

Actualització en el diagnòstic i tractament de l'embòlia pulmonar segons les Guies ESC 2014

Antonio De Giorgi

Servei d'Urgències. Quironsalud Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés

CORRESPONDÈNCIA

Nom de l'autor: Antonio De Giorgi

Lloc de treball: Hospital General de Catalunya

Mail: a_degorgi@yahoo.it

Data recepció: 17.11.2015

Data acceptació: 30.11.2015

Forma de citació: De Giorgi A. *Actualització en el diagnòstic i tractament de l'embòlia pulmonar segons les Guies ESC 2014*. ReMUE.c@t 2015;2(2):10-17

Available at http://www.remue.cat/view_document.php?tpd=2&i=5049

INTRODUCCIÓ

La malaltia tromboembòlica venosa (MTEV) engloba la trombosi venosa profunda (TVP) i l'embòlia pulmonar (EP). És la tercera malaltia cardiovascular més freqüent, amb una incidència anual global de 100-200 per 100000 habitants. L'EP aguda és la presentació més greu de la MTEV i, en la majoria dels casos, la conseqüència d'una TVP.

La European Society of Cardiology (ESC) acaba de publicar la nova Guia Clínica de Diagnòstic i Tractament de l'EP, sis anys després de l'anterior. Durant aquests anys s'han publicat estudis importants que s'han traduït en tres canvis fonamentals en la guia actual:

- a) la importància de realitzar una estratificació del risc, per guiar el tractament inicial d'aquests pacients, definint amb més precisió els pacients amb risc intermedi;
- b) s'ha deixat de recomanar sistemàticament l'ús de la trombòlisi com el primer pas terapèutic per als pacients de risc intermedi;
- c) apareixen les recomanacions sobre l'ús dels nous anticoagulants orals (NACO) en fase aguda i també crònica de l'EP.

Aquesta guia, com totes les guies de pràctica clínica, es compon d'un conjunt de recomanacions que pretenen ajudar-nos a seleccionar l'opció més adequada en el tractament de situacions clíniques específiques. No obstant això, d'un total de 71 recomanacions, només 10 (14%) són suportades per estudis

aleatoritzats, estudis clínics o meta-anàlisis (nivell d'evidència A), 34 (48%) deriven d'un estudi clínic aleatoritzat aïllat o estudis no aleatoritzats amb un nombre significatiu de pacients (nivell d'evidència B) i 27 (38%) es basen en el consens dels investigadors (nivell d'evidència C); aquestes dades confirmen la necessitat de seguir amb la investigació clínica sobre l'EP.

Les principals novetats respecte a la guia del 2008 estan relacionades amb:

- Factors recentment identificats que predisposen a la malaltia tromboembòlica venosa
- Simplificació de les regles de predicció clínica
- Cut-off del dímer D (DD) ajustat per l'edat
- EP sub-segmentària
- EP incidental, no sospitada clínicament
- Estratificació avançada del risc en l'EP de risc clínic intermedi
- inici del tractament amb antagonistes de la vitamina K (AVK);
- Tractament i profilaxi secundària de la MTEV amb els nous anticoagulants orals (NACO) directes
- Seguretat i eficàcia del tractament de reperfusió en els pacients de risc intermedi
- Alta hospitalària precoç i tractament ambulatori de l'EP

- Diagnòstic i tractament actual de l'hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica
- Recomanacions per el maneig de l'EP a l'embaràs i en pacients amb càncer

DIAGNÒSTIC

Aspectes rellevants i nous

Un dels aspectes més rellevants de la nova guia rellevants és l'adaptació dels protocols diagnòstics i terapèutics a la situació hemodinàmica del pacient. Per a pacients hemodinàmicament inestables amb sospita d'EP, es recomana un angio-TC (ATC) toràcic multi tall (sempre que se'n disposi immediatament) o una ecocardiografia transtoràcica a peu de llit (si el pacient està massa inestable perquè es pugui traslladar al Departament de Radiologia o la sala està ocupada) (recomanació IC). Per a pacients estables, la nova guia ofereix estratègies diferents per la confirmació o exclusió diagnòstica de l'EP en funció de la disponibilitat de proves diagnòstiques de cada hospital. L'avaluació estandarditzada mitjançant el judici clínic i les regles de predicció de probabilitat clínica és una de les notícies més rellevants de la guia i ens permet identificar els pacients amb probabilitat clínica intermèdia o alta, que han de rebre la teràpia anticoagulant mentre esperen per a la realització de proves diagnòstiques i seleccionar pacients sense alta probabilitat clínica en els quals un DD negatiu exclou el diagnòstic d'EP. La guia inclou escales simplificats, en les quals a cada variable s'assigna la mateixa puntuació. Un dels aspectes més innovadors de la guia és la incorporació dels estudis que han avaluat l'eficàcia diagnòstica del DD amb un punt de tall adaptat a l'edat ($\text{edat} \times 10$ en pacients de més de 50 anys). Aquesta estratègia redueix la petició de proves d'imatge i és tan segura com a la que utilitza un punt de tall fix per al DD. S'ha proposat la combinació de l'ATC multi tall amb l'estudi venós de l'abdomen, la pelvis i extremitats inferiors (flebo-TC). Aquesta estratègia augmenta la sensibilitat per al diagnòstic de la malaltia venosa tromboembòlica del 83-90%, sense canvis en l'especificitat. No obstant això, la nova guia no recomana la realització sistemàtica per diverses raons: la dosi de radiació afegida; la incidència de trombes a la vena cava inferior o les venes pèlviques és molt baixa i l'ecografia de compressió és almenys tan sensible com el flebo-TC i més segura per als pacients. De la mateixa manera, aquesta guia no recomana la ressonància magnètica per al diagnòstic de pacients amb sospita d'EP (recomanació III A).

Aspectes controvertits i no concretats.

Encara que el valor predictiu negatiu de l'ATC és només un 60% en pacients amb probabilitat clínica alta, la guia no fa recomanacions definitives sobre la necessitat de proves complementàries en aquests pacients, deixant un escenari obert per elaborar un protocol d'actuació en cada centre. La realització d'una ecografia de compressió de les extremitats inferiors semblaria raonable per a pacients on hi ha discrepància entre la probabilitat clínica i l'ATC.

Implicacions per a la pràctica clínica.

Un dels problemes més importants del DD en la pràctica clínica és l'ús indiscriminat en pacients amb símptomes toràcics: no s'hauria de demanar la seva determinació sense haver prèviament establert un diagnòstic basat en el judici clínic i les escales clíniques, també amb el suport de sistemes electrònics que incorporen escales i algorismes.

AVALUACIÓ PRONÒSTICA

Aspectes rellevants i innovadors

Existeixen nombroses novetats en l'apartat d'avaluació pronòstica. La disfunció del ventricle dret (VD) és el principal determinant de esdeveniment adversos en l'EP. Així, la presència de símptomes i signes de disfunció de VD, com la hipotensió arterial persistent i el xoc cardiogènic, indica un risc elevat de mort a curt termini i marca l'indicació per a la teràpia de reperfusió (recomanació IB). Més complexa és l'avaluació pronòstica dels pacients que no presenten criteris d'alt risc. La novetat més important és la recomanació d'utilitzar l'escala PESI (Pulmonary embolism Severity Index) o la seva versió simplificada (sPESI), per l'estratificació pronòstica (recomanació IIa B), diferenciant entre els pacients de risc baix i intermedi. Els pacients de risc baix tenen un pronòstic excel·lent i se'ls pot donar un alta precoç. Per contra, els pacients de risc intermedi poden diferenciar-se en risc intermedi-alt o intermedi-baix basant-se en la presència o absència de signes de disfunció de VD en les proves d'imatge i l'elevació de biomarcadors cardíacs (recomanació IIa B). Aquesta distinció es fonamenta en l'elevada mortalitat dels pacients de risc intermedi-alt. Aquest grup de pacients precisa d'estreta monitorització hemodinàmica per tal de detectar precoçment qualsevol signe de inestabilització, que indicaria el tractament trombolític. La guia incorpora l'ús de diferents biomarcadors: peptíds natriurètics i troponines cardíques, com a marcadors de sobrecàrrega i lesió del VD respectivament. Aquests biomarcadors, en combinació amb les proves d'imatge, són útils per classificar els pacients de risc intermedi en els subgrups de risc intermedi-alt (les dues proves, imatge i laboratori, positives) o intermedi-baix

(ambdues proves negatives o solament una positiva); aquesta subclassificació té destacables implicacions terapèutiques.

Aspectes controvertits i no concretats

Es troba a faltar un punt de tall, similar a la definició d'infart, dels biomarcadors de disfunció/lesió de VD. Així mateix, la guia no estableix pautes concretes d'utilització de proves d'imatge i biomarcadors per a la identificació dels pacients de risc intermedi en perill de presentar complicacions.

Implicacions per a la pràctica clínica

L'apartat d'avaluació pronòstica inclou importants millores en els algorismes de maneig dels pacients amb EP. La major limitació és la disponibilitat en el nostre medi de les proves d'imatge necessàries per a la classificació dels pacients de risc no alt, especialment en els hospitals de primer i segon nivell. La guia no defineix què és un VD normal quant a volum i funció, el que deixa a l'avaluació subjectiva, que depèn de l'experiència, la determinació de normalitat o anormalitat del cor dret.

TRACTAMENT A LA FASE AGUDA

Aspectes rellevants i innovadors

Pel que fa al tractament anticoagulant, es manté la indicació de l'anticoagulació parenteral amb heparina no fraccionada (HNF), heparina de baix pes molecular (HBPM) o fondaparinux, iniciada immediatament en pacients amb probabilitat clínica intermèdia o alta, tot esperant la confirmació diagnòstica (recomanació IC). Per a la majoria dels pacients sense insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min), és preferible l'ús d'HBPM o fondaparinux, pel menor risc de sagnat greu i trombocitopènia induïda per heparina (recomanació IA). La HNF es reserva per als pacients de risc alt amb indicació de teràpia de reperfusió (recomanació IC), donat l'alt risc de sagnat que comporta la trombòlisi i la possibilitat d'aturar la infusió i revertir l'efecte de la HNF, i per a pacients amb insuficiència renal greu. L'anticoagulació parenteral s'ha de continuar almenys 5 dies o fins que s'aconsegueixi una raó internacional normalitzada (INR) entre 2 i 3 durant 2 dies consecutius amb anticoagulants orals AVK, que s'han d'iniciar el més aviat possible després del diagnòstic d'EP (recomanació IB). La gran novetat d'aquesta guia respecte a l'anticoagulació és l'aposta pels NACO com a tractament alternatiu als AVK, amb el mateix nivell d'evidència per a tots ells (recomanació IB). Es pot iniciar l'anticoagulació oral directament amb rivaroxaban i apixaban, però es recomana el tractament inicial amb anticoagulació parenteral durant aproximadament 5-10 dies abans de l'inici amb dabigatran o edoxaban. Basant-se en l'evidència d'assaigs

clínic aleatoritzats, es descriu que els NACO no són menys eficaços que els AVK (recorrència d'esdeveniments tromboembòlics venosos) i possiblement més segurs, disminuint les hemorràgies. Pel que fa al tractament trombolític, se segueix recomanant per a pacients de risc alt (xoc o hipotensió), però amb un grau de recomanació menor (IB), donada l'escassa evidència en la reducció de la mortalitat amb la trombòlisi en aquests pacients inestables. A la controvèrsia en el benefici de la trombòlisi per a pacients amb EP de risc intermedi-alt, s'ha afegit el recentment publicat estudi PEITHO11, que va comparar el tractament trombolític amb l'anticoagulació amb heparina en 1.006 pacients amb MP de risc intermedi amb disfunció VD determinada per ecocardiografia o ATC, i dany miocàrdic determinat per l'elevació de troponines. D'aquest estudi es desprèn que la mortalitat dels pacients amb EP de risc intermedi-baix tractats amb anticoagulants és baixa i, en canvi, un percentatge no menyspreable de pacients amb risc intermedi-alt es pot descompensar i, per tant, requereix estreta monitorització i vigilància per instaurar un tractament trombolític sense dilació (IIa B). Pel que fa al tractament percutani transcatèter, la guia segueix considerant-lo com a alternativa a la embolectomia quirúrgica per a pacients de risc alt amb contraindicació per a la trombòlisi, o com a rescat en cas de resultar fallida la mateixa (recomanació IIa C). Com a novetat, s'afegeix la possibilitat de tractament percutani per als pacients amb EP de risc intermedi-alt i signes clínics de descompensació hemodinàmica quan se'ls consideri en alt risc de sagnat per a la trombòlisi (IIb C). Així mateix, la guia considera l'opció terapèutica de la reperfusió quirúrgica mitjançant embolectomia per a pacients de risc intermedi-alt, el risc de sagnat amb trombolítics es pot anticipar alt, a condició que es realitzi en un centre amb experiència i recursos (recomanació IIb C). Una altra novetat es refereix a la possibilitat de l'alta precoç i tractament ambulatori per a pacients amb MP de baix risc i possibilitat de compliment terapèutic de l'anticoagulació (recomanació IIa B). El tractament ambulatori precoç per a pacients de risc baix és segur i no hi ha diferències significatives pel que fa a complicacions clíniques en comparació amb el tractament hospitalari. El nou algorisme de tractament en la fase aguda segons la nova estratificació del risc es mostra de manera clara i concisa en aquesta guia. De forma resumida, per a pacients amb inestabilitat hemodinàmica (xoc o hipotensió) es recomana realitzar reperfusió: trombòlisi preferentment (IB), embolectomia quirúrgica si existeixen contraindicacions per a la trombòlisi (IC) o embolectomia percutània com a alternativa a la cirurgia (IIa C). Per a pacients

sense inestabilitat hemodinàmica, es recomana estratificar el seu risc segons les escales clíniques PESI o sPESI; els pacients de risc baix podran completar el tractament al seu domicili amb alta precoç; els pacients amb risc intermediaran hospitalitzats i tractats amb anticoagulants parenterals inicialment i orals de forma precoç, sense que estigui indicada sistemàticament la trombòlisi, excepte per a pacients amb disfunció del VD constatada per imatge i, a més, alteració dels biomarcadors de dany ventricular (risc intermedi-alt), per als quals es pot considerar la trombòlisi (si hi ha contraindicacions, es recomana la embolectomia quirúrgica o percutània) com a tractament de rescat en cas que es desestabilitzin clínica o hemodinàmicament.

Aspectes controvertits i no concretats

No s'ha aclarit si l'EP subsegmentària aïllada requereix tractament anticoagulant. Hi ha un assaig clínic en marxa que aclarirà aquesta qüestió. La guia clínica no dóna preferència per cap NACO en particular, atès que no hi ha dades comparatives entre ells, però cal esmentar que hi ha només un estudi realitzat amb rivaroxaban, que va incloure exclusivament a pacients amb EP; en els altres estudis es va incloure a pacients amb trombosi venosa profunda (TVP) o EP. Cap estudi va incloure a pacients de risc alt, pel que el seu ús estaria desaconsellat en aquests pacients. Seria interessant conèixer en un futur el paper dels NACO en pacients de risc baix per als que es decideix alta precoç i tractament ambulatori. També es troba a faltar unes recomanacions pràctiques per a l'ús dels diferents NACO en diferents contextos clínics, així com del maneig de possibles complicacions. Segueix sent controvertit el tractament fibrinolític de pacients amb EP de risc intermedi-alt. La guia introdueix la recomanació d'instaurar tractament de reperfusió en pacients amb signes clínics de descompensació hemodinàmica basada en l'estudi PEITHO. La definició d'«inestabilitat o descompensació hemodinàmica» en aquest estudi és la necessitat de reanimació cardiopulmonar, pressió arterial sistòlica <90mmHg durant almenys 15 minuts o caiguda d'almenys 40mmHg durant 15 min amb signes de hipoperfusió tissular o necessitat de inotrópics per mantenir una pressió sistòlica >90mmHg. L'interessant seria disposar d'una sèrie de variables clíniques validades capaces de predir la possible inestabilitat hemodinàmica d'un pacient amb EP de risc intermedi-alt ja anticoagulat. La pauta trombolítica recomanada en la guia resulta molt poc clara. Per a tots els trombolítics esmenta dues pautes generals, accelerada (2 h) o no accelerada (12-24 h), però recomana en general les pautes breus. Finalment, seria ideal definir un

termini per a l'alta precoç de pacients amb baix risc.

Implicacions per a la pràctica clínica

En el context del tractament en la fase aguda, el tractament anticoagulant i trombolític estan àmpliament disponibles i es poden utilitzar en tot tipus d'hospitals, ja siguin de primer, segon o tercer nivell. En hospitals terciaris de referència és important la creació d'un equip amb cirurgians amb experiència en la embolectomia quirúrgica i intervencionistes amb experiència en el tractament percutani, per protocol·litzar i discutir quan realitzar cada procediment en els casos amb contraindicació de trombòlisi o en cas de trombòlisi fallida. Els pacients inestables atesos en hospitals sense aquesta experiència haurien de ser remesos immediatament als centres de referència.

DURADA DE LA ANTICOAGULACIÓ

Aspectes rellevants i innovadors

Sens dubte, la principal novetat de la guia és la incorporació dels NACO a l'arsenal terapèutic per al tractament inicial i a llarg termini de l'EP. També és nova la possibilitat d'utilitzar àcid acetilsalicílic per a la prolongació de la profilaxi secundària en pacients que rebutgin el tractament amb qualsevol tipus d'anticoagulant oral o el tinguin contraindicat. D'altra banda, desapareix la recomanació específica de mantenir un objectiu estàndard d'INR 2,0-3,0 davant intensitat reduïda (1,5-2,0) per a pacients amb EP en tractament amb AVK, independentment de la durada del tractament. En l'apartat de durada del tractament, la guia recull de forma clara i concisa els principals aspectes de tenir en compte per a les recomanacions que es plantegen: durada mínima de 3 mesos del tractament anticoagulant de tot pacient amb EP; no prolongar més en cas d'EP secundària a un factor de risc transitori que ja no sigui present; considerar la prolongació de la profilaxi secundària per a pacients amb un primer episodi d'EP idiopàtica i baix risc hemorràgic; en cas de dos o més episodis d'EP idiopàtica, hi ha indicació clara, excepte contraindicació, d'anticoagulació per temps indefinit. Finalment, en cas d'optar per perllongar la anticoagulació, amb independència del fàrmac que s'utilitzi, és imprescindible reavaluar periòdicament el risc-benefici d'aquesta actuació.

Aspectes controvertits i no concretats

El principal dilema és com estratificar el risc de recurrència trombòtica i el risc hemorràgic en pacients amb EP idiopàtica, per seleccionar els pacients que més es beneficiarien d'estendre el tractament anticoagulant. Encara no hi ha escales prou validades que permetin al clínic una senzilla presa de decisions, hi ha algunes variables que s'ha de tenir en compte per a l'estimació del

balanç del risc trombòtic (formes de trombofília, valor del DD en finalitzar el tractament anticoagulant, disfunció del VD en el moment de l'alta hospitalària) i hemorràgic (bàsicament, les variables que conformen l'escala HAS-BLED, derivada i validada en pacients amb fibril·lació auricular). La desaparició de la recomanació sobre la intensitat del tractament anticoagulant amb AVK en l'extensió de la profilaxi secundària per a pacients amb EP és poc comprensible: els règims d'intensitat reduïda (interval terapèutic d'INR 1,5-2,0) és menys eficaç i presenta un risc hemorràgic similar que el tractament convencional (INR 2,0-3,0). Un altre punt conflictiu és la recomanació, encara que feble (IIb B), de l'ús de l'àcid acetilsalicílic per a la prolongació de la profilaxi secundària. Potser el principal espai per a la utilització d'àcid acetilsalicílic en aquesta indicació serien els pacients amb EP per als que, després d'haver completat el tractament anticoagulant habitual (3 mesos), es consideri la possibilitat de tractament antiagregant per un altre motiu (p. ex., alt risc cardiovascular) i no es crea apropiat associar anticoagulació i antiagregació pel considerable augment del risc hemorràgic que implica. La majoria dels experts s'han posicionat en contra de seguir utilitzant el terme «nous anticoagulants orals», i s'ha proposat el terme «anticoagulants orals d'acció directa» (DOAC) o «Non-vitamin K oral anticoagulants» (NOAC, que es podria transformar en NACO, en aquest cas es mantindria el mateix acrònim).

Implicacions per a la pràctica clínica

Els resultats positius obtinguts en els assaigs clínics amb els NACO van a motivar una creixent utilització d'aquests fàrmacs. Estudis de cost-efectivitat fets en altres països occidentals assenyalen que la balança s'inclinaria encara més en favor de l'ús dels NACO. Això obligarà la reorganització de les estructures actuals. És imprescindible la creació i potenciació d'unitats de tractament antitrombòtic, amb caràcter multidisciplinari, per garantir una adequada utilització d'aquests fàrmacs i seguiment dels pacients.

HIPERTENSIÓ PULMONAR TROMBOEMBÒLICA CRÒNICA

Tot i que la guia es refereix al maneig d'EP, hi ha un epígraf per a la malaltia crònica. A la guia prèvia s'establia que la hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica (HPTC) era una complicació relativament rara i no quantificada de l'EP. Actualment, però, es pot estimar una prevalença més definida d'almenys 5 casos per milió i any. A la guia actual es fa una posada al dia en el diagnòstic i maneig d'aquesta malaltia mitjançant la introducció d'algoritmes nous i

precisos. Totes les recomanacions per aquesta malaltia són noves. En el terreny diagnòstic, es recomana l'avaluació per HPTC dels pacients amb embòlia prèvia i dispnea persistent (recomanació IIa C). No obstant això, no s'aconsella el cribratge de pacients asimptomàtics després embòlia aguda (recomanació III C). Pel que fa al maneig del pacient amb HPTC, s'estableix com a principal opció de tractament la endarterectomia quirúrgica (IC) i es reserva el activador oral de la guanilat ciclasa (riociguat) com a alternativa per a la millora simptomàtica de pacients inoperables o amb HPTC persistent o recurrent després de cirurgia (IB); si bé es destaca que les decisions relatives al maneig i tractament d'aquests pacients han de ser preses per un equip multidisciplinari d'experts (IC). Independentment de l'opció triada, hi ha indicació d'anticoagulació de per vida en aquests pacients (IC).

POBLACIONS ESPECIALS

Aspectes rellevants i innovadors

La guia centra la seva atenció en la gestació i el pacient tumoral. L'EP és la causa més important de mort materna relacionada amb la gestació en els països desenvolupats. Quant als tests diagnòstics, s'emfatitza que ha d'usar el dímer D en el seu valor de tall normal, ja que el seu valor predictiu negatiu es manté en aquesta població; en segon lloc, es recomana la realització escalonada dels tests diagnòstics, preferint-se els no emissors de radiacions ionitzants, com l'ecografia d'extremitats inferiors amb compressió venosa, que de resultar positiva permetria l'inici de la teràpia anticoagulant, evitant proves addicionals. En cas de requerir altres proves radiològiques, es prioritza la gammagrafia de perfusió (sense ventilació si la radiografia de tòrax és normal) sobre l'ATC, per la menor dosi de radiació i una eficàcia diagnòstica comparable; qualsevol de les tècniques d'imatge esmentades presenta una dosi estimada de radiació fetal i materna inferior al valor considerat perillós. Pel que fa al tractament, s'estableix definitivament l'ús d'HBPM en fase aguda, amb indicació I B. Es desaconsella l'ús de fondaparinux, per falta d'informació, AVK i NACO. Després del part s'aconsella mantenir l'anticoagulació durant 3 mesos, podent utilitzar ja AVK, que no interfereixen amb la lactància. No es fa esment als NACO en el tractament postpart.

Sobre el pacient amb càncer, en l'apartat de diagnòstic s'observa una millor definició dels riscos de trombosi relacionats tant amb la pròpia malaltia com amb les teràpies. A més, es recomana l'ús del DD sense elevar el punt de tall diagnòstic habitual. Pel que fa al pronòstic, es subministra un sistema de puntuació per predir el

risc de recurrència que inclou els següents ítems: carcinoma de mama (-1), estadi metastàtic I o II (-1), sexe femení, càncer de pulmó, tromboembòlia prèvia (1 punt cada un). Els pacients amb puntuació ≤ 0 presenten un risc baix i els pacients amb una puntuació ≥ 1 presenten un risc alt de recurrència. Pel que fa al tractament, es recomana l'ús d'HBPM durant els 3-6 mesos següents a l'esdeveniment (recomanació IIa B). Es recomana el tractament estès més enllà dels 6 mesos (recomanació IIa C) indefinidament o fins a la curació. Cal destacar que s'estableix també la recomanació de tractar l'EP diagnosticada accidentalment en pacients tumorals de la mateixa manera que en el diagnosticat per símptomes. Finalment, un altre aspecte rellevant és que la guia delimita l'esforç diagnòstic en pacients sense causa coneguda, i recomana no realitzar estudis si no estan justificats per la història, exploració física, analítica bàsica i radiografia de tòrax.

Aspectes controvertits i no concretats

En la present guia destaca l'absència de recomanacions per al maneig del pacient amb alt risc de sagnat o amb sagnat actiu, especialment el pacient tumoral. En aquest apartat hauria d'incloure també el problema de la trombocitopènia induïda per heparina, una complicació greu amb l'ús d'heparina (definida com descens del recompte plaquetari a $<100.000/\text{ml}$ o $<50\%$ del basal), que sí es tractava en l'edició prèvia.

Implicacions clíniques

La guia actual facilitarà la pràctica clínica amb aquests grups especials de pacients, ja que permet planificar el treball diagnòstic i el tractament per a la gestació i el pacient tumoral. En el vessant del diagnòstic, especifica clarament la seqüència que s'ha de seguir (utilització del DD i les alternatives d'imatge convenientment ordenades), recomanacions especialment importants en la gestant, ja que en aquesta circumstància el factor de la radiació és crític. En l'aspecte del tractament, les recomanacions són prou explícites per evitar dilacions i estalviar un consum addicional de temps i recursos.

CONCLUSIÓ

Resumint, la nova guia ESC de 2014 ens deixa uns missatges molt importants i unes recomanacions noves que tindran un impacte rellevant a la nostra pràctica clínica (veure taula 1). Així mateix, destaquen unes zones d'incertesa, que seran objecte d'estudi i de debat als propers anys (taula 2). És evident la importància del treball conjunt de les Societats Científiques, per tal d'arribar amb la propera guia a millorar el consens sobre el diagnòstic i el

tractament d'aquesta malaltia tan prevalent y greu.

TAULA 1: "Take home messages" de la nova guia ESC sobre l'EP:

- Es recomana mesurar el DD plasmàtic, preferiblement a través dels nous mètodes ultrasensibles, en pacients ambulatoris i als Serveis d'Urgències, amb l'objectiu d'estalviar proves d'imatge innecessàries i la conseqüent irradiació per el pacient.
- Un angio-TC toràcic normal descarta amb bons marges de seguretat la presència d'EP en pacients amb probabilitat clínica baixa o intermèdia; en els mateixos pacients, la troballa tomogràfica de trombes segmentaris o més proximals confirma l'EP.
- Una gammagrafia pulmonar de perfusió normal descarta l'EP, mentre una gammagrafia de ventilació-perfusió d'alta probabilitat la confirma; en cas de prova no diagnòstica, l'EP queda descartada si l'ecografia per compressió proximal és negativa i la probabilitat clínica baixa.
- Els pacients inestables hemodinàmicament, amb xoc o hipotensió, es classifiquen des del principi com d'alt risc, ja à la fas de sospita clínica d' EP.
- Els pacients normotensos amb una classe PESI $\geq \text{III}$ o PESI simplificat ≥ 1 formen part del grup de risc intermedi; dintre d'aquest grup, els pacients amb disfunció del ventricle dret, documentada per ecocardiografia o angio-TC, i amb elevació dels marcadors de necrosi miocàrdíaca deuen de ser classificats com de risc intermedi-alt i per tant monitoritzats amb l'objectiu de detectar precoçment una descompensació hemodinàmica.
- Una classe PESI I o II, o PESI simplificat 0 indica risc baix d' esdeveniments adversos.
- Les estratègies de reperfusió precoç, especialment la trombòlisi sistèmica, son el tractament d' elecció en pacients d'alt risc. L'HNF amb monitorització del TTPa és el regim preferit en aquests pacients.
- Per la majoria de casos d'EP sense compromís hemodinàmic l'HBPM o el fondaparinux son el tractament inicial d' elecció si no hi ha disfunció renal greu.
- La trombòlisi sistèmica no es recomana de forma rutinària com a tractament primari en pacients de risc intermedi-alt, però caldria tenir-la en compte quan apareguessin signes clínics de descompensació hemodinàmica; l'embolectomia quirúrgica o percutània representen una alternativa en pacients de risc intermedi-alt.
- Els NACO no son inferiors al tractament anticoagulant estàndard con heparines sigudes de AVK en termes d'eficàcia i possiblement de seguretat, sobre tot en termes de sagnat major.

- En els pacients de baix risc (PESI I-II), i probablement aquells amb sPESI de 0, es pot considerar la possibilitat d'alta hospitalària precoç i tractament ambulatori, si es preveu un bo nivell de compliment per part del pacient i el entorn familiar i social son favorables.
- Per els pacients amb EP no provocada, es recomana anticoagulació durant al menys 3 mesos.
- En el tractament estès de l'EP, els NACO son eficaços, en termes de recurrència de MTEV simptomàtica o fatal, i segurs, especialment en termes de sagnat major, probablement més segurs que els tractaments estàndard.
- En pacients que rebutgen o son incapaços de prendre qualsevol tipus d'anticoagulant oral, es pot considerar l'aspirina com a profilaxi secundària estesa de la MTEV.
- L'HPTC es genera per la persistència de trombes organitzats i no dissolts que, juntament amb la remodelació vascular, contribueixen al desenvolupament d' insuficiència ventricular dreta, que és un factor de mal pronòstic.
- Per a tots els pacients amb HPTC es recomana anticoagulació indefinida amb AVK (INR 2-3).
- L' endoarteriectomia pulmonar és el tractament d' elecció per la majoria dels pacients amb HPTC, però en pacients no operables o amb hipertensió persistent després de la cirurgia es pot utilitzar la teràpia farmacològica o l' angioplàstia pulmonar.
- Respecte a les dones embarassades, un DD negatiu té el mateix valor que als altres pacients; la gammagrafia de perfusió es pot utilitzar per descartar una EP a les pacients amb radiografia de tòrax normal; les HBPM ajustades pel pes son els fàrmacs d'elecció a les dones sense xoc o hipotensió, mentre que els NACO són contraindicats.
- El risc de MTEV als pacients amb càncer és al menys quatre vegades més alt que a la població general i augmenta més amb la quimioteràpia y la cirurgia. L'EP incidental es tindria que tractar com l' EP simptomàtica, especialment si afecta a les arteries segmentaries o més proximals.
- Els pacients amb EP i càncer es tracten amb HBPM ajustades pel pes durant 3 a 6 mesos, però caldria considerar l' anticoagulació a llarg termini fins que el càncer estigui curat.

TAULA 2: Zones d'incertesa de la nova guia ESC sobre l'EP.

- El significat i el valor diagnòstic de l'EP subsegmentari detectat a través de l' angio-TC pulmonar encara son motiu de debat; aquells pacients amb EP incidental, no sospitat prèviament, a l'angio-TC, s'haurien probablement de tractar, sobre tot si el trombus es proximal i si el pacient té càncer.

- En alguns assaigs s'està utilitzant l' angio-TC anomenat "triple rule-out", per confirmar o descartar alhora la malaltia coronària, l'EP i la dissecció aòrtica; els beneficis d'aquesta tècnica no s'han aclarit del tot, especialment perquè coexisteixen riscos relacionats amb l'elevada exposició a les radiacions ionitzants i el contrast intravenós.
- Respecte a la trombòlisi intravenosa, els resultats preliminars dels estudis clínics indiquen que l' utilitzo de dosis reduïdes podria ser una practica segura i eficaç, especialment en els pacients de risc intermedi.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Laporte S, Mismetti P, De'cousus 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.
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.
7. 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.
8. 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.

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.

10.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.

11.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.

12.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.

13.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.

14.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.

15.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.

16.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.

17.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.

18.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.

19.Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas- Castrillón 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.

20.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.

21.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.

22.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.

23.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.

24.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.