



Revisión bibliográfica

Terapia trombolítica en Tromboembolismo pulmonar

Thrombolytic therapy in pulmonary thromboembolism

Autores

Dr. Edgar Jesús Arce Arguedas

Dra. María Lilly García Vásquez

Dr. Kevin Josué Oviedo Pérez

Médicos Generales, egresados de la Universidad de Iberoamérica
Investigadores Independientes, San José, Costa Rica

Correspondencia: Edgar Jesús Arce Arguedas

Correo electrónico: edgararce.11@hotmail.com

Resumen

El tromboembolismo pulmonar representa la tercera causa de muerte en pacientes hospitalizados, con un diagnóstico en un 50% de los casos y teniendo una mortalidad de 20-50%. Además en Costa Rica, su incidencia ha incrementado significativamente planteando la necesidad de un mayor conocimiento en todo lo que concierne a su diagnóstico y tratamiento.

La terapia trombolítica se plantea como parte del manejo del embolismo pulmonar para destruir los trombos que lo causan y así aliviar los síntomas del paciente, esperando una

adecuada recuperación y disminución de la mortalidad.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es investigar la eficacia y las posibles complicaciones de utilizar el tratamiento trombolítico en pacientes que desarrollan tromboembolismo pulmonar.

Palabras clave

Tromboembolismo pulmonar, Trombosis venosa profunda, terapia trombolítica, terapia trombolítica versus placebo, heparina

Abstract

Pulmonary thromboembolism represents the third cause of death in hospitalized patients, with a diagnosis in 50% of cases and having a mortality of 20-50%. In addition, in Costa Rica, its incidence has increased significantly, raising the need for greater knowledge in everything related to its diagnosis and treatment.

Thrombolytic therapy is proposed as part of the management of pulmonary embolism to destroy the thrombi that cause it and thus alleviate the patient's symptoms, hoping for an adequate recovery and decreased mortality. The objective of this literature review is to investigate the efficacy and possible complications of using thrombolytic therapy in patients who develop pulmonary thromboembolism.

Keywords

Pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis, thrombolytic therapy, thrombolytic therapy versus placebo, heparin.

Metodología

Este estudio es realizado bajo el formato de monografía sistemática cualitativa. Se utilizaron bases de datos como: Google académico, ScienceDirect, Pubmed. La búsqueda se realizó utilizando criterios de inclusión, exclusión y palabras clave más adelante mencionadas.

Introducción

Definición

La embolia pulmonar se define como un bloqueo en una o varias de las arterias de los pulmones, generalmente causada por trombos que provienen de las piernas u otra parte del cuerpo hacia los pulmones. Dichos trombos bloquean el flujo de sangre hacia los pulmones, por esta razón puede ser una enfermedad mortal. Sin embargo, es importante tomar en cuenta siempre el tratamiento inmediato, ya que este reduce notablemente el riesgo (1).

Clasificación del Tromboembolismo pulmonar (2)

Embolismo masivo: es un cuadro agudo de hipotensión sostenida (Presión arterial sistólica < 90 mmHg por al menos 15 minutos o requiere soporte inotrópico o vasopresor), situación no atribuible a hipovolemia, sepsis, disfunción ventricular izquierda o arritmia; ausencia de pulso o bradicardia profunda persistente con signos o síntomas de shock.

Embolismo submasivo: posee ausencia de hipotensión sistémica (Presión arterial sistólica >90 mmHg) pero con datos de disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica (aumento de troponina I >0.4 ng/ml o troponina T >0.1 ng/ml).

Embolismo de bajo riesgo: normotensos, sin disfunción ventricular ni elevación de biomarcadores. La mortalidad es < 1%. Este grupo de pacientes son los que poseen el mejor pronóstico en relación con los otros.

Epidemiología

La incidencia de tromboembolismo pulmonar debe tener tres enfoques principales como lo son el ambulatorio, hospitalizado y gestante. A nivel ambulatorio en poblaciones como Estados Unidos e Inglaterra poseen mayor incidencia (71-74.5 casos por 100.000 pacientes-año) en comparación con Francia (60 casos por 100.000 pacientes-año) y Asia principalmente Korea y Singapur poseen una incidencia aún menor (7-15 casos por 100.000 pacientes-año). En hospitalizados la incidencia disminuye a 9.6 casos por 100.000 pacientes-año y en seguimiento a largo plazo a valores menores de 1% (0.1-0.4%) tanto en Asia como en Estados Unidos. La incidencia en las pacientes periparto aumenta (0.12-0.18 casos por 1.000 partos-año) al compararlo con los pacientes hospitalizados. La mortalidad anual de tromboembolismo agudo posee valores de 300.000 casos en Estados Unidos y tasas de mortalidad de 2.7-12.8 muertes por cada

100.000 pacientes-año en Europa. Dado que en el paciente con tromboembolismo pulmonar se logra identificar la presencia de trombosis venosa profunda en miembros inferiores en 79% de los casos, se debe resaltar que la incidencia ajustada por la edad corresponde a 1.3 casos por 1.000 pacientes-año en hombres y 1.1 casos por 1.000 pacientes-año en mujeres, con mayor riesgo de recurrencia en el paciente de sexo masculino. Además, la frecuencia de aparición aumenta proporcionalmente a la edad del paciente, con tasas de 1.8 por cada 1000 personas-año en 65-69 años y 3.1 por cada 1.000 personas-año en 85-89 años (2).

Fisiopatología

Los trombos formados gracias a la triada de Virchow (estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad) pueden llegar a desprenderse desde la circulación profunda pélvica o de los miembros inferiores principalmente del izquierdo y migrar hacia el ventrículo derecho siguiendo hasta las arterias pulmonares y alojarse en ellas, los trombos de la circulación superficial de los miembros inferiores raramente causan tromboembolismo debido a que generalmente son de un menor tamaño, al igual que los trombos generados en los miembros superiores. La vasoconstricción de la vasculatura pulmonar se debe a la liberación de tromboxano A₂ y serotonina. El incremento abrupto de las resistencias vasculares periféricas resultan en la dilatación del ventrículo derecho llevando a alteración en su tiempo de contractilidad, lo que causa una desincronización con el ventrículo izquierdo llevando a una desviación del septo interventricular hacia la izquierda, dicha desviación puede ocurrir y generar una disminución del gasto cardíaco, llevando a hipotensión y alteración hemodinámica (3).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo se clasifican según su Odds ratio de acuerdo los factores predisponentes los de riesgo alto con Odds ratio

>10 son fractura de cadera o pierna, prótesis de cadera o rodilla, cirugía general mayor, traumatismo mayor, lesión medular, mientras los de Odds ratio 2-9 corresponden a cirugía artroscópica de rodilla, accesos venosos centrales, quimioterapia, insuficiencia cardíaca o respiratoria crónicas, terapia de sustitución hormonal, malignidad, uso de anticonceptivos orales, embarazo/posparto, evento cerebrovascular con plejía, tromboembolismo pulmonar previo y trombofilia. Por último los de riesgo leve con Odds ratio <2 son reposo en cama 3 días, inmovilidad por viaje prolongado, edad avanzada, cirugía laparoscópica, obesidad, embarazo/ante-parto y terreno varicoso (4).

Manifestaciones clínicas

La clínica es muy variable y se presenta desde un shock o hipotensión sostenida a disnea leve. Incluso podría ser asintomática y diagnosticarse de manera incidental. El 30% de los casos, se presenta como TEP idiopático o no provocado (5). Dentro de los signos y síntomas se encuentran:

- Dolor retroesternal de tipo coronario isquémico por sobrecarga del ventrículo derecho.
- Sincope es raro, indicativo de alteración hemodinámica grave.
- Sincope acompañado con shock Cardiogénico, se presenta principalmente en tromboembolismo masivo o submasivo y esto es indicativo de mal pronóstico.
- La taquicardia y taquipnea son hallazgos clínicos frecuentes.
- La cianosis es rara, al igual que la fiebre la cual puede confundir al médico con un proceso infeccioso.
- La exploración pulmonar suele ser normal, sin embargo puede encontrarse estertores finos derrame pleural.

Diagnóstico:

El diagnóstico del tromboembolismo pulmonar, se realiza mediante una evaluación clínica con escalas de probabilidad de riesgo o sospecha clínica como lo es el Índice de PERC o la escala de Wells, adicionalmente ante la sospecha clínica se realizan pruebas diagnósticas como el Dímero D, es la prueba diagnóstica más ampliamente utilizada en caso de sospecha de tromboembolismo pulmonar, el cual es un marcador biológico cuya presencia es indicativa de formación y degradación de fibrina; se detecta en plasma tras la fibrinólisis de un coágulo, por lo anterior, únicamente tiene utilidad para descartar el tromboembolismo pulmonar en sujetos con probabilidad clínica baja o intermedia, con una puntuación ≤ 4 en la escala de Wells y niveles séricos de dímero-D $\leq 500 \mu\text{g/L}$. Su baja especificidad principalmente en ancianos, explica por qué pueden existir elevaciones séricas de Dímero D en pacientes con procesos inflamatorios extensos, heridas en proceso de cicatrización, cáncer, hepatopatía, traumatismos y cirugías, etcétera (7).

La AngioTAC es la prueba diagnóstica más utilizada en pacientes hemodinámicamente estables, ya que permite visualizar en alta resolución, las cámaras cardiacas y la circulación arterial pulmonar en medio de contraste yodado intravenoso (IV). Además, posee ventajas como ser un método no invasivo y de rápida realización, pero también posee desventajas como lo es la utilización de radiación ionizante e incrementa el riesgo de nefropatía inducida por el medio de contraste en un 4%.

También se cuenta con la Gammagrafía pulmonar de ventilación/ perfusión, como método diagnóstico, la cual es una prueba cualitativa que ha mostrado ser superior que las cuantitativas por distinguir entre neumopatía difusa y regional. Es útil para diagnóstico y seguimiento de TEP. Es importante realizar una radiografía de tórax en

dos proyecciones para ver si existe presencia de infiltrados, derrame pleural, neumotórax o lesiones ocupantes de espacio. La espirometría también puede resultar útil (7).

Los Rayos X, representan una modalidad con baja sensibilidad; estos pueden ser normal inclusive en pacientes con clínica altamente sugestiva de TEP, por lo que toman importancia para realizar diagnóstico diferencial. Abbas y colaboradores demostraron que el signo radiológico de Westermarck (oligoemia focal con hipertransparencia pulmonar) está presente en 8-14% de los casos. Otro signo radiológico típico que se podría mencionar sería la joroba de Hampton (7).

En la parte electrocardiográfica, en el tromboembolismo pulmonar, generalmente es anormal; sin embargo, posee hallazgos no sensibles o específicos. Los hallazgos probablemente identificables son: taquicardia sinusal, BRDHH completo/incompleto, ondas T invertidas en V1, V2, V3, V4, DII, DIII y aVF, dextrorrotación del eje cardiaco, onda R prominente en V1, hipertrofia atrial derecha (onda P pulmonale), onda S persistente en V6, taquiarritmias atriales y elevación/descenso del segmento ST. SI -QIII-TIII (complejo de McGinn-White) descrito por Zhan y colaboradores. En cuanto al ecocardiograma es importante tener en cuenta que un resultado negativo del mismo no excluye el diagnóstico de TEP, al igual que la sobrecarga ventricular detectada por el mismo no solo puede ser observada en TEP.

Los posibles hallazgos ecocardiográficos en el TEP son la dilatación ventricular derecha, disminución de la contractilidad de la pared libre del ventrículo derecho en comparación con su ápex (signo de McConnell) y trombos móviles en corazón derecho (detectados sobre todo mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica) (7).

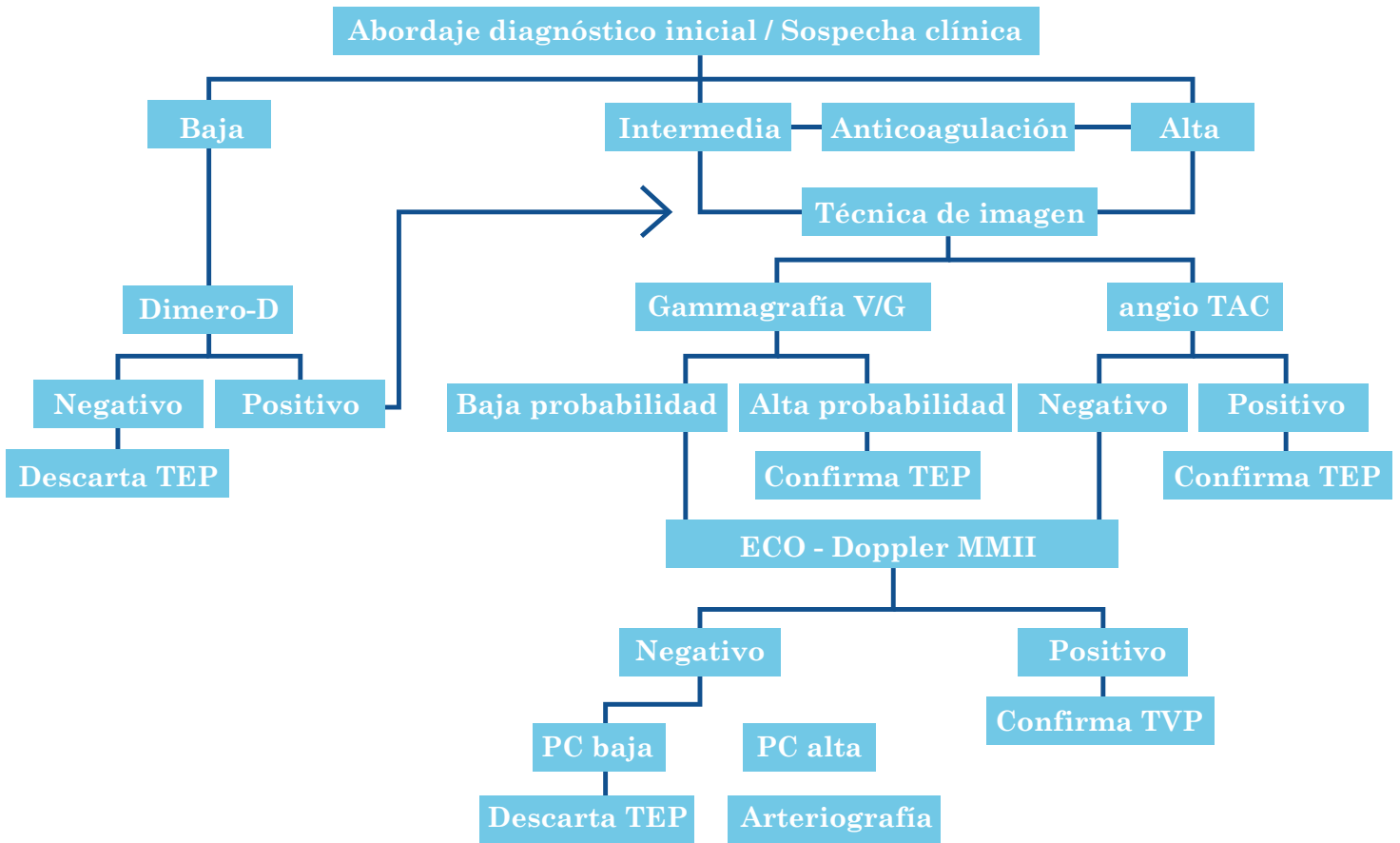


Figura 2. Estudios de imágenes útiles para el diagnóstico de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (8).

En cuanto a los laboratorios y marcadores biológicos entre los más importantes se pueden mencionar el hemograma (leucocitos), gases arteriales, deshidrogenasa láctica, proteína cardíaca de unión a los ácidos grasos, troponina T, péptido natriurético cerebral y su fragmento N-terminal de su prohormona, entre otras (7).

Tratamiento

El tratamiento del tromboembolismo pulmonar depende de la estimación del riesgo de mortalidad temprana y las nuevas guías tienen diferentes directrices, las terapias disponibles de detallan más adelante (6, 9, 10, 11, 13):

- Soporte Circulatorio y hemodinámico
- Embolectomía quirúrgica
- Catéter percutáneo directo
- Filtro venoso
- Anticoagulación
- Terapia trombolítica

Anticoagulantes

Por muchas décadas la heparina no fraccionada ha sido el fármaco de elección para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar, sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren que junto con la heparina de bajo peso molecular son equivalentes en términos de eficacia (recurrencias tromboembólicas) y seguridad (sangrados mayores), para el manejo de la fase aguda de la enfermedad tromboembólica venosa (7). La heparina no fraccionada disminuye la recurrencia al inhibir

la trombina circulante, pero no actúa sobre la trombina ligada al trombo, impide la agregación plaquetaria y de la fibrina ligada al trombo, con lo que se evita su crecimiento y permite que la fibrinólisis endógena actúe en vivo (10). Por esta razón se debe aplicar heparina no fraccionada intravenosa a todos los pacientes con probabilidad alta o intermedia de tromboembolismo sin esperar los resultados de imágenes diagnósticas (12).

Terapia Trombolítica

Mecanismo de Acción

Los fármacos fibrinolíticos son proteasas que actúan como activadores directos o indirectos del plasminógeno, dando lugar a la conversión de esta proenzima en su forma activa (plasmina) la cual, a su vez canaliza la degradación de fibrinógeno-fibrina y por tanto produce la disolución concomitante del trombo (15).

Clasificación

Existen dos tipos de fármacos fibrinolíticos:

1) Activadores “no fibrinoespecíficos” como la uroquinasa, estreptoquinasa, y la anistreplasa, que actúan sobre el plasminógeno, tanto el circulante como el unido al coágulo, convirtiéndolo en plasmina y producen la lisis de la fibrina en el trombo, pero también generan una importante fibrinogenólisis sistémica, con fibrinogenemia y elevación de los productos de degradación de la fibrina circulantes (15).

La Uroquinasa es capaz de activar fisiológicamente el plasminógeno hemático transformándolo en plasmina, enzima específico para la lisis de los trombos de fibrina y en menor medida el fibrinógeno y otras proteínas procoagulantes. La primordial actividad farmacológica de la uroquinasa, es la capacidad de lisar más fácilmente los trombos recientes y más rápidamente los trombos venosos, ricos en fibrina, que los arteriales, que están formados por agregados plaquetarios (16).

Por otro lado la estreptoquinasa es un grupo de proteínas extracelulares no enzimáticas constituidas por una cadena de aminoácidos, este grupo de proteínas es considerado como un sistema de activadores exógenos del sistema fibrinolítico humano, que para lograr su objetivo necesita primero activarse por medio de un mecanismo indirecto, para después combinarse con el plasminógeno y formar un complejo activador que será responsable de catalizar la conversión del plasminógeno circulante en plasmina (17).

2) Activadores “fibrinoespecíficos” la alteplasa, reteplasa y tenecteplasa que en virtud de su relativa selectividad por el complejo binario plasminógeno-fibrina, dan lugar a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar teóricamente al fibrinógeno circulante. Los agentes fibrina específicos tienen una pobre actividad en ausencia de fibrina, por lo que se limita su acción a sitios más específicos (14, 15). Estos se consideran como la nueva generación de fármacos trombolíticos, los cuales tienen un menor riesgo de sangrado debido a su mecanismo de acción, en comparación con los fibrinolíticos no específicos.

La Alteplasa es un activador recombinante del plasminógeno tisular humano, que cuando se administra por vía intravenosa, permanece relativamente inactiva en el sistema circulatorio. Una vez que se conjuga con la fibrina, es activada, induciendo la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual produce la disolución del coágulo de fibrina (18).

La Tenecteplasa es una forma modificada del activador tisular del plasminógeno que se une a la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina. En presencia de fibrina, los estudios in vitro, demuestran que la conversión de plasminógeno a plasmina por la tenecteplasa, se incrementa con respecto a su conversión en ausencia de fibrina (19).

Según estudios en cuanto a la eficacia comparada entre el uso de la terapia trombolítica asociada a un anticoagulante o utilización del anticoagulante como monoterapia, se demostró que la terapia trombolítica tuvo una disminución de la presión de la arteria pulmonar mayor y asoció menor duración en estancia hospitalaria, además se determinó que la trombólisis asistida por ultrasonido disminuyó la dilatación del ventrículo derecho a las 24 horas mientras la heparina no fraccionada no generó ningún impacto sobre la misma. En cuanto a los efectos adversos de la terapia trombolítica o anticoagulantes no mostraron datos significativos (20, 23). En relación a las complicaciones asociadas a la terapia trombolítica o el placebo, se demostró disminución de la muerte y descompensación hemodinámica con el uso de tenecteplasa, sin embargo, el sangrado extracraneal, la apoplejía y evento cerebrovascular tuvo un aumento en su aparición ante la utilización de terapia trombolítica (21, 24). Al realizar una comparación de eficacia de las diferentes terapias trombolíticas para tromboembolismo pulmonar moderado a alto riesgo, la trombólisis por catéter asistida por ultrasonido se asoció a hemorragias mayores y menores, pero asoció una menor presión arterial media, presión arterial sistólica y diastólica, además demostró disminución de la mortalidad comparada con pacientes que recibieron trombólisis sistémica (22, 25).

Contraindicaciones

Como es habitual, este tipo de fármacos también se deben usar con cautela en ciertas condiciones médicas o bien no utilizarlos completamente ya podría exacerbar dichas condiciones o poner en peligro la vida del paciente, por esto existen contraindicaciones tanto absolutas como relativas para el uso de agentes fibrinolíticos, los cuales se mencionan a continuación (15):

Absolutas

- Sangrado intracraneal.
- Lesión vascular estructural cerebral conocida.
- Neoplasma intracraneal maligno conocido (primitivo o secundario).
- Evento cerebrovascular isquémico de menos de tres meses, excepto si es agudo en las primeras 4,5 horas (según guías europeas, seis meses de evento cerebrovascular).
- Sospecha de disección aórtica.
- Sangrado activo o diátesis hemorrágica (excepto menstruación).
- Trauma facial o craneal cerrado significativo en los tres meses previos.
- Cirugía intracraneal o espinal en los dos meses previos.
- Hipertensión severa no controlada (sin respuesta a tratamiento de emergencia).
- Para la estreptoquinasa tratamiento en los seis meses previos.
- Sangrado gastrointestinal en el mes previo

Relativas

- Historia de hipertensión severa, crónica y mal controlada.
- Hipertensión significativa en la presentación (sistólica > de 180 mmHg o diastólica > de 110 mmHg).
- Historia de evento cerebrovascular con evento mayor en los tres meses previos (según guías europeas agrega la isquemia cerebral transitoria en los seis meses previos).
- Demencia.
- Úlcera péptica activa.
- Patología intracraneal no mencionada en las contraindicaciones absolutas.
- Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (> 10 min).
- Cirugía mayor en los tres meses previos.
- Sangrado interno reciente (dos a cuatro semanas).
- Punciones vasculares no compresibles.
- Embarazo (la guía europea agrega posparto de una semana).
- Terapia con anticoagulantes.
- Endocarditis infecciosa (según guía europea).

Conclusion

Como se describió al inicio de esta revisión, el tromboembolismo pulmonar posee una incidencia y mortalidad nada despreciable a nivel mundial. Al ser una enfermedad que suele ser sub-diagnosticada y debido a que su sintomatología puede llegar a confundirse con muchas otras patologías, puede existir un período de ventana entre el ingreso y el diagnóstico del paciente muy amplio, lo que limita, el uso de los agentes trombolíticos y aumenta la probabilidad de complicaciones y el riesgo de muerte; por lo que es importante tenerlo siempre en cuenta como diagnóstico diferencial ante una clínica sospechosa para así poder brindar el tratamiento adecuado oportunamente.

Gracias a la revisión realizada se puede concluir que la terapia trombolítica es capaz de producir tanto beneficios como estabilización hemodinámica, reducción de mortalidad en casos de su utilización adecuada, mejorar la disfunción ventricular derecha, pero también es capaz de generar complicaciones como aumentar el riesgo de sangrado intracraneal, evento cerebrovascular o sangrados en otras partes del cuerpo, entre otros, por lo que valdría la pena realizar más investigaciones que permitan identificar tanto dosis como métodos que permitan prevenir estas complicaciones, o bien crear nuevas terapias que no conlleven dichos riesgos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en la realización del presente artículo.

Referencias Bibliográficas

- Morales-Blanhir JE, Salas-Pacheco JL, Rosas-Romero MJ, Valle-Murillo MA. Diagnóstico de tromboembolia pulmonar. Arch Cardiol Mex. 2011; 81(2):126-136.
- Estrada C, Garzona A. Tema 6-2015: Tromboembolismo Pulmonar: Fisiopatología Y Diagnóstico. Rev Cl EMed UCR. 2015; 5(2): 53-64.
- Uribe JC. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA. 2016; LXXIII (620): 701 - 706.
- Ubal dini J, Bilbao J, Bonorino J, Spennato MC, Flores LA et al. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. Rev Argent Cardio. 2016; 84:74-91.
- Vargas A. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP). REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA. 2015; LXXII (614): 31-36.
- Gausche-Hill M, Hockberger R. Rosen's Emergency Medicine. Concepts and clinical Practice. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
- Machado L, Dimakis DA. Enfoque diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Acta Médica Grupo Ángeles. 2017; 15(1):36-46.
- Fauci A, Hauser S, Kasper D, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison manual de medicina. Vol 2. 19th ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2017.
- Aschermann M, Widimský, J. Comparison of ESC Guidelines 2008 and 2014 – Diagnostic and treatment of acute pulmonary embolism. Elsevier. 2015; 57 (4): 270-274.
- Orrego R, Díaz R. Reanimación cardiopulmonar extracorpórea: la última frontera. Rev Med Clin Condes. 2017; 28 (2): 239-247.
- Sandoval J, Florenzano M. Diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo pulmonar. Rev Med Clin Condes. 2015; 26 (3):338-343.
- Morici B. Diagnosis and Management of acute pulmonary embolism. Journal of the American Academy of PAs. 2014; 27(4):18-22.
- De la O E, Araya G, Herrera S, Quirós L. Terapia Trombolítica. Medicina-ucr.com. 2018; 35 (2); 21-26.

14. Junker G. Tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio. *Rev Urug Cardiol.* 2013; 28 (3):430-436.
15. Moya A. Uso de Trombolíticos en el SCACEST: Acelerando el Proceso Hacia el Éxito de la Reperusión. *ViaMedEm.* 2017; 1:12-15.
16. Gutiérrez-Zarraga J, Méndez-Gutierrez E, Rodríguez-Wong U. Estreptoquinasas. Usos y aplicaciones médicas. *Rev Hosp Jua Mex.* 2014; 81(3): 161-165.
17. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. *Fichatécnica. GmbH.* 2019; 12(1): 1-23.
18. Equipo de redacción de IQB. *Reteplasa En Vademezum.* Iqb.es. 2012; 12: 12-14.
19. Drobnic F, Pineda A, Escudero JR, Soria JM, Souto JC. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en el deporte. *Apunts Med Esport.* 2015; 50(188): 147-159.
20. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Elsevier.* 2013; 111 (2): 273-277.
21. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1402-1411.
22. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, Willenberg T, Baumann F et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate- and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2015; 36 (10): 597-604.
23. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J et al. Randomized controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate risk pulmonary embolism. *CirculationAha.* 2014; 129:479-486.
24. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of thrombosis and Haemostasis.* 2014; 12: 459-468.
25. Patel N, Patel NJ, Agnihotri K, Panaich S, Thakkar B et al. Utilization of Catheter-Directed Thrombolysis in Pulmonary Embolism and Outcome Difference Between Systemic Thrombolysis and Catheter-Directed Thrombolysis. *Wiley Periodicals, Inc.* 2015; 86: 1219-1227.