

## Editorial

## Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda



## Comments on the 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism

Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda, revisores expertos para la guía de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda y Comité de Guías de la SEC<sup>♦,\*</sup>

Historia del artículo:

On-line el 24 de noviembre de 2014

## INTRODUCCIÓN

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) están avaladas por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y se traducen al español para su publicación en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. En línea con la política iniciada en 2011, cada nueva guía va acompañada de un artículo que aporta comentarios siguiendo los objetivos y la metodología recomendados en el artículo del Comité de Guías de la SEC<sup>1</sup>.

En este artículo se discuten los aspectos más importantes y novedosos de la nueva guía de la ESC 2014 sobre la embolia pulmonar aguda (EP)<sup>2</sup>. Con este objetivo, el Comité de Guías formó un grupo de trabajo compuesto por miembros propuestos de las secciones de Cardiología Clínica, Imagen Cardíaca, Cardiopatía Isquémica, Hemodinámica e Intervencionismo y la Sociedad de Cirugía Torácica-Cardiovascular.

Han pasado seis años desde la publicación de la anterior guía de la ESC sobre EP, durante los que se han publicado importantes estudios que han dado lugar a tres cambios fundamentales en la guía actual: a) la importancia de realizar una estratificación de riesgo precoz que guíe el tratamiento inicial de estos pacientes, definiendo con mayor precisión a los pacientes con riesgo intermedio; b) se ha dejado de recomendar sistemáticamente el uso de trombolisis como primer escalón terapéutico para estos pacientes de riesgo intermedio, y c) las recomendaciones sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la fase aguda y también crónica de la EP.

Esta guía, como todas las guías de práctica clínica, está constituida por un conjunto de recomendaciones diseñadas para ayudarnos a seleccionar la opción más adecuada en el abordaje de situaciones clínicas específicas. Sin embargo, de un total de 71 recomendaciones, solo 10 (14%) se apoyan en varios ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis (nivel de evidencia A), 34 (48%) derivan de un ensayo clínico aleatorizado aislado o estudios no aleatorizados con un número significativo de pacientes (nivel de evidencia B) y 27 (38%) derivan del

consenso de expertos (nivel de evidencia C), lo que confirma la necesidad de implementar la investigación clínica en esta patología.

En la tabla 1 se resumen los aspectos más relevantes y novedosos de la guía y en la tabla 2, los aspectos discutibles no concretados.

## DIAGNÓSTICO

## Aspectos relevantes y novedosos

Uno de los aspectos más relevantes de la nueva guía es la adaptación de los protocolos diagnósticos y terapéuticos a la situación hemodinámica del paciente. Para los pacientes inestables hemodinámicamente con sospecha de EP, se recomienda la realización de una angiotomografía computarizada (ATC) multicorte (siempre que esté disponible inmediatamente) o una ecocardiografía transtorácica a pie de cama (si el paciente está inestable para ser trasladado a la sala de radiología o la sala está ocupada) (recomendación I C). Para los pacientes estables, la nueva guía ofrece diferentes estrategias diagnósticas para la confirmación o exclusión de la EP que permiten que cada hospital se acomode a las recomendaciones en función de su disponibilidad de pruebas diagnósticas.

La evaluación estandarizada mediante el juicio clínico y las reglas de predicción de la probabilidad clínica es una de las novedades más relevantes de la guía y nos permite identificar a los pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, que deben recibir tratamiento anticoagulante a la espera de la realización de las pruebas diagnósticas y seleccionar a los pacientes sin probabilidad clínica alta, en los que un dímero D negativo excluye el diagnóstico de EP. La guía incluye escalas simplificadas, en las que a cada variable se asigna la misma puntuación.

Otro de los aspectos más novedosos de la guía es la incorporación de los estudios que han evaluado la eficacia diagnóstica del dímero D con un punto de corte ajustado a la edad ( $\text{edad} \times 10$  en mayores de 50 años)<sup>3</sup>. Esta estrategia reduce la petición de pruebas de imagen y es igual de segura que la que usa un punto de corte fijo de dímero D ( $> 500$  ng/dl).

Se ha propuesto la combinación de la ATC multicorte con el estudio venoso de abdomen, pelvis y extremidades inferiores (flebo-TC). Esta estrategia incrementa la sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) de un 83 a un 90%, sin cambios en la especificidad. Sin embargo, la nueva guía no recomienda su realización sistemática por varios motivos: la dosis de radiación añadida; la incidencia baja de trombos en vena cava inferior

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.12.002>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:64.e1-e45.

<sup>♦</sup>En el anexo se relacionan los nombres de todos los autores.

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Pº de San Vicente 58-182, 37007 Salamanca, España.

Correo electrónico: pedrolsanchez@secardiologia.es (P.L. Sánchez Fernández).

**Tabla 1**

Aspectos más relevantes y novedosos

<b>Diagnóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes inestables hemodinámicamente: realizar angiotomografía computarizada multicorte o ecocardiografía transtorácica, si situación grave para el traslado, para el diagnóstico de EP (I C)</li> <li>• Pacientes estables hemodinámicamente: estimar inicialmente la probabilidad clínica de EP en la valoración diagnóstica (I A)</li> <li>• En pacientes con probabilidad clínica no alta, la determinación del dímero D está indicada como siguiente escalón diagnóstico para evitar pruebas de imagen innecesarias (I A)</li> <li>• En pacientes con probabilidad clínica baja, un dímero D normal excluye el diagnóstico de EP (I A)</li> <li>• Se incorpora el punto de corte del dímero D ajustado por edad (edad × 10 en mayores de 50 años)</li> <li>• La resonancia magnética cardíaca no se recomienda para el diagnóstico de sospecha de la EP (III A)</li> </ul>
<b>Pronóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La disfunción ventricular derecha es el principal determinante de complicaciones en la EP</li> <li>• Se recomienda utilizar las escalas PESI o sPESI para la estratificación clínica pronóstica de pacientes con EP de riesgo no alto (IIa B) con el objetivo de diferenciar mejor a los pacientes con bajo riesgo a los que se puede dar de alta precozmente o con riesgo intermedio</li> <li>• Se incorporan los péptidos natriuréticos y las troponinas como marcadores pronósticos que permitirán diferenciar mejor a los pacientes con disfunción ventricular derecha y categorizarlos en subgrupos de riesgo intermedio-alto o intermedio-bajo</li> </ul>
<b>Tratamiento inicial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para pacientes en <i>shock</i> o hipotensos, se sigue recomendando la reperfusión primaria, dando preferencia a la trombolisis (I C)</li> <li>• Para pacientes de bajo riesgo, se puede considerar el alta precoz y el tratamiento anticoagulante ambulatorio (IIb A)</li> <li>• Para pacientes de riesgo intermedio, no se recomienda el uso sistemático de trombolisis (III B), que solo se considerará para pacientes con disfunción ventricular evidenciada por imagen y además elevación de biomarcadores (riesgo intermedio-alto) con descompensación hemodinámica en el seguimiento inicial (I B).</li> <li>• Se contempla el uso de NACO con el mismo grado de recomendación que los antagonistas de la vitamina K (I B). Las dosis de NACO recomendadas son: rivaroxabán, 15 mg/12 h durante 3 semanas, seguidos de 20 mg/24 h; apixabán, 10 mg/12 h durante 1 semana, seguidos de 5 mg/12 h, y dabigatrán, 150 mg/12 h o 110 mg/12 h para los pacientes de 80 o más años o que tomen verapamilo</li> </ul>
<b>Duración de la anticoagulación</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se considera el uso mantenido de NACO (IIa B) con el mismo grado de recomendación que los antagonistas de la vitamina K (I-B). Las dosis de NACO recomendadas son: rivaroxabán 20 mg/24 h; apixabán 2,5 mg/12 h, y dabigatrán 150 mg/12 h o 110 mg/12 h para pacientes de 80 o más años o que tomen verapamilo</li> <li>• El uso de AAS se considera para pacientes que no quieren o no pueden tomar anticoagulantes orales para prolongar la profilaxis secundaria a enfermedad tromboembólica venosa (IIb B)</li> <li>• Duración mínima de anticoagulación oral de 3 meses para todos los pacientes diagnosticados de EP. No es necesario prolongarla más si el factor de riesgo es transitorio y no está presente (I B). Se considera prolongar el tratamiento anticoagulante de pacientes con un primer episodio de EP sin causa precipitante y bajo riesgo de sangrado (IIa B). Finalmente, en caso de dos o más episodios de EP sin causa precipitante, anticoagular indefinidamente (I B).</li> </ul>
<b>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se estima que la incidencia acumulada de HTPC está entre el 0,1 y el 9,1% de los pacientes con EP sintomática en los primeros 2 años tras ella</li> <li>• Se recomienda descartar HTPC en pacientes con EP previa y disnea persistente (IIa C), pero no en pacientes con EP previa asintomáticos en su evolución (III C)</li> <li>• Para pacientes con HTPC, se recomienda la anticoagulación oral de por vida (I C) y la endarterectomía quirúrgica pulmonar (I C)</li> <li>• El riociguat está indicado para pacientes con HTPC sintomáticos inoperables y para los operados con HTPC persistente o recurrente (I B). Se puede considerar otros vasodilatadores pulmonares (IIb B)</li> </ul>
<b>Poblaciones especiales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el embarazo, el punto de corte del dímero D es el habitual (IIb C). Si el dímero D es positivo, se recomienda la ecografía de compresión de extremidades inferiores como primera prueba de imagen, y en caso de precisarse una prueba de imagen torácica, se prefiere la gammagrafía de perfusión a la angiotomografía computarizada multicorte (IIb C)</li> <li>• Durante el embarazo, el anticoagulante recomendado es la heparina de bajo peso molecular (I B). Se considera el uso de fármacos antivitaminas K durante 3 meses después del parto</li> <li>• En pacientes con cáncer, el punto de corte del dímero D tampoco se modifica (IIa B)</li> <li>• Se suministra un sistema de puntuación pronóstica específica para pacientes con cáncer</li> </ul>

AAS: ácido acetilsalicílico; HTPC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NACO: nuevos anticoagulantes orales; PESI: *pulmonary embolism severity index*; sPESI: *simplified pulmonary embolism severity index*; EP: embolia pulmonar.

o en venas pelvianas y que la ecografía de compresión es al menos tan sensible como la flebo-TC y resulta inocua para los pacientes. De forma similar, esta guía recomienda que no se realice resonancia magnética para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de EP (recomendación III A).

### Aspectos discutibles no concretados

Aunque los autores destacan que en el estudio PIOPEP II el valor predictivo negativo de una ATC negativa fue solo de un 60% en pacientes con probabilidad clínica alta<sup>4</sup>, la guía no hace recomendaciones

definitivas sobre la necesidad de pruebas adicionales en estos pacientes, lo que deja un escenario abierto para elaborar un protocolo de actuación en cada centro. La realización de una ecografía de compresión de extremidades inferiores parecería razonable para los pacientes en que hay discordancia entre la probabilidad clínica y los resultados de la ATC o de la gammagrafía.

### Implicaciones para la práctica clínica

Uno de los problemas más importantes del dímero D en la práctica clínica es su uso indiscriminado en pacientes con síntomas torácicos.

**Tabla 2**  
Aspectos discutibles no concretados

<i>Diagnóstico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>No se establecen recomendaciones para pacientes con probabilidad clínica alta y una angiogramografía computarizada multicorte negativa. La ecografía de compresión de extremidades inferiores podría ser útil en este contexto</li> <li>No se establecen recomendaciones claras en el manejo de la EP incidental (no sospechada y diagnosticada casualmente, la mayoría de las ocasiones en pacientes con cáncer)</li> </ul>
<i>Pronóstico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>No existen recomendaciones claras sobre qué puntos de corte de péptidos natriuréticos y troponinas utilizar en la evaluación pronóstica-terapéutica de pacientes con EP</li> <li>Las pautas de combinación de pruebas de imagen y biomarcadores no quedan establecidas a la hora de identificar qué pacientes con riesgo intermedio podrían tener peor evolución clínica y, por lo tanto, recibir tratamiento trombolítico</li> </ul>
<i>Tratamiento inicial</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>La guía no establece recomendaciones sobre si es necesario o no el tratamiento anticoagulante en la EP subsegmentaria</li> <li>No existe pronunciamiento sobre qué NACO puede ser más beneficioso o tiene mayor grado de evidencia</li> <li>Las contraindicaciones absolutas en el tratamiento trombolítico de pacientes con EP no están bien definidas</li> <li>No existen criterios establecidos de fallo del tratamiento de reperfusión con trombolíticos</li> </ul>
<i>Duración de la anticoagulación</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Las recomendaciones sobre la prolongación del tratamiento anticoagulante en pacientes con EP, incluso con los nuevos NACO, están basadas en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, entre los que los pacientes con EP sintomática no llegaban a ser la mitad</li> <li>No se justifica correctamente la utilización de regímenes de intensidad reducida (INR 1,5-2,0) para pacientes tratados con fármacos antivitamina K respecto a las recomendaciones establecidas antes (INR 2,0-3,0)</li> <li>El uso de ácido acetilsalicílico en el tratamiento crónico de estos pacientes una vez terminada la anticoagulación no queda bien establecido en esta guía</li> </ul>
<i>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>La evolución clínica de los pacientes con HTPC persistente o residual tras cirugía no parece reflejar el pesimismo de las guías, pues estos pacientes tienen una evolución más favorable que los pacientes con HTPC no operados</li> </ul>
<i>Poblaciones especiales</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>En el embarazo, las recomendaciones en el uso de fondaparinux durante el parto o los NACO en el posparto no se establecen por falta de evidencia</li> <li>No existen recomendaciones de tratamiento para el paciente tumoral con alto riesgo de sangrado, circunstancia habitual en la práctica diaria</li> </ul>

HTPC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NACO: nuevos anticoagulantes orales; EP: embolia pulmonar.

No se debería solicitar su determinación sin antes haber establecido un diagnóstico de sospecha basado en el juicio clínico y las escalas clínicas establecidas en la guía. En este sentido, la adherencia a la guía en lo referente al diagnóstico mejorará con la utilización de sistemas electrónicos que incorporen las escalas y algoritmos propuestos.

## EVALUACIÓN PRONÓSTICA

### Aspectos relevantes y novedosos

Existen numerosas novedades en el apartado de evaluación pronóstica. La disfunción del ventrículo derecho (VD) es el principal determinante de complicaciones adversas en la EP. Así, la presencia de síntomas y signos de disfunción de VD tales como la hipotensión arterial persistente y el *shock* cardiogénico tiene claras implicaciones pronósticas, indica un riesgo elevado de muerte a corto plazo, y terapéuticas, ya que marcan la indicación para la terapia de reperfusión (recomendación I B)<sup>5,6</sup>.

Más compleja es la evaluación pronóstica de los pacientes que no presentan criterios de alto riesgo. La novedad más importante es la recomendación de utilizar la escala PESI (*pulmonary embolism severity index*) o su versión simplificada (sPESI), para la estratificación pronóstica (recomendación Ila B) diferenciando entre los pacientes de riesgo bajo e intermedio<sup>7-9</sup>. Los pacientes de riesgo bajo tienen un pronóstico excelente y se los puede dar un alta temprana<sup>10</sup>. A su vez los pacientes de riesgo intermedio incluso pueden diferenciarse en riesgo intermedio-alto o intermedio-bajo basándose en la presencia o ausencia de signos de disfunción de VD en las pruebas de imagen y la elevación de biomarcadores cardiacos (recomendación Ila B)<sup>11</sup>. Esta distinción se fundamenta en la elevada mortalidad de los pacientes de riesgo intermedio-alto. Este grupo de pacientes precisa de estrecha monitoriza-

ción hemodinámica con el fin de detectar precozmente cualquier signo de inestabilización, que sentaría la indicación de tratamiento trombolítico.

La guía incorpora el uso de diferentes biomarcadores: péptidos natriuréticos y troponinas cardiacas, como marcadores de sobrecarga y lesión del VD respectivamente. Estos biomarcadores, en combinación con las pruebas de imagen, son útiles para clasificar a los pacientes de riesgo intermedio en los subgrupos de riesgo intermedio-alto (ambas pruebas, imagen y laboratorio, positivas) o intermedio-bajo (ambas pruebas negativas o solo una positiva); esta subclasificación tendrá destacables implicaciones terapéuticas, como veremos más adelante.

### Aspectos discutibles no concretados

Se echa en falta un punto de corte, similar a la definición de infarto, de los biomarcadores de disfunción/lesión de VD. Asimismo, la guía no establece pautas concretas de utilización de pruebas de imagen y biomarcadores para la identificación de los pacientes de riesgo intermedio en peligro de presentar complicaciones. A este respecto la guía propone una recomendación Ila B en el apartado de evaluación pronóstica, con otra recomendación I B en el apartado de tratamiento, ambas basadas en un único estudio, el PEITHO<sup>11</sup>.

### Implicaciones para la práctica clínica

El apartado de evaluación pronóstica incluye importantes mejoras en los algoritmos de manejo de los pacientes con EP, que bien seguro se verán reflejadas en una amplia utilización clínica diaria. La mayor limitación que identificamos es la disponibilidad en nuestro medio de las pruebas de imagen necesarias para la clasificación de los pacientes

de riesgo no alto, en especial en los hospitales de primer y segundo nivel.

Aunque la presencia de unas cavidades derechas con tamaño y función normales se asocian a la exclusión de la EP en un paciente inestable y mejor pronóstico en pacientes estables, las guías no definen qué es un VD normal en cuanto a tamaño y función. No existen medidas derechas ni puntos de corte de las cavidades derechas que puedan servir como guía, lo que deja a la evaluación subjetiva, que depende de la experiencia, la determinación de normalidad o anormalidad del corazón derecho.

## TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA

### Aspectos relevantes y novedosos

En cuanto al tratamiento anticoagulante, se mantiene la indicación de la anticoagulación parenteral con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux, iniciada de inmediato en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, en espera de la confirmación diagnóstica (recomendación I C). Para la mayoría de los pacientes con EP o riesgo intermedio o bajo y sin insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), es preferible el uso de HBPM o fondaparinux, por el menor riesgo de sangrado grave y trombocitopenia inducida por heparina (recomendación I A). La HNF se reserva para los pacientes de riesgo alto con indicación de terapia de reperfusión (recomendación I C), dado el alto riesgo de sangrado que conlleva la trombolisis y la posibilidad de parar la infusión y revertir el efecto de la HNF, y para pacientes con insuficiencia renal grave. La anticoagulación parenteral se debe continuar al menos 5 días o hasta que se alcance una razón internacional normalizada (INR) entre 2 y 3 durante 2 días consecutivos con anticoagulantes orales mediante antagonistas de la vitamina K (AVK), que deben iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico de EP (recomendación I B). Una novedad de esta guía es la recomendación de no usar pruebas farmacogenéticas para guiar la dosificación de AVK y mejorar el porcentaje de tiempo en rango terapéutico, dados los resultados negativos de recientes estudios aleatorizados. Sin embargo, se hace hincapié en la importancia de valorar parámetros clínicos (edad, sexo, peso, tratamiento con amiodarona, etc.) para mejorar la calidad de la anticoagulación oral.

La gran novedad de esta guía respecto a la anticoagulación es la apuesta por los NACO como tratamiento alternativo a los AVK, con el mismo rango de clase y nivel de evidencia para todos ellos (recomendación I B). La nueva guía describe brevemente el diseño y los principales resultados de los estudios pivotaes que compararon los nuevos inhibidores directos de la trombina y del factor X activado con el tratamiento convencional de HBPM y AVK (RE-COVER<sup>12</sup> y RE-COVER II<sup>13</sup> con dabigatrán, el EINSTEIN-DVT<sup>14</sup> y el EINSTEIN-PE<sup>15</sup> con rivaroxabán, el AMPLIFY<sup>16</sup> con apixabán y el Hokusai-VTE<sup>17</sup> con edoxabán, pendiente de aprobación en Europa en estos momentos). Se establecen unas recomendaciones de uso basadas en el diseño de estos estudios, así se podría iniciar la anticoagulación oral directamente con rivaroxabán y apixabán, pero se recomienda el tratamiento inicial con anticoagulación parenteral durante aproximadamente 5-10 días antes del inicio con dabigatrán o edoxabán. Con base en la evidencia de estos ensayos clínicos aleatorizados, se describe que los NACO no son menos eficaces que los AVK (recurrencia de eventos tromboembólicos venosos) y posiblemente más seguros, disminuyendo las hemorragias.

Respecto al tratamiento trombolítico, se sigue recomendando para pacientes de riesgo alto (*shock* o hipotensión), pero con un grado de recomendación menor (I B), dada la escasa evidencia en la reducción de la mortalidad con la trombolisis en estos pacientes inestables. A la controversia en el beneficio de la trombolisis para pacientes con EP de riesgo intermedio-alto, se ha añadido el recientemente publicado estudio PEITHO<sup>11</sup>, que comparó el tratamiento trombolítico con la anticoagulación con heparina en 1.006 pacientes con EP de riesgo

intermedio con disfunción VD determinada por ecocardiografía o ATC, y daño miocárdico determinado por la elevación de troponinas. El objetivo principal del estudio (mortalidad e inestabilidad hemodinámica a los 7 días) fue reducido por la trombolisis (el 2,6 frente al 5,6%;  $p = 0,015$ ); pero principalmente debido a la reducción en el desarrollo de inestabilidad hemodinámica (el 1,6 frente al 5,0%;  $p = 0,002$ ), sin diferencias en la mortalidad (el 1,2 frente al 1,8%;  $p = 0,43$ ). La trombolisis se asoció a mayor riesgo de sangrados extracraniales (el 6,3 frente al 1,2%;  $p < 0,001$ ) e ictus hemorrágicos (el 2,0 frente al 0,2%). De este estudio se desprende que la mortalidad de los pacientes con EP de riesgo intermedio-bajo tratados con anticoagulantes es baja (< 2%) y, sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes (~5%) con riesgo intermedio-alto se puede descompensar y, por lo tanto, requerir estrecha monitorización y vigilancia para instaurar un tratamiento trombolítico sin dilación (IIa B).

En cuanto al tratamiento percutáneo transcatóter, la guía sigue considerándolo como alternativa a la embolectomía quirúrgica para pacientes de riesgo alto (*shock* o hipotensión) con contraindicación para la trombolisis, o como rescate en caso de resultar fallida (recomendación IIa C). Como novedad, se añade la posibilidad de tratamiento percutáneo para los pacientes con EP de riesgo intermedio-alto y signos clínicos de descompensación hemodinámica cuando se los considere en alto riesgo de sangrado para la trombolisis (IIb C). Asimismo, la guía considera la opción terapéutica de la reperfusión quirúrgica mediante embolectomía para pacientes de riesgo intermedio-alto, cuyo riesgo de sangrado con trombolíticos se puede anticipar alto, a condición de que se realice en un centro con experiencia y recursos (recomendación IIb C).

Otra novedad se refiere a la posibilidad del alta precoz y tratamiento ambulatorio para pacientes con EP de bajo riesgo y posibilidad de cumplimiento terapéutico de la anticoagulación (recomendación IIa B). El tratamiento ambulatorio precoz para pacientes de riesgo bajo es seguro y no existen diferencias significativas en cuanto a complicaciones clínicas en comparación con el tratamiento hospitalario.

El nuevo algoritmo de tratamiento en la fase aguda según la nueva estratificación del riesgo se muestra de manera clara y concisa en esta guía. De forma resumida, para pacientes con inestabilidad hemodinámica (*shock* o hipotensión) se recomienda realizar reperfusión: trombolisis preferentemente (I B), embolectomía quirúrgica si existen contraindicaciones para la trombolisis (I C) o embolectomía percutánea como alternativa a la cirugía (IIa C). Para pacientes sin inestabilidad hemodinámica, se recomienda estratificar su riesgo según las escalas clínicas PESI o sPESI; los pacientes de riesgo bajo podrán completar el tratamiento en su domicilio con alta precoz; los pacientes con riesgo intermedio serán hospitalizados y tratados con anticoagulantes parenterales inicialmente y orales de forma precoz, sin que esté indicada sistemáticamente la trombolisis, salvo para pacientes con disfunción del VD constatada por imagen y, además, alteración de los biomarcadores de daño ventricular (riesgo intermedio-alto), para los que se puede considerar la trombolisis (si hay contraindicaciones, se recomienda la embolectomía quirúrgica o percutánea) como tratamiento de rescate en caso de que se desestabilicen clínica o hemodinámicamente.

### Aspectos discutibles no concretados

La guía reconoce que no se ha aclarado si la EP subsegmentaria aislada requiere tratamiento anticoagulante. Este punto es una importante laguna del conocimiento pendiente de resolver, pero hay un ensayo clínico en marcha (NCT01455818) que aclarará esta cuestión.

La guía clínica no da preferencia por ningún NACO en particular, dado que no hay datos comparativos entre ellos, pero hay que mencionar que existe solo un estudio realizado con rivaroxabán<sup>21</sup>, que incluyó exclusivamente a pacientes con EP; en los demás estudios se incluyó a pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) o EP. Ningún estudio incluyó a pacientes de riesgo alto, por lo que su uso

estaría desaconsejado en estos pacientes. Sería interesante conocer en un futuro el papel de los NACO en pacientes de riesgo bajo para los que se decide alta precoz y tratamiento ambulatorio. También se echa de menos unas recomendaciones prácticas para el uso de los diferentes NACO en distintos contextos clínicos, así como del manejo de posibles complicaciones. La guía se limita a derivar al lector a las recomendaciones realizadas recientemente por la *European Heart Rhythm Association*<sup>18</sup>.

Sigue siendo controvertido el tratamiento fibrinolítico de pacientes con EP de riesgo intermedio-alto. La guía introduce la recomendación de instaurar tratamiento de reperfusión en pacientes con signos clínicos de descompensación hemodinámica basada en el estudio PEITHO. La definición de «inestabilidad o descompensación hemodinámica» en este estudio es la necesidad de reanimación cardiopulmonar, presión arterial sistólica < 90 mmHg durante al menos 15 min o caída de al menos 40 mmHg durante 15 min con signos de hipoperfusión tisular o necesidad de inotrópicos para mantener una presión sistólica > 90 mmHg. Un paciente con estas características es ya de alto riesgo con indicación de tratamiento de reperfusión. Lo interesante sería disponer de una serie de variables clínicas validadas capaces de predecir la posible inestabilidad hemodinámica de un paciente con EP de riesgo intermedio-alto ya anticoagulado. La pauta trombolítica recomendada en la guía resulta muy poco clara. Para todos los trombolíticos menciona dos pautas generales, acelerada (2 h) o no acelerada (12-24 h), pero recomienda en general las pautas breves.

Finalmente, sería ideal definir un plazo para el alta precoz de pacientes con bajo riesgo.

### Implicaciones para la práctica clínica

En el contexto del tratamiento en la fase aguda, el tratamiento anticoagulante y trombolítico están ampliamente disponibles y se pueden utilizar en todo tipo de hospitales, ya sean de primer, segundo o tercer nivel. En hospitales terciarios de referencia es importante la creación de un *heart team* con participación de cirujanos con experiencia en la embolectomía quirúrgica, así como intervencionistas con experiencia en el tratamiento percutáneo, para protocolizar y discutir cuándo realizar cada procedimiento en los casos con contraindicación de trombolisis o en caso de trombolisis fallida. Los pacientes inestables atendidos en hospitales sin esta experiencia deberían ser remitidos inmediatamente a verdaderos centros de referencia.

## DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

### Aspectos relevantes y novedosos

Sin duda, la principal novedad de la guía es la incorporación de los NACO al arsenal terapéutico para el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETV, tanto TVP como EP<sup>19</sup>. También es novedosa la posibilidad de utilizar ácido acetilsalicílico para la prolongación de la profilaxis secundaria de la ETV en pacientes que rechacen el tratamiento con cualquier tipo de anticoagulante oral o lo tengan contraindicado. Por otra parte, desaparece la recomendación específica de mantener un objetivo estándar de INR 2,0-3,0 frente a intensidad reducida (1,5-2,0) para pacientes con EP en tratamiento con AVK, con independencia de la duración del tratamiento.

En el apartado de duración del tratamiento, la guía recoge de forma clara y concisa los principales aspectos que tener en cuenta para las recomendaciones que se plantean: duración mínima de 3 meses del tratamiento anticoagulante de todo paciente con EP; no prolongarlo más en caso de EP secundaria a un factor de riesgo transitorio que ya no esté presente; considerar la prolongación de la profilaxis secundaria para pacientes con un primer episodio de EP idiopática y bajo riesgo hemorrágico; en caso de dos o más episodios de EP idiopática, hay indicación clara, salvo contraindicación, de anticoagulación por tiempo indefinido. Finalmente, hay que subrayar el men-

saje de que, en caso de optarse por prolongar la anticoagulación, con independencia del fármaco que se utilice, es imprescindible reevaluar periódicamente el riesgo-beneficio de dicha actuación.

### Aspectos discutibles no concretados

El principal dilema es cómo estratificar el riesgo de recurrencia trombótica y el riesgo hemorrágico en pacientes con EP idiopática, para seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían de extender el tratamiento anticoagulante. Aunque no existen escalas suficientemente validadas que permitan al clínico una sencilla toma de decisiones, existen algunas variables que se debe tener en cuenta para la estimación del balance del riesgo trombótico (formas de trombofilia, valor del dímero D al finalizar el tratamiento anticoagulante, disfunción del VD en el momento del alta hospitalaria) y hemorrágico (básicamente, las variables que conforman la escala HAS-BLED, derivada y validada en pacientes con fibrilación auricular).

La desaparición de la recomendación acerca de la intensidad del tratamiento anticoagulante con AVK en la extensión de la profilaxis secundaria para pacientes con EP es poco comprensible. La utilización de regímenes de intensidad reducida (intervalo terapéutico de INR 1,5-2,0) era menos eficaz y presentaba un riesgo hemorrágico similar que el tratamiento convencional (INR 2,0-3,0)<sup>20,21</sup>.

Otro punto conflictivo es la recomendación, aunque débil (IIb B), del uso del ácido acetilsalicílico para la prolongación de la profilaxis secundaria. Quizá, a día de hoy, el principal espacio para la utilización de ácido acetilsalicílico en esta indicación serían los pacientes con EP para quienes, tras haber completado el tratamiento anticoagulante habitual (3 meses), se considere la posibilidad de tratamiento antiagregante por otro motivo (p. ej., alto riesgo cardiovascular) y no se crea apropiado asociar anticoagulación y antiagregación por el considerable aumento del riesgo hemorrágico que implica.

Aunque se trata de un matiz semántico, la mayoría de los expertos se han posicionado en contra de seguir utilizando el término «nuevos anticoagulantes orales», y se ha propuesto el término «anticoagulantes orales de acción directa» (DOAC) o «*Non-vitamin K oral anticoagulants*» (NOAC, que se podría transformar en NACO, en cuyo caso se mantendría el mismo acrónimo)<sup>22</sup>.

### Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados positivos obtenidos en los ensayos clínicos con los NACO van a motivar una creciente utilización de estos fármacos. Estudios de coste-efectividad realizados en otros países occidentales señalan que la balanza se inclinaría aún más en favor del uso de los NACO<sup>23</sup>. Esto obligará a la reorganización de las estructuras actuales (en muchas comunidades autónomas la monitorización del INR se realiza en centros de atención primaria). Es imprescindible la creación y potenciación de unidades de tratamiento antitrombótico, con marcado carácter multidisciplinario, para garantizar una adecuada utilización de estos fármacos (incluida la imprescindible educación al paciente) y seguimiento de los pacientes. Es importante reseñar que los NACO, en su indicación para la EP, no están financiados públicamente y el paciente deberá abonar íntegramente su importe, aspecto relevante en muchas economías actuales.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

### Aspectos relevantes y novedosos

Aunque las guías se refieren al manejo de EP, hay un epígrafe para la enfermedad crónica. La novedad consiste en que este punto es más extenso y detallado. En la guía previa se establecía que la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) era una complicación relativamente rara y no cuantificada de la EP. Sin embargo, actualmente se puede estimar una prevalencia más definida de al menos 5 casos

por millón y año. En la guía actual se hace una puesta al día en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad mediante la introducción de algoritmos nuevos y precisos. Todas las recomendaciones para esta enfermedad son nuevas. En el terreno diagnóstico, se recomienda la evaluación para HPTC de los pacientes con embolia previa y disnea persistente (recomendación IIa C). Sin embargo, no se aconseja el cribado de pacientes asintomáticos tras embolia aguda (recomendación III C). En cuanto al manejo del paciente con HPTC, se establece como principal opción de tratamiento la endarterectomía quirúrgica (I C) y se reserva el activador oral de la guanilato ciclasa (riociguat) como alternativa para la mejoría sintomática de pacientes inoperables o con HPTC persistente o recurrente tras cirugía (I B); si bien se destaca que las decisiones relativas al manejo y tratamiento de estos pacientes deben ser tomadas por un equipo multidisciplinario de expertos (I C). Independientemente de la opción elegida, la indicación de anticoagulación se mantiene de por vida para estos pacientes (I C).

### Aspectos discutibles no concretados

El algoritmo de diagnóstico es claro en cuanto se cuenta con una sospecha clínica. Sin embargo, no se establece una recomendación de acción clara tras un episodio de embolia pulmonar. Casi por definición, se considera que un cribado es una prueba complementaria objetiva, pero también puede ser una evaluación clínica sistematizada.

No se puede considerar controvertida, aunque si algo desesperanzadora, la aseveración de que los pacientes que presentan HTPC persistente o residual tras la cirugía se enfrentan a un pronóstico pobre. Este tema está en constante reevaluación, y la realidad es que el pronóstico, en términos de supervivencia, es mucho más favorable que el de los enfermos considerados no operables.

### Implicaciones en la práctica clínica

El incremento general del conocimiento sobre esta enfermedad, su diagnóstico y su manejo ha hecho que cada vez se diagnostique y se opere a más pacientes. No obstante, la situación en España dista mucho de ser ideal. En la práctica, a muchos enfermos no se los diagnostica y, por lo tanto, no se llega a operarlos. Se requiere mayor sensibilización de los distintos especialistas implicados y una organización específicamente dedicada que facilite las remisiones a grupos expertos, de acuerdo con los criterios que expresa esta guía.

## POBLACIONES ESPECIALES

### Aspectos relevantes y novedosos

La guía centra su atención en la gestación y el paciente tumoral. En el apartado de diagnóstico de la paciente gestante con sospecha de EP, se insiste en la necesidad y la importancia de una evaluación formal ante tal sospecha, debido a que en los países desarrollados es la causa más importante de muerte materna relacionada con la gestación. En cuanto a los tests diagnósticos, se hacen dos recomendaciones fundamentalmente: en primer lugar, se enfatiza que debe usarse el dímero D en su valor de corte normal, ya que su valor predictivo negativo se mantiene en esta población; en segundo lugar, se recomienda la realización escalonada de los tests diagnósticos, prefiriéndose los no emisores de radiaciones ionizantes, como la ecografía de extremidades inferiores con compresión venosa, que de resultar positiva permitiría el inicio de la terapia anticoagulante, evitando pruebas adicionales. En caso de requerirse otras pruebas radiológicas, se prioriza la gammagrafía de perfusión (sin ventilación si la radiografía de tórax es normal) sobre la ATC, por la menor dosis de radiación y una eficacia diagnóstica comparable. La guía destaca que cualquiera de las técnicas de imagen mencionadas presenta una dosis estimada de radiación fetal y materna inferior al valor considerado peligroso.

Respecto al tratamiento, se establece definitivamente el uso de HBPM en fase aguda, con indicación I B. Se desaconseja el uso de fondaparinux, por falta de información, AVK y NACO. Tras el parto se aconseja mantener la anticoagulación durante 3 meses, pudiendo utilizarse ya AVK, que no interfieren con la lactancia. No se hace mención a los NACO en el tratamiento posparto.

Sobre el paciente con cáncer, la guía ESC de 2014 establece una excelente estructuración del tema haciéndolo comprensible. En el apartado de diagnóstico se observa una mejor definición de los riesgos de tromboembolismo relacionados tanto con la propia enfermedad como con las terapias. Además, pone en valor el uso del dímero D, que no eleva el punto de corte diagnóstico habitual.

En cuanto al pronóstico, se suministra un sistema de puntuación para predecir el riesgo de recurrencia que incluye los siguientes ítems: carcinoma de mama (-1), estadio metastásico I o II (-1), sexo femenino, cáncer de pulmón, tromboembolia previa (1 punto cada uno). Los pacientes con puntuación  $\leq 0$  presentan un riesgo bajo ( $\leq 4,5\%$ ) y los pacientes con una puntuación  $\geq 1$  presentan un riesgo alto ( $\geq 19\%$ ) de recurrencia<sup>24</sup>.

En lo referente al tratamiento, se recomienda el uso de HBPM durante los 3-6 meses siguientes al evento (recomendación IIa B). Se recomienda el tratamiento extendido más allá de los 6 meses (recomendación IIa C) indefinidamente o hasta la curación. Hay que destacar que se establece también la recomendación de tratar la EP diagnosticada accidentalmente en pacientes tumorales de la misma forma que en el diagnosticado por síntomas.

Finalmente, otro aspecto relevante es que la guía delimita el esfuerzo diagnóstico en pacientes sin causa conocida, y recomienda no realizar estudios si no están justificados por la historia, exploración física, analítica básica y radiografía de tórax.

### Aspectos discutibles no concretados

En la presente guía destaca la ausencia de recomendaciones para el manejo del paciente con alto riesgo de sangrado o con sangrado activo, especialmente el paciente tumoral. En este apartado debería incluirse también el problema de la trombocitopenia inducida por heparina, una complicación grave con el uso de heparina (definida como descenso del recuento plaquetario a  $< 100.000/\mu\text{l}$  o  $< 50\%$  del basal), que sí se trataba en la edición previa.

### Implicaciones clínicas

La guía actual facilitará la práctica clínica con estos grupos especiales de pacientes, dado que permite planificar el trabajo diagnóstico y el tratamiento para la gestación y el paciente tumoral. En la vertiente del diagnóstico, especifica claramente la secuencia que se debe seguir (utilización del dímero D y las alternativas de imagen convenientemente ordenadas), recomendaciones especialmente importantes en la gestante, ya que en esta circunstancia el factor de la radiación es crítico. En el aspecto del tratamiento, las recomendaciones son suficientemente explícitas para evitar dilaciones y ahorrar un consumo adicional de tiempo y recursos.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ANEXO

**Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2014 sobre diagnóstico y manejo de la embolia pulmonar aguda:** Francisco Marín (*coordinador*), Pedro L. Sánchez (*coordinador\**), José María Cortina, José Antonio García Robles, David Jiménez, Ramón Lecumberri, Ángel Sánchez Recalde y Alessandro Sionis.

**Revisores expertos para la guía de la ESC 2014 sobre diagnóstico y manejo de la embolia pulmonar aguda:** Emad Abu-Assi, Ramón Bover Freire, Francisco Calvo Iglesias, Juan José Gómez Doblas, Esteban López de Sa y Areses, Javier Martín Moreiras, Domingo Marzal, Leopoldo Pérez de Isla y Vanessa Roldán Schilling.

**Comité de Guías de la SEC:** Manuel Anguita (*Presidente*), Lina Badimón, José Antonio Barrabés, Ángel Cequier, Josep Comín, Ignacio Fernández Lozano, José Juan Gómez de Diego, Manuel Pan, José Alberto San Román y Pedro L. Sánchez.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anguita M, Fernández-Ortiz A, Worner F, Alonso A, Cequier A, Comín J, et al. La Sociedad Española de Cardiología y las guías de práctica clínica de la ESC: hacia una nueva orientación. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:795-6.
- 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: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014 Aug 29 [en prensa]. pii: ehu283
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted d-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311:1117-24.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al; PIONEER II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
- Laporte S, Mismetti P, De'coustus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117:1711-6.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041-6.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383-9.
- Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2115-7.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:41-8.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
- 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;129:764-72.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
- Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34:2094-106.
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargascastriellón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Jul 6 [en prensa]. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.020
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425-34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-9.
- Husted S, De Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, et al; ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost.* 2014;111:781-2.
- Amin A, Jing Y, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M, Graham J. Evaluation of medical costs associated with use of new oral anticoagulants compared with standard therapy among venous thromboembolism patients. *J Med Econ.* 2014;12:1-8.
- Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126:448-54.