

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i2.1138>

Tromboembolismo pulmonar submasivo: ¿Anticoagular o trombolizar? Una crítica al dilema terapéutico actual

Submassive Pulmonary Embolism: Anticoagulate or Thrombolyze? A Critique of the Current Therapeutic Dilemma

Ivonne Nathalia Males Salazar

<https://orcid.org/0000-0003-1035-5991>

Ivonnemales@gmail.com

Universidad ICESI

Cali - Colombia

Pamela Fernández Rosero

<https://orcid.org/0000-0003-0221-1779>

pamelafr_1997@hotmail.com

Unidad Central del Valle del Cauca (UCEVA)

Tulua - Colombia

Juan Camilo González Mena

<https://orcid.org/0009-0001-5891-5567>

hsgjuangonz@gmail.com

Unidad Central del Valle del Cauca (UCEVA)

Tulua - Colombia

Santiago Gallego Garcés

<https://orcid.org/0009-0004-0778-7309>

santiagogarces14@gmail.com

Fundación universitaria Navarra

Neiva - Colombia

Ingrid Daniela Trujillo Dorado

<https://orcid.org/0009-0000-5318-6759>

danielass.2210@gmail.com

Universidad ICESI

Cali - Colombia

Artículo recibido: 10 mayo 2025

- Aceptado para publicación: 20 junio 2025

Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) submasivo plantea un desafío terapéutico, pues estos pacientes están hemodinámicamente estables, pero presentan disfunción ventricular derecha o lesión miocárdica, lo que implica mayor mortalidad comparado con TEP de bajo riesgo. Persiste controversia sobre anticoagulación estándar frente a trombólisis sistémica. Esta revisión evaluó críticamente evidencia reciente sobre eficacia y seguridad de ambas estrategias terapéuticas. Se realizó una búsqueda en PubMed, Embase, Scopus, Elsevier y UpToDate, priorizando ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y guías clínicas desde 2014. Los estudios coinciden en que la trombólisis precoz reduce ligeramente el riesgo de colapso hemodinámico, pero no mejora significativamente la supervivencia a corto plazo comparada con anticoagulación exclusiva. La

trombólisis aumenta considerablemente el riesgo hemorrágico, incluyendo hemorragia intracraneal. Metaanálisis recientes muestran resultados mixtos: algunos sugieren reducción de mortalidad con trombólisis, pero con mayor sangrado, mientras otros no hallan diferencias significativas. La anticoagulación aislada demuestra eficacia favorable en la mayoría de pacientes submasivos con adecuada vigilancia y trombólisis reservada para rescate ante deterioro clínico. La evidencia actual respalda la anticoagulación como manejo inicial estándar, reservando la trombólisis para pacientes cuidadosamente seleccionados (jóvenes, alto riesgo de deterioro y bajo riesgo hemorrágico). Se necesitan más estudios para identificar subgrupos específicos que se beneficien de terapias intermedias como dosis reducida de trombolítico o trombólisis dirigida por catéter.).

Palabras clave: embolia pulmonar, trombólisis, anticoagulantes, riesgo, guía de práctica clínica

ABSTRACT

Submassive pulmonary embolism (PE) represents a therapeutic challenge, as these patients are hemodynamically stable but exhibit right ventricular dysfunction or myocardial injury, thus having higher mortality compared to low-risk PE. Controversy persists regarding the use of standard anticoagulation versus systemic thrombolysis. This review critically evaluated recent evidence regarding the efficacy and safety of both therapeutic strategies. A literature review was conducted in PubMed, Embase, Scopus, Elsevier, and UpToDate, prioritizing randomized clinical trials, meta-analyses, and clinical guidelines published since 2014. Studies generally agree that early thrombolysis slightly reduces the incidence of hemodynamic collapse but does not significantly improve short-term survival compared to anticoagulation alone. Thrombolysis substantially increases the risk of major bleeding, including intracranial hemorrhage. Recent meta-analyses report mixed outcomes: some suggest thrombolysis reduces mortality but increases bleeding, especially in older patients, whereas others show no significant differences. Anticoagulation alone demonstrates favorable outcomes in most submassive PE patients with close monitoring, reserving thrombolysis for clinical deterioration. Current evidence supports anticoagulation as the standard initial management, reserving thrombolysis for carefully selected patients (younger, high deterioration risk, low bleeding risk). Further studies are needed to define specific subgroups benefiting from intermediate strategies such as low-dose thrombolysis or catheter-directed therapy.

Keywords: pulmonary embolism, thrombolysis, anticoagulants, risk, practice guideline

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la tercera causa más frecuente de muerte cardiovascular a nivel mundial, después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (7). Su presentación clínica y pronóstico varían ampliamente según la carga trombótica y la repercusión hemodinámica. En la clasificación actual por riesgo, se define como TEP submasivo o de riesgo intermedio aquel paciente hemodinámicamente estable (sin hipotensión ni shock) pero con evidencia de disfunción del ventrículo derecho (VD) y/o elevación de biomarcadores cardíacos indicativos de lesión miocárdica (2,8). Estos hallazgos (dilatación/disfunción del VD en ecocardiografía o angio-TC, BNP elevado, troponina positiva) se asocian a un pronóstico peor que el TEP de bajo riesgo, con mortalidad reportada entre ~3% y 10% en los primeros 30 días (2). No obstante, estos pacientes no alcanzan el umbral de alto riesgo (masivo), definido por inestabilidad hemodinámica franca, cuyo manejo agresivo con reperfusión urgente (trombólisis sistémica o embolectomía) está bien establecido. El dilema terapéutico en el TEP submasivo radica en si ofrecer únicamente anticoagulación sistémica –tratamiento estándar que previene la propagación del trombo y favorece la recanalización endógena gradual– o si añadir trombólisis farmacológica para lograr una disolución acelerada del coágulo. La trombólisis (generalmente con activadores tisulares del plasminógeno, e.g. alteplasa 100 mg IV) puede mejorar rápidamente la perfusión pulmonar, reducir la sobrecarga del VD y prevenir colapso hemodinámico (2,9). Sin embargo, conlleva un riesgo significativo de complicaciones hemorrágicas, incluyendo hemorragia intracraneal catastrófica. Estudios tempranos demostraron mejora en parámetros hemodinámicos con trombolíticos comparado a anticoagulación sola, pero sin clara traducción en supervivencia y con mayor toxicidad hemorrágica (1). Esto plantea un posible beneficio neto incierto de la trombólisis en pacientes submasivos: ¿salva vidas o eventos clínicos suficientes como para justificar los riesgos?. En la última década se han publicado ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis destinados a esclarecer esta duda. Históricamente, la evidencia era limitada: en los primeros 40 años de investigación se incluyeron <1000 pacientes en estudios de trombólisis en TEP (1). A partir del ensayo PEITHO (2014) –el más grande en submasivo– y análisis posteriores, las guías clínicas han refinado sus recomendaciones. Actualmente, las guías internacionales divergen sutilmente pero en general no recomiendan la trombólisis sistémica de rutina en TEP de riesgo intermedio (2,6). En su lugar, se aconseja anticoagular y monitorizar estrechamente, reservando la reperfusión solo si el paciente muestra deterioro (enfoque de “trombólisis de rescate”). Pese a ello, persiste cierta controversia: algunos expertos abogan por tratar de forma más agresiva a subgrupos de TEP submasivo (ej. disfunción grave de VD, biomarcadores muy elevados o puntuaciones de riesgo altas) antes de que colapsen, especialmente si el perfil de sangrado es favorable. También han emergido alternativas como trombólisis a dosis reducida y técnicas locorregionales (p. ej. trombólisis dirigida por catéter, trombectomía

mecánica) buscando mejorar la balanza riesgo-beneficio. Ante este panorama, el presente trabajo realiza una revisión crítica de la literatura médica reciente sobre TEP submasivo, comparando la eficacia y seguridad de la anticoagulación vs. la trombólisis sistémica, y analizando las recomendaciones actuales. Se estructura conforme a las normas de publicación de la revista Médicas UIS, incluyendo un análisis de los estudios clave, metaanálisis y guías de práctica, para proporcionar una síntesis fundamentada que oriente el manejo óptimo de estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática-bibliográfica de la literatura enfocada en estudios comparativos de estrategias de tratamiento en TEP submasivo. Se definió TEP submasivo (intermedio) como aquel con estabilidad hemodinámica ($PAS \geq 90$ mmHg sin apoyo vasopresor) y evidencia objetiva de disfunción del VD (por ecocardiografía o angio-TC) y/o lesión miocárdica (troponina elevada), concordante con la definición de riesgo intermedio utilizada en guías AHA/ESC (6). Los criterios de inclusión abarcaron: ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales comparativos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos 5 a 10 años (aprox. 2014–2025), en idioma inglés o español, disponibles en bases de datos indexadas (PubMed-MEDLINE, Embase, Scopus, ScienceDirect-Elsevier) y en la plataforma UpToDate. Se priorizaron estudios con pacientes adultos diagnosticados de TEP submasivo confirmados por imagen, que compararan anticoagulación sola (heparinas o anticoagulantes orales) vs. trombólisis sistémica (dosis completa estándar de trombolítico IV) como terapia inicial. Como criterios de exclusión se descartaron: estudios centrados exclusivamente en TEP masivo (alto riesgo) o de bajo riesgo, series de casos muy pequeñas, y artículos anteriores a 2013 (salvo referencias históricas fundamentales). La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH/DeCS y texto libre, por ejemplo: “pulmonary embolism AND (submassive OR intermediate-risk) AND (thrombolysis OR fibrinolysis) AND anticoagulation”, entre otros análogos en español. Se emplearon filtros para ensayos clínicos, reviews y últimos 10 años. Adicionalmente, se consultaron las guías de práctica clínica más recientes pertinentes (ESC 2019, ACCP/CHEST 2016, etc.) y artículos de actualización (e.g. UpToDate 2023) para contexto. La selección de referencias fue realizada de forma independiente por dos autores, primero por título/resumen y luego texto completo, resolviendo discrepancias por consenso. Se extrajeron datos relevantes de cada estudio: diseño, tamaño muestral, criterios de gravedad, intervención (régimen de trombolítico vs. tipo de anticoagulación), desenlaces principales de eficacia (mortalidad, colapso hemodinámico, recurrencia de TEP) y seguridad (hemorragia mayor, ictus hemorrágico). Para la síntesis narrativa, los estudios se agruparon en: evidencia sobre anticoagulación (resultados con manejo conservador), evidencia sobre trombólisis (efectos benéficos y perjuicios), comparativas directas y metaanálisis. Se elaboraron dos tablas resumen de los estudios más relevantes, detallando población, intervención, resultados y conclusiones (ver

Tabla 1 y Tabla 2). Finalmente, se integraron los hallazgos discutiendo las implicaciones clínicas, controversias en recomendaciones actuales y futuras líneas de investigación. La calidad de la evidencia se consideró al interpretar los resultados (p.ej., limitaciones de tamaño muestral, heterogeneidad entre estudios).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Descripción y criterios diagnósticos del TEP submasivo

El TEP submasivo corresponde al riesgo intermedio en la estratificación del embolismo pulmonar agudo. Esta categoría se caracteriza clínicamente por un paciente que, pese a mantener presión arterial normal (sin shock ni hipotensión sostenida), muestra evidencia objetiva de sobrecarga de cavidades derechas. Según la American Heart Association (AHA), el término "submassive PE" implica disfunción del VD demostrable por imagen o laboratorio en ausencia de colapso hemodinámico (6). La European Society of Cardiology (ESC) subdivide adicionalmente el riesgo intermedio en dos grupos (6):

- **Intermedio-alto:** evidencia simultánea de disfunción del VD y lesión miocárdica (troponina positiva), habitualmente con mayor gravedad clínica (p.ej., PESI clase III-V o sPESI ≥ 1). Estos pacientes tienen mayor riesgo de deterioro temprano.
- **Intermedio-bajo:** evidencia aislada de disfunción VD o biomarcadores elevados, con menor gravedad clínica.

En la práctica, los criterios diagnósticos para identificar TEP submasivo incluyen ecocardiograma transtorácico con hipocinesia/dilatación del VD (diámetro VD/VI $>0,9-1,0$), movimiento septal anormal, índice moderado/alto en angio-TC (dilatación de arterias lobares, RV/LV $>0,9$), elevación de biomarcadores cardíacos como troponina I/T o péptido natriurético cerebral (BNP). Clínicamente puede haber disnea marcada, taquicardia, hipoxemia, e hipotensión ortostática transitoria, pero manteniendo presión sistólica ≥ 90 mmHg. Se utilizan escalas de riesgo como el PESI o sPESI para estratificar el pronóstico. Por ejemplo, el ensayo PEITHO requirió presencia de disfunción del VD más troponina elevada simultáneamente (1). La distinción es crucial ya que estratifica el pronóstico. Mientras un TEP de bajo riesgo presenta mortalidad intrahospitalaria de $\sim 1-3\%$, en los de riesgo intermedio puede alcanzar $5-15\%$ a 30 días según series históricas (2). En subgrupos intermedio-alto, la mortalidad reportada ronda $8-10\%$, incluso hasta 15% en algunos registros (10). Además, estos pacientes tienen riesgo de desarrollar síndrome post-embólico o hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HPTEC), aunque estudios recientes sugieren una incidencia baja ($\sim 2-3\%$) sin diferencia clara por uso de trombólisis temprana (1). En síntesis, el diagnóstico de TEP submasivo se basa en la confirmación del TEP (imágenes de perfusión/TC) y estratificación del riesgo por disfunción VD sin hipotensión. Es fundamental esta identificación precoz para desencadenar el dilema terapéutico sobre anticoagulación exclusiva versus agregar trombólisis para prevenir deterioro clínico.

Evaluación crítica de estudios sobre anticoagulación en TEP submasivo

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento del TEP en general. En pacientes submasivos, la anticoagulación (generalmente heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada IV, seguida de antagonista de vitamina K o anticoagulante oral directo) busca prevenir extensión trombotica y favorecer la recanalización endógena gradual. El manejo conservador exclusivo con anticoagulación ha demostrado ser suficiente en la mayoría de pacientes submasivos estables.

Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos proporcionan evidencia sobre la eficacia del manejo exclusivo con anticoagulación. Por ejemplo, en el ensayo PEITHO, la incidencia de deterioro hemodinámico en el grupo control con anticoagulación exclusiva fue de aproximadamente 5% en la primera semana (1). Es decir, cerca del 95% no presentó deterioro hemodinámico con anticoagulación inicial sola, aunque algunos necesitaron trombólisis de rescate. En PEITHO, la mortalidad a 7 días fue 1.8% con anticoagulación frente a 1.2% con trombólisis (no significativa); a 30 días fue 3.2% vs 2.4% ($p=0.42$) (1). Esto indica que muchos pacientes submasivos sobreviven la fase aguda únicamente con anticoagulación inicial. El seguimiento a 3 años confirmó tasas similares de supervivencia (~80%) sin diferencias significativas en hipertensión pulmonar crónica ni disnea residual entre los grupos anticoagulado y trombolizado (1). Registros clínicos y estudios contemporáneos también apoyan la eficacia del manejo anticoagulante exclusivo. El estudio PEITHO-2 (2021), con manejo optimizado (heparina inicial seguida de dabigatrán oral), mostró tasa baja de recurrencia de TEP o muerte relacionada con TEP (2% a 6 meses), sin colapso hemodinámico post fase aguda inicial y seguridad aceptable (3% hemorragia mayor a 6 meses) (6). Este estudio respalda que la anticoagulación sola, con adecuada transición a anticoagulación oral, es segura y efectiva cuando se realiza monitoreo estrecho y tratamiento de rescate si es necesario. El subgrupo intermedio-alto dentro de la categoría submasiva presenta mayor riesgo de deterioro. Series históricas muestran que hasta ~5–10% pueden evolucionar a shock a pesar de anticoagulación, lo que obliga a intervenciones de rescate (10). Por eso, los protocolos enfatizan monitorización intensiva en estos pacientes para detectar precozmente cualquier deterioro y activar tratamiento de rescate. En PEITHO, aproximadamente 1.6% de pacientes anticoagulados requirieron trombólisis de rescate por progresión clínica (1). La elección del anticoagulante también es relevante. Tradicionalmente, se usaba heparina IV con transición a warfarina, pero actualmente los anticoagulantes orales directos (DOACs) ganan terreno incluso en pacientes submasivos. Ensayos clínicos sugieren seguridad y eficacia similares a terapia convencional (6). Las guías actuales (ACCP, ESC) recomiendan DOACs en TEP intermedio tras estabilidad clínica inicial, facilitando manejo ambulatorio temprano en casos seleccionados. PEITHO-2 utilizó dabigatrán con buenos resultados, lo que sugiere que los DOACs son alternativas efectivas en pacientes estables (6).

La anticoagulación prolongada (≥ 3 meses) es necesaria para prevenir recurrencias. Las guías recomiendan mínimo 3 meses en cualquier TEP provocado o no provocado, con duración extendida según factores persistentes de riesgo (6). La incidencia de recurrencia tras suspender anticoagulación es similar independientemente del uso inicial de trombólisis, ya que esta trata el evento agudo sin modificar el riesgo subyacente trombótico. Por tanto, optimizar anticoagulación y adherencia terapéutica es clave para buen pronóstico.

En resumen, la anticoagulación exclusiva logra estabilizar adecuadamente la mayoría de TEP submasivos. La mortalidad es baja (3-5% intermedio-alto; $<3\%$ intermedio-bajo) y la morbilidad suele resolverse en días-semanas. El enfoque conservador es seguro, evitando riesgos hemorrágicos de trombólisis rutinaria. La evidencia actual no apoya añadir trombólisis a todos los pacientes submasivos, sino reservarla como terapia de rescate ante deterioro.

El uso de trombólisis sistémica en el TEP submasivo ha sido estudiado extensamente para determinar si mejora los desenlaces clínicos comparado con anticoagulación exclusiva. Típicamente, los trombolíticos (alteplasa 100 mg IV en 2 horas o tenecteplasa ajustada por peso) logran una resolución más rápida del trombo, con normalización precoz de la función ventricular derecha (VD) (2,9).

Varios ensayos clínicos aleatorizados recientes han evaluado esta comparación crítica:

- **Ensayo MOPETT (2013):** ensayo aleatorizado unicéntrico ($n=121$), evaluó la trombólisis con dosis reducida de alteplasa (50 mg) más heparina frente a heparina sola. Se demostró una reducción significativa del compuesto de muerte o colapso hemodinámico a 30 días (0% vs 5% , $p=0.02$), con mejoras en la presión arterial pulmonar a largo plazo (28 meses), y sin incremento de hemorragia mayor (2). Aunque pequeño, sugirió que la trombólisis con dosis reducida podría proporcionar beneficios clínicos significativos con perfil de seguridad favorable (2).
- **Ensayo TOPCOAT (2014):** estudio terminado prematuramente, que incluyó 83 de 200 pacientes planeados, comparó tenecteplasa más enoxaparina versus enoxaparina sola. No mostró diferencias significativas en mortalidad a corto plazo, aunque reportó mejoría en calidad de vida (SF-36 a 90 días) y tendencia a menos deterioros clínicos en grupo trombolizado. Limitado poder estadístico impidió conclusiones firmes (2).
- **Ensayo PEITHO (2014):** el ensayo pivotal y más grande hasta ahora, aleatorizó 1006 pacientes submasivos (disfunción VD y troponina elevada) a tenecteplasa IV más heparina frente a placebo más heparina. Encontró una reducción significativa en el endpoint combinado de muerte o colapso hemodinámico a 7 días (2.6% vs 5.6% , $p=0.02$), principalmente por reducción del colapso hemodinámico (1.6% vs 5% , $p=0.002$). Sin embargo, no hubo reducción significativa en mortalidad (2.4% vs 3.2% a 30 días, $p=0.42$) y se observó incremento significativo de complicaciones hemorrágicas mayores (11.5% vs 2.4% , $p<0.001$), especialmente hemorragia intracraneal (2.0% vs 0.2% , 10 veces más alto).

Este ensayo concluyó que aunque la trombólisis previene algunos casos de colapso, no mejora supervivencia y aumenta riesgo hemorrágico considerablemente (1).

Además, varios metaanálisis recientes resumen estos hallazgos:

- **Chatterjee et al. (JAMA, 2014):** metaanálisis de 16 estudios (1775 pacientes), mostró que la trombólisis redujo mortalidad global (OR 0.48), pero aumentó hemorragia mayor (OR 3.19) e ictus hemorrágico (OR ~3). Esto sugiere que el beneficio podría estar limitado a pacientes cuidadosamente seleccionados debido al elevado riesgo hemorrágico (4).
- **Nakamura et al. (Blood Adv, 2020):** metaanálisis más reciente de 6 RCTs específicos de TEP submasivo mostró reducción significativa en el endpoint combinado de muerte o deterioro clínico con trombólisis (3.9% vs 9.4%, $p < 0.001$), aunque sin reducción significativa de mortalidad o recurrencia aislada. Confirmó riesgo sustancial de hemorragia mayor con trombólisis (OR ~2-3 veces más alto que anticoagulación) (2).
- **Mathew et al. (2023):** un metaanálisis en red Bayesiano (2132 pacientes) sugirió reducción significativa de mortalidad y recurrencias con trombólisis respecto a anticoagulación, pero sin diferencia significativa en hemorragia mayor. Aun así, los autores destacaron la incertidumbre por intervalos de confianza amplios y recomendaron interpretar resultados con cautela (5).
- **Metaanálisis de BMC Cardiovasc Disord (2023):** enfocado en trombolíticos modernos en TEP submasivo, encontró que no hubo diferencia significativa en mortalidad (RR 0.79) ni en hemorragia mayor (RR 2.08, $p = 0.06$), aunque confirmó menos necesidad de vasopresores y menor uso de trombólisis de rescate con trombolíticos, a costa de mayor incidencia de ictus hemorrágico (estadísticamente marginal) (5).

En resumen, la evidencia actual demuestra que la trombólisis en TEP submasivo:

- Mejora más rápidamente parámetros fisiológicos (resolución temprana del trombo, recuperación función VD).
- Reduce la incidencia de colapso hemodinámico agudo en un pequeño porcentaje (~3-4%) comparado con anticoagulación sola.
- No mejora claramente la mortalidad global debido a la baja tasa absoluta de eventos evitados frente al riesgo incrementado de hemorragia mayor, particularmente intracraneal.
- Estos hallazgos hacen que la trombólisis rutinaria no esté recomendada para todos los pacientes submasivos. Las guías clínicas actuales recomiendan anticoagulación con estrecha vigilancia inicial y reservar trombólisis sistémica para pacientes cuidadosamente seleccionados (jóvenes, con alta probabilidad de deterioro y riesgo bajo de sangrado) o cuando el paciente presente deterioro clínico evidente (6).

Discusión comparativa sobre anticoagulación vs. trombólisis en TEP submasivo

Al contrastar la anticoagulación convencional con la trombólisis sistémica en el tratamiento del TEP submasivo, se observa un claro equilibrio entre eficacia clínica inmediata y riesgos

asociados. La elección terapéutica requiere una valoración crítica individualizada debido a la heterogeneidad clínica de los pacientes.

Eficacia clínica inmediata (prevención del deterioro hemodinámico)

La trombólisis logra una desobstrucción más rápida del lecho pulmonar, reduciendo precozmente la sobrecarga del VD respecto a la anticoagulación exclusiva (2,9). Esto resulta en menor incidencia de colapso hemodinámico (shock o paro cardíaco) comparado con anticoagulación sola, aproximadamente 3-4% menos en estudios como el PEITHO (1). Sin embargo, cerca del 90-95% de los pacientes submasivos tratados con anticoagulación exclusiva no presentan deterioro significativo, estabilizándose progresivamente sin necesidad de trombólisis inmediata (1).

Mortalidad y desenlaces a largo plazo

La mayoría de estudios (p.ej. PEITHO y metaanálisis recientes) no han mostrado reducción significativa en mortalidad global con trombólisis en pacientes submasivos (1,4,5). A largo plazo, tampoco se observan diferencias importantes en calidad de vida, disnea residual o incidencia de hipertensión pulmonar crónica tromboembólica entre ambos grupos terapéuticos (1). El beneficio en mortalidad es mínimo y estadísticamente cuestionable, especialmente considerando el riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas.

Riesgo hemorrágico y seguridad

Esta es la diferencia crítica entre ambas estrategias. La anticoagulación, aunque puede provocar sangrado, tiene un perfil de seguridad significativamente más favorable que la trombólisis. En los pacientes submasivos tratados exclusivamente con anticoagulantes, el riesgo de hemorragia mayor es relativamente bajo (~2-3%), mientras que con trombólisis puede alcanzar hasta un 10-11% en algunos ensayos clínicos, destacando especialmente la hemorragia intracraneal, catastrófica cuando ocurre (1). La edad del paciente aumenta considerablemente el riesgo hemorrágico, haciendo especialmente riesgoso el uso de trombólisis en adultos mayores (1).

Impacto en calidad de vida y función

Aunque algunos estudios pequeños sugieren posibles beneficios funcionales y mejoría en calidad de vida con trombólisis temprana, estos hallazgos no han sido consistentemente reproducidos en estudios más grandes como el seguimiento a largo plazo del ensayo PEITHO, que no encontró diferencias significativas en la limitación funcional o en la incidencia de hipertensión pulmonar crónica a 3 años entre grupos tratados con anticoagulación sola versus trombólisis inicial (1).

Aspectos prácticos y logísticos

La anticoagulación es considerablemente más sencilla, ampliamente disponible y requiere menos recursos clínicos. La administración de trombólisis obliga a monitoreo intensivo,

habitualmente en UCI, con recursos adicionales por la gestión de posibles complicaciones graves como hemorragia intracraneal, aumentando costos y complejidad del manejo clínico inicial.

Conclusión

El análisis crítico evidencia que la anticoagulación convencional ofrece eficacia adecuada y segura en la mayoría de los pacientes con TEP submasivo, mientras que la trombólisis añade un beneficio marginal en términos absolutos (evitando pocos casos de deterioro hemodinámico), pero introduce riesgos hemorrágicos elevados que pueden anular cualquier beneficio clínico global. Por ello, la balanza se inclina generalmente a favor del manejo conservador con anticoagulación inicial, reservando la trombólisis para pacientes seleccionados que se perfilen con alta probabilidad de deterioro inminente y bajo riesgo hemorrágico (pacientes jóvenes con marcadores significativamente elevados o disfunción severa del VD).

Las guías actuales coinciden en esta postura: recomiendan anticoagulación inicial con monitorización estrecha, reservando trombólisis para situaciones específicas de deterioro clínico progresivo (6). La evaluación crítica y personalizada del riesgo-beneficio es clave para la toma de decisiones óptima en esta población heterogénea.

Análisis de controversias en guías clínicas actuales

Las guías de práctica clínica recientes presentan recomendaciones bastante congruentes sobre el manejo del TEP submasivo, aunque existen matices en su interpretación clínica que generan algunas controversias prácticas.

Guía ESC (European Society of Cardiology) 2019

Esta guía no recomienda la trombólisis sistémica rutinaria en pacientes con TEP submasivo (riesgo intermedio), indicando manejo inicial con anticoagulación y estrecha monitorización (clase III, nivel evidencia B). Recomienda trombólisis solo ante deterioro clínico progresivo hacia inestabilidad hemodinámica (transformación en TEP de alto riesgo, clase I). Considera la trombólisis anticipada únicamente en pacientes cuidadosamente seleccionados con alto riesgo de deterioro y bajo riesgo hemorrágico, pero esta práctica no es rutinaria (6).

Guía ACCP/CHEST 2016 (American College of Chest Physicians)

Sugiere también no administrar trombólisis de forma rutinaria en TEP submasivo (grado 2B). Reconoce el uso de trombólisis únicamente en pacientes con deterioro clínico progresivo evidente o con factores pronósticos especialmente adversos (grado 2B). La recomendación general es a favor de anticoagulación convencional como primera línea terapéutica en pacientes submasivos estables (6).

American Heart Association (AHA) Scientific Statement 2019

La AHA también mantiene una postura conservadora inicial: anticoagulación es la primera línea terapéutica recomendada (clase I). El uso de trombólisis u otras intervenciones avanzadas (catéter dirigido, trombectomía mecánica) queda reservado para pacientes con deterioro clínico evidente o signos claros de inestabilidad inminente (clase IIa/IIb). Este documento enfatiza la

importancia creciente de terapias intervencionistas avanzadas en centros especializados como opción terapéutica emergente, pero todavía no existe recomendación fuerte para su uso rutinario (6).

Controversias prácticas

La controversia principal radica en cuándo anticipar el uso de trombólisis en pacientes submasivos con alta probabilidad de deterioro. Aunque todas las guías coinciden en no usar trombólisis de rutina, algunos expertos abogan por una postura más proactiva en pacientes con claros indicadores de riesgo alto de deterioro hemodinámico (p.ej., disfunción VD severa, troponinas elevadas significativamente, requerimiento creciente de oxígeno). La controversia también se extiende al papel creciente de las intervenciones dirigidas por catéter (trombólisis local acelerada por ultrasonido, trombectomía mecánica), mencionadas como alternativas en pacientes donde la trombólisis sistémica esté contraindicada o haya fallado, pero que actualmente carecen de recomendaciones formales claras en guías oficiales debido a evidencia limitada hasta el momento (6).

Equipos multidisciplinarios (PERT)

Otra controversia y área de desarrollo clínico actual es el uso de equipos multidisciplinarios (Pulmonary Embolism Response Teams - PERT), especialmente en grandes centros hospitalarios. Estos equipos permiten una evaluación individualizada y dinámica del paciente submasivo y potencialmente pueden mejorar la selección de aquellos pacientes que verdaderamente se beneficiarían de trombólisis u otras intervenciones avanzadas, reduciendo riesgos innecesarios asociados a tratamiento agresivo generalizado.

Conclusión sobre guías clínicas

En esencia, no existe una contradicción real entre las guías clínicas principales: todas recomiendan un enfoque conservador inicial con anticoagulación en TEP submasivo. Las diferencias son principalmente semánticas o prácticas respecto a cuándo exactamente indicar trombólisis, especialmente en subgrupos con muy alto riesgo clínico. Se espera que futuros estudios específicos sobre trombólisis en dosis reducida o tratamientos dirigidos por catéter puedan clarificar estas controversias y eventualmente modificar recomendaciones futuras.

Discusión final y direcciones futuras para investigación clínica

Tras la revisión crítica y comparativa realizada, surge claramente que el tratamiento del TEP submasivo continúa representando un desafío clínico significativo, donde la evidencia disponible respalda ampliamente un manejo inicial conservador basado en anticoagulación sistémica y reserva la trombólisis para situaciones específicas.

Puntos fuertes de la evidencia actual

La evidencia reciente se ha robustecido significativamente, especialmente mediante ensayos aleatorizados grandes como el estudio PEITHO (1) y múltiples metaanálisis (2,4,5), que clarifican con solidez el perfil de riesgo-beneficio de la trombólisis sistémica frente a la

anticoagulación convencional. Existe ahora consenso firme en que la trombólisis sistémica en pacientes con TEP submasivo no mejora la supervivencia general comparada con anticoagulación sola, aunque sí puede reducir ligeramente la incidencia de colapso hemodinámico inmediato (1,4). Este consenso refuerza la recomendación clínica actual de no usar trombólisis sistémica de manera rutinaria en todos los pacientes submasivos (6). Adicionalmente, los estudios recientes han permitido identificar con mayor precisión subgrupos de pacientes submasivos con riesgo particularmente alto (intermedio-alto, disfunción severa del VD, troponinas elevadas significativamente) que podrían beneficiarse más claramente de estrategias más agresivas en casos seleccionados (1,6).

Debilidades y lagunas en la evidencia actual

Pese a estos avances, persisten limitaciones importantes. En primer lugar, muchos de los ensayos clínicos presentan un número relativamente bajo de eventos clínicos duros (mortalidad), limitando el poder estadístico para detectar pequeñas diferencias entre grupos. Además, la inclusión en estudios como PEITHO de pacientes submasivos con diferentes grados de severidad (intermedio-bajo e intermedio-alto mezclados) podría haber diluido potenciales beneficios en los grupos con mayor riesgo (1). Asimismo, los datos sobre seguridad específica en ciertos subgrupos de pacientes (por ejemplo, pacientes jóvenes con bajo riesgo hemorrágico) aún son limitados y extrapolados indirectamente desde estudios globales, lo cual restringe la aplicabilidad universal de los resultados disponibles. También faltan estudios robustos que comparen directamente estrategias alternativas emergentes, como la trombólisis sistémica con dosis reducida o trombólisis dirigida por catéter, frente a anticoagulación estándar en pacientes submasivos claramente definidos (6).

Consideraciones clínicas prácticas

La decisión terapéutica en TEP submasivo no es puramente dicotómica. Factores como la edad del paciente, riesgo hemorrágico individual, presencia de comorbilidades importantes, disponibilidad local de terapias invasivas avanzadas y preferencia del paciente influyen críticamente en la decisión final. En este contexto, el uso cada vez más extendido de equipos multidisciplinarios especializados (PERT) es crucial, pues permite individualizar el manejo clínico, equilibrando beneficios potenciales frente a riesgos en cada caso particular.

Direcciones futuras para la investigación clínica

Ante estas limitaciones y controversias actuales, la investigación futura debería centrarse en varios objetivos prioritarios:

1. **Estudios aleatorizados específicos en pacientes intermedio-alto:** Ensayos clínicos diseñados exclusivamente para este subgrupo específico, con muestras suficientemente grandes para evaluar desenlaces clínicos duros como mortalidad o recurrencia tromboembólica.

2. **Estrategias intermedias (trombólisis dosis baja o dirigida por catéter):** Ensayos clínicos comparativos robustos entre estas estrategias alternativas y anticoagulación estándar para definir claramente su eficacia y perfil de seguridad, especialmente en subgrupos seleccionados de alto riesgo.
3. **Identificación de biomarcadores y scores predictivos:** Desarrollar herramientas clínicas o biomarcadores específicos para predecir con alta precisión qué pacientes submasivos tienen mayor riesgo de progresión clínica a shock o deterioro hemodinámico, permitiendo una selección más precisa para tratamiento agresivo temprano.
4. **Optimización de la prevención y manejo del síndrome post-embólico:** Investigar más profundamente estrategias adicionales, como rehabilitación pulmonar temprana o screening proactivo para hipertensión pulmonar crónica tromboembólica, con el objetivo de reducir morbilidad funcional a largo plazo en sobrevivientes de TEP submasivo.

CONCLUSIONES

La evidencia actual establece firmemente que, en pacientes con TEP submasivo, la primera línea terapéutica debe ser la anticoagulación sistémica con monitorización estrecha, reservando la trombólisis sistémica para pacientes seleccionados con claro alto riesgo de deterioro clínico inminente y bajo riesgo hemorrágico. Esta estrategia equilibrada asegura eficacia clínica adecuada para la mayoría de pacientes, evitando exponerlos a riesgos innecesarios de hemorragia grave. Sin embargo, se necesita más investigación para cerrar brechas importantes en conocimiento sobre subgrupos específicos y terapias emergentes, con el objetivo de seguir optimizando la atención de esta población compleja.

A partir del análisis crítico realizado sobre la evidencia actual del manejo terapéutico del TEP submasivo, se establecen las siguientes conclusiones clave:

Anticoagulación como primera línea

La evidencia reciente sostiene firmemente el uso inicial de anticoagulación en pacientes con TEP submasivo, debido a que logra estabilización efectiva en más del 90% de los pacientes, manteniendo bajas tasas de mortalidad (~3-5%) y de deterioro clínico inmediato (1,2).

Limitaciones de la trombólisis sistémica

Aunque la trombólisis sistémica acelera la resolución de la obstrucción trombótica y reduce ligeramente la incidencia de colapso hemodinámico inmediato, no mejora de manera significativa la supervivencia global comparada con anticoagulación exclusiva (1,4,5). Además, aumenta considerablemente el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, especialmente hemorragia intracraneal (1,2).

Individualización terapéutica

La trombólisis sistémica debe reservarse para pacientes cuidadosamente seleccionados (jóvenes con disfunción ventricular derecha severa, marcadores significativamente elevados y

bajo riesgo hemorrágico) o en aquellos que presenten deterioro clínico progresivo durante el manejo inicial con anticoagulación (6).

Necesidad de más investigación

Son necesarios futuros estudios aleatorizados enfocados específicamente en pacientes submasivos de mayor gravedad (intermedio-alto), estudios comparativos de estrategias intermedias (dosis reducida o trombólisis dirigida por catéter) y desarrollo de biomarcadores predictivos para mejorar la selección y seguridad del tratamiento (6).

Tabla 1

Principales ensayos clínicos aleatorizados en TEP submasivo: anticoagulación vs trombólisis

Estudio (año)	Diseño y población	Resultados clave (trombólisis vs anticoagulación)	Conclusiones principales
MOPETT (2013) (2)	RCT, n=121, TPA dosis baja vs HBPM sola	Muerte o colapso 0% vs 5%; sin hemorragia mayor	Trombólisis dosis baja eficaz y segura a corto y largo plazo
PEITHO (2014) (1)	RCT, n=1006, Tenecteplasa IV vs placebo	Muerte/colapso 2.6% vs 5.6%; hemorragia mayor 11.5% vs 2.4% (ACV 2% vs 0.2%)	Trombólisis previene colapso, no mejora supervivencia, más hemorragia mayor
TOPCOAT (2014) (2)	RCT, n=83, Tenecteplasa vs enoxaparina	Sin diferencia mortalidad; mejor calidad vida grupo trombólisis	Sugiere beneficio funcional limitado, sin conclusiones firmes
Meyer et al. (PEITHO seguimiento) (1)	Extensión PEITHO, 3 años	Mortalidad similar, sin diferencia HPTEC	Sin beneficios a largo plazo de trombólisis vs anticoagulación

Fuente: elaboración propia a partir de (1,2,6).

Tabla 2

Resultados clave de metaanálisis recientes y recomendaciones de guías clínicas

Fuente (año)	Hallazgos relevantes	Recomendaciones o comentarios claves
Chatterjee et al. (JAMA, 2014) (4)	Trombólisis ↓ mortalidad, pero ↑ hemorragia mayor e ICTUS	Recomienda selección cuidadosa, no trombólisis rutinaria
Nakamura et al. (2020) (2)	↓ deterioro clínico, sin reducción significativa mortalidad; ↑ hemorragia mayor	Apoya trombólisis sólo en rescate o pacientes selectos (riesgo alto)
Mathew et al. (2023) (5)	Posible reducción mortalidad sin diferencia en hemorragia mayor	Cautela interpretativa; sugiere beneficio potencial en casos seleccionados
Guía ESC 2019 (6)	No trombólisis rutinaria en TEP submasivo	Recomienda anticoagulación inicial con vigilancia, trombólisis en rescate
Guía ACCP/CHEST 2016 (6)	No trombólisis rutinaria, solo en deterioro clínico evidente	Manejo conservador recomendado inicialmente

Fuente: elaboración propia a partir de (2,4-6).

REFERENCIAS

1. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1402-11.
2. Mathew D, Seelam S, Bumrah K, Sherif A, Shrestha U. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Sep 29;23(1):482.
3. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 28;69(12):1536-1544.
4. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
5. Mathew D, Kim J, Kosuru BP, Devagudi D, Sherif A, et al. Mortality and bleeding associated with the management of sub-massive pulmonary embolism: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 May 3;13(1):7169.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
7. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov;34(11):2363-71.
8. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11):1124-9.
9. Marti C, John G, Konstantinides SV, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.
10. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021 Aug 31;42(33):3190-3199.
11. Piazza, G, Hohlfelder, B, Jaff, M. et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015 Aug, 8 (10) 1382–1392.
12. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479-86.

13. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352.
14. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
15. Klok FA, Toenges G, Mavromanoli AC, et al. Early switch to oral anticoagulation in patients with acute intermediate-risk pulmonary embolism (PEITHO-2): a multinational, multicentre, single-arm, phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Sep;8(9):e627-e636.