

Tratamiento del Tromboembolismo Pulmonar (EP)

Voy a abordar tres apartados: como evaluar los riesgos para individualizar el tratamiento en fase aguda, como tratar en fase aguda y hasta los 3-6 primeros meses, y como actuar más allá de los 3-6 primeros meses del EP.

Evaluación de riesgos en fase aguda

El riesgo de mala evolución del EP es variable entre pacientes, como lo es el riesgo de hemorragia. Existen escalas de riesgo para ponderar dichos riesgos.

Ante una sospecha de EP, si no puede realizarse una prueba de imagen para objetivarlo de inmediato debe iniciarse la heparinización.

Una vez objetivado el diagnóstico debe evaluarse el riesgo de mala evolución a corto plazo del mismo. El factor de riesgo de muerte por EP de mayor impacto es la inestabilidad hemodinámica o el shock, que afecta un 5% de los pacientes que llegan a ser diagnosticados. Escalas de riesgo como la PESI o la PESI simplificada (PESIs) son capaces de definir el grupo de pacientes con elevado riesgo de mala evolución. Los pacientes con PESI clase I tienen una mortalidad a 30 días <1,6%, mientras que en los de clase V es >10%.

El bajo gasto en el EP se debe a la hipertensión pulmonar aguda por obstrucción del árbol arterial pulmonar. Existen pacientes no hipotensos con elevado riesgo de mala evolución. La baja reserva cardiopulmonar o signos de disfunción de ventrículo derecho son también factores de mal pronóstico a corto plazo del EP. Además de las escalas PESI y PESIs, pruebas de imagen (angioTC o ETT) o biomarcadores de daño miocárdico (troponina cardíaca de alta sensibilidad) o de fallo cardíaco (NT-proBNP) son capaces de definir poblaciones de riesgo intermedio.

Los pacientes de elevado riesgo son tributarios de ser ingresados en UCIs. Y también necesitan ser hospitalizados en unidades de observación los EP de riesgo intermedio-alto debido al riesgo de deterioro hemodinámico.

En el lado opuesto están los pacientes de bajo riesgo de presentar una mala evolución que, además, reúnen criterios de elevada adherencia al tratamiento y bajo riesgo de otras complicaciones. Con la finalidad de detectar estos pacientes se desarrolló la escala HESTIA. La puntuación 0 permite considerar el tratamiento íntegramente ambulatorio de estos pacientes.

Tratamiento de la fase aguda del EP

La base del tratamiento del EP es la anticoagulación. Ésta debe ser rápidamente eficaz. Si bien hasta hace pocos años el tratamiento de elección eran las heparinas (heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), actualmente rivaroxaban y apixaban han demostrado ser buenas alternativas en la fase de inicio de la anticoagulación (primera semana aproximadamente).

Las HBPM son generalmente el fármaco de primera elección por su practicidad, y en ausencia de financiación de los anticoagulantes orales de acción directa por parte de la sanidad pública española. Deben ser ajustadas a peso y función renal según ficha técnica. Si se opta por la HNF, debe ser adecuadamente monitorizada para obtener TTPAs terapéuticos en breve (<24h). Los EP de elevado riesgo en los que se deba considerar fibrinólisis son tributarios como fármaco de primera elección la HNF. Una pronta anticoagulación eficaz reduce marcadamente el riesgo de recurrencia.

Los EP con hipotensión o shock son tributarios de tratamiento fibrinolítico. Un metanálisis¹ de 15 ensayos mostró que la fibrinólisis redujo la mortalidad general (OR: 0,59; IC del 95%: 0,36 a 0,96) y logró una reducción significativa en criterio combinado de muerte o escalada del tratamiento (OR: 0,34; IC 95%: 0,22 a 0,53), mortalidad relacionada con la EP (OR: 0,29; IC 95%: 0,14 a 0,60) y recurrencia de la EP (OR: 0,50; IC 95%: 0,27 a 0,94). Sin embargo la hemorragia mayor (OR: 2,91; IC 95%: 1,95 a 4,36) y la hemorragia intracraneal (OR: 3,18; IC 95%: 1,25 a 8,11) fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes que recibieron trombolisis. A pesar de las limitaciones en el metanálisis, esta es la base para tratar con fibrinolíticos sistémicos pacientes con EP e hipotensión o shock.

Este no es el caso de los EP de riesgo intermedio. El ensayo internacional PEITHO² comparó un único bolo intravenoso de tenecteplasa más heparina con placebo más heparina en pacientes con EP confirmada, disfunción del ventrículo derecho detectada mediante ecocardiografía o TC, y una prueba positiva de troponina I o T. En el grupo de fibrinólisis, el resultado primario de muerte por todas las causas o descompensación hemodinámica / shock a los 7 días ocurrió con menos frecuencia que en el grupo que recibió heparina sola (2,6% frente a 5,6%; OR: 0,44; IC del 95%: 0,23 a 0,88). Paralelamente, se observó una mayor incidencia de ictus hemorrágico (2,0%) y hemorragia no intracraneal mayor (6,3%) en pacientes asignados a tenecteplasa que en el grupo placebo (0,2% y 1,5%, respectivamente). Es en base a este estudio que los pacientes de riesgo intermedio-alto no son tributarios de trombolisis de primera elección, aunque sí de control cercano por si se aprecia evolución hacia la hipotensión.

Técnicas de reperfusión dirigida por catéter para trombos obstructivos de las arterias pulmonares principales pueden ser una alternativa en pacientes con contraindicaciones absolutas o relativas a la trombolisis. En un pequeño estudio, ULTIMA³, la trombolisis local a dosis reducida redujo significativamente la relación del

diámetro ventricular derecho/izquierdo entre el inicio y el seguimiento a las 24 h, sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas.

Algunos pacientes son tributarios de colocación de filtros de vena cava inferior (VCI) para evitar EP recurrente, fundamentalmente en esta fase inicial del tratamiento. Datos contradictorios procedentes de estudios y registros son el motivo para limitar su indicación a pacientes con contraindicación absoluta a la anticoagulación como los pacientes con hemorragia grave activa. También es bastante aceptada su indicación en pacientes con recurrencia del EP a pesar de una anticoagulación correcta.

La anticoagulación adecuada ha de prolongarse un mínimo de 3-6 meses. Las alternativas terapéuticas en esta fase del tratamiento tras los primeros días/semanas son los fármacos antivitaminas K (AVK), las HBPM o los ACODs. El tratamiento con AVK debe iniciarse de manera solapada a las heparinas (HBPM o HNF), con un mínimo de heparinización de 5 días, y no pudiendo interrumpir la administración de estas hasta constatar 2 INR consecutivos >2.0. Cualquiera que se plantee la transición de HBPM a AVK debe tener garantías de que ésta va a ser realizada en condiciones óptimas (estructura sanitaria adecuada).

En esta fase del tratamiento las HBPM son el tratamiento de elección en pacientes con cáncer. En el ensayo CLOT⁴, la tasa de recurrencia del 17% en el brazo warfarina era inaceptablemente alta en comparación con una tasa del 9% entre los pacientes tratados con HBPM, mientras que no se detectaron diferencias significativas entre el grupo de dalteparina y el grupo de warfarina en la tasa de hemorragia grave. Las HBPM también son una alternativa interesante en pacientes con problemas con los AVK. A partir de las primeras semanas/primer mes, las dosis de HBPM pueden no ser las indicadas en la fase aguda del tratamiento (los estudios publicados han manejado dosis variables). En el cáncer se sugiere utilizar la dosis usada en los estudios sobre los que se basa la indicación.

Los ACODs han demostrado ser una buena alternativa a los anticoagulantes clásicos en el tratamiento del EP durante los 3 -6 primeros meses. En los estudios pivotaes en los que se basa esta indicación, dabigatran y edoxaban se iniciaron tras unos días de heparinización, mientras que apixaban y rivaroxaban se administraron desde el primer día aunque con una dosis diferenciada para los primeros días. Un metanálisis⁵ mostró que estos agentes no son inferiores al régimen estándar de heparina / AVK, en términos de prevención de recurrencia de TEV (RR: 0,90; IC del 95%: 0,77 a 1,06), y que probablemente son más seguros en términos de hemorragia mayor (RR: 0,61; IC del 95%: 0,45 a 0,83), especialmente intracraneal (RR: 0,37; IC del 95%: 0,21 a 0,68) y hemorragia fatal (RR: 0,36; IC del 95%: 0,15 a 0,84).

En la tabla I se describen las dosis a usar de los ACODs:

	Rivaroxaban			Apixaban		
	Inicio (21 d)	Largo plazo	Extend.	Inicio (7 d)	Largo plazo	Extend.
Dosis	15 mg bid	20 mg qd	20 o 10 mg qd	10 mg bid	5 mg bid	2,5 mg bid

	Dabigatran		Edoxaban	
	Inicio	Largo plazo & Extendido	Inicio	Largo plazo & extendido
Dosis	HBPM o HNF	150 mg bid	HBPM o HNF	60 mg qd
Criterios de ajuste de dosis		Edad \geq 80 años FG 50-30 ml/min + apreciación RH > RT		Peso \leq 60 kg FG 50-15 ml/min Inhibidores potentes P-gp
Dosis ajustada		110 mg bid		30 mg qd

Recientemente empezamos a tener evidencia del papel de los ACODs en los pacientes con tromboembolismo venoso y cáncer activo. El estudio Hokusai VTE Cancer⁶ aleatorizó pacientes con edoxabán o dalteparina. Edoxaban se administró a una dosis de 60 mg/día después de al menos 5 días de tratamiento con LMWH. La dalteparina se administró a una dosis inicial de 200 UI / kg /día, seguida de una dosis de 150 UI / kg /día después del primer mes. La duración del tratamiento fue de un mínimo de 6 y hasta 12 meses. Se demostró que edoxabán no es inferior a la dalteparina para el criterio primario compuesto de primer TEV recurrente o episodio de hemorragia mayor (12,8% vs 13,5% respectivamente) a los 12 meses (HR 0,97; IC 95%, 0,7-1,36; P=0.006 para la no inferioridad). En comparación con la dalteparina, el riesgo absoluto de TEV recurrente fue 3,4% menor con edoxabán (HR 0,71; IC 95%, 0,48-1,06; P=0,09), mientras que el riesgo de hemorragia mayor incrementó en un 2,9% (HR 1,77; 95 % CI, 1.03-3.04; P=0.04). La discrepancia reportada en los episodios de sangrado mayor se debió principalmente al sangrado gastrointestinal superior en pacientes con cáncer gastrointestinal.

Tratamiento extendido en el EP

El tratamiento del EP a partir de los primeros 3-6 meses debe ser individualizado en base a los riesgos estimados de recurrencia TEV (caso de suspender la anticoagulación) y de hemorragia grave (caso de mantener la anticoagulación). En los EP provocados probablemente 3-6 meses de anticoagulación son suficientes, mientras que en los no provocados y los provocados por causas débiles o por causas crónicas debe considerarse la posibilidad de prolongar indefinidamente el tratamiento. En un estudio

de seguimiento de una cohorte histórica de pacientes con EP no provocada⁷, el riesgo de TEV recurrente después de 3 meses de tratamiento con anticoagulantes fue del 11% (IC 95%: 9,5–12,5) después de 1 año y del 40% (IC 95%: 35–44) después de 10 años. El dímero-D tras suspender la anticoagulación, la trombosis residual o escalas como la DASH o la HERDOO2 pueden ayudarnos a delimitar poblaciones riesgo superior, aunque su utilidad práctica es cuestionada. El problema radica fundamentalmente en como ponderar el riesgo hemorrágico, puesto que no disponemos de ninguna escala validada que delimite claramente la población con tromboembolismo venoso de elevado riesgo hemorrágico y elevada tasa de caso-mortalidad tras los primeros 3-6 meses de tratamiento. En nuestro hospital, a los pacientes con EP no provocado, sin accidentes hemorrágicos graves no provocados por patología local que pueda ser resuelta y bien controlados con AVK, los solemos tratar indefinidamente.

La posibilidad de usar ACODs en esta fase del tratamiento probablemente cambiará el paradigma. Apixaban, edoxaban y dabigatran han demostrado ser muy superiores al placebo en reducir recurrencia TEV, y con perfiles de seguridad mucho mejores a los AVK.

El ensayo EINSTEIN CHOICE⁸ investigó si rivaroxabán a dosis plena (20mg/día) o reducida (10mg/día) era efectiva y segura para los pacientes que ya completaron de 6 a 12 meses de terapia de anticoagulación después de un TEV agudo. Ambas ramas de tratamiento se compararon a una tercera rama de 100 mg de aspirina. El criterio principal de eficacia (ETV recurrente sintomático) se produjo en el 1,5% del grupo rivaroxabán 20 mg, en el 1,2% del rivaroxabán 10 mg y en el 4,4% en el que recibió aspirina (RR 0,34 [IC del 95%: 0.20-0.09] y 0.26 [IC del 95% 0.14-0.47] respectivamente). Las tasas del criterio primario de seguridad no difirieron entre los grupos (0,5%, 0,4% y 0,3%, respectivamente). En el estudio aleatorizado, doble ciego AMPLIFY-EXT⁹ se compararon dos dosis de apixaban (2,5 mg y 5 mg, dos veces al día) con placebo en pacientes con tromboembolismo venoso que habían completado de 6 a 12 meses de terapia de anticoagulación. Los fármacos del estudio fueron administrados durante 12 meses. El TEV recurrente sintomático o la muerte TEV ocurrió en el 8,8% de los pacientes que recibieron placebo, en comparación con 1,7% de los que recibieron 2,5 mg de apixabán (diferencia del 7,2%; IC del 95%, 5,0 a 9,3) y 1,7% del grupo 5 mg de apixaban (diferencia de 7,0%; IC del 95%, 4,9 a 9,1) ($P < 0.001$ para ambas comparaciones). Las tasas de hemorragia mayor fueron del 0,5% en el grupo placebo, del 0,2% en el grupo de apixaban de 2,5 mg y del 0,1% en el grupo de apixaban de 5 mg. Las tasas de hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron 2,3% en el grupo placebo, 3,0% en el grupo de apixaban de 2,5 mg y 4,2% en el grupo de apixaban de 5mg.

La tasa de muerte por cualquier causa fue del 1,7% en el grupo de placebo, en comparación con el 0,8% en el grupo de 2.5 mg de apixaban y el 0,5% en el grupo de 5 mg de apixaban.

Por último decir que una complicación grave del EP es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPCTE). Esta debilitante y potencialmente mortal amenaza es causada por la obstrucción crónica de las arterias pulmonares principales y tiene una incidencia acumulada notificada de 0,1% a 9,1% dentro de los primeros 2 años después de un EP sintomático. Se debe descartar la HTPCTE en pacientes con disnea persistente después de una EP aguda y al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante. Sin embargo, no se recomienda la detección de rutina para la HTPCTE en los supervivientes asintomáticos de EP basándose en los datos disponibles actualmente.

Conclusión:

El manejo de la EP que no se ajusta a las recomendaciones de las guías publicadas sobre la anticoagulación, los trombolíticos y los filtros de la vena cava inferior se asocia con peores resultados en los pacientes

Bibliografía

Artículos básicos

- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976-90
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Konstantinides SV. *Eur Heart J*. 2014 Dec 1;35(45):3145-6
- Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M; RIETE investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018 May 10;51(5). pii: 1800445

Artículos referenciados en el texto

1. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605–14.
2. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al., for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402–11.
3. Kucher N, Boekstegers P, Müuller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasoundassisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479–86.
4. Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer , *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
5. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124: 1968–75.
6. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7):615-624.
7. Prandoni, P. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92, 199–205
8. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376: 1211-22.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708