

Tratamiento del tromboembolismo venoso. Temas especiales  
Special issues on VTE treatment

## Fibrinolíticos en tromboembolismo pulmonar: ¿casi siempre o casi nunca? Lugar de los nuevos anticoagulantes orales

Fibrinolytics in pulmonary embolism. Almost always or hardly ever? Role of the new direct oral anticoagulants.

Ceresetto JM

Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires

jceresetto@intramed.net



III CURSO  
EDUCACIONAL  
DE LA ISTH.  
EDUCACIONAL V

HEMATOLOGÍA  
Volumen 20 • Número Extraordinario  
XII Congreso del Grupo CAHT: 275-288  
Septiembre 2016

**Palabras clave:** Fibrinolíticos,  
Tromboembolismo de pulmón,  
Submasivo,  
Sangrado.

**Keywords:** Fibrinolytic,  
Pulmonary embolism,  
Submassive,  
Bleeding.

*“The results reported are not a cause for rejoicing nor are they of a type to warrant a feeling of dismay”  
Eugene Clifton, 1967.*

### Introducción

Esta frase es el inicio de la discusión de un artículo presentado sobre la primera experiencia con “Trombolisina” (mezcla de estreptoquinasa y plasminógeno) en el TEP entre los años 1958 y 1964 en el Sloan Kettering Institute de Nueva York. Dice “*los resultados presentados no son causa de regocijo ni son motivo de consternación*”. En aquel entonces se reportaron 43 pacientes y 30 de ellos estaban normotensos<sup>(1)</sup>. Evidentemente desde los albores de la terapia trombolítica en el tromboembolismo de pulmón no hubo ni mejorías espectaculares ni complicaciones prohibitivas. Pero ya desde el inicio no se podía definir el mejor paciente para el uso de fibrinolíticos. Casi 60 años más tarde seguimos con las mismas dudas.

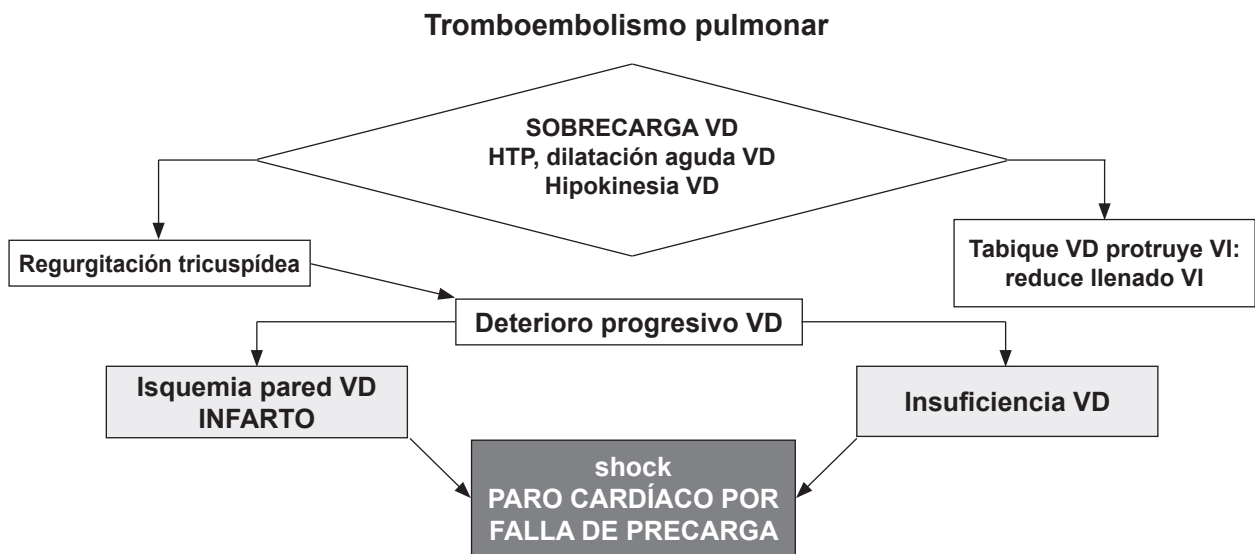
El tromboembolismo de pulmón sigue siendo un problema sin solución para los médicos. Se trata de la principal causa de muerte en pacientes internados, tercera causa de muerte de origen cardiovascular y un problema mayor de la salud pública en el mundo, y todavía no hemos encontrado una respuesta para reducir la mortalidad de un evento agudo masivo. En los últimos 30 años la muerte en los primeros meses por TEP se ha mantenido por encima de los 2 dígitos (17%)<sup>(2)</sup>. Con la llegada de métodos más modernos para hacer el diagnóstico en etapa precoz y para determinar el grado de severidad del evento, como la tomografía helicoidal o los biomarcadores, esta tasa de mortalidad no ha disminuido. Y a pesar de que los tratamientos se han optimizado con la

mejor atención en las unidades de cuidado intensivo para sostén vital y el progreso en el monitoreo de la anticoagulación, no hemos conseguido corregir el pronóstico de esta patología frecuente<sup>(3,4)</sup>.

La muerte en el TEP ocurre por una insuficiencia súbita del ventrículo derecho por la obstrucción brusca de la arteria pulmonar, que culmina en un shock cardiogénico por falla progresiva de la precarga en el ventrículo izquierdo (figura 1)<sup>(5)</sup>. Este hecho, que casi podríamos homologar a un fenómeno dentro del mundo de la “fontanería”, sólo requiere de un simple “destapa-cañerías” para solucionarse. Y lo tenemos: la terapia con trombolíticos tiene más de 60 años de historia desde la primera descripción para su uso en la embolia de pulmón. Los trombolíticos pueden, en unas pocas horas, disminuir la masa trombótica con corrección de la hipertensión pulmonar, normalizar los parámetros hemodinámicos de funcionamiento del ventrículo derecho y mejorar la oxigenación

y flujo capilar, al corregir la resistencia pulmonar que ocurre por liberación de sustancias vasoactivas. Hasta consigue un rápido alivio de los síntomas del TEP como la disnea y desasosiego y elimina la masa trombótica residual, por lisis de coágulos remanentes en la pelvis y miembros inferiores. De esta manera también reduce el riesgo de nuevas embolias<sup>(6)</sup>. Algo tan sencillo de hacer que hasta un principiante puede entender el mensaje.

El único trabajo que comparó la mortalidad del TEP masivo tratado con un trombolítico debió suspenderse tempranamente porque todos los pacientes que recibieron sólo heparina obitaron, en cambio ninguno de los tratados en la rama estreptoquinasa<sup>(7)</sup>. Categórico. Desde ese momento todas las recomendaciones internacionales de manejo del TEP con hipotensión arterial mantienen como primera línea terapéutica a los fibrinolíticos.



**Figura 1.** Fisiopatología del TEP masivo y submasivo. HTP: hipertensión pulmonar.

Por otro lado también sabemos que el riesgo de muerte, de recaída de TEP y de secuelas pulmonares como disnea de esfuerzo o hipertensión pulmonar obstructiva crónica es significativamente superior en los pacientes que se presentan con insuficiencia aguda del ventrículo derecho (TEP submasivo o de riesgo intermedio). Sólo que este grupo de pacientes es mucho más frecuente<sup>(8)</sup>. Hasta hace algunos años se bregaba por incluir también a los pacientes con falla del VD entre los candidatos al tratamiento con fibrinolíticos y no sólo a los pacientes en shock. Esto ampliaba el espectro del uso casi al 30% de la

población con esta patología. Muchos de los referentes mundiales en el tema, como Samuel Goldhaber, eran acérrimos defensores de incluir tempranamente el uso de los fibrinolíticos en el tratamiento del TEP<sup>(9)</sup>. Pero finalmente, en todos los trabajos publicados donde se comparó fibrinolíticos contra heparina en el TEP submasivo no se logró demostrar una reducción significativa de la mortalidad del TEP. Por lo tanto, el recurso del uso de estos agentes quedó relegado a apenas el 3-5% de los pacientes que ingresan en shock. La falta de evidencia en la reducción del único objetivo trascendente del trata-

miento, finalmente reducir muerte por TEP, actuaba como un freno irremediable. El problema hoy, es que es muy difícil que consigamos esa evidencia. Los defensores de la terapia fibrinolítica argumentan que la población de los estudios clínicos era seleccionada (por ejemplo en el MAPPET 3 sólo 31% tenía dilatación del VD y su mortalidad en la rama heparina fue de sólo 2%, muy por debajo del 10% esperado) y que, al permitir el rescate con líticos en la rama heparina cuando un paciente se descompensaba (algo absolutamente lógico), se favoreció la sobrevida de la población control<sup>(10)</sup>. También que se requeriría de un estudio mucho mayor, dado que el “n” logrado sumando todos los trabajos de investigación randomizados, apenas llega a algo más de 1000 pacientes que recibieron fibrinolíticos. Y que, por lo tanto, ninguno de los ensayos tenía poder suficiente para diferenciar la mortalidad por el número inadecuado de la muestra. Sí, en cambio, hay una reducción significativa de objetivos intermedios (los denominados *endpoints* subrogantes) como la rápida mejoría de la hipertensión pulmonar (HTP), la reducción de la masa trombótica en un 33% y también de la dilatación del VD<sup>(11)</sup>.

Es como intentar demostrar que tirarse de un avión sin paracaídas puede ser peligroso para la salud. ¿Necesitamos la evidencia? ¿Cuántos voluntarios encontraríamos para hacer un trabajo prospectivo comparado contra el grupo que SÍ usa paracaídas? Uno de los problemas que se ha planteado es que los fibrinolíticos también generan un aumento desproporcionado de sangrado mayor, que llega a ser del 10 - 20%, especialmente de sangrado en el sistema nervioso central (SNC) con una mortalidad superior al 55% y secuelas severas. Este mayor sangrado termina provocando complicaciones que compiten con las ventajas del tratamiento y limitan su eficacia, generando incertidumbre sobre el beneficio clínico neto<sup>(12,13)</sup>.

Así es como en las Guías de manejo de TEP la única indicación de fibrinolíticos es el paciente en shock por una embolia pulmonar masiva<sup>(3,14-17)</sup>. En el último consenso de ACCP del año 2012 tan sólo “sugieren” trombolíticos en el TEP grave, con un nivel de evidencia muy débil (grado 2C). Y en el TEP con falla de ventrículo derecho plantean una evaluación individual de los riesgos y beneficios, antes de indicar un trombolítico<sup>(14)</sup>.

En un reporte de este año (2016) que refiere la expe-

riencia en el 20% de los hospitales de USA, sólo el 2.1% de los más de 90 mil pacientes con diagnóstico de TEP recibieron fibrinolíticos entre los años 2008 y 2011. Y en el subgrupo de pacientes que requirió vasopresores para mantener la tensión arterial, apenas 13.2% fueron tratados con una droga trombolítica<sup>(18)</sup>.

Como he hecho mención en reiteradas oportunidades, la imagen del péndulo, yendo de un extremo al otro del espectro terapéutico, nuevamente aparece reflejando los cambios en el devenir del conocimiento médico. La tendencia ha cambiado y los que eran precursores del tratamiento fibrinolítico pasaron a ser sus detractores. Antes casi siempre, ahora casi nunca.

Entonces, ¿en dónde estamos situados hoy con el uso de los fibrinolíticos en el tratamiento del tromboembolismo de pulmón? ¿Se justifica utilizarlo tempranamente en los pacientes normotensos que tienen dilatación del ventrículo derecho? ¿O sólo en el TEP masivo asociado a hipotensión refractaria y como última alternativa terapéutica? Dado que las guías de manejo del tromboembolismo venoso no son muy claras con respecto a la mejor conducta a seguir en caso de TEP con la terapia fibrinolítica, debemos enfrentar el tema con alguna alternativa mejoradora<sup>(19)</sup>.

El objetivo de esta revisión será plantearnos cuándo y con qué herramientas definir al paciente con TEP que tenga alto riesgo de vida y bajo riesgo de sangrado, de tal manera que podamos balancear el riesgo/beneficio del tratamiento trombolítico.

### ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO en el TEP

Para ayudarnos a identificar al paciente donde se justifica realmente el uso de fibrinolíticos, se ha propuesto clasificar a los pacientes con TEP según el riesgo de vida y pronóstico del evento. En muchos de los estudios, debido a la escasa mortalidad, se buscaron como puntos finales a marcadores subrogantes de severidad denominados “complicaciones del TEP”, como la necesidad de trombolíticos en la evolución de la internación, el uso de ventilación mecánica asistida (invasiva o no invasiva), de sostén hemodinámico con inotrópicos para mantener la tensión arterial, de resucitación cardiopulmonar o un nuevo tromboembolismo pulmonar<sup>(20)</sup>.

El TEP puede ser entonces de alto, moderado o bajo riesgo<sup>(21,22)</sup>:

	Características	Frecuencia	Mortalidad/complicaciones
TEP de alto riesgo	Hipotenso refractario	5%	30% primer semana 52% al mes
TEP de riesgo intermedio	Normotenso con falla del VD (dilatación/injuria)	30-40%	5-7% primer semana 10-20% al mes
TEP de bajo riesgo	Normotenso sin falla del VD	60-70%	1-3% al mes

Esta clasificación objetiva parece muy sencilla, pero el problema es que la falla del ventrículo derecho, ya sea por dilatación o por injuria, se basa en criterios poco claros y en algunos casos subjetivos, con bajo valor predictivo de complicaciones o de muerte por TEP. Con lo que el universo de pacientes con TEP “no hipotenso” al ingreso, concretamente el 95% de los pacientes, requerirá de otros parámetros más exactos que la simple dilatación/injuria del VD. Necesitamos nuevos marcadores para poder definir si basta con la anticoagulación, o si hay que progresar el tratamiento a un fibrinolítico, porque ese subgrupo presentará una peor evolución<sup>(6)</sup>. Tal vez ése sea el principal desafío al que nos enfrentemos en esta patología.

Marcadores de estratificación de riesgo: tenemos 4 grupos de marcadores de severidad en el TEP<sup>(22-24)</sup>:

1) Criterios clínicos	- Hipotensión arterial sostenida - PESI y PESIs elevado - Síncope - Signos de hipoperfusión: - extremidades hipotérmicas - oliguria (< 30 ml/hora) - confusión
2) Dilatación de VD	- ECG con eje a la derecha - Ecocardiograma - TC helicoidal - BNP y NT-proBNP
3) Injuria de VD	- Troponina T - Troponina T de alta sensibilidad - H FaBP
4) Masa trombótica	- Ecografía de miembros inferiores - Dímero-D muy elevado - TC de miembros inferiores y pelvis

### 1) Criterios clínicos de pronóstico:

Fuera del paciente en shock con una TA menor a 90 mmHg por colapso cardíaco, la suma de ciertos parámetros clínicos ha mejorado la capacidad para predecir complicaciones en el TEP. En algunos casos denotan la sobrecarga del ventrículo derecho

como la congestión hepática, yugulares ingurgitadas, soplo sistólico con cierre de la válvula pulmonar y, especialmente, signos indirectos de shock como hipotermia, confusión y síncope, taquicardia, hipotensión progresiva o hipoxemia que requiere sostén con presión de oxígeno positiva o asistencia respiratoria mecánica. Posiblemente en estos casos el criterio clínico de severidad no pase por la simple medición objetiva de la tensión arterial<sup>(16)</sup>.

El marcador de riesgo clínico más reconocido es el PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) que clasifica a los pacientes en 5 categorías de riesgo. Los que ingresan en la zona de menor riesgo (categorías I y II) tuvieron una mortalidad de 2% al mes, y los de mayor riesgo 14%<sup>(25)</sup>. El marcador PESI resultó mejor que otros sistemas previos como el de GINEBRA, pero es complejo porque evalúa 11 variables, con un puntaje que va desde menos de 65 puntos a más de 125.

En el año 2010 surge el marcador PESI simplificado (Tabla 1) que sólo con 5 elementos muy fáciles de recordar, separa a la población con TEP en pacientes de bajo riesgo (PESIs = 0) con una mortalidad de 1.1% al mes y de moderado/alto riesgo (PESIs ≥ 1) con una mortalidad de 8.9%<sup>(26)</sup>. Este esquema fue validado y resultó el más adecuado hasta la fecha para identificar a los pacientes de bajo riesgo de muerte por TEP. Es el algoritmo de manejo de TEP de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>(16)</sup>.

**Tabla 1.** Marcador de riesgo clínico PESI simplificado.

Marcador de riesgo clínico: PESI simplificado	Puntaje
1) Edad > 80 años	1 punto
2) Cáncer activo	1 punto
3) Enfermedad cardiopulmonary crónica	1 punto
4) Frecuencia cardíaca > 110 x minuto	1 punto
5) Tensión arterial < 100 mmHg	1 punto
Interpretación: bajo riesgo: 0 puntos alto riesgo: ≥1 punto	

Estos marcadores clínicos que han surgido de registros en forma retrospectiva, deben estar validados

en pacientes nuevos con TEP, y además deben ser sencillos y estar disponibles en todos los escenarios. Las Guías de la ACCP del 2012 y 2016 recomiendan considerar especialmente como pacientes de alto riesgo a los que han tenido un síncope, los que mantienen la TA entre 90 y 100 mmHg, con taquicardia mayor a 110 por minuto, aumento de la presión en la vena yugular, evidencia clínica de hipoperfusión o con hipoxemia persistente<sup>(14)</sup>.

## 2) Dilatación del ventrículo derecho

a) **ECG.** Es uno de los parámetros más sencillos pero menos utilizado. Además es poco sensible y específico, por lo que no se tiene en cuenta en la mayoría de los algoritmos de toma de decisiones. Puede verse como un bloqueo de rama derecha nuevo, como una elevación o descenso del ST anteroseptal o como inversión de la onda T (S1Q3T3).

b) **Ecocardiograma.** Todas las series están de acuerdo en clasificar a esta herramienta como una de las más útiles en la evaluación de la falla del VD porque da una imagen de la contractilidad del miocardio y puede hacerse al lado de la cama del paciente inestable. Permite no sólo evaluar el tamaño del VD y su relación con el VI (debe ser mayor a 0.9 el índice VD/VI al fin de la diástole o mayor a 30 mm en la vista paraesternal) sino también nos brinda información sobre si hay hipokinesia de la pared libre del VD, el típico signo de Mc Connell o movimiento paradójal del septum interventricular, la pérdida del colapso inspiratorio de la vena cava inferior, regurgitación tricuspídea y grado de HTP medido como velocidad de regurgitación tricuspídea, si es mayor a 2.6 mts/seg<sup>(16)</sup>.

El ecocardiograma fue uno de los primeros marcadores de falla del VD y consistentemente se asoció a una mayor mortalidad. En algunos trabajos hasta el 44% de los pacientes con TEP tenían dilatación del VD por ecocardiograma, aunque un número más realista parece ser entre 20 y 30% de los casos de TEP normotensos<sup>(27)</sup>. Permite además un seguimiento con un método rápido y poco complejo, y si se utilizan fibrinolíticos, veremos a las 24-48 horas la mejoría de HTP y del diámetro del VD. Pero tiene 3 problemas casi insolubles: es absolutamente operador dependiente, la definición de falla de VD

no está estandarizada y en muchos sitios no está disponible 24/7 y a toda hora como se requiere.

c) **Tomografía computada helicoidal.** Este método es mucho más sencillo, porque simplemente usamos la misma TAC helicoidal del diagnóstico de TEP. Ya la tenemos. Se mide el diámetro del VD y se toma la relación con el VI a la altura de las válvulas tricúspide y mitral, si es mayor a 0.9 tiene el VD dilatado. Con los datos del PIOPED II se vio que este parámetro se asociaba a una mayor mortalidad (OR 1.27)<sup>(28)</sup>, y en un meta análisis este parámetro aumentaba 2.5 veces la mortalidad<sup>(29)</sup>. Pero, nuevamente, su valor predictivo como método único es muy pobre y tiende a sobrevalorar la cantidad de pacientes con VD dilatado (en el PIOPED II 50% de los pacientes normotensos tenía el VD dilatado). Y no ha sido validado en forma prospectiva.

d) **Péptido natriurético tipo B (BNP)** y su fragmento terminal **NT-pro-BNP**. Estos dos biomarcadores son secretados por el músculo cardíaco ante la dilatación excesiva de sus fibras y es un marcador indirecto de la dilatación del VD. Una revisión de 13 estudios demostró que en el TEP globalmente se encontraba aumentado en el 51% de los casos (valores > 500 ng/l o pg/ml) y que la mortalidad de estos pacientes era 16.8% contra 1.7% en el grupo normal<sup>(30)</sup>. Para el BNP el valor de corte sería < 100 ng/l y para NT pro-BNP el valor de corte sería < 600-1000 ng/l. Como con los otros biomarcadores, el valor de corte no ha sido validado en estudios prospectivos. Existen otras alteraciones, como la estimulación neurohumoral, las citoquinas, inflamación o isquemia que pueden aumentar el péptido y generar valores falsamente elevados<sup>(31)</sup>. Sin embargo valores normales del BNP (< 100 ng/l) prácticamente descartarían un TEP complicado en pacientes con bajo riesgo clínico (PESIs=0)<sup>(16)</sup>.

## 3) Injuria del ventrículo derecho

a) **Troponina T cardíaca (Troponina I ó TT).** Es un marcador de daño miocárdico y en TEP normotenso se ha asociado a mayor mortalidad (OR 5.9) pero, como con las imágenes, no es útil como único parámetro, por su baja sensibilidad. En una revisión donde se juntaron los resultados de 9 estudios, el 28% de los pacientes

con TEP normotensos tenía TT positiva (mayor a 0.1 ng/ml) y su mortalidad fue de 15.9% vs 3.4% en el grupo sin injuria. Pero el valor de corte de TT no se ha estandarizado (en algunos estudios es  $> 0.05$  ng/ml) y el valor predictivo negativo es de 73%<sup>(30)</sup>.

- b) **Troponina T de alta sensibilidad (TTas)**. Parecería ser un método mejor y permite un ajuste con la edad, tal como sucede con el Dímero-D. En menores de 75 años el valor de corte es 14 ng/l y en los mayores a 75 años es 45 ng/l. En un estudio tenía un valor predictivo negativo del 100%<sup>(30)</sup>.
- c) **H-FaBP (Proteína cardíaca de unión a los ácidos grasos)**. Es otro marcador de injuria cardíaca y se libera en el TEP severo. El valor de corte es mayor a 6  $\mu$ g/l pero habitualmente no está disponible en el laboratorio de rutina<sup>(30)</sup>.

#### 4) Tamaño del trombo

- a) **Trombosis venosa concomitante**. Este marcador de “masa trombótica global”, presente en 1/3 de los pacientes con TEP, en realidad muestra el riesgo de una nueva embolia. En el estudio PROSPECT tener un eco doppler de miembros inferiores positivo resultó un marcador independiente de muerte, en pacientes normotensos que no requirieron fibrinolíticos (10% vs 4%)<sup>(24)</sup>.
- b) **Dímero-D muy aumentado**. Nuevamente expresa la mayor masa trombótica. Valores por encima de 2000  $\mu$ g/l en el registro RIETE se asociaron con una mayor mortalidad (7% vs 2.7%)<sup>(32)</sup>.

Otros marcadores pronósticos en el TEP no convalidados:

- **Hiponatremia**. En un registro retrospectivo de TEP sobre 13.700 pacientes, tener un sodio menor a 135 mmol/l aumentaba el riesgo de muerte y de recurrencia por 1.5<sup>(33)</sup>.
- **Aumento del ácido láctico**. Es un signo de fracaso de la oxigenación tisular y recientemente se lo ha relacionado como marcador precoz de mala evolución en el TEP normotenso. En un estudio prospectivo sobre 496 pacientes, los que tenían  $> 2$  mmol/ml de lactacidemia (27% de los casos) sufrieron complicaciones 5 veces más frecuentemente que los controles. Y si se

combinaba con TT positiva o dilatación del VD a los 7 días el 18% había presentado un TEP con marcadores de mala evolución<sup>(34)</sup>. Sin embargo, su valor predictivo aislado no es lo suficientemente importante como para justificar, sólo con este parámetro, el uso de fibrinolíticos.

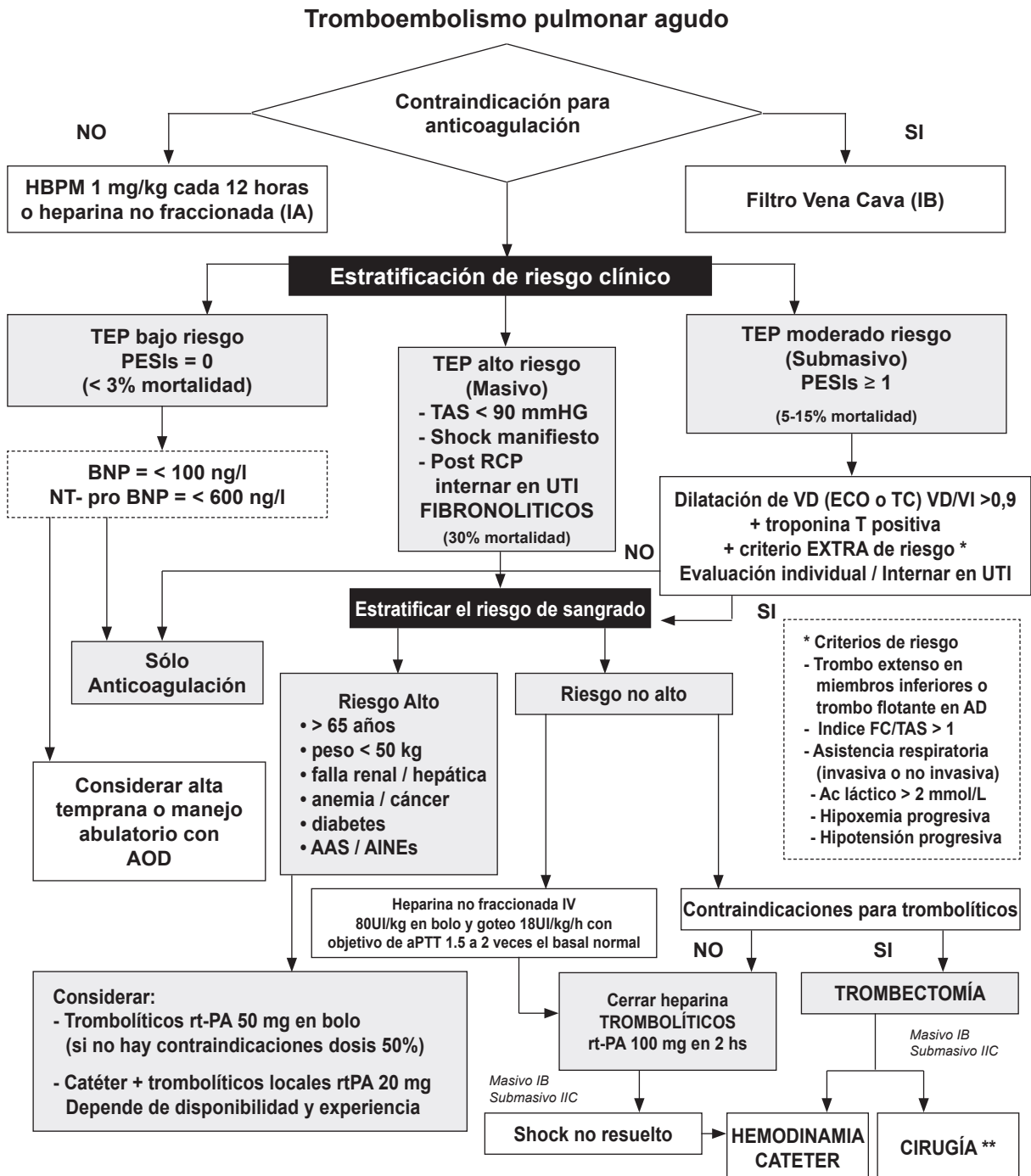
#### Combinación de factores

Debido a que ninguno de los factores individuales tiene el suficiente valor predictivo positivo para justificar una conducta de riesgo como es el uso de fibrinolíticos, se ha intentado combinar diferentes factores de riesgo para evaluar si se puede mejorar la capacidad predictiva de complicaciones. En general, cuando se combinó un marcador de injuria y un marcador de dilatación de VD, la mortalidad o complicaciones del TEP ascendía a 15-20%. Si a este esquema se sumaban los factores clínicos de riesgo (por ejemplo PESIs  $\geq 1$ ) o una alta masa trombótica, la mortalidad o complicaciones llegaba al 20-30%<sup>(24)</sup>.

- En el puntaje BOVA en 2874 pacientes con TEP normotensos, sobre 7 puntos posibles tener  $> 4$  puntos (grado III) se relacionó con una mortalidad de 10.5% al mes y con complicaciones del TEP en 29-37%. En este pronosticador la tensión arterial por debajo de 100 mmHg, troponina T positiva y dilatación del VD (eco o TC) adjudicaban 2 puntos cada una y la taquicardia ( $> 110$  x minuto) 1 punto. Nuevamente los marcadores clásicos de dilatación de VD y de injuria requerían de un marcador clínico. En un estudio independiente de validación del puntaje en 1083 pacientes, sólo 5% de la población fue de riesgo alto, pero con una mortalidad por TEP en la internación de 8.8%<sup>(35)</sup>.
- El estudio PROSPECT en 591 pacientes con TEP normotensos evaluó la presencia de TT, ecocardiograma con VD dilatado y ecografía de miembros inferiores. Cada uno de los puntos tenía una mortalidad de 10% por separado, pero cuando se sumaban dos cualesquiera de ellos, la mortalidad al mes llegaba a 21-25% en el grupo con PESI de alto riesgo. Al no importar cuál de las combinaciones estaba presente, una alternativa para los hospitales que no cuentan con ecocardiograma las 24 horas, era hacer sólo la ecografía de miembros inferiores y TT como marcadores de riesgo<sup>(24)</sup>.

- El puntaje FAST modificado reemplazó a H-FaBP por la troponina T de alta sensibilidad y fue evaluado en 388 pacientes normotensos con TEP. Se atribuyó 1.5 puntos a la presencia de síncope, 1 punto a la taquicardia (>100 x minuto de FC) y 1.5 puntos a TT sensible. Si se suma-

ban 3 ó más puntos se consideraba alto riesgo (19% con mala evolución del TEP). Una de las ventajas de la TTas es que permite discriminar por la edad del paciente. Así, hasta los 75 años el valor patológico será > 14 ng/l y en el grupo > 75 años es positivo a partir de 45 ng/l<sup>(30)</sup>.



Ceresetto 2016

Figura 2. Algoritmo de tratamiento del TEP.

Hoy estamos en una situación donde continuamos buscando la mejor combinación de factores de mala evolución clínica del TEP de riesgo intermedio. Se han planteado diversos algoritmos de evaluación donde se combinan marcadores clínicos con parámetros de laboratorio, pero aún no está claro cuál es la mejor combinación (**Figura 2**).

**RIESGO DE SANGRADO con agentes fibrinolíticos sistémicos**

El sangrado mayor y sangrado fatal por hemorragia intracraneal son la principal limitación para el uso más generalizado de estas drogas en el TEP, especialmente en el de riesgo intermedio<sup>(36)</sup>. Una revisión sistemática de TEP con todos los trabajos randomizados publicados con fibrinolíticos sobre 2115 pacientes mostró una incidencia de 9.24% de sangrado mayor y 1.45% de sangrado cerebral comparado con la rama heparina<sup>(12)</sup>. El estudio más reciente (PEITHO) presentó 11.5% de sangrado mayor contra 2.5% en la rama heparina y 2% de sangrado en SNC vs 0.2%<sup>(37)</sup>. Pero registros como el ICOPER, que incluyen a una muestra más realista de la población general, identifican una mayor cantidad de pacientes con sangrado grave, que llega a superar el 20%<sup>(38)</sup>. Otras series demuestran una frecuencia de sangrado en SNC superior al 2% con una mortalidad del 55% y un alto porcentaje de secuelas en los sobrevivientes<sup>(39)</sup>. Es por ello que es primordial identificar adecuadamente a los pacientes con más riesgo de sangrado<sup>(40)</sup>.

La lista de contraindicaciones para fibrinolíticos es extensa y muy diversa. Éstos son los criterios propuestos por la ACCP 2016<sup>(15)</sup>:

**Contraindicaciones absolutas para trombolíticos:**

- Antecedente de sangrado en SNC
- ACV isquémico < 3 meses
- Cirugía SNC o trauma mayor reciente (< 1 mes)
- Sangrado activo
- Tumor en SNC o enfermedad estructural cerebral
- Disección aórtica
- Resucitación cardiopulmonar prolongada (>10 minutos)
- Diátesis hemorrágica conocida, RIN > 1.7, plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>

**Contraindicaciones relativas:**

- HTA no controlada (> 180 mmHg sistólica)

- Edad >75 años
- Sangrado reciente (no en SNC)
- Embarazo
- Pericarditis aguda, derrame pericárdico
- Malformaciones vasculares, retinopatía diabética
- Uso de HBPM o anticoagulación oral con AVK o AOD
- Punción vascular no compresible reciente
- Cirugía reciente (< 2-4 semanas)
- Úlcera péptica activa

**Factores de riesgo de sangrado con trombolíticos**

Estos son factores relacionados con mayor riesgo de sangrado cerebral con trombolíticos<sup>(40,41)</sup>:

- > 65 años de edad
- Peso < 50 kg
- Comorbilidades: anemia, falla renal o hepática
- Cáncer activo
- Diabetes
- AAS o antiagregantes / AINEs
- Sexo femenino, raza negra (en IAM)
- Riesgo de sangrado RIETE >4 (evaluado para el sangrado con anticoagulación oral y no con fibrinolíticos)<sup>(42)</sup>.

(#)Escala de riesgo de sangrado RIETE modificada	
Variable	Puntaje
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2.0
Creatinina > 1.2mg/dl	1.5
Anemia	1.5
Cáncer	1
Edad >75 años	5
Riesgo bajo: 0, riesgo intermedio: 1-4, riesgo alto: >4	

Sin embargo, esta extensa lista de contraindicaciones y de factores de riesgo de sangrado, deja afuera de la opción a los fibrinolíticos en más del 50% de los casos de TEP. Otros reportes, menos restrictivos, proponen que algunas poblaciones “especiales” puedan considerarse para el uso de estos agentes, como la presencia de malformaciones arteriovenosas, meningioma como patología estructural del SNC, embarazo, una cirugía de más de 2 semanas o el ACV



isquémico luego de 1-2 meses del evento<sup>(12)</sup>. Incluso hay reportes de pacientes con cáncer trombolizados sin mayores complicaciones hemorrágicas.

El sangrado con fibrinolíticos sigue siendo materia de debate. Algunos factores de riesgo relacionados son muy frecuentes, como la edad > 65 años, uso de antiagregantes, diabetes, cáncer, anemia e hipotensión (riesgo relacionado a procedimientos invasivos y a resucitación). Una alternativa en estos casos es utilizar una dosis menor del trombolítico en bolo o usarlo asociado a un catéter (fármaco mecánico). La incidencia de sangrado en estos estudios pequeños es semejante a la de la rama heparina pero faltan datos para poder generalizar una recomendación a su favor.

### Fibrinolíticos sistémicos en TEP: DOSIS

Para administrar un fibrinolítico sistémico debemos tener en cuenta la ventana útil de estos agentes. Se ha establecido que hasta 14 días del evento tromboembólico podrían ser de utilidad, pero cuanto más cercano estemos del inicio de la sintomatología mayores son las posibilidades de una reperfusión significativa. Las infusiones cortas de 2 horas generan menos sangrado mayor y deben ser preferidas sobre las antiguas infusiones lentas de 24-48 horas. Por otro lado, siendo el sitio de punción venosa para hacer la angiografía el principal causal de sangrado mayor, este procedimiento debe hacerse bajo control ecográfico y por un médico con experiencia. Siempre debe suspenderse el goteo de heparina no fraccionada previo al tratamiento trombolítico y controlar que el paciente no tenga contraindicaciones<sup>(3,14,16)</sup>.

Desde que se retiró del mercado la urokinasa sólo quedan 2 drogas en nuestro medio aprobadas para el TEP: alteplasa (tPA) y estreptoquinasa.

1) Alteplasa: activador tisular de plasminógeno recombinante (Actilyse® del laboratorio Boehringer Ingelheim) está disponible en frascos de 50 mg. Es específico para la fibrina. Su vida media es de sólo 5 minutos y se cataboliza en el hígado. La dosis para TEP es de 100 mg (goteo endovenoso en 2 horas). Sólo en tres estudios se evaluó dar alteplasa al 50% de la dosis en un bolo de 15 minutos. En el estudio MOPPET, 121 pacientes con TEP masivo por angiografía (trombo en 70% del árbol vascular) recibieron 50 mg de alteplasa. Y si bien no hubo diferencia en la mortalidad ni en la recurrencia, sí se redujo sig-

nificativamente la HTP a 2 años de 57% a 16%<sup>(43)</sup>. En las guías de la ACCP sólo se recomienda esta dosis baja en los pacientes con alto riesgo de sangrado con contraindicación para la dosis habitual, pero esto sólo es por falta de evidencia.

2) Estreptoquinasa (Streptofactor® de laboratorio B Braun y Streptase® de LSC Behring) en frascos de 1.5 millones UI. La dosis en TEP es 1.5 millones UI en 2 horas o 250.000 UI en 30 minutos y luego 100.000 UI hora por 12-24 horas. Es una proteína no enzimática aislada del estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo C. La estreptoquinasa es antigénica e induce la formación de anticuerpos. Su vida media es de 11-13 minutos por la rápida inactivación de anticuerpos circulantes producidos por exposición previa al estreptococo. En ausencia de estos anticuerpos, la vida media puede aumentar hasta 83 minutos. Una segunda dosis de estreptoquinasa, antes de los 6 meses de la primera, podría redundar en falla terapéutica por la formación de anticuerpos contra la droga.

3) La tenecteplasa es otro activador de plasminógeno recombinante utilizado en el TEP (estudio PEITHO) cuya dosis es: bolo de 30-50 mg y luego aumentar 5 mg cada 10 kg hasta los 90 kg. No está disponible en nuestro medio<sup>(37,44)</sup>.

#### Dosis recomendada de trombolíticos en el TEP:

- 1) Alteplase (rtPA) 10 mg como bolo IV en 1-2 minutos y luego 90 mg en 2 hrs.
  - Si el paciente pesa < 65 kg dar 1.5 mg/kg total
  - Dosis ajustada: 50 mg en bolo rápido hasta 15 minutos. (con o sin heparina IV posterior en bajo riesgo de sangrado).
- 2) Estreptoquinasa (STK) 1.500.000UI en 120 min sin heparina.

Luego de terminado el goteo del fibrinolítico se debe reanudar el tratamiento con heparina no fraccionada si el aPTT es menor a 2 veces el basal normal. Si el aPTT se mantiene por encima de 80 segundos controlar el mismo cada 4 horas hasta poder empezar con heparina. Si en 24 horas el paciente está estable y sin sangrados se puede rotar a una HBPM. Otro parámetro de laboratorio que se puede considerar para reiniciar la anticoagulación con heparina, luego de fibrinolíticos, es el nivel de fibrinógeno, que debe estar por encima de 100 mg/% (Clauss)<sup>(15,16,45)</sup>.

### Paciente con TEP MASIVO (alto riesgo)

El paciente con compromiso hemodinámico por TEP es un paciente crítico con una mortalidad muy alta en el corto plazo. Se presenta como un paciente severamente hipotenso con signos de hipoperfusión periférica (déficit del sensorio, oliguria, piel fría y sudorosa, taquicardia e hipoxemia). La presión arterial estará por debajo de 90 mmHg o eventualmente puede tener una caída  $> 40$  mmHg, siempre que no se deba a arritmia, sepsis o hipovolemia. La mortalidad de este evento grave es 30% en la primera semana. En el estudio ICOPER el TEP masivo tuvo una mortalidad de 52.4% al mes. Si el cuadro debutó como un colapso cardíaco con paro cardiorrespiratorio, la mortalidad puede llegar a 65-70%<sup>(46)</sup>. En estos casos de TEP masivo el paciente rápidamente debe ser atendido por un servicio de cuidados críticos y se le debe aplicar un agente fibrinolítico endovenoso (recomendación 1B). Incluso si la sospecha de TEP es muy alta, no se necesita contar con una tomografía helicoidal para confirmar el diagnóstico y basta con un ecocardiograma que demuestre la sobrecarga de VD<sup>(47)</sup>. Si la situación es de riesgo de muerte inmediato (paciente en paro cardíaco) y no contamos con las 2 horas de la infusión del trombolítico, se puede usar el 50% de la dosis de alteplasa (rTpa= 50 mg) en bolo a pasar en 15 minutos<sup>(48)</sup>.

Un parámetro sencillo, que en algunos trabajos define al paciente de muy alto riesgo, es el denominado “*shock index*”, que es la simple división de la frecuencia cardíaca sobre la tensión arterial sistólica. Cualquier número superior a 1 denota que la frecuencia cardíaca es mayor que la TA y en el contexto de un TEP es marcador de severidad<sup>(49)</sup>.

Estos pacientes tienen comprometido más del 50% del territorio de la arteria pulmonar en la angiografía, e incluso este dato se puede objetivar mediante el puntaje de Miller, que puntúa la severidad del tromboembolismo pulmonar según la cantidad de ramas obstruidas. Tener  $> 17$  puntos sobre 34 posibles (índice de Miller  $> 0.5$ ) define a un TEP masivo en las imágenes. Pero posiblemente el criterio angiográfico de severidad no se corresponda con el criterio clínico.

La evidencia en la que nos basamos para la indicación de fibrinolíticos en el TEP masivo es muy pobre. El único trabajo randomizado evaluó tan sólo a 8 pacientes hipotensos con TEP (Jerjes-Sanchez 1995) y el resultado fue categórico. Los 4 pacientes

que recibieron 1.5 millones de UI de estreptoquinasa en 2 horas vivieron y los 4 tratados con heparina murieron<sup>(7)</sup>. Otros trabajos de la década del 70 incluyeron al TEP severo tratado con fibrinolíticos, pero usaron criterios angiográficos de severidad y diferentes esquemas de tratamiento<sup>(9,50,51)</sup>. Un meta análisis, que sumó apenas 154 pacientes en shock por TEP masivo, redujo la mortalidad de 19% a 9.4% con fibrinolíticos. El pésimo nivel de evidencia con que contamos hasta la fecha se puede ver en el nivel de la recomendación de las guías de ACCP 2012, que tan sólo “sugiere” el uso de fibrinolíticos sistémicos en el TEP masivo (grado 2C)<sup>(15)</sup>. En el caso de una contraindicación para fibrinolíticos la recomendación es una trombectomía quirúrgica o mediante uso de catéter<sup>(52)</sup>.

### Paciente con TEP SUBMASIVO (riesgo moderado)

Éste es el grupo de pacientes más complejo para definir el uso de fibrinolíticos. Tienen un significativo riesgo de vida o de sufrir complicaciones por el TEP, que podría justificar el uso de un tratamiento más agresivo<sup>(53)</sup>.

En el estudio MAPPET 3, que enroló 256 pacientes con HTP o falla del VD, en la rama alteplasa redujo la muerte o necesidad de escalar el tratamiento de 24% a 10%. Pero el sangrado mayor subió significativamente de 0.8% a 3.6%<sup>(10)</sup>. Y no redujo la mortalidad.

El estudio más grande realizado con fibrinolíticos en TEP submasivo es el PEITHO publicado en 2014 con 1006 pacientes. Todos debían tener dilatación del VD y además injuria del VD. Fueron tratados en forma prospectiva con tenecteplasa y heparina vs heparina sola. Y nuevamente a pesar de reducir la descompensación hemodinámica de 5% a 1.6% con los trombolíticos, el sangrado mayor se incrementó de 2.4% a 11.5% y el sangrado cerebral de 0.2% a 2%<sup>(37)</sup>. Sin una mejoría en la mortalidad. En otros registros la mortalidad en la rama fibrinolíticos aumentó por el sangrado<sup>(54)</sup>.

Un meta análisis que sumó otros 4 estudios y un total de 1775 pacientes con TEP intermedio evidenció que la mortalidad se redujo de 3.9% en la rama heparina, a 2.2% en la rama fibrinolíticos. Pero el sangrado mayor aumentó de 3.4% a 9.2% y el sangrado cerebral a un significativo 1.5%<sup>(12)</sup>. Otros 4 meta análisis recientes presentan resultados semejantes, donde sólo se consigue reducir la mortalidad con

fibrinolíticos cuando se incluye al TEP masivo<sup>(55,56)</sup>. Sin embargo, los únicos 2 estudios que evaluaron a los pacientes a largo plazo demostraron una mejoría de la HTP<sup>(11,43)</sup>.

Con toda esta evidencia las guías actuales no recomiendan el uso de fibrinolíticos en el denominado TEP submasivo. Sólo en pacientes seleccionados con bajo riesgo de sangrado y evidencia clínica de deterioro, se considera razonable el tratamiento con estos agentes<sup>(15,23)</sup>.

### **ALTERNATIVAS a terapia con fibrinolíticos sistémicos**

#### **a) Trombolíticos dirigidos por cateter (CDT)**

Se ha planteado que la combinación de un método mecánico, mediante un catéter y el uso local de muy bajas dosis de fibrinolítico, puede ser igual de eficiente que los trombolíticos sistémicos y con un menor riesgo hemorrágico<sup>(57,58)</sup>.

Este concepto, que no es nuevo, se ha revitalizado en los últimos años por la disponibilidad de catéteres que utilizan ultrasonido para debilitar y fragmentar el trombo<sup>(52,59,60)</sup>. De esta forma se consigue un efecto inmediato por la ruptura mecánica del trombo, y una mayor concentración del agente fibrinolítico en el sitio de acción, evitando que la droga sea dirigida a otras zonas por la circulación colateral del pulmón.

Recientemente se han publicado 2 trabajos, el SEATTLE II con 150 pacientes con TEP masivo o submasivo donde se administran 20 mg de alteplasa. Se consiguió en 24 horas corregir la dilatación del VD e HTP en un 30% sin ningún sangrado cerebral<sup>(61)</sup>. El otro estudio es el ULTIMA en 59 pacientes, nuevamente con una rápida mejoría de los parámetros de dilatación del VD y sin sangrados (apenas 3.6% de sangrado menor)<sup>(62)</sup>.

Tienen tres grandes dificultades: la necesidad de contar con disponibilidad 24/7 de un equipo con experiencia en esta práctica, la escasa evidencia, que apenas suma menos de 600 pacientes en 35 estudios publicados, y el costo. Por ejemplo cada catéter del moderno "Ekosonic Endovascular System" tiene un costo de 5000 dólares y se necesitan al menos

dos catéteres para tratar un TEP masivo. Las recomendaciones actuales sólo autorizan su uso cuando los fibrinolíticos sistémicos están contraindicados o ante el fracaso de un primer curso de tratamiento con trombolíticos<sup>(15,23)</sup>.

#### **b) Embolectomía quirúrgica**

Este método heroico requiere de una esternotomía y de *bypass* cardiopulmonar con un equipo de cirugía experto disponible en forma permanente. Sólo se lo recomienda si están contraindicados los fibrinolíticos. En series antiguas tenía una mortalidad en el procedimiento de hasta 20%, pero hoy la mortalidad se ha reducido al 6%<sup>(15)</sup>.

#### **Uso de nuevos anticoagulantes orales directos**

Los anticoagulantes orales directos (AOD) han sido excluidos de todos los estudios en el TEP cuando se consideró el uso de fibrinolíticos. Y están formalmente contraindicados en el uso simultáneo con estos agentes<sup>(63)</sup>. Con lo que podemos decir que en este momento no tenemos ninguna evidencia de su seguridad en un paciente que está inestable y que podría ser candidato a rtPA. Además, por su vida media de 12 horas, los AOD tampoco son mejores que la heparina no fraccionada. Tal vez una vez estabilizado el paciente y previo al alta se podría considerar pasarlo directamente de una HBPM a uno de los AOD.

#### **Conclusión**

Los fibrinolíticos en el TEP son una herramienta que todavía no está completamente desarrollada. Definitivamente son útiles en mejorar los parámetros hemodinámicos y oxigenación de tejidos y deben ser tenidos en cuenta en algunos grupos de pacientes por encima del tratamiento anticoagulante tradicional. Sin embargo la evidencia en estudios clínicos adecuados aún es escasa. Revisando todas las publicaciones apenas sobrepasamos los 1000 pacientes evaluados en trabajos randomizados con fibrinolíticos. Y aunque hay una reducción significativa de la mortalidad global y de la recurrencia trombótica, también hay un aumento del sangrado mayor e intracraneal en la rama de trombolíticos. Así que todo depende de los riesgos y beneficios en cada caso individual. El paciente inestable con TEP sigue requiriendo de un fibrinolítico endovenoso por vía sistémica como primera línea de tratamiento (ACCP recomendación grado IB), aunque en pacientes con riesgo de vida inminente o en el grupo con alto ries-

go de sangrado se puede considerar rtPA en bolo al 50% de la dosis o, si está disponible, combinando un método mecánico local (catéter con o sin ultrasonido) y muy bajas dosis de rtPA (20 mg). En pacientes normotensos con sufrimiento del ventrículo derecho la recomendación es no utilizar trombolíticos sistémicos y tan sólo debemos considerarlo en pacientes seleccionados cuidadosamente con bajo riesgo de sangrado y persistentemente sintomáticos (ACCP recomendación grado 2B). Tal vez la alternativa de la dosis reducida, ya sea con catéter o rtPA al 50%, sea la más segura por el momento. Pero, nuevamente, hacen falta mayor cantidad de estudios que avalen la propuesta.

En el futuro posiblemente contemos con nuevos agentes fibrinolíticos sintéticos específicamente dirigidos contra el trombo como el CLIO-FXIII-Peg-tPA, una nanopartícula que ya ha superado los estudios en animales. Estos agentes podrían tener menos sangrado y así cambiar la ecuación de riesgo/beneficio<sup>(64)</sup>. Por el momento parece ser más prudente recomendar el “casi nunca”.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara que no posee conflictos de interés para la publicación del artículo sobre el tema fibrinolíticos en TEP. Así mismo aclara que es asesor del laboratorio Boehringer Ingelheim y ha cobrado honorarios del laboratorio Boehringer Ingelheim y Pfizer.

#### **Bibliografía**

1. Clifton EE. Treatment of pulmonary embolism with fibrinolytic agents. *Bull N Y Acad Med.* 1967 Apr;43(4):267-81.
2. Heit J, Cohen A, Anderson FJ. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood.* 2005;106:267A.
3. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL y col. 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;123:1788-1830.
4. Langan CJ, Weingart S. New diagnostic and treatment modalities for pulmonary embolism: one path through the confusion. *Mt Sinai J Med.* 2006;73:528-541.
5. Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med.* 2011;26:275-94.
6. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation.* 2010;122:1124-1129.
7. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes GM y col. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2:227-229.
8. Long B, Koyfman A. Current Controversies in Thrombolytic Use in Acute Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2016;51:37-44.
9. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML y col. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341:507-511.
10. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism.(MAPPET 3). *N Engl J Med.* 2002 Oct 10;347(15):1143-50.
11. Howard LS. Thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolus? PRO viewpoint. *Thorax.* 2014;69:103-5.
12. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I y col. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:2414-21.
13. Simpson AJ. Thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism: CON viewpoint. *Thorax.* 2014;69:105-7.
14. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ y col. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e419S-e494S.
15. Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:315-52.
16. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G y col. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014.

17. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 30;(9):CD004437.
18. Bradford MA, Lindenauer PK, Walkey AJ. Practice patterns and complication rates of thrombolysis for pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Mar 9. PMID: 26961258.
19. Morton MJ, Omron R. Are thrombolytics indicated for pulmonary embolism? *Ann Emerg Med*. 2013;61:455-7.
20. Wärntges S, Konstantinides SV. Progress in the management of acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:417-24.
21. Ceresetto JM. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71:36-46.
22. Jiménez D, Aujesky D. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2010;151:415-24.
23. Pruszczyk P. Have we found how to identify candidates for thrombolysis among normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Eur Respir J*. 2016;47:1054-6.
24. Jiménez D, Aujesky D, Moores L y col. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011;66:75-81.
25. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA y col. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1041-1046.
26. Jimenez D, Aujesky D, Moores L y col. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389.
27. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I y col. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29:1569-77.
28. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR y col. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
29. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;43:1678-90.
30. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V y col. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015;193:639-51.
31. Binder L, Pieske B, Olschewski M y col. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:1573-9.
32. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, Monreal M; RIETE Investigators. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1795-801.
33. Scherz N, Labarère J, Méan M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1178-83.
34. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P y col. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70:333-8.
35. Fernández C, Bova C y col. Validation of a Model for Identification of Patients at Intermediate to High Risk for Complications Associated With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Chest*. 2015;148:211-8.
36. Curtis GM, Lam SW, Reddy AJ, Bauer SR. Risk factors associated with bleeding after alteplase administration for pulmonary embolism: a case-control study. *Pharmacotherapy*. 2014;34:818-25.
37. Meyer G, Vicaut E, Danays T y col. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1402-11.
38. Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-1389.
39. Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part 1. *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2862-6.
40. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6:57-66.
41. Curtis GM et al. Risk Factors Associated with Bleeding After Alteplase Administration for Pulmonary Embolism: A Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2014;34:818-825.

42. Ruíz-Giménez N y col. 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.
43. Amini R, Panchal AR, Bahner D, Adhikari S. Half-dose alteplase for sub-massive pulmonary embolism directed by emergency department point-of-care ultrasound. *West J Emerg Med.* 2015;16:181-3.
44. Bhuvaneshwaran JS, Premchand RK, Iyengar SS y col. Tenecteplase in the treatment of acute pulmonary thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;3:445-448.
45. Miodosky M, Puente D. Tratamiento trombolítico del Tromboembolismo venoso. *Guías del grupo CAHT* 2015.
46. Pulido T, Aranda A, Zeballos MA. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease. An autopsy study. *Chest.* 2006;29:1282-1287.
47. Marshall PS, Tapson V. Controversies in the Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:835-41.
48. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:e28-32.
49. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A y col. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1165-1171.
50. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation.* 1973;47:1-108.
51. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. PIOPED investigators. *Chest.* 1990;97:528-533.
52. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2008;134:54-60.
53. Gao GY, Yang P, Liu M y col. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136:932-7.
54. Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A y col. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:751-9.
55. Xu Q, Huang K, Zhai Z, Yang Y, Wang J, Wang C. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7:810-21.
56. Wang TF, Squizzato A, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood.* 2015;125:2191-9.
57. Sista AK, Kearon C. Catheter-Directed Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Where Do We Stand? *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1393-5.
58. Behrens G, Venous Thromboembolic Disease Use of Aspiration Thrombectomy Device AngioVac. *Semin Intervent Radiol.* 2015;32: 374-8.
59. Walter RJ, Moores LK, Jimenez D. Pulmonary embolism: current and new treatment options. *Curr Med Res Opin.* 2014;1-15.
60. Shah KJ, Scileppi RM, Franz RW. Treatment of pulmonary embolism using ultrasound-accelerated thrombolysis directly into pulmonary arteries. *Vasc Endovascular Surg.* 2011;45:541-8.
61. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR y col.; SEATTLE II Investigators. 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.
62. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism.(ULTIMA). *Circulation.* 2014;129:479-86.
63. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:206-32.
64. McCarthy JR, Sazonova IY, Erdem SS y col. Multifunctional nanoagent for thrombus-targeted fibrinolytic therapy. *Nanomedicine.* 2012;7:1017-28.