

Utilización de trombolíticos en el tromboembolismo pulmonar con marcadores de alto riesgo o gran carga trombótica sin compromiso hemodinámico

Use of Thrombolytics in Pulmonary Thromboembolism with High-Risk Markers or High Thrombus Burden without Hemodynamic Compromise

Argumentos a favor

IGNACIO M. SEROPIAN[®]

El tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) representa la tercera causa de muerte cardiovascular en el mundo. (1) Para los pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica y no presentan contraindicaciones, el tratamiento de elección son los trombolíticos sistémicos (vía endovenosa) con indicación de tipo I (nivel de evidencia B) en las guías de la Sociedad Argentina de Cardiología de 2016, (2) la guía estadounidense del mismo año (3) y las más recientes guías europeas de 2019. (4) Para los pacientes que se presentan sin inestabilidad hemodinámica, las guías en general no recomiendan los trombolíticos sistémicos, dado su riesgo de sangrado intracraneal. Sin embargo, este grupo de pacientes “normotensos” resulta muy heterogéneo, dado que incluye pacientes con alta probabilidad de evolución tórpida y muerte relacionada con la falla aguda del ventrículo derecho, que puede llegar al 15% en algunas series. (5) En este grupo, resulta de especial interés la subclasificación según el riesgo, para lo cual se han desarrollado y validado diversos *scores* que consideran comorbilidades preexistentes, biomarcadores cardíacos y la alteración de la función y geometría de ventrículo derecho (VD). Entre estos, los más utilizados son el *score* de PESI y su versión simplificada sPESI. (6) Sin embargo también existen otros marcadores que exceden los *scores*, como la presencia de síncope, el trombo en tránsito o el aumento del ácido láctico, que también ha demostrado ser factores pronóstico. (7) En el registro CONAREC XX, recientemente publicado, el 60% de los pacientes presentaron TEP de riesgo intermedio (sin compromiso hemodinámico) y el 24% fue subclasificado como riesgo intermedio-alto. (8) Este subgrupo de pacientes presentó una mortalidad mayor del 12%, lo cual supera incluso la mortalidad en nuestro medio por infarto agudo de miocardio con elevación del ST. (9) A su vez, cuando se utiliza el *score* de PESI, se observa que la mortalidad para el grupo de mayor riesgo (PESI V) fue del 32%, es decir casi 1 de cada 3 pacientes. (8) Por esta razón, este subgrupo puede evolucionar tórpidamente,

lo que genera el interés en desarrollar tratamientos más agresivos que la simple anticoagulación.

Entre los estudios clínicos que evaluaron el efecto del tratamiento trombolítico sistémico en pacientes con TEP sin compromiso hemodinámico, sin dudas, el más importante fue el estudio PEITHO, ya que se trató de un estudio clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego, que incluyó más 1000 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto. (10) La definición de este grupo se basó en la presencia de disfunción ventricular derecha (por ecocardiograma o tomografía) y el aumento de la troponina cardíaca, en ausencia de compromiso hemodinámico. Estos pacientes fueron aleatorizados a trombolisis sistémica con tenecteplasa (no disponible en nuestro país) o placebo, además de anticoagulación con heparina. En este estudio, el tratamiento fibrinolítico se asoció a una disminución significativa del punto final primario de deterioro hemodinámico o muerte a los 7 días (tenecteplasa 2,6% vs. 5,6% anticoagulación, OR 0,44; IC95 0,23-0,87, $p = 0,02$) que se debió fundamentalmente a una disminución de la progresión al *shock*, sin diferencias significativas en la mortalidad (tenecteplasa 1,2% vs. 1,8% anticoagulación). Estos resultados favorables sobre la eficacia fueron contrapuestos por un aumento significativo de la tasa de sangrado mayor (11,4% vs. 2,4%, $p < 0,001$) y sangrado intracraneal (2% vs. 0,2%, $p = 0,03$). Al analizar en detalle la población del PEITHO, podemos observar que si bien se trataba de un grupo definido como “intermedio-alto” de la clasificación europea, se incluyeron pacientes muy estables clínicamente, con tendencia a la hipertensión, sin taquicardia, con frecuencia respiratoria casi normal, y que hasta un 15% no requirió si quiera de oxígeno suplementario. Estos parámetros que forman parte del *score* de PESI –no utilizado en el estudio PEITHO– podrían identificar aquellos pacientes que tendrían un perfil riesgo-beneficio favorable para el uso de trombolíticos sistémicos. En este sentido, un análisis *post-hoc* del PEITHO demostró que solo el 9% de los pacientes presentaron al menos 2 parámetros de alto

riesgo del *score*, y que la evolución de estos pacientes fue mejor con trombolíticos que con anticoagulación. (11) A fin de seleccionar la población más ideal para trombolíticos sistémicos, se debe sopesar el riesgo de sangrado, para lo cual existen *scores* de utilidad en TEP, aunque ninguno ha sido especialmente validado para el tratamiento trombolítico. (12) Finalmente, un metaanálisis que incluyó 8 estudios aleatorizados en pacientes sin compromiso hemodinámico (13) que comparó a los trombolíticos con la anticoagulación sola (entre ellos el estudio PETHO) e incluyó 1755 pacientes, demostró que el tratamiento trombolítico sí disminuyó en forma significativa la mortalidad total (OR 0,48; IC95 0,25-0,92, $p = 0,03$), y se observó, además, un esperado aumento en la tasa de sangrado mayor (OR 3,19; IC95 2,07-4,92, $p < 0,001$).

Dado que el tratamiento con trombolíticos sistémicos se asocia a un riesgo aumentado de hemorragia intracraneal, pero, considerando que el tratamiento anticoagulante puede ser insuficiente en el subgrupo de mayor riesgo, han surgido otras alternativas terapéuticas adicionales a la anticoagulación, con el objetivo de prevenir el deterioro hemodinámico sin aumentar el riesgo de sangrado. Entre ellos, el tratamiento percutáneo con catéteres resulta uno de los más atractivos y en continuo desarrollo. (5, 14) Entre sus modalidades, el tratamiento percutáneo del TEP agudo incluye la trombectomía mecánica (disrupción o aspiración) y la infusión de trombolíticos locales al nivel del trombo. La técnica de trombectomía mecánica ha ido avanzando desde la histórica fragmentación por rotación de catéteres con el potencial riesgo de embolización distal, hacia técnicas más modernas de aspiración y extracción del coágulo *en bloc*. (15) Si bien las características de cada dispositivo exceden el objetivo de la presente controversia, dado que no utilizan trombolíticos, en líneas generales se caracterizan por introducirse a través de un acceso percutáneo en la vena femoral y presentan una amplia variedad de diámetros. Los más grandes permiten extracción de grandes trombos a expensas de una mayor aspiración de sangre del paciente; mientras que los más pequeños limitan la extracción de sangre, pero no son capaces de aspirar trombos gran tamaño (entre ellos, el trombo en "silla de montar" que cabalga en el tronco de la arteria pulmonar y se ha asociado con peor pronóstico). Respecto al método de extracción, este puede ser en forma manual (jeringa) o a través de un sistema mecánico conectado a un filtro. A pesar de su diversidad, no existe ningún estudio clínico aleatorizado que haya evaluado a la tromboaspiración por catéteres, y la evidencia más sólida surge de algunos registros prospectivos sin grupo control, realizados a fin de obtener la aprobación de la Food and Drug Administration en los Estados Unidos. (14) En relación con la infusión de trombolíticos locales por catéter, se justifica por el hecho que existe un flujo preferencial de la sangre hacia las zonas perfundidas del pulmón, lo cual "aleja" el trombolítico administrado por vía endovenosa de donde debe actuar. (16) Esto permite,

además, reducir en forma significativa la dosis total del trombolítico a aproximadamente un cuarto de la dosis sistémica, lo cual disminuye la tasa de sangrado grave manteniendo su eficacia. De esta forma, resulta una alternativa a la anticoagulación sola en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, ya que es más segura que la administración de trombolíticos sistémicos. Desde el punto de vista práctico, se realiza a través de una punción venosa (en general femoral, pero puede ser yugular o antebraquial). Luego, se avanza el catéter hacia una o ambas ramas pulmonares donde existe mayor carga trombótica y se comienza la infusión del trombolítico, en general alteplasa, a una velocidad no mayor de 1 mg/h, durante unas 12-20 h. La dosis y duración del tratamiento no está del todo consensuada, y se han estudiado otros regímenes más cortos, de 2 a 6 h, con menores dosis. (17) Un estudio clínico aleatorizado multicéntrico denominado ULTIMA ($n = 59$) comparó la administración de fibrinolíticos locales facilitados por ultrasonido (para mejorar el contacto de la droga con el coágulo) en pacientes con TEP de ramos principales sin compromiso hemodinámico, pero con sobrecarga del VD (riesgo intermedio-alto). (18) La dosis administrada de alteplasa fue de 21 mg para los pacientes con TEP bilateral, infundida durante 15 h. El tratamiento con trombolíticos locales produjo una reducción significativa de la sobrecarga del VD 24 h luego de iniciado el tratamiento (punto final primario del estudio), que no fue observado con la anticoagulación sola. En este estudio, no se observó ningún sangrado mayor, y la tasa de sangrado menor fue baja y similar entre ambos grupos (10% vs. 3%, $p = 0,6$). Registros prospectivos confirmaron la eficacia de esta técnica para reducir las presiones pulmonares y su seguridad, aunque no existen estudios comparativos con puntos finales clínicos. (14, 19, 20) Por otro lado, el rol del ultrasonido *per se* es discutido, ya que un estudio aleatorizado comparativo de trombolisis local con ultrasonido y sin este no mostró diferencias en pacientes con trombosis venosa profunda proximal, (21) y un registro prospectivo no evidenció diferencias en TEP. (18)

Por último, a fin de obtener la mejor relación riesgo-beneficio en pacientes sin compromiso hemodinámico, se ha estudiado la administración de trombolíticos sistémicos, pero a mitad de la dosis establecida. El estudio unicéntrico aleatorizado MOPPET ($n = 121$) comparó la administración de dosis media de alteplasa (50 mg) en pacientes con TEP de riesgo intermedio. (22) Este estudio demostró que el tratamiento con trombolíticos sistémicos en dosis media se asoció a menor desarrollo de hipertensión pulmonar en el seguimiento (16% vs. 57%, $p < 0,001$) y a una tendencia a menor tasa de TEP recurrente (0% vs. 5%, $p = 0,08$). No se observó ningún sangrado mayor ni menor en este estudio en ninguno de los grupos. Si bien la población era de "riesgo intermedio" definido por variables clínicas y de imagen, solo el 68% presentaba aumento de marcadores de estrés miocárdico y solo el 21% dilatación del VD. El estudio PEITHO-III, actualmente en etapa de diseño, evalúa

rá la eficacia de dosis media de trombolíticos en este grupo de pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto con puntos finales clínicos. (14)

En resumen, el TEP sin compromiso hemodinámico, pero con marcadores de alto riesgo, representa un desafío terapéutico dada su alta posibilidad de progresión al *shock*. Los trombolíticos representan un tratamiento muy útil en este grupo de pacientes de riesgo intermedio-alto, en distintas modalidades de administración y dosis. La dosis completa en forma sistémica no está recomendada rutinariamente para esta población sobre la base de los resultados del estudio PEITHO, que fue el estudio más grande en pacientes normotensos, aunque un subgrupo muy seleccionado de pacientes con muy alto riesgo de progresión al *shock*, pero que aún no cumplieran criterios para este (*pres shock*), y que, además, tuvieran muy bajo riesgo de sangrado, podrían beneficiarse de este tratamiento. Existen otros marcadores (trombo en tránsito, síncope, acidosis láctica, falta de respuesta inicial a la anticoagulación) que podrían ayudar a inclinarse por este tratamiento en situaciones especiales. Por otro lado, la administración de trombolíticos locales al nivel de la arteria pulmonar representa una estrategia muy atractiva, dado que descarga al VD en forma mucho más acelerada que la anticoagulación, pero con un riesgo disminuido de sangrado, ya que utiliza un cuarto de la dosis total de trombolítico. Esto lo posiciona como un tratamiento con un excelente perfil riesgo-beneficio. Como contrapartida, se trata de un procedimiento invasivo que incrementa los costos, requiere de profesionales entrenados y de la colaboración del paciente durante la infusión. Por último, la administración de trombolíticos sistémicos, pero en dosis media, también representa una alternativa que se asocia a menor riesgo de sangrado, y sin la necesidad de procedimientos invasivos. A pesar de su bajo costo y resultados prometedores iniciales, no existen estudios con puntos finales clínicos que avalen su utilización. Esta estrategia también se ha utilizado en pacientes con compromiso hemodinámico con resultados prometedores. (4)

En conclusión, el grupo de pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto resulta en sí mismo muy heterogéneo, ya que existen pacientes que se pueden beneficiar con cada uno de los tratamientos mencionados anteriormente que contienen como principal droga a los trombolíticos, al igual que un grupo de pacientes que podrían beneficiarse solo con anticoagulación o procedimientos invasivos sin trombolíticos como la trombectomía. Dada esta heterogeneidad, es que se recomienda la creación de Equipos de Respuesta del TEP (PERT, por sus siglas en inglés) para la toma de decisiones terapéuticas. (23) Un análisis reciente del primer PERT creado en el mundo (Mass General Hospital, Massachusetts, Estados Unidos) demostró un significativo aumento del uso de terapias de reperfusión en la era PERT, en particular de trombolíticos locales en pacientes de riesgo intermedio, sin que esto lleve a aumentos en la tasa de sangrado. (24)

Consideración ética

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses del autor en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J ThrombThrombolysis* 2006;21:23-9. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-5572-y>
2. Ubaldini J, Chertcoff J, Sampó E, Casey M, Ceresetto J, Boughen R y cols. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:74-91.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
5. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774-e801. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000707>
6. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010324>
7. Becattini C, Cimmini LA, Vedovati MC. Patients with acute pulmonary embolism at intermediate risk for death: Can we further stratify? *Eur J InternMed* 2019 ;65:29-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.008>
8. Cigalini IM, Igolnikof DB, Scatularo CE, Jáuregui JC, Bernal MI, Aboy JA y cols. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:137-45.
9. Gagliardi JA, Charask A, Perna E, D'Imprio H, Bono J, Castillo Costa Y y cols. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:548-57. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v84.i6.9508>
10. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
11. Barco S, Vicaut E, Klok FA, Lankeit M, Meyer G, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials. *Eur Respir J* 2018;51:1701775. <https://doi.org/10.1183/13993003.01775-2017>
12. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008 ;100:26-31. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0193>
13. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-21. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5990>
14. Sharp ASP, Attallah A. Future perspectives in catheter-based treatment of pulmonary embolism. *Eur Heart J Suppl* 2019;21(Suppl I):I31-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz226>

15. Schultz J, Andersen A, Kabrhel C, Nielsen-Kudsk JE. Catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2018;13:1721-7. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00437>
16. Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21:199-204. <https://doi.org/10.1007/s002709900244>
17. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1401-10. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008>
18. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544>
19. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest* 2015;148:667-73. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0119>
20. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM. 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1382-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020>
21. Engelberger RP, Stuck A, Spirk D, Willenberg T, Haine A, Périard D, et al. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis: 1-year follow-up data of a randomized-controlled trial. *J Thromb Haemost* 2017;15:1351-60. <https://doi.org/10.1111/jth.13709>
22. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.027>
23. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:315-30. <https://doi.org/10.1002/rth2.12216>
24. Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, Channick R, Jaff MR, Weinberg I. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019 ;47:31-40. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1737-8>

Argumentos en contra

IGNACIO MANUEL CIGALINI 

El TEP constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular y la principal causa prevenible de muerte intrahospitalaria. (1-3) Representa, además, un gran desafío diagnóstico y terapéutico debido a su amplio espectro de presentación clínica con gran variabilidad de su desenlace, que comprende desde pacientes asintomáticos o con leve disnea hasta muerte súbita. (4) Esta situación determina la necesidad de estratificar la gravedad del cuadro para guiar el manejo terapéutico. En ese sentido, pacientes hemodinámicamente estables con función ventricular derecha preservada sin evidencia de lesión miocárdica se clasifican como de bajo riesgo y presentan un pronóstico excelente a corto plazo. En contraste, pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica presentan alto riesgo de mortalidad por disfunción progresiva del ventrículo derecho (VD) y *shock*, y son considerados de alto riesgo (o TEP masivo), con una mortalidad intrahospitalaria estimada mayor del 15%. Por último, pacientes hemodinámicamente estables con evidencia de disfunción ventricular derecha o lesión miocárdica se definen como de riesgo intermedio (o TEP submasivo) con una mortalidad estimada del 3% al 15%. (5-7)

El rápido inicio de anticoagulación es el pilar de tratamiento en todos los estratos debido a su demostrado efecto en disminuir la muerte temprana y la recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa sintomática

o fatal. (8) La utilización de trombolíticos sistémicos ha demostrado, a su vez, una más rápida disolución del material trombótico y mejoría de parámetros hemodinámicos en comparación con anticoagulación sola. (9, 10) Sin embargo, sus beneficios podrían no ser suficientes para compensar el aumento de complicaciones hemorrágicas mayores resultantes, con un beneficio neto que parecería favorable exclusivamente en aquellos pacientes que se presentan con TEP de alto riesgo. (5) Si bien la disfunción del VD y la evidencia de lesión miocárdica se relacionan con peor pronóstico a corto plazo en ausencia de hipotensión o *shock*, (11-13) el papel de la trombólisis sistémica en estos pacientes continúa siendo de gran debate.

La investigación dedicada a desarrollar nueva tecnologías y abordajes terapéuticos con el objetivo de mejorar la morbi-mortalidad del TEP ha sido históricamente mucho menor en comparación con la destinada al manejo del infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (ACV), por lo que la calidad de información disponible es limitada. Esta situación se hace evidente al comprobar que se incluyeron menos de 1000 pacientes en los primeros 40 años de estudios del impacto de trombolíticos en esta patología. (14) Afortunadamente, en los últimos años se ha registrado un renovado interés principalmente centrado en intentar responder la pregunta que nos convoca.

En ese sentido, el estudio PEITHO se trató del estudio más ambicioso diseñado con el poder suficiente para evaluar la eficacia clínica y seguridad de la infusión sistémica de trombolíticos en pacientes con TEP de riesgo intermedio, que incluyó 1006 pacientes con TEP agudo, evidencia de disfunción ventricular derecha (por ecocardiograma o tomografía) y lesión miocárdica sin hipotensión arterial. (15)

Se comparó la infusión sistémica de tenecteplasa ajustada a peso en comparación con anticoagulación aislada; se tomó en consideración el combinado de muerte por cualquier causa o descompensación hemodinámica. Si bien se demostró una disminución del *endpoint* primario a 7 d (2,6% vs. 5,6%; $p = 0,02$), esto fue resultado de una disminución del desarrollo de descompensación hemodinámica (1,6% vs. 5%; $p = 0,002$) sin impacto en la mortalidad a 7 (1,2% vs. 1,8%; $p = 0,42$) o 30 d (2,4% vs. 3,2%; $p = 0,42$). Además, se evidenció un aumento significativo del sangrado mayor (11,5% vs. 2,4%; $p > 0,001$) y hasta 12 veces mayor tasa de ACV (2,4% vs. 0,2%; $p = 0,003$) a expensas de ACV hemorrágico (2% vs. 0,2%).

El seguimiento alejado a 3 años tampoco comprobó diferencias en mortalidad (20,3% vs. 18%; $p = 0,43$), síntomas persistentes o limitación funcional (36% vs. 30,1%; $p = 0,23$). (16) Asimismo, tampoco se comprobaron diferencias en la incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en 290 pacientes con seguimiento ecocardiográfico (2,1% vs. 3,2%; $p = 0,79$).

Diversos metaanálisis han surgido con el objetivo de aumentar el poder y la precisión para estimar el efecto del uso de trombolíticos en TEP. Marti y cols. reportaron una disminución de la mortalidad de cualquier causa con el uso de trombolíticos independientemente de la gravedad del TEP (OR 0,59; IC95% 0,36-0,96). (17) Sin embargo, dicha diferencia pierde significancia al analizar exclusivamente estudios de buena calidad metodológica (escala Jadad 4-5) o al excluir aquellos que incluyeron pacientes de alto riesgo. Este hallazgo reforzó el consenso de indicar reperusión sistémica exclusivamente a pacientes con descompensación hemodinámica, que se transformó en la base de la recomendación de guías internacionales. (5) Se registró asimismo un aumento significativo del sangrado mayor (OR 2,91; IC95% 1,95-4,36) y más del triple de eventos combinados de sangrado fatal o intracraneal (OR 3,18; IC95% 1,25-8,11) con el uso de trombolíticos. Similares resultados se obtuvieron de una revisión sistemática y metaanálisis de Cochrane. (18)

Nakamura y cols. evaluaron 1510 pacientes con TEP intermedio incluidos en 6 estudios aleatorizados, sin que se encontraran diferencias en el combinado de muerte de cualquier causa o TEP recurrente (3,1% vs. 5,4%; $p = 0,2$), aunque sí una disminución del combinado de muerte o deterioro clínico (3,9% vs. 9,4%; $p < 0,001$) (19). Chatterjee y cols. realizaron, a su vez, un análisis preespecificado donde evaluaron el impacto de trombolíticos en 8 ensayos que incluyeron pacientes con TEP de intermedio riesgo ($n = 1775$) y registraron

una disminución de mortalidad (2,17% vs. 3,89%. OR 0,48; IC95% 0,25-0,92; $p = 0,03$) con un aumento de eventos hemorrágicos mayores (7,74% vs. 2,25%. OR 3,19; IC95% 2,07-4,92; $p > 0,001$). (20) Sin embargo, en este análisis, se incluyeron estudios que utilizaron dosis bajas no aprobadas de trombolíticos (21) e, incluso, ensayos donde se utilizaron técnicas endovasculares asociadas. (22) Justamente, los autores destacan la necesidad de estandarizar las dosis de trombolíticos a utilizar y su método de administración (sistémico o local) para maximizar los beneficios.

Se han publicado en los últimos años numerosos metaanálisis centrados en pacientes con TEP de intermedio riesgo que demuestran, en general, beneficios en cuanto a eficacia, pero a expensas de complicaciones. (23-25) Estos estudios presentan grandes limitaciones resultado de análisis no individualizado de ensayos con definiciones inconsistentes de TEP submasivo o intermedio, que comparan diferentes protocolos de tratamiento trombolítico y anticoagulante en función de *endpoints* con definiciones heterogéneas (Tabla).

Frente a una patología donde la principal causa de muerte está relacionada con la disfunción del VD, (5) es esperable que métodos que logren una más rápida disolución del material trombótico y consecuente disminución de su poscarga conlleven a una disminución de los eventos clínicos relacionados con el TEP. Si bien se observa una tendencia a menor mortalidad en los estudios comentados, los resultados no son concluyentes. Su principal resultado en eficacia radica en una disminución significativa del desarrollo de deterioro hemodinámico y necesidad de escala de tratamiento, en muchos casos definido como la necesidad de uso de trombolíticos. Dicho de otra manera, el uso sistemático de trombolíticos disminuiría principalmente la necesidad de usarlos ante una evolución desfavorable sin un impacto probado en mortalidad.

Además, es notable y homogéneo el aumento significativo del sangrado mayor, intracraneal y fatal en los diferentes estudios analizados, incluso considerando que se trata de pacientes especialmente seleccionados con un riesgo hemorrágico menor. (17,18, 20) Esta situación obliga al desarrollo de métodos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad.

El abordaje percutáneo del TEP ha ganado interés debido a las limitaciones descritas del uso de trombolíticos sistémicos y a la complejidad y riesgos inherentes a la embolectomía quirúrgica. (26, 27) Si bien técnicas rudimentarias de fragmentación/maceración podrían tener un efecto en pacientes descompensados con oclusión proximal de los ramos pulmonares, lo que permitiría restitución del flujo y descompresión parcial del VD hasta alcanzar el efecto aditivo del tratamiento trombolítico, el potencial embólico hacia la circulación distal podría tener como resultado un aumento de la resistencia pulmonar y en la poscarga del VD. (28) Esta limitación ha motivado el advenimiento de dispositivos específicos que pueden englobarse en dos grupos:

- Trombólisis dirigida por catéter asociada o no a métodos de fragmentación, maceración o ultrasonido (TAUS) que potenciarían el efecto lítico al favorecer la disgregación del trombo y exponer mayor área de superficie para su acción. Se utilizan dosis bajas, administradas directamente al segmento de la circulación pulmonar afectado para sobrellevar la limitación teórica de la administración periférica y su eventual derivación a segmentos sin obstrucciones. (29)
- Dispositivos de embolectomía endovascular aspirativa, mecánica o reológica que ofrecerían un alivio inmediato a la obstrucción pulmonar sin la necesidad de trombolíticos, (30) especialmente atractivo al considerar que hasta un tercio de los pacientes con descompensación hemodinámica e indicación de líticos tienen alguna contraindicación para estos. (31)

La evidencia disponible del uso de terapias endovasculares en TEP se basa en pequeños estudios aleatorizados, controlados, estudios prospectivos no controlados y cohortes retrospectivas que evalúan factibilidad, puntos subrogantes de eficacia y seguridad de los distintos métodos. El ULTIMA se trató del único estudio aleatorizado, controlado, que comparó TAUS con anticoagulación aislada y demostró superioridad en la mejora de la disfunción del VD en pacientes con TEP intermedio. (22) Diferentes estudios demostraron, a su vez, una rápida reversión de la disfunción del VD, uno de las variables más analizadas por su asociación independiente con peor pronóstico. (32-38)

Un metaanálisis de 2135 pacientes sometidos a TAUS demostró, a su vez, una mejora significativa de diferentes parámetros clínicos y hemodinámicos en pacientes con TEP masivo y submasivo, dado que se observó el 5,4% de sangrado mayor en comparación con el 11,5% reportado en PEITHO. (39)

Asimismo, datos extraídos de 566 pacientes incorporados en 6 estudios prospectivos que utilizaron diferentes técnicas endovasculares registraron una media ponderada de sangrado mayor no intracraneal del 4,5% (IC95% 1,1%-7,5%) y 0,7% (IC95% 0%-1,3%) de hemorragia intracraneal. (26) En ese sentido, comparaciones indirectas sugieren que técnicas endovasculares podrían estar asociadas con aproximadamente la mitad de las complicaciones hemorrágicas mayores e intracraneales que resultan del uso sistémico de trombolíticos. Vale aclarar, sin embargo, que no se han publicado hasta el momento estudios prospectivos comparativos entre ambas terapéuticas que puedan darle mayor respaldo a esta hipótesis.

En un análisis que evaluó 3252 pacientes hospitalizados por TEP hemodinámicamente estables con disfunción del VD, no se observaron diferencias

significativas en mortalidad (7,7% vs. 8,7%, $p = 0,51$) o estadía hospitalaria (8,8 vs. 9,57 d, $p = 0,5$) según la utilización (13,13%) o no de trombolíticos. (40) Por el contrario, la administración de líticos en pacientes inestables tuvo como resultado en una disminución significativa de mortalidad intrahospitalaria (33% vs. 18,1%, $p = 0,0015$).

A su vez, diferentes registros que incluyen pacientes de la vida real reportan una incidencia de sangrado mayor del 20% y de ACV hemorrágico del 3%-5%, (41, 42) muy superior a lo reportado en ensayos clínicos donde la población incluida es especialmente seleccionada.

Por último, datos del registro contemporáneo CONAREC XX, que incluyó 684 pacientes con TEP de 75 centros de la Argentina, demostraron la utilización de terapias de reperfusión en el 16% de los pacientes de intermedio-alto riesgo y solo en el 49% de los pacientes con descompensación hemodinámica se registró un 10,3% de complicaciones hemorrágicas mayores. (43) El bajo uso de terapias de reperfusión en pacientes de alto riesgo evidenciada se asemeja a lo reportado en otros registros donde la tasa de reperfusión en pacientes con descompensación es alarmantemente más baja. (44-46)

Antes de extender la indicación de trombolisis a un segmento de pacientes con dudoso beneficio, sería necesario profundizar la necesidad de administrarlos en aquellos pacientes con deterioro hemodinámico donde el beneficio neto es claramente favorable. (5, 17, 18, 40)

Como conclusión, al día de la fecha, no existe evidencia de calidad que sustente la utilización de trombolíticos sistémicos en forma sistemática para pacientes con TEP agudo, disfunción ventricular o lesión miocárdica sin inestabilidad hemodinámica. El peor pronóstico de estos pacientes, sin embargo, hace necesario profundizar estudios clínicos que evalúen otras alternativas terapéuticas. En ese sentido, la utilización de terapias endovasculares solas o en combinación con dosis bajas administradas en forma local podrían ser una opción, dado que han demostrado beneficios en eficacia comparables con un perfil de seguridad que aparente ser superior. Por el momento, la indicación de reperfusión farmacológica sistémica debería ser tomada valorando los potenciales riesgos y beneficios de cada caso en particular.

Consideración ética

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses del autor en la web / Material suplementario).

TABLA

	Nº de pacientes	Criterio de TEP intermedio/submasivo	Lítico evaluado	AC utilizado	Endpoints de eficacia	Endpoints de seguridad
Goldhaber et al., (10) 1993	36	Hipocinesia del VD por ETT	100 mg TPA en 2 h.	HNF	EP1º: Mejoría en disfunción VD a las 24 h: 89% vs. 44% ($p = 0,03$).	Reportado solo para la cohorte global.
MAPPET-3, (47) 2002	256	Disfunción del VD por ETT (dilatación del VD y falta de colapso inspiratorio de VCI), HTP por ETT (jet de regurgitación tricúspide >2,8 m/s), HTP precapilar en cateterismo derecho (PAPm >20 mmHg con Wedge <18 mmHg) o signos de sobrecarga del VD en ECG (BIRD o BCRD, S en DI más Q en DIII, T negativas de V1-3)	10 mg de TPA en bolo y 90 mg en 2 h.	HNF	EP1º: Muerte intrahospitalaria o deterioro clínico: 11% vs. 24,6% ($p = 0,006$). •Muerte intrahospitalaria: 3,4% vs. 2,2% ($p = 0,71$) •Deterioro clínico (infusión de catecolaminas, IOT, RCP, trombólisis, embolectomía quirúrgica o fragmentación por catéteres): 10,2% vs. 24,6% ($p = 0,004$)	Sangrado mayor (fatal, intracraneal o caída de 4 g/dL de Hb): 0,8% vs. 3,6% ($p = 0,29$).
Lu et al. (48) 2008	106	Disfunción del VD por ETT	Bolo de 20000 UI/kg urokinasa	HBPM	EP1º: Muerte o recurrencia de TEP al año: 13,7% vs. 14,5% ($p = ns$)	Sangrado: 1,9% vs. 0%
TIPES (49), 2010	58	Disfunción del VD por ETT (relación diámetro de fin de diástole del VD/VI >1 en vista apical 4 cámaras o >0,7 en eje largo paraesternal)	Bolo de 30-50 mg de TNK ajustado a peso	HNF	EP1º: Reducción de relación VD/VI a 24 h: $0,31 \pm 0,08$ vs. $0,1 \pm 0,07$ ($p = 0,04$). •Deterioro clínico por lo que se requiere escala de tratamiento a los 7 d o el alta: 0% vs. 3,3% ($p = ns$) •Recurrencia de TEP: 3,6% vs. 3,3% ($p = ns$)	Sangrado mayor (fatal, intracraneal, necesidad de transfusión o intervención por descompensación hemodinámica) dentro de los 7 d o el alta: 7,1% vs. 3,3% ($p = ns$)
Fasullo et al., (50) 2011	72	Disfunción del VD por ETT (signo de McConnell, movimiento paradójico septal, nueva IT, dilatación del VD >30mm, diámetro de fin de diástole del VD/VI >1 en vista apical 4 cámaras o >0,7 en eje largo paraesternal, HTP, dilatación de VCI sin colapso inspiratorio, dilatación de arteria pulmonar derecha >12 mm/m ²)	10 mg de TPA en bolo y 90 mg en 2 h.	HNF	EP1º: Reducción de la disfunción del VD por ETT: mejoría en los diferentes parámetros evaluados. •Muerte intrahospitalaria: 0% vs. 14,2% ($p = 0,055$)	Sangrado mayor intrahospitalario (fatal, intracraneal, necesidad de transfusión o intervención por descompensación hemodinámica): 5,4% vs. 2,9% ($p = ns$)
MOPETT, (21) 2012	121	Compromiso trombótico >70% en ≥ 2 segmentos lobares o en ramas principales izquierda o derecha por tomografía o mismatch en ≥ 2 segmentos lobares en centellograma ventilación / perfusión de alta probabilidad.	10 mg TPA en bolo y 40 mg en 2 h (0,5 mg/kg en <50 kg)	HNF EV o HPBM SC ($\pm 80\%$)	EP1º: desarrollo de HTP por ETT (PSAP ≥ 40 mmHg) a 28 ± 5 d: 16% vs. 57% ($p < 0,001$) •Desarrollo de HTP por ETT o TEP recurrente: 16% vs. 63% ($p < 0,001$) •Mortalidad: 1,6% vs. 5% ($p = 0,3$) •Recurrencia de TEP: 0% vs. 5% ($p = 0,08$)	Sangrado intrahospitalario: 0% vs. 0%
TOPCOAT, (51) 2014	83	Compromiso del VD por ETT (hipocinesia), elevación de troponina I o T (> percentil 99%), BNP (>90 pg/mL) o NTproBNP (>900 pg/mL).	Bolo 30-50 mg de TNK ajustado a peso	HBPM	EP1º: Muerte, hipotensión por lo que se requieren vasopresores o IOT a 5 d: 2,5% vs. 7%. •Componentes del EP1º, recurrencia de TEP, pobre capacidad funcional o puntaje del cuestionario de salud SF-36 <30 a 90 d: 15% vs. 37% ($p = 0,017$).	Sangrado fatal: 2,5% vs. 0% ACV hemorrágico: 2,5% vs. 0%
PEITHO, (15) 2014	1005	Disfunción del VD por ETT (dilatación del VD >30mm, diámetro de fin de diástole del VD/VI >0,9 en vista apical o subcostal 4 cámaras, hipocinesia de pared libre del VD o velocidad pico de IT >2,6 m/s en vista apical o subcostal 4 cámaras) o TC (índice VD/VI >0.9) e injuria miocárdica (Troponina I >0,06 ug/L o T > 0,01 ug/L).	Bolo 30-50 mg de TNK ajustado al peso	HNF	EP1º: Muerte de cualquier causa o descompensación hemodinámica a 7 d: 2,6% vs. 5,6% ($p = 0,02$) •Muerte: 1,2% vs. 1,8% ($p = 0,42$) •Descompensación hemodinámica: 1,6% vs. 5% ($p = 0,002$)	Sangrado mayor (fatal, en sitio crítico, caída de 2 g/dL Hb o necesidad de 2 UGR): 11,5% vs. 2,4% ($p < 0,001$) ACV: 2,4% vs. 0,2% ($p = 0,003$) ACV hemorrágico: 2% vs. 0,2%

(continúa)

(continuación)

	Nº de pacientes	Criterio de TEP intermedio/submasivo	Lítico evaluado	AC utilizado	Endpoints de eficacia	Endpoints de seguridad
Taherkhani et al., (52) 2014	50	Disfunción / dilatación del VD en ETT sin deterioro del VI o valvulopatía mitral o HTP en ETT (velocidad pico de IT >2,8 m/s)	TPA 100 mg en 90 min o 1500000 UI de STK en 2 h.	HBPM	EP1°: muerte hospitalaria o deterioro clínico por lo que se requiere escala de tratamiento (infusión de catecolaminas, trombolíticos de rescate, IOT, RCP, embolectomía quirúrgica o fragmentación por catéteres de emergencia): 0% vs. 24% (p = 0,022)	Sangrado mayor (fatal, ACV hemorrágico o caída de 4 g/dL de Hb): 0% vs. 0%
ULTIMA, (22) 2014	59	Compromiso de al menos un ramo principal o arteria lobar inferior y diámetro VD/VI ≥1	TAUS con 10-20 mg de TPA local en 15 h	HNF	EP1°: disminución VD/VI 0,3 ± 0,2 vs. 0,03 ± 0,16 (p < 0,001) a 24 h. • Muerte a 90 d: 0% vs. 3,4% • Descompensación hemodinámica a 90 d 0% vs. 0% • ETV recurrente a 90 d: 0% vs. 0%	Sangrado mayor (caída de 2 g/dL de Hb, transfusión de 2 UGR o sitio crítico): 0% vs. 0% Sangrado menor: 10% vs. 3%
Sinha et al., (53) 2017	86	Disfunción del VD (diámetro VD/VI >0,9 o TAPSE <16mm) por ETT o lesión miocárdica.	TNK en bolo ajustado a peso.	HNF	EP1°: Muerte o descompensación hemodinámica a 7 d 4,5% vs. 20% (p = 0,04) • Muerte: 4,5% vs. 5% (p = 0,3) • Descompensación hemodinámica: 4,5% vs. 20% (p = 0,04) • Recurrencia de TEP: 4,5% vs. 2% (p = 0,3)	ACV hemorrágico a 7 d: 2% vs. 0% (p = ns). Sangrado mayor (fatal, en sitio crítico, caída de 2 g/dL Hb o necesidad de 2 UGR) a 7 d: 2% vs. 2% (p = ns). Sangrado menor: 16% vs. 12% (p = 0,04).
Ahmeda et al., (54) 2018	52	Disfunción del VD por ETT (signo de McConnell, dilatación del VD >30 mm o diámetro de fin de diástole del VD/VI >1, TAPSE <1,8 cm o PSAP >37 mmHg) con elevación de biomarcadores.	1.500.000UI de STK en 2 h	HNF inicial y luego HBPM	EP1°: HTP por ETT en 72 h 50% vs. 78,6% (p = 0,003)	Sangrado: 0% vs. 0%

Ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la utilización de trombolíticos sistémicos en pacientes con TEP submasivo/intermedio en comparación con el uso de anticoagulantes aislados. Se incluye, a su vez, el estudio ULTIMA, único estudio que comparó trombólisis asistida por ultrasonido (TAUS) con anticoagulación aislada. En todos los casos, el resultado exhibido inicialmente representa el grupo de estudio (infusión de trombolíticos) en comparación con el grupo control (anticoagulación sola).

TEP: Tromboembolismo de pulmón. AC: Anticoagulante. VD: Ventrículo derecho. ETT: Ecocardiograma transtorácico. TPA: Alteplasa. HNF: Heparina no fraccionada. EP1 : Endpoint primario. VCI: Vena cava

BIBLIOGRAFÍA

- Heit J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162545>
- Goldhaber S, Elliott C. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108:2726-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097829.89204.0C>
- Raskob G, An gchaisuksiri P, Blanco A, Buller H, Gallus A, Hunt B, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-71. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304488>
- Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98:756-64. <https://doi.org/10.1160/TH07-03-0212>
- Kostantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2020;4: 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Jaff M, McMurty S, Archer S, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber S, 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;123: 1788-830. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f>
- Ubal dini J, Bilbao J, Spennato M, Bonorino J, Flores L, Kenar M, et al. Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84: 74-91.
- Barrit D, SC J. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *The Lancet* 1960; 275: 1309-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)92299-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(60)92299-6)
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo C, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90002-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90002-5)
- Goldhaber S, Haire W, Feldstein M, Miller M, Toltzis R, Smith J, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90274-K](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90274-K)

11. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santorio G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.24.2817>
12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1777>
13. Becattini C, Casazza F, Forgione C, Porro F, Fadin B, Stucchi A, et al. Acute Pulmonary Embolism: External Validation of an Integrated Risk Stratification Model. *Chest* 2013;144: 1539-45. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2938>
14. Wan S, Quinlan D, Agnelli G, Eikelboom J. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C>
15. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
16. Konstantinides S, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1536-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.039>
17. Marti C, John G, Kostantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lenkeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 36:605614. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu218>
18. Hao Q, Dong B, Yue J, T W, Liu G. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;12:CD004437. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004437.pub5>
19. Nakamura S, Takano H, Kubota Y, Asai K, Shimzu W. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1086-95. <https://doi.org/10.1111/jth.12608>
20. Chatterjee S, Chakrabort A, Weinberg I, Kadalka M, Wilensky R, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality Major Bleeding and Intracranial Hemorrhage. A Meta-Analysis. *JAMA* 2014;311:2414-21. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5990>
21. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.027>
22. Kucher N, Boekstegers P, Muller O, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized controlled trial of ultrasound-assisted catheter directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544>
23. Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Initial Treatment of Moderate Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care* 2014;59:1880-7. <https://doi.org/10.4187/respcare.03197>
24. Gao G, Yang P, Liu M, Ding M, Liu G, Tong Y, et al. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res* 2015;136:932-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.012>
25. Izcovich A, Criniti J, Popoff F, Lu L, Wu J, Ageno W, et al. Thrombolytics for venous thromboembolic events: a systematic review with meta-analysis. *Blood Adv* 2020;4:1539-53. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001513>
26. Giri J, Sista A, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani D, Desai N, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774-e801. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000707>
27. de Winter M, Vlachojannis G, Ruigrok D, Nijkeuter M, Kraaijveld A. Rationale for catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2019; 21:I16-I22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz223>
28. Nakazawa K, Tajima H, Murata S, Kumita S, Yamamoto T, Tanaka K. Catheter fragmentation of acute massive pulmonary thromboembolism: distal embolisation and pulmonary arterial pressure elevation. *Br J Radiol* 2008; 81:848-54. <https://doi.org/10.1259/bjr/93840362>
29. Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther R. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21:199-204. <https://doi.org/10.1007/s002709900244>
30. Jaber W, McDaniel M. Catheter-Based Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. Devices, Technical Considerations, Risks and Benefits. *Interv Cardiol Clin* 2018; 7: 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.08.003>
31. Stein P, Matta F. Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused. *Am J Med* 2012;125: 465-70. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.015>
32. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff M, Ouriel K, Engelhardt T, Sterling K, 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1382-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020>
33. Tapson V, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1401-10. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008>
34. Kuo W, Banerjee A, Kim P, DeMarco FJ, Levy J, Facchini F, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest* 2015;148:667-73. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0119>
35. Ozcinar E, Cakici M, Dikmen Yaman N, Bran C, Aliyev A, Inan B, et al. Thrombus resolution and right ventricular functional recovery using ultrasound-accelerated thrombolysis in acute massive and submassive pulmonary embolism. *Int Angiol* 2017;36: 428-37.
36. Bloomer T, El-Hayek G, McDaniel M, Sanvall B, Liberman H, Devireddy C, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism: Results of a multicenter registry and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89:754-60. <https://doi.org/10.1002/ccd.26900>
37. Hennemeyer C, Khan A, McGregor H, Moffett C, Woodhead G. Outcomes of Catheter-Directed Therapy Plus Anticoagulation Versus Anticoagulation Alone for Submassive and Massive Pulmonary Embolism. *Am J Med* 2019;132: 240-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.10.015>
38. Tu T, Toma C, Tapson V, Adams C, Jaber W, Silver M, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 859-69. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022>
39. Pei D, Liu J, Yaqoob M, Ahmad W, Bandeali S, Hamzeh I, et al. Meta-Analysis of Catheter Directed Ultrasound-Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2019;124: 1470-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.040>
40. Desai H, Natt B, Bime C, Dill J, Dalen J, Alpert J. Pulmonary Embolism with Right Ventricular Dysfunction: Who Should Receive Thrombolytic Agents? *Am J Med* 2017;130: 93.e29-93.e32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.07.023>
41. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Gresser K, Rauber K, et al. Association Between Thrombolytic Treatment and the Prognosis of Hemodynamically Stable Patients With Major Pulmonary Embolism. *Circulation* 1997;96:882-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.882>
42. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber S. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary

- embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:127-19. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.117>
43. Cigalini I, Igolnikof D, Scatularo C, Jáuregui J, Bernal M, Aboy J, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:137-45.
44. Adusumalli S, Geller B, Yang L, Giri J, Groeneveld P. Trends in catheter directed thrombolysis and systemic thrombolysis for the treatment of pulmonary embolism. *Am Heart J* 2018;207:83-5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.013>
45. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Zonzin P, Ramesh D, Roncon L. Thrombolysis in hemodynamically unstable patients: still underused: a review based on multicenter prospective registries on acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:323-30. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01867-0>
46. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K, Münzel T, Kostantinides S, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41:522-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236>
47. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021274>
48. Lu W, Tang Z, Ma Y, Yu Z. Long term prognosis of thrombolytic therapy with urokinase and/or anticoagulant in submassive pulmonary embolism. *Clin J Med Offic* 2008;36:340-2.
49. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi L, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:82-6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.09.017>
50. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci*. 2011;341:33-9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181f1fc3e>
51. Kline J, Nordenholz K, Courtney D, Kabrhel C, Jones A, Rondina M, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:459-68. <https://doi.org/10.1111/jth.12521>
52. Taherkhani M, Taherkhani A, Hashemi S, Langroodi T, Sadeghi R, Beyranvand M. Thrombolytic-plus-Anticoagulant Therapy versus Anticoagulant-Alone Therapy in Submassive Pulmonary Thromboembolism (TVASPE Study): A Randomized Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent* 2014; 9:104-8.
53. Sinha S, Sachan M, Goel A, Singh K, Mishra V, Jha M, et al. Efficacy and Safety of Thrombolytic Therapy in Acute Submassive Pulmonary Embolism: Follow-Up Study. *J Clin Med Res* 2017;9:163-9. <https://doi.org/10.14740/jocmr2829w>
54. Ahmed M, Abdelsalam S, Elmorsy R. Value of thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2018;67:413-8.