, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRed D-dimer. Thromb Haemost. 2000; 83: 416-20).*

**TABLA 4.** Modelo de valoración de la sospecha clínica de la TEP (Ginebra modificada).

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

*Baja probabilidad: suma entre 0-3 puntos; moderada probabilidad: suma entre 4-10 puntos; alta probabilidad: ≥ 11 puntos. Improbable: 0-5; probable: > 6. Fuente Le Gal G, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006; 144(3): 165-71.*

probabilidad clínica además cumple con todos los criterios de PERC se puede evitar la realización de dímero-D y considerar excluida la TEP. No obstante, habría que destacar que estos criterios fueron derivados en el contexto de servicios de Urgencias con prevalencia de TEP bajas, en torno

al 5-10%, con estas prevalencias se ha mostrado una estrategia segura<sup>(17)</sup> no ha sido lo mismo en estudios clínicos con prevalencia más altas. Además, la seguridad de esta estrategia aún no ha sido validada en ningún estudio prospectivo.

- **Dímero-D.** El dímero-D se suele combinar con una prueba de imagen en pacientes con sospecha de TEP. Varios trabajos han validado el papel del dímero-D en el estudio de TEP, teniendo en cuenta la probabilidad pretest<sup>(9,18)</sup>. Aunque depende del tipo de reactivo, en términos generales se considera que el dímero-D es positivo cuando es mayor de 500 µg/L. Los métodos cuantitativos de dímero-D tienen sensibilidad más alta, pero una especificidad menor que las pruebas cualitativas<sup>(19)</sup>, lo que da como resultado menos falsos negativos a expensas de que más pacientes sean remitidos a prueba de imagen<sup>(20)</sup>. Generalmente, el uso de reglas de decisión clínica y de dímero-D, excluyen el diagnóstico en sospecha de TEP hasta un 30% y menos de un 1% de los pacientes sin tratamiento anticoagulante presenta un evento tromboembólico diagnosticado tres meses después de haberse descartado una sospecha de TEP<sup>(21)</sup>. La familiaridad con las reglas de decisión clínica y su implementación son importantes, porque si se utilizan de forma inadecuada puede dar como resultado un mayor riesgo de ETV.
- **Dímero-D ajustado por la edad.** La especificidad del DD en la sospecha de TEP disminuye con la edad hasta alrededor del 10% en pacientes mayores de 80 años<sup>(22)</sup>. Para aumentar la utilidad del dímero-D en estos pacientes, se está implementando el dímero-D ajustado por edad, definido como la edad de un paciente por 10 µg/L, para pacientes mayores de 50 años<sup>(23)</sup>. Comparado con el umbral fijo convencional de 500 µg/L, el umbral ajustado por edad tiene una especificidad más alta y sensibilidad similar en mayores de 50 años, lo que aumenta la proporción absoluta de pacientes en los que no hay que realizar pruebas de imagen entre un 5-6%. La seguridad de este umbral de dímero-D ajustado por edad se ha validado en un estudio prospectivo de 3.346 pacientes ambulatorios con sospecha clínica de TEP<sup>(24)</sup>. El rendimiento del umbral del dímero-D ajustado por edad en pacientes con sospecha clínica de TVP está actualmente en estudio.

*Dímero-D ajustado a la probabilidad clínica.* Se ha propuesto, en los últimos años, una estrategia basada en la valoración de la probabilidad clínica mediante una nueva escala de decisión clínica y dos puntos de corte para el dímero-D. La regla de decisión clínica se basa en tres criterios denominados criterios YEARS (signos de TVP, hemoptisis y TEP como diagnóstico más probable). En pacientes sin criterios YEARS, el punto de corte del dímero-D para descartar TEP fue 1.000 ng/ml, y en los pacientes con 1 o más criterios YEARS, el punto de corte del dímero-D para descartar TEP fue de 500 ng/ml<sup>(25)</sup>. La ventaja de esta estrategia es que consiguió reducir en un 14% el número de angio-TC realizados. Posteriormente se validó externamente en 3.314 pacientes mostrándose una estrategia segura, aunque tendríamos que ser precavidos en los pacientes sin criterios YEARS, con dímero-D menor a 1.000 pero por encima del corte ajustado por edad<sup>(26)</sup>.

- **Dímero-D de rápido acceso.** Hay determinaciones de dímero-D que se pueden realizar directamente en el departamento de urgencias o en consultas (*point-of-care D-dimer test*) y proporcionan los resultados en 10-15 min. Estas pruebas parecen excluir de forma segura la ETV en combinación con las reglas de decisión clínica<sup>(27)</sup>, lo que simplifica el diagnóstico en el contexto de la atención primaria y reduce la necesidad de derivación a otro centro<sup>(28)</sup>. Esto es especialmente útil en áreas remotas donde la accesibilidad a centros hospitalarios es difícil. No obstante, estas determinaciones tienen una sensibilidad inferior, 88% (IC95%: 83-92) a las determinaciones que se realizan en laboratorios, alrededor del 95% de sensibilidad<sup>(27)</sup>. Por lo tanto, el *point-of-care D-dimer test* debería usarse solo en pacientes con baja probabilidad pretest, en estas situaciones se podría descartar la probabilidad de TEP en el 46% sin necesidad de realizar pruebas de imagen, con porcentaje de error del 1,5%<sup>(29)</sup>.

### Evaluación del sistema venoso profundo de miembros inferiores en el estudio de la TEP

La mayoría de las TEP se forman y viajan desde el sistema venoso profundo de los miembros inferiores donde se produjo una TVP. Aproximadamente un tercio de los pacientes con TEP tienen síntomas y signos de TVP<sup>(30,31)</sup>.

Righini y cols. aleatorizaron a 1.819 pacientes ambulatorios en los que se sospechaba TEP en dos grupos. El primer grupo se sometió a probabilidad clínica y, posteriormente, a la realización de dímero-D o angio-TC. El segundo grupo se sometió a dímero-D, seguido de ecografía compresiva de miembros inferiores (más angio-TC en caso de ecografía negativa). Los dos grupos tuvieron un 20,6% de TEP. El segundo grupo encontró TVP en el 9% de los casos en los que no hizo falta realizar angio-TC. En el seguimiento ambos grupos tuvieron cifras de ETV a tres meses similares (0,3%). Por lo tanto, el estudio concluyó que ambas estrategias son igualmente seguras, y la ecografía podría ayudar en pacientes con una contraindicación a la realización de angio-TC<sup>(32)</sup>.

## Pruebas de imagen

### Angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC)

La angio-TC ha superado a otras pruebas diagnósticas y actualmente es el estándar en el diagnóstico de la TEP. Requiere una bomba de infusión para inyectar el contraste intravenoso mientras se realiza la TC del tórax. La prueba es capaz de mostrar los vasos pulmonares y localizar los émbolos pulmonares. Además, dicha prueba permite proporcionar diagnósticos alternativos en ausencia de TEP. De forma global, la sensibilidad y especificidad de la angio-TC es del 57-100% y 78-100%, respectivamente; aunque su sensibilidad y especificidad es mayor del 95% cuando se trata de diagnosticar TEP en las arterias pulmonares principal y lobar. Los inconvenientes de la angio-TC incluyen la administración de contraste y la exposición a la radiación, especialmente cuando la prueba se repite debido a resultados no concluyentes o la extravasación de contraste. Otras limitaciones de la angio-TC incluyen la dificultad para diferenciar entre TEP agudo y crónico y la falta de precisión en el diagnóstico de TEP subsegmentaria que pueden no ser clínicamente relevante<sup>(33)</sup>. En general, la angio-TC se considera el método preferido para el diagnóstico de TEP aguda, ya que tiene una sensibilidad y especificidad superiores a otras modalidades de diagnóstico no invasivas.

### Gammagrafía pulmonar

Ha sido la técnica de elección como primer procedimiento de *screening* durante más de 20 años. Es un método seguro y no invasivo para la evaluación de la

ventilación y perfusión regionales. Los radiofármacos de elección para la gammagrafía de perfusión son: microesferas o macroagregados de albúmina humana marcadas con Tc-99m (10-150  $\mu$ m). Para evaluar la perfusión pulmonar es necesario obtener como mínimo seis imágenes pulmonares que incluyan las proyecciones anteriores, posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas posteriores derecha e izquierda. El 90% del trazador es atrapado en los capilares pulmonares, siendo la distribución dependiente del flujo sanguíneo. Tras la inyección conseguimos el bloqueo del 0,1% de las arteriolas pulmonares precapilares que se resolverá de forma espontánea en las horas siguientes, sin llegar a suponer ningún riesgo apreciable para el paciente, ya que existe un amplio margen de seguridad. No existen contraindicaciones absolutas para esta prueba, siendo la hipertensión pulmonar severa una contraindicación relativa, que tendrá que ser valorada de forma individual en cada caso.

Es una técnica sensible pero no lo suficientemente específica, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y algunas de las que afectan a la vía aérea, van a provocar una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona afectada. Este es el motivo por el que se recomienda en determinados casos, la práctica conjunta de gammagrafías de ventilación-perfusión (V/Q), ya que en las enfermedades del parénquima pulmonar van a existir defectos combinados de la ventilación y la perfusión en la misma zona, mientras que en la enfermedad tromboembólica hay conservación de la ventilación junto a anomalías de la perfusión.

Para la gammagrafía de ventilación se pueden usar gases radiactivos como el xenón 133 o aerosoles como el de <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Su realización debe ser anterior a la gammagrafía de perfusión. El diagnóstico se basa en la presencia de una discordancia entre la ventilación y la perfusión: presencia de ventilación en ausencia de perfusión en un área distal al émbolo obstructivo. Los hallazgos se clasifican en términos de probabilidad en varios grupos desde el punto de vista gammagráfico de sufrir una TEP: alta, intermedia, baja probabilidad y un cuarto grupo cuya gammagrafía es normal (de cardiacos, menos de un 4% tendrán angiografía positiva). Los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinaron con la probabilidad clínica para asegurar los valores predictivos y únicamente resultó válida para el diagnóstico la gammagrafía de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta. La gammagrafía,

hoy en día fundamentalmente, se utiliza en hospitales que no disponen de angio-TC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal. La ventaja de las técnicas gammagrafías con respecto al TAC en la mujer embarazada no es tan clara<sup>(34)</sup>.

### Angiografía pulmonar

Su papel cómo técnica gold-estándar es actualmente controvertido ya que la capacidad diagnóstica del angio-TC es similar o superior. Consiste en la visualización radiográfica del árbol vascular del pulmón tras la inyección de contraste intravenoso. Actualmente se realiza previamente a la inserción de la guía del catéter en caso de tratamiento fibrinolítico local. Los medios de contrastes utilizados son no iónicos e hiposmolares. La angiografía pulmonar puede realizarse con película radiográfica convencional o con la técnica de sustracción digital (angiografía de sustracción digital, ASD). La ventaja principal de la ASD consiste en la eliminación de la superposición de otras estructuras, lo que posibilita una mejor observación de los vasos sanguíneos pulmonares. Además, permite reducir hasta en un 25% el volumen de material de contraste necesario para obtener imágenes óptimas, es más barata, el tiempo empleado es menor y presenta resultados comparables, e incluso superiores a los de la angiografía convencional.

El signo por excelencia para el diagnóstico de la TEP es el defecto de llenado interpretado como la radiolucencia intraluminal persistente, central o marginal, sin obstrucción completa del flujo sanguíneo o como un borde residual de radiolucencia intraluminal en presencia de una obstrucción completa del flujo sanguíneo en dirección distal. Los signos secundarios deben interpretarse con cautela ante las numerosas enfermedades que pueden afectar a la circulación y asociarse con perfusión arterial pulmonar no uniforme.

### Ecocardiografía transtorácica

En general, la ecocardiografía transtorácica carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP. Aunque la angio-TC multidetector también es la prueba diagnóstica de elección en los pacientes inestables hemodinámicamente con sospecha de TEP, la ecocardiografía realizada a pie de cama del paciente hemodinámicamente inestable puede aportar información diagnóstica muy valiosa

en los centros en los que la angio-TC multidetector no esté disponible, o en aquellos casos en los que la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología. En pacientes críticos, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la TEP como causa de compromiso hemodinámico.

### Algoritmos diagnósticos en la TEP

En el diagnóstico de la TEP el gran desafío es identificar con precisión y rapidez a los pacientes que necesitan un tratamiento eficaz para prevenir complicaciones y, de la misma forma, identificar aquellos pacientes en los que se pueden evitar pruebas diagnósticas innecesarias. El diagnóstico de TEP, basándose solo en las manifestaciones clínicas, no es fiable debido a que los signos y los síntomas son muy poco específicos<sup>(35)</sup>. Por lo tanto, hemos de tener en cuenta las pruebas de imagen para poder confirmar o refutar el diagnóstico. Sin embargo, entre los pacientes con sospecha clínica de TVP o TEP, la prevalencia de la enfermedad es de aproximadamente el 20%, con una amplia variación entre países y entornos clínicos (rango del 4-44%)<sup>(36,20,37)</sup>. Consecuentemente, la realización de pruebas de imagen en todos los pacientes con sospecha de TEP no es rentable.

El espectro clínico de la TEP hace que debemos considerar algoritmos diferentes de actuación diagnóstica según la afectación hemodinámica del paciente. Un entorno clínico de inestabilidad hemodinámica viene definido por una presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o bien un descenso de PAS > 40 mmHg de más de 15 min de duración, que no se pueda atribuir a arritmias de nueva aparición, hipovolemia o sepsis.

En enfermos *hemodinámicamente estables* se han establecido algoritmos de diagnóstico basados en la evaluación de la probabilidad clínica y la prueba del dímero-D para orientar cuáles serían los pacientes más adecuados para someterlos a pruebas de imágenes (Fig. 2A).

Para los pacientes *hemodinámicamente inestables*, este proceso está unido a situaciones de *shock* e hipotensión. El diagnóstico está condicionado y es inseparable de la necesidad de una actuación terapéutica urgente. En contraposición al papel que tiene la ecocardiografía en situaciones de estabilidad hemodinámica, que es tan solo pronóstica y no aportaría nada al diagnóstico; en pacientes hemodinámicamente ines-

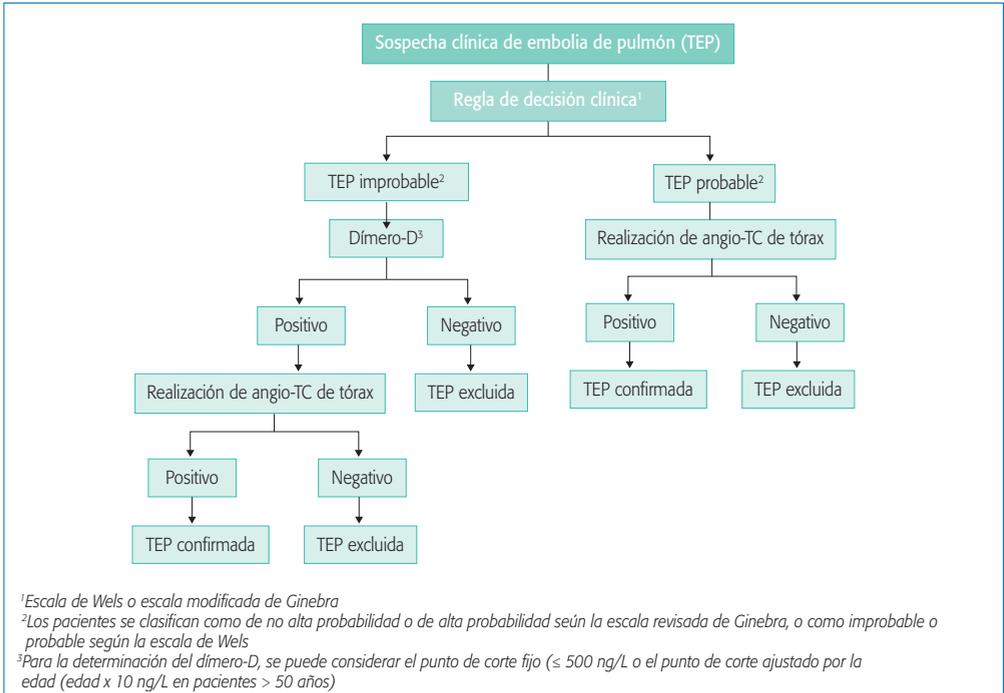


Figura 2A. Algoritmos diagnósticos de la TEP hemodinámicamente estable.

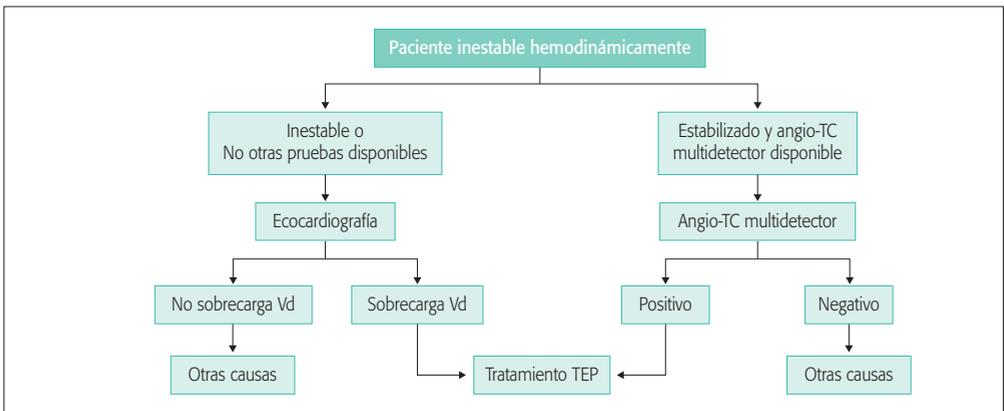


Figura 2B. Algoritmos diagnósticos de la TEP hemodinámicamente inestable.

tables es muy útil para justificar un tratamiento reperfusion inmediato<sup>(38)</sup>. Además, la ausencia de sobrecarga del ventrículo derecho descarta la posibilidad de TEP cuando el paciente se encuentra en claro compromiso hemodinámico. Si la situación clínica del paciente lo permite, se debería realizar un angio-TC, que es la prueba que finalmente establece el diagnóstico de la TEP (Fig. 2B).

En pacientes con sospecha de TEP recurrente, la angio-TC es la prueba de imagen preferida<sup>(39)</sup>.

Se han evaluado otras pruebas de imagen para el diagnóstico de TEP, como son la resonancia magnética (RM)<sup>(40)</sup> y la TC por emisión de fotón único (SPECT), pero los datos de comparación directa con la angio-TC son escasos y, por lo tanto, estas modalidades se deben considerar en el ámbito experimental<sup>(41)</sup>.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento en la fase aguda

#### Tratamiento de soporte hemodinámico y respiratorio

En pacientes con TEP e insuficiencia del ventrículo derecho (VD), el tratamiento de soporte es vital. Algunos trabajos concluyen que la expansión de volumen de forma intensa no aporta ningún beneficio, e incluso puede empeorar la función del VD por sobrecarga mecánica, o mediante mecanismos reflejos que deprimen contractilidad<sup>(42)</sup>. Por otro lado, cantidades más moderadas de fluidos (500 ml) pueden ayudar a aumentar el índice cardíaco en pacientes con TEP que tengan un índice cardíaco bajo y tensión arterial normal<sup>(2)</sup>, aunque se sugiere controlar la presión venosa central para poder monitorizar la sobrecarga de volumen. La norepinefrina parece mejorar la función del VD a través de un efecto inotrópico positivo directo, además de mejorar la perfusión coronaria del ventrículo derecho por estimulación de los receptores-alfa periféricos vasculares y por el aumento de la tensión arterial sistémica, aunque su uso se debe limitar a los pacientes con *shock* cardiogénico. En base a estudios con escaso número de pacientes, el uso de dobutamina se puede considerar para pacientes con TEP con bajo índice cardíaco y tensión arterial sistémica normal, aunque se debe hacer con cautela porque el incremento del índice cardíaco puede empeorar la relación ventilación/perfusión<sup>(44)</sup>. Datos preliminares sugieren que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento de la arteria pulmonar/ventrículo derecho, aunque no disponemos de evidencia sobre el beneficio clínico.

El uso temporal de mecanismos de soporte cardiopulmonar, principalmente con membrana de oxigenación extracorpórea veno-arterial (ECMO), puede ser útil en pacientes con TEP de alto riesgo y colapso circulatorio o parada cardíaca<sup>(45)</sup>. En estos casos se debe tener en cuenta que la colocación de un ECMO se relaciona con un mayor riesgo de sangrado secundario al acceso vascular. Normalmente, la ECMO no se utiliza sola sino que se suele acompañar de otras terapias adicionales, como la embolectomía quirúrgica.

#### Anticoagulación

En los pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia para TEP se debe iniciar la anticoagulación parenteral a la espera de los resultados de las

pruebas diagnósticas. En los pacientes con TEP aguda, se recomienda la anticoagulación, con el objetivo de evitar tanto la muerte precoz como la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sintomática o fatal. La duración estándar de la anticoagulación debe ser de al menos tres meses. Dentro de este periodo, el tratamiento de la *fase aguda* consiste en la administración, durante los primeros 5-10 días, de la anticoagulación parenteral: heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), o fondaparinux. La heparina parenteral debe solaparse con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK) (warfarina o acenocumarol); como alternativa, tras el inicio de tratamiento con heparina se puede administrar un anticoagulante oral de acción directa (DOAC: direct oral anticoagulant): dabigatran o edoxabán. Si decidimos iniciar tratamiento con rivaroxaban o apixaban, podemos emplearlo desde el inicio o tras la administración de HNF, HBPM o fondaparinux durante 1-2 días. En este último caso, en la fase aguda implica un incremento de dosis durante las primeras tres semanas (para rivaroxaban), o durante los primeros siete días (para apixaban).

En algunos casos, puede ser necesario el tratamiento extendido más allá de los tres meses, o incluso de forma indefinida, para la prevención secundaria y/o después de sopesar el riesgo de recurrencia de la ETV de cada paciente frente a riesgo de sangrado.

#### Anticoagulantes parenterales

La anticoagulación inmediata se puede lograr con anticoagulantes parenterales tales como HNF intravenosa, HBPM subcutánea o fondaparinux subcutáneo. Normalmente se prefiere la HBPM o el fondaparinux, antes que la HNF, para la anticoagulación inicial en la TEP, ya que conllevan un menor riesgo de inducir hemorragia mayor y trombocitopenia inducida por la heparina (TIH)<sup>(46)</sup>. Por otro lado, se recomienda la HNF para los pacientes en los que planteé la posibilidad de reperfusión primaria (fibrinólisis), en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) u obesidad mórbida. Estas recomendaciones se basan en la corta vida media de la HNF, la facilidad de seguimiento de sus efectos anticoagulantes, y su rápida reversibilidad con sulfato de protamina. La dosificación de HNF se ajusta en base al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

Las características de las HBPM se muestran en la tabla 5. La HBPM no necesita monitorización de rutina,

**TABLA 5.** Características de las heparinas de bajo peso molecular y de los anticoagulantes orales de acción directa.

Características de las heparinas de bajo peso molecular					
Tipos de HBPM	Dalteparina	Enoxaparina	Tinzaparina	Bemiparina	Nadroparina
Nombre comercial	Fragmin	Clexane, Inhixa, Hepaxane, Enoxaparina Rovi	Innohep	Hibor	Fraxiparina
Profilaxis					
• Alto riesgo	2.500 UI	20 mg	3.500 UI (50-70 kg)	2.500 UI	3.800 UI
• Bajo riesgo	5.000 UI	40 mg	4.500 UI (> 70 kg)	3.500 UI	5.700 UI (> 70 kg)
Dosis terapéutica c/12 h	100 UI/kg/12 h	1 mg/kg/12 h			85,5 UI/kg/12 h
Dosis terapéutica c/24 h	200 UI/kg/24 h	1,5 mg/kg/24 h	175 UI/kg/24 h	115 UI/kg/24 h	171 UI/kg/24 h
Características de los anticoagulantes orales acción directa					
Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	
Peso molecular (Da)	628	436	460	548	
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	54	
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50	
T <sub>máx</sub> (h)	2	3	3	1-feb	
Semivida (h)	14-17 horas	7-11 horas	8-14 horas	5-11 horas	
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35	
Dializable	Sí	No	No	No	
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	< 4% CYP3A4	
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí	

pero la determinación del factor Anti-Xa se pueden considerar en determinadas situaciones (p. ej., embarazo). El valor pico de la actividad anti factor Xa se debe medir cuatro horas después de la última inyección, y el objetivo es mantener unos niveles de 0,6 a 1,0 UI/ml para cuando la HBPM se administra dos veces al día, y de 1,0 a 2,0 UI/ml para cuando se administra una vez al día<sup>(47)</sup>.

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa, que se administra una vez al día mediante inyección subcutánea en dosis ajustadas al peso, sin la necesidad de monitorización<sup>(48)</sup>. No se han documentado casos de TIH con fondaparinux. El fondaparinux subcutáneo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal

grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), y en caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de 30-50 ml/min) se debe reducir la dosis en un 50%<sup>(47)</sup>.

### Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Los AVK: warfarina, acenocumarol, fenprocumona, fenindiona y flunidiona han sido los principales anticoagulantes recetados para ETV durante más de 50 años<sup>(49)</sup>. El tratamiento con heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux debe solaparse durante al menos cuatro días y hasta conseguir un índice internacional normalizado (INR) se encuentre entre 2,0-3,0. Las pruebas farmacogenéticas rápidas pueden incrementar la precisión de la dosificación de la warfarina<sup>(50)</sup>. Se sugiere que la

dosificación en base a los datos clínicos del paciente es posiblemente superior a los regímenes fijos, y se debe optimizar y mejorar la infraestructura del control de la anticoagulación para poder suministrar la información al paciente y adaptar individualmente los ajustes de dosis.

### Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs)

Las características de los ACODs están resumidas en la tabla 6. Los resultados de los ensayos clínicos pivotaes ACODs (RE-COVER<sup>(51)</sup>, RE-COVER II<sup>(52)</sup>, EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE<sup>(53,54)</sup>, AMPLIFY<sup>(55)</sup> y Hokusai-VTE<sup>(56)</sup> han demostrado similar eficacia a los AVK con un mayor perfil de seguridad<sup>(57)</sup>, motivo por el que se han posicionado como los fármacos de elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Los ACODs, en comparación con los AVK, tienen menos interacciones con otros fármacos.

Para el tratamiento anticoagulante de los pacientes con TEP, se sugieren diferentes escenarios clínicos (Tabla 6).

### Tratamiento de reperusión Fibrinólisis en pacientes con TEP

Frente al tratamiento con HNF, el tratamiento con fibrinólisis sistémica mejora la obstrucción pulmonar, la presión de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares<sup>(58)</sup>. El mayor beneficio se observa en las primeras 48 horas desde inicio de síntomas, pero se puede realizar hasta el día 6-14. Encontramos fibrinólisis fallida (considerada como inestabilidad clínica persistente o disfunción del ventrículo derecho sin cambios a las 36 horas) hasta en el 8% de los pacientes con TEP de alto riesgo<sup>(59)</sup>.

Las contraindicaciones para la fibrinólisis se muestran en la tabla 7. La mayoría de las contraindicaciones para la fibrinólisis sistémica deben considerarse como relativas en un paciente con TEP de alto riesgo en situación vital. La **escala BACS** ha sido derivada y validada para identificar a los pacientes con TEP aguda que presentan un riesgo aumentado de sangrado con la fibrinólisis<sup>(60)</sup>. Es preferible un régimen rápido (administrado en dos horas) frente a fármacos en infusiones prolongadas durante 12-24 horas<sup>(61,62)</sup>. La HNF debe administrarse durante la infusión continua de alteplasa, pero se debería suspender durante la infusión de la estreptoquinasa o urokinasa. Se ha investigado el papel de la reteplasa, tenecteplasa y desmoteplasa,

pero ninguno de estos agentes ha sido aprobado en pacientes con TEP.

En los pacientes que recibieron HBPM o fondaparinux en el momento en que se inicia la trombolisis, la infusión de HNF debe retrasarse hasta 12 horas después de la última inyección de HBPM (dos veces al día), o hasta 24 horas después de la última HBPM o inyección de fondaparinux (si se administra una vez al día). Dado el riesgo de sangrado asociado con la fibrinólisis sistémica y la posibilidad de que puede ser necesario interrumpir o revertir el efecto anticoagulante de la heparina inmediatamente, parece razonable continuar la anticoagulación con HNF durante varias horas después del final de la fibrinólisis sistémica antes de cambiar a HBPM o fondaparinux<sup>(62)</sup>.

En los pacientes sin compromiso hemodinámico (TEP de riesgo intermedio o TEP de bajo riesgo), la fibrinólisis sistémica ha sido un tema muy controvertido. El ensayo clínico PEITHO<sup>(63)</sup>, que incluyó pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto y cuyo objetivo principal de eficacia fue una variable compuesta por mortalidad por todas las causas o colapso/descompensación hemodinámica en los siete días después de la aleatorización, mostró una reducción de forma significativa con tenecteplasa (2,6% frente a 5,6% en el grupo placebo;  $p = 0,015$ ; OR 0,44; IC95%: 0,23 a 0,88), pero también mostró un 2% de ictus hemorrágico después del tratamiento trombolítico con tenecteplasa (frente al 0,2% en el grupo placebo) en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto. Los sangrados mayores no intracraneales también se incrementaron en el grupo de tenecteplasa, en comparación con placebo (6,3% frente a 1,5%;  $P < 0,001$ )<sup>(64)</sup>. Por este motivo, en los pacientes con TEP de riesgo intermedio se recomienda no realizar fibrinólisis sistémica en la mayoría de los pacientes.

En los últimos años se han publicado trabajos donde se han utilizado dosis reducidas de rtPA, aunque hasta que no se realice el ensayo clínico PEITHO 3 y tengamos los resultados no sabremos el perfil de pacientes que se pueden beneficiar de esta estrategia terapéutica. En los pacientes con trombos alojados en cavidades cardiacas derechas, los beneficios terapéuticos de la fibrinólisis sistémica siguen siendo controvertidos. Aunque algunas series muestran buenos resultados, en otros trabajos se documenta una mortalidad a corto plazo superior al 20%, a pesar de la fibrinólisis sistémica<sup>(62)</sup>.

**TABLA 6.** Manejo de TEP en situaciones clínicas específicas.

Situación clínica	Manejo sugerido
<b>Adaptación de las recomendaciones y sugerencias de ref. 45.</b>	
Manejo del TEP agudo en pacientes con sangrado activo	Colocar FVC inferior (preferiblemente temporal) evaluar la posibilidad de reiniciar el tratamiento anticoagulante tan pronto como cese el sangrado y el paciente esté estabilizado, y retirar el FVC en cuanto se instaure el tratamiento anticoagulante
TEP en el paciente anciano, frágil y en pacientes polimedicados	Preferencia de ACODs pero: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar ACODs en insuficiencia renal grave (CrCl &lt; 30)</li> <li>• Consultar posibles interacciones medicamentosas entre ACODs y fármacos que toma el paciente</li> </ul> Evaluar a intervalos regulares la tolerancia y adherencia al fármaco, así como la función renal y el riesgo de sangrado
<i>Nota: estos pacientes están infrarrepresentados en los ensayos clínicos, y tienen un mayor riesgo de sangrado.</i>	
Inicio de tratamiento anticoagulante en paciente con TEP y enfermedad renal crónica terminal	HNF <p><i>Nota: realmente no hay anticoagulación segura disponible, aunque en la práctica clínica se utiliza la HBPM con monitorización anti-xa.</i></p>
Duración del tratamiento anticoagulante en mujer joven con TEP secundario a anticonceptivos orales	Si la paciente estaba tomando contraceptivos con estrógenos y especialmente si el TEP ocurrió en los tres primeros meses del inicio de los anticonceptivos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender anticonceptivos hormonales tras discutir métodos alternativos de contracepción. Considerar suspender tratamiento anticoagulante a los tres meses</li> </ul> Si no es así: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el TEP como SIN factores de riesgo identificables (como un no provocado)</li> <li>• Considerar utilizar modelos de predicción validados para cuantificar el riesgo de ETV recurrente (p. ej., escala HERDOO2)</li> <li>• Avisar a la paciente sobre la necesidad de profilaxis con HBPM en caso de embarazo</li> </ul>
Anticoagulación durante el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento anticoagulante con HBPM durante el embarazo y hasta las seis semanas postparto</li> <li>• Contraindicado ACODs durante embarazo y lactancia.</li> <li>• Avisar a la paciente sobre la necesidad de profilaxis con HBPM en caso de futuros embarazos</li> </ul>
Anticoagulación en el paciente con TEP y cáncer, tras los primeros seis meses	Si el cáncer está activo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con HBPM, edoxaban o rivaroxaban</li> </ul> Si el cáncer está en remisión: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con anticoagulación oral (ACODs o AVK). Considerar suspender el tratamiento si el paciente presenta alto riesgo de sangrado</li> <li>• Reevaluar periódicamente el balance riesgo/beneficio de continuar el tratamiento anticoagulante</li> </ul>
<b>Adaptación de las recomendaciones y sugerencias de ref. 79</b>	
No necesidad de anticoagulación parenteral	Apixaban, rivaroxaban
Administración una vez al día	AVK, edoxaban, rivaroxaban
RGE o uso de IBP	AVK, apixaban, edoxaban, rivaroxaban
Mala adherencia al tratamiento	AVK
Posibilidad de administración fuera de las comidas	AVK, apixaban, edoxaban
Desnutrición, déficit de vitamina K	Apixaban, edoxaban, rivaroxaban
Administración disueltos en líquido	Apixaban, edoxaban, rivaroxaban

**TABLA 7. Contraindicaciones para la trombolisis (fibrinolisis).****Contraindicaciones absolutas**

- Antecedente de ictus hemorrágico o ictus de etiología desconocida
- Ictus isquémico en los seis meses previos
- Lesión o tumor del sistema nervioso central
- Traumatismo mayor/cirugía/lesión en la cabeza en las tres semanas previas
- Sangrado gastrointestinal en el mes previo
- Sangrado de origen desconocido

**Contraindicaciones relativas**

- Accidente isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos
- Tratamiento anticoagulante oral
- Embarazo o parto hace menos de una semana
- Lugar de punción no compresible
- Resucitación traumática
- Hipertensión refractaria (tensión arterial sistólica > 180 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Úlcera péptica activa
- Endocarditis infecciosa

Adaptado de Konstantinides SV, et al. *The 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. *Eur Heart J*. 2019; 40(42): 3453-5 y Jara-Palomares L, et al. *Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score*. *Eur Respir J*. 2020; 56(6): 2002336. La escala BACS ha sido derivada y validada para identificar a los pacientes con TEP aguda que presentan un riesgo aumentado de sangrado con la fibrinolisis. Variables: sangrado mayor reciente (en el mes previo) (bleeding): 3 puntos; edad > 75 años (age): 1 punto; cáncer activo: 1 punto; síncope: 1 punto. Riesgo bajo: 0 puntos; riesgo intermedio: 1-3 puntos; riesgo alto: > 3 puntos.

**Embolectomía quirúrgica**

Los equipos multidisciplinares que se implican de forma activa y precoz en la cirugía cardiaca han reintroducido el concepto de embolectomía quirúrgica para el TEP de alto riesgo, y también para pacientes seleccionados con TEP de riesgo intermedio-alto, sobre todo si la fibrinolisis sistémica está contraindicada o ha fallado. La embolectomía quirúrgica también se ha realizado con éxito en pacientes con trombos en el corazón derecho acabalgados en tabique interauricular de un foramen oval permeable<sup>(65)</sup>. La experiencia reciente sustenta la combinación de ECMO con embolectomía quirúrgica.

La fibrinolisis sistémica perioperatoria aumenta el riesgo de sangrado, pero no es una contraindicación absoluta para embolectomía quirúrgica<sup>(66)</sup>.

**Tratamiento percutáneo dirigido por catéter**

El objetivo del tratamiento intervencionista es la eliminación de los trombos que obstruyen las arterias pulmonares principales para facilitar la recuperación del VD y mejorar los síntomas y la supervivencia<sup>(67)</sup>. Hay diferentes tipos de catéter que se utilizan para la fragmentación mecánica, aspiración del trombo, o más frecuentemente para realizar un abordaje fármaco-mecánico combinando fragmentación mecánica

o ultrasonido del trombo junto a dosis reducidas de fibrinolisis *in situ*.

Una revisión sobre este tipo de tratamiento intervencionista incluyó 35 estudios no aleatorizados que implican a 594 pacientes<sup>(68)</sup>. El éxito clínico, definido como la estabilización de los parámetros hemodinámicos, la resolución de la hipoxia, y la supervivencia hasta el alta, fue del 87%. La contribución *per se* de la intervención mecánica del catéter para el éxito clínico es incierto, porque el 67% de los pacientes también recibieron fibrinolisis local adyuvante. El sesgo de publicación, probablemente implica infra-publicación de complicaciones mayores (afectando de forma documentada al 2% de las intervenciones), que pueden incluir la muerte por empeoramiento de la insuficiencia de VD, la embolización distal, la perforación de la arteria pulmonar con hemorragia pulmonar, complicaciones hemorrágicas sistémicas, taponamiento pericárdico, bloqueo cardiaco o bradicardia, hemólisis, nefropatía inducida por contraste, y complicaciones relacionadas con la punción. El grado de recuperación temprana del VD después de la fibrinolisis a dosis baja realizada a través del catéter parece comparable con los efectos de la fibrinolisis sistémica estándar<sup>(69)</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado de 59 pacientes con riesgo intermedio, en comparación con el tratamiento con heparina sola, la fibrinolisis a través de un catéter y rea-

lizada mediante ultrasonidos redujo significativamente la relación VD/VI a las 24 horas de seguimiento sin un aumento en las complicaciones hemorrágicas<sup>(70)</sup>.

### **Equipos multidisciplinares para el manejo del TEP (PERT: Pulmonary Embolism Response Team; Código TEP)**

El concepto del código TEP (PERT) se utilizó en EE. UU. Como equipos de respuesta rápida en pacientes con TEP grave, y posteriormente se ha extendido por todo el mundo. El equipo multidisciplinar ayuda en la toma de decisiones de pacientes graves y complejos analizando caso a caso<sup>(30)</sup>.

### **Filtro de vena cava (FVC) inferior**

El objetivo del FVC es prevenir de forma mecánica que los trombos alcancen la circulación pulmonar. La mayoría de los dispositivos se insertan de forma percutánea y se pueden retirar tras varias semanas o meses. Los FVC inferior se colocan generalmente en la porción infrarrenal de la vena cava inferior. Si un trombo se identifica en las venas renales se puede indicar la colocación suprarrenal. Los FVC están indicados en pacientes con TEP que tienen contraindicaciones absolutas a tratamiento anticoagulante, y en pacientes con TEP recurrente confirmada objetivamente a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado.

Solo dos ensayos clínicos aleatorizados han comparado la anticoagulación ± colocación de FVC en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) ± TEP. Una revisión sistemática y meta-análisis encontró que el FVC se asociaba con un descenso del 50% de la incidencia de TEP, con un incremento del 70% del riesgo de TVP, sin afectar a la mortalidad por todas las causas o la mortalidad relacionada con TEP<sup>(29)</sup>.

Las complicaciones asociadas con filtros permanentes de la vena cava inferior son comunes, aunque raramente son mortales. En general, las complicaciones tempranas —que incluyen trombosis en la zona de inserción— ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes, con una tasa de complicación tardía de al menos el 10%; esto incluye la migración del filtro, la inclinación o la deformación, la penetración en la pared de la vena cava por las extremidades de filtro, fracturación del filtro y la embolización de fragmentos, y trombosis del dispositivo<sup>(62)</sup>. La colocación de un filtro en la vena cava superior conlleva el riesgo de taponamiento pericárdico. Las complicaciones tardías

son más frecuentes e incluyen TVP recurrente en aproximadamente el 20% de los pacientes y el síndrome post-trombótico en hasta un 40%. La oclusión de la vena cava inferior afecta a aproximadamente el 22% de los pacientes a los cinco años y 33% a los 9 años, independientemente del tipo y duración de la anticoagulación<sup>(30)</sup>.

### **Estrategias de tratamiento**

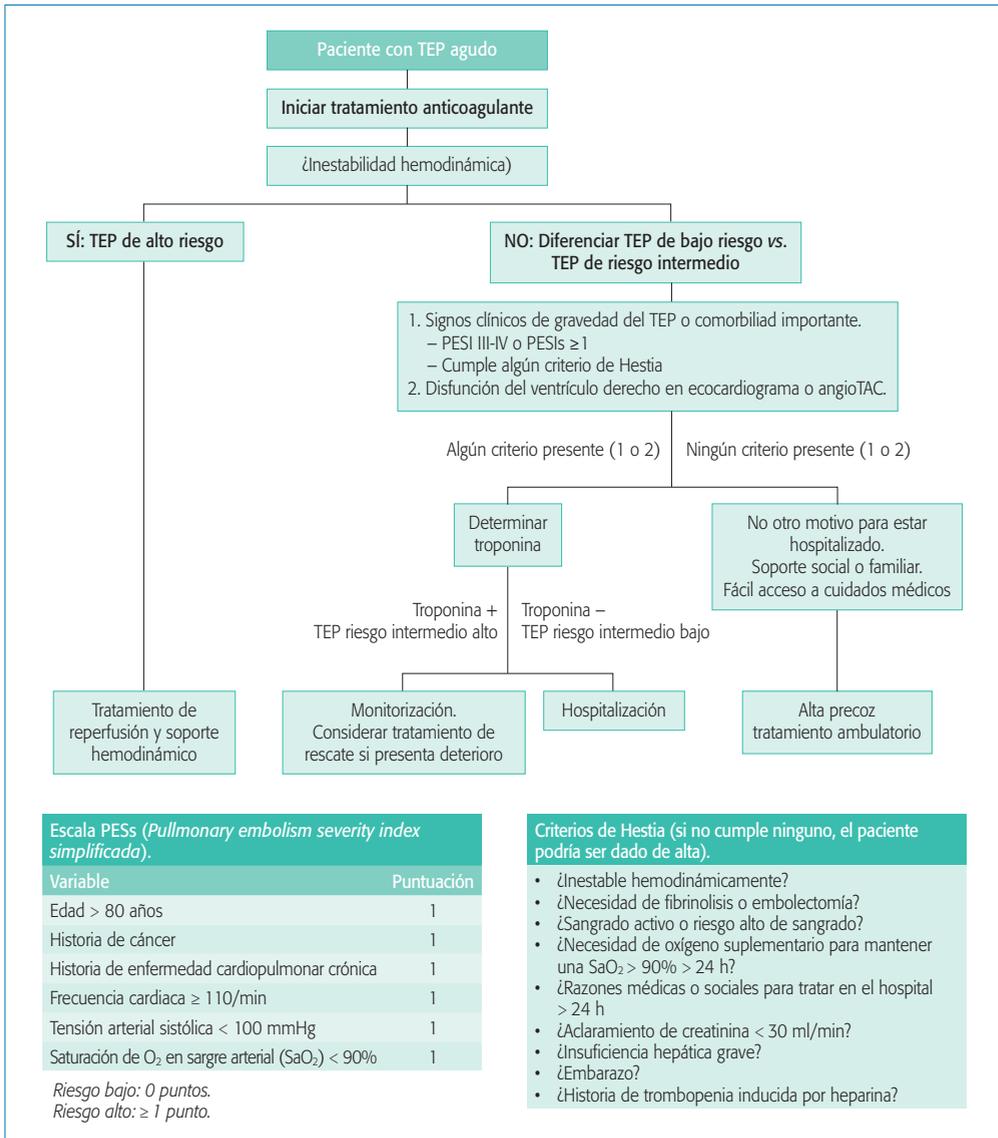
Un algoritmo de estratificación de riesgo y manejo del TEP agudo se muestra en la figura 3.

### **TEP de alto riesgo (TEP con shock o hipotensión)**

Los pacientes con TEP de alto riesgo presentan shock o hipotensión y tienen una mortalidad intrahospitalaria elevada, sobre todo durante las primeras horas después del ingreso. El tratamiento de reperfusión primaria (fibrinólisis sistémica) es el tratamiento de elección para estos pacientes. En pacientes con contraindicaciones para la fibrinólisis sistémica, y en aquellos en los que la fibrinólisis sistémica no ha logrado mejorar la situación hemodinámica se puede plantear la embolectomía quirúrgica (si la experiencia y los recursos quirúrgicos están disponibles). Como alternativa a la cirugía, se debe considerar el tratamiento percutáneo dirigido por catéter ± fibrinólisis local, si hay experiencia con este método y los recursos adecuados están disponibles. En estos casos, las decisiones de tratamiento deben ser realizadas por un equipo multidisciplinario, y en este sentido se están desarrollando cada vez más el denominado Código TEP<sup>(45)</sup>.

### **TEP de riesgo intermedio**

Los pacientes sin shock o hipotensión (TEP de alto riesgo) que presenten algún signo clínico de gravedad del TEP o con alguna comorbilidad grave, serán catalogados como TEP de riesgo intermedio (Fig. 3). Dicha estratificación, se realizará mediante la escala PESI, sPESI o con los criterios de Hestia. En los pacientes con TEP de riesgo intermedio alto (signos de disfunción de ventrículo derecho en ecocardiograma o angio-TC + troponina elevada) se debe hacer monitorización estrecha y, en el caso de presentar deterioro clínico, se debería plantear fibrinólisis sistémica. La mayoría de los pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto no se benefician de tratamiento fibrinólisis<sup>(45)</sup>.



**Figura 3.** Estratificación de riesgo y manejo del TEP. Konstantinides SV, et al. (Tomado de *The 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2019; 40(42): 3453-5.*)

Para la mayoría de los casos de TEP aguda sin compromiso hemodinámico, el tratamiento de elección es la HBPM o fondaparinux, administrado por vía subcutánea en dosis ajustadas al peso sin vigilancia, a menos que haya una insuficiencia renal grave. En la fase aguda (primeros días) también se podría utilizar apixaban o rivaroxaban. Para poder utilizar edoxaban o dabigatran los pacientes deben haber realizado tratamiento parental como mínimo durante los primeros cinco días.

### TEP de bajo riesgo. Alta precoz o tratamiento domiciliario

Cada vez se plantea más el alta precoz o manejo ambulatorio de los pacientes con TEP agudo, y por eso es crucial es seleccionar aquellos pacientes con bajo riesgo de presentar complicaciones. Los pacientes sin shock o hipotensión (TEP de alto riesgo) que no presenten ningún signo clínico de gravedad del TEP y no tengan ninguna comorbilidad grave, serán catalogados

como TEP de bajo riesgo (Fig. 3)<sup>(45)</sup>. En los pacientes con TEP de bajo riesgo se debe considerar el alta precoz o el manejo ambulatorio, siempre y cuando aseguremos un buen cumplimiento del tratamiento y un seguimiento precoz en consultas.

### Tratamiento anticoagulante a largo plazo

El objetivo del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV es prevenir la recurrencia. Los fármacos más utilizados son los ACODs y los AVK. En el paciente con cáncer el tratamiento de elección es la HBPM, aunque edoxaban, apixaban y rivaroxaban han adquirido más evidencia para su uso en esta población después de la realización de los ensayos clínicos CARAVAGGIO, ADAM VTE, SELECT-d y Hokusai Cancer<sup>(45,62)</sup>.

Los ensayos clínicos han evaluado diferentes duraciones del tratamiento anticoagulante para ETV. Las principales conclusiones de estos estudios fueron: 1) los pacientes con ETV deben recibir por lo menos tres meses de tratamiento anticoagulante; 2) después de la retirada del tratamiento anticoagulante tras seis o 12 meses de tratamiento, el riesgo de recurrencia es similar a cuando el paciente solorealiza tratamiento durante tres meses y 3) el tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ETV recurrente en un 90%, pero este beneficio se ve parcialmente compensado riesgo de sangrado.

### Valoración del riesgo de ETV recurrente

A la hora de plantear la suspensión del tratamiento anticoagulante debemos valorar si hubo un factor de riesgo o no, y si este factor de riesgo fue transitorio o permanente. Un estudio que siguió a los pacientes con un primer episodio de TEP aguda encontró que la tasa de recurrencia después de la interrupción del tratamiento fue de aproximadamente 2,5% por año después de TEP asociada con factores de riesgo reversibles en comparación con el 4,5% por año después de TEP no provocado<sup>(31)</sup>.

Se considera ETV como "provocado" en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como la cirugía, traumatismo, inmovilización, embarazo, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal) en el momento del diagnóstico, y "no provocado" si no se identifica un precipitante claro. Para los pacientes con TEP provocada, es preferible el tratamiento anticoagulante durante tres meses. En general, no se recomienda el tratamiento durante más de tres meses, a condición de que el factor de riesgo transitorio ya no exista<sup>(74)</sup>.

La evaluación del riesgo de recurrencia en pacientes con ETV no provocada es más compleja. Los siguientes factores de riesgo pueden ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo relativo de recurrencia a largo plazo (1,5-2,0): (1) uno o más episodios previos de ETV, (2) el síndrome antifosfolípido, (3) la trombofilia hereditaria y (4) la trombosis residual en las venas proximales. Por otro lado, un dímero-D negativo un mes después de la retirada del tratamiento anticoagulante indica una baja tasa de recurrencia de la ETV (RR = 0,4)<sup>(75)</sup>.

Entre los portadores de trombofilia, los pacientes con anticoagulante lúpico, los que tienen un déficit confirmado de proteína C o proteína S, y los pacientes con factor de homocigotos V Leiden o el gen homocigoto G20210A de la protrombina (PTG20210A), deben ser candidatos para tratamiento anticoagulante indefinido después de un primer episodio de ETV no provocada. No hay evidencia de beneficio clínico del tratamiento anticoagulante prolongado para los portadores del factor V Leiden heterocigoto o PTG20210A heterocigoto.

La aspirina (tras tratamiento anticoagulante estándar) se asoció con una reducción del 30-35% en el riesgo de recurrencia después de la TVP y/o TEP no provocado<sup>(76,77)</sup>. Esto corresponde a menos de la mitad de la reducción del riesgo alcanzado por los anticoagulantes orales. Por otra parte, las tasas de hemorragia asociados con la aspirina fueron bajas. Por este motivo, en los pacientes con ETV no provocada en los que se plantee la suspensión del tratamiento anticoagulante, se debe plantear el tratamiento indefinido con aspirina.

El cáncer activo es un importante factor de riesgo para la recurrencia de ETV. La tasa de recurrencia es aproximadamente un 20% durante los primeros 12 meses después del evento trombótico<sup>(78)</sup>. Por lo tanto, los pacientes con cáncer son candidatos para el tratamiento anticoagulante indefinido después de un episodio inicial de ETV, y siempre que el cáncer esté activo.

### Valoración del riesgo de sangrado

Hay numerosas escalas para analizar el riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV, pero la mayoría pierden su validez conforme nos alejamos del evento trombótico o no tienen una validación externa<sup>(45)</sup>. Dentro de los factores que se han identificado como factores de riesgo de hemorragia tenemos: 1) edad avanzada (particularmente > 75 años), 2) sangrado gastrointestinal previo (sobre todo si no se asocia con una causa reversible o

tratable), 3) ictus previo, ya sea hemorrágico o isquémico, 4) la enfermedad renal o hepática crónica, 5) el tratamiento antiplaquetario concomitante (que hay que evitar, si es posible), 6) otra enfermedad aguda o crónica grave, 7) pobre control de la anticoagulación y 8) la vigilancia subóptima de la terapia anticoagulante. Basado en el equilibrio entre el riesgo de recurrencia de ETV y la de sangrado, los pacientes con TEP no provocado deben recibir tratamiento anticoagulante durante al menos tres meses, y después de este periodo, se debe considerar tratamiento anticoagulante indefinido para los pacientes con un primer evento de TVP proximal o TEP no provocada y un bajo riesgo de sangrado, siempre que ello sea compatible con la preferencia del paciente. Cabe destacar que el término "anticoagulación indefinida" no es sinónimo de "tratamiento de por vida"; simplemente indica que la duración del tratamiento no se puede definir a los tres meses de seguimiento después del evento agudo.

En estos pacientes, la opción de retirar el tratamiento anticoagulante debe ser re-evaluado periódicamente. Consideraremos el tratamiento "de por vida" en la mayoría de los pacientes con una segunda ETV no provocada.

### **Estrategias de seguimiento en el paciente con TEP**

No forma parte del objetivo de este capítulo el seguimiento del paciente con TEP, la sospecha de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o enfermedad tromboembólica crónica, la búsqueda de cáncer oculto, realización de deporte, viajes, tratamiento hormonal. Adjuntamos un par de referencias que podrían ser de interés<sup>(45,79,80)</sup>.

La tabla 8 resume las recomendaciones y sugerencias de la guía europea de cardiología/neumología (ERS/ESC) de 2019 y el consenso para el manejo de la tromboembolia de pulmón del 2021<sup>(45,79)</sup>.

**TABLA 8.** Resumen las recomendaciones y sugerencias de la guía europea de cardiología/neumología (ERS/ESC) de 2019 y el consenso para el manejo de la tromboembolia de pulmón del 2021.

#### Adaptación de las recomendaciones y sugerencias de referencia 45

Se recomienda tratamiento anticoagulante durante > 3 meses en todos los pacientes con TEP

En los pacientes con TEP/ETV secundario a factor de riesgo mayor transitorio/reversible, se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante tras tres meses de tratamiento anticoagulante

Se recomienda tratamiento anticoagulante oral indefinido en pacientes con ETV recurrente no relacionado con un factor de riesgo mayor transitorio o reversible

Se recomienda tratamiento con AVK de forma indefinida en pacientes con síndrome antifosfolípido

Se debería considerar tratamiento anticoagulante oral indefinido en pacientes con un primer episodio de TEP sin factor de riesgo identificable (no provocado)

Se debería considerar tratamiento anticoagulante oral indefinido en pacientes con un primer episodio de TEP asociado con un factor de riesgo persistente (que no sea síndrome antifosfolípido)

Se debería considerar tratamiento anticoagulante oral indefinido en pacientes con un primer episodio de TEP asociado con un factor de riesgo menor transitorio o reversible

Si se decide anticoagulación oral extendida en pacientes SIN cáncer, se debería considerar una dosis reducida de apixaban (2,5 mg/12 horas) o rivaroxaban (10 mg/12 horas) tras seis meses de tratamiento anticoagulante a dosis plenas

En pacientes que rechacen o que no toleren ningún tratamiento anticoagulante, se debería considerar el tratamiento con aspirina o sulodexida como profilaxis extendida

En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante extendido se recomienda valorar en intervalos regulares su tolerancia, adherencia, función hepática y renal, así como valorar el riesgo de sangrado

En pacientes con TEP y cáncer, se debería considerar tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea, durante al menos seis meses

Se podría considerar tratamiento con edoxaban o rixaroxaban como una alternativa a la HBPM en pacientes sin tumores gastrointestinales

**TABLA 8 (Cont.).** Resumen las recomendaciones y sugerencias de la guía europea de cardiología/neumología (ERS/ESC) de 2019 y el consenso para el manejo de la tromboembolia de pulmón del 2021.

En pacientes con TEP y cáncer, se debería considerar tratamiento anticoagulante extendido (más allá de los seis meses) durante un periodo indefinido o hasta que el cáncer se haya curado

El manejo del paciente con TEP incidental, en pacientes con cáncer y TEP, se debe realizar de la misma forma que el TEP sintomático, si tiene afectación segmentaria o más proximal, afectación múltiple subsegmentaria, o afectación única subsegmentaria asociada a TVP

En la mayoría de las mujeres embarazadas sin inestabilidad hemodinámica se recomienda HBPM a dosis terapéuticas, ajustadas por peso

Se debería considerar trombolisis o embolectomía quirúrgica en mujeres embarazadas con TEP de alto riesgo

La inserción de aguja epidural o espinal no se recomienda, a menos que hayan pasado > 24 horas desde la última dosis de HBPM a dosis terapéuticas

No se recomienda la administración de HBPM dentro de las primeras cuatro horas tras la retirada de un catéter epidural

No se recomienda el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa durante el embarazo o la lactancia

#### Adaptación de las recomendaciones y sugerencias de referencia 79

Se sugiere el tratamiento ambulatorio (p. ej., en las primeras 24 horas después del diagnóstico) de los pacientes de riesgo bajo con TEP aguda sintomática

Se sugiere utilizar de forma indistinta la escala Pulmonary embolism severity index (PESI) simplificada o los criterios de Hestia para identificar a los pacientes de riesgo bajo subsidiarios de tratamiento ambulatorio

Se recomienda utilizar ACODs en lugar de antagonistas de la vitamina K para el tratamiento anticoagulante de la mayoría de los pacientes con TEP aguda sintomática

Se recomienda no utilizar ACODs para el tratamiento anticoagulante de los pacientes: 1) con diagnóstico conocido de síndrome antifosfolípido triple positivo, 2) embarazadas y lactantes, o 3) con insuficiencia renal grave

Se recomienda utilizar HBPM, apixaban, edoxaban o rivaroxaban en lugar de antagonistas de la vitamina K para el tratamiento anticoagulante de los pacientes con TEP secundaria a cáncer

Se sugiere utilizar tratamiento anticoagulante para la mayoría de los pacientes con TEP subsegmentaria

Se recomienda no colocar un filtro de vena cava recuperable en la mayoría de los pacientes con TEP aguda sintomática

Se recomienda colocar un filtro de vena cava recuperable en pacientes con TEP aguda sintomática y contraindicación absoluta para la anticoagulación

Se recomienda utilizar fibrinólisis sistémica a dosis completas para la mayoría de los pacientes con TEP aguda sintomática e indicación de tratamiento de reperusión

Se sugiere utilizar tratamiento percutáneo dirigido por catéter (trombectomía percutánea, fibrinólisis local o ambas) o fibrinólisis sistémica a dosis reducidas para los pacientes con TEP aguda sintomática, indicación de tratamiento de reperusión y contraindicaciones relativas para el uso de la fibrinólisis sistémica a dosis completas

Se sugiere utilizar embolectomía quirúrgica o tratamiento percutáneo dirigido por catéter (trombectomía percutánea) para los pacientes con TEP aguda sintomática, indicación de tratamiento de reperusión y contraindicación absoluta para el uso de la fibrinólisis sistémica a dosis completas

Se recomienda suspender la anticoagulación a los tres meses de un primer episodio de TEP provocada por un factor de riesgo mayor, transitorio y resuelto.

Se recomienda el tratamiento anticoagulante indefinido para los pacientes con un factor de riesgo mayor persistente (ej., cáncer activo, síndrome antifosfolípido, historia de dos o más episodios trombóticos idiopáticos).

Se recomienda el tratamiento anticoagulante indefinido para los hombres con TEP idiopática.

Se sugiere utilizar herramientas adicionales (p. ej., características clínicas, dímero-D, escalas predictoras, estudios de trombofilia) para decidir la duración del tratamiento anticoagulante en: i) mujeres con TEP idiopática, ii) pacientes con antecedentes de TEP secundaria a un factor de riesgo menor, transitorio y resuelto, iii) pacientes que desean suspender la anticoagulación (con independencia de su riesgo de recurrencia) y iv) pacientes con una relación incierta riesgo/beneficio para el uso de tratamiento anticoagulante indefinido (p. ej., hombres con TEP idiopática y riesgo alto de sangrado)

Se recomienda no realizar estudios de trombofilia para decidir la duración de la anticoagulación a la mayoría de los pacientes con TEP

Se recomienda no realizar cribado extendido (i.e., más allá de la historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio básicas y radiografía de tórax) de cáncer oculto en pacientes con TEP provocada

Se sugiere no realizar cribado extendido de cáncer oculto en pacientes con TEP idiopática (sin factor de riesgo identificable)

## BIBLIOGRAFÍA

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1): 1-4.
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides S V, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020; 41(4): 522-9.
- De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014; 44(4): 942-50.
- Dentali F, Ageno W, Pomeroy F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016; 115(2): 399-405.
- Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(2): 162-70.
- Agarwal S, Clark III D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 2015; 116(8): 1270-6.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007; 98(10): 756-64.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Int Med*. 2011; 171(9): 831-7.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Int Med*. 2001; 135(2): 98-107.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): e351S-418.
- Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: A multicenter US study. *Ann Emerg Med*. 2002; 39(2): 144-52.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Int Med*. 2002; 162(7): 747-56.
- Grebe MT. Compression sonography for the exclusion of deep vein thrombosis: can I trust my eyes? *Thromb Haemost*. 2003; 89(02): 206-7.
- Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(3): 1043-66.
- Van Belle A, Büller HR, Huisman M V, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. 2006; 295(2): 172-9.
- Penaloza A, Soulié C, Moumneh T, Delmeze Q, Ghuyssen A, El Kouri D, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol*. 2017; 4(12): e615-21.
- Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal P-A, Féral-Pierssens A-L, et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *Jama*. 2018; 319(6): 559-66.
- Kruij MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: A prospective management study. *Arch Int Med*. 2002; 162(14): 1631-5.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2007; 5(2): 296-304.
- Lucassen W, Geersing G-J, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: A meta-analysis. *Ann Int Med*. 2011; 155(7): 448-60.
- Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bounameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(1): 39-44.
- Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000; 109(5): 357-61.
- Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. 2010; 340: c1475.
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. 2014; 311(11): 1117-24.
- Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): A prospective, multicentre, cohort study. *Lancet (London, England)*. 2017; 390(10091): 289-97.
- Eddy M, Robert Ebadi H, Richardson L, Bellesini M, Verschuren F, Moumneh T, et al. External validation

- of the YEARS diagnostic algorithm for suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemos*. 2020; 18(12): 3289-95.
27. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: A diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: b2990.
  28. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Int Med*. 2009; 150(4): 229-35.
  29. Geersing G-J, Erkens PMG, Lucassen WAM, Büller HR, Ten Cate H, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e6564.
  30. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med*. 2001; 27(9): 1481-6.
  31. Pomeroy F, Brignone C, Serraino C, Panzone S, Bracco C, Migliore E, et al. Venous lower-limb evaluation in patients with acute pulmonary embolism. *South Med J*. 2011; 104(6): 405-11.
  32. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: A randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2008; 371(9621): 1343-52.
  33. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Thromb Haemos*. 2010; 8(8): 1716-22.
  34. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, 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*. 2020; 41(4): 543-603.
  35. Pollack C V, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6): 700-6.
  36. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Pemeger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemos*. 2010; 8(5): 957-70.
  37. Geersing GJ, Zuihthoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g1340.
  38. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Int Med*. 2002; 136(9): 691-700.
  39. Ageno W, Squizzato A, Wells PS, Büller HR, Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemos*. 2013; 11(8): 1597-602.
  40. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: A multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Int Med*. 2010; 152(7): 434-43, W142-3.
  41. Stein PD, Freeman LM, Sostman HD, Goodman LR, Woodward PK, Naidich DP, et al. SPECT in acute pulmonary embolism. *J Nuclear Med*. 2009; 50(12): 1999-2007.
  42. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology [Internet]*. 1984 [cited: 21 de febrero 2022]; 60(2): 132-5.
  43. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Critical Care Med*. [Internet]. 1999 [cited: 21 de febrero 2022]; 27(3): 540-4.
  44. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992 [cited: 21 de febrero 2022]; 145(1): 130-6.
  45. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2019 [cited: 21 de febrero 2022]; 40(42): 3453-5.
  46. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009 [cited: 21 de febrero 2022]; 122(10): 919-30.
  47. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombolysis. 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 [cited: 21 febrero 2022]; 141(2 Suppl): e245-43.
  48. Büller HR, Davidson BL, Decusus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 [cited: 21 febrero 2022]; 349(18): 1695-702.
  49. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis-task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemos*. 2013 [cited: 21 febrero 2022]; 110(6): 1087-107.
  50. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, Okane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*. 2010 [cited: 21 febrero 2022]; 55(25): 2804-12.

51. 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 [cited: 21 febrero 2022]; 361(24): 2342-52.
52. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129(7): 764-72.
53. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 [cited: 21 febrero 2022]; 363(26): 2499-510.
54. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 [cited: 21 febrero 2022]; 366(14): 1287-97.
55. 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 [cited: 21 febrero 2022]; 369(9): 25-6.
56. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Diddeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 [cited: 21 febrero 2022]; 369(15): 1406-15.
57. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Kloek FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemos.* 2014 [cited: 22 febrero 2022]; 12(3): 320-8.
58. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993 [cited: 21 febrero 2022]; 341(8844): 507-11.
59. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998 [cited: 21 febrero 2022]; 82(8): 966-70.
60. Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Rali P, Yamashita Y, et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score. *Eur Respir J.* 2020 [cited: 23 febrero 2022]; 56(6): 2002336.
61. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998 [cited: 21 febrero 2022]; 31(5): 1057-63.
62. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 [cited: 21 febrero 2022]; 35(43): 3033-80.
63. 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 [cited: 21 febrero 2022]; 370(15): 1402-11.
64. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Thromb Haemos.* 2014; 12(4): 459-68.
65. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest.* 2010 [cited: 21 febrero 2022]; 137(1): 164-70.
66. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevearai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy—should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 [cited: 21 febrero 2022]; 43(1): 90-4.
67. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011 [cited: 21 febrero 2022]; 124(19): 2139-44.
68. 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 meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 [cited: 21 febrero 2022]; 20(11): 1431-40.
69. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2014 [cited: 21 febrero 2022]; 35(12): 758-64.
70. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014 [cited: 21 febrero 2022]; 129(4): 479-86
71. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation.* 2016 [cited: 21 febrero 2022]; 133(1): 98-103.
72. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017 [cited: 22 febrero 2022]; 70(13): 1587-97.
73. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci.* 2005 [cited: 21 febrero 2022]; 330(2): 82-7.
74. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliàni MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003 [cited: 21 febrero 2022]; 139(1).
75. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006 [cited: 21 febrero 2022]; 355(17): 1780-9.

76. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 [cited: 21 febrero 2022]; 366(21): 1959-67.
77. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 [cited: 21 febrero 2022]; 367(21): 1979-87.
78. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JGP, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000 [cited: 21 febrero 2022]; 18(17): 3078-83.
79. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escibano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary consensus for the management of pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2021; S0300-2896 (21)00056-9.
80. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: A position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022 [cited: 22 febrero 2022]; 43(3): 183-9.