

TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO EN EL TROMBOEMBOLISMO DE PULMÓN DE RIESGO INTERMEDIO

FIBRINOLYTIC THERAPY ON SUBMASSIVE PULMONARY EMBOLISM

JORGE BILBAO¹, JOSÉ BONORINO², MARIO CÉSAR SPENNATO³

RESUMEN

El tromboembolismo de pulmón (TEP) representa una urgencia cardiovascular y su prevalencia aumenta con la edad y las comorbilidades. El TEP de riesgo intermedio o submasivo representa del 30 al 50% de todos los TEP y tiene una mortalidad que oscila entre el 3 y el 15%. Este subgrupo de pacientes pueden presentar variables de riesgo asociadas que determinen una evolución desfavorable en el corto plazo.

En cuanto al tratamiento, la evidencia disponible no ha demostrado aún una reducción significativa de la mortalidad con el uso de fibrinolíticos en el TEP de riesgo intermedio comparado con las heparinas. Sin embargo, distintos meta-análisis recientes evidencian una tendencia en la reducción de la mortalidad temprana tanto en el TEP de alto riesgo como en el de riesgo intermedio, en el subgrupo de pacientes con menor riesgo de sangrado (menores de 65 años).

El uso de terapia fibrinolítica en el TEP intermedio se limitaría al subgrupo de pacientes con inestabilidad hemodinámica incipiente (*shock* oculto) o con falla del ventrículo derecho que se presenten con elevación de marcadores de injuria miocárdica y la existencia de otros factores pronósticos asociados.

Diferentes estudios fueron diseñados con el objetivo de demostrar la eficacia del uso de trombolíticos en los pacientes portadores de TEP de riesgo intermedio, con resultados ambiguos por el incremento del riesgo de sangrado.

En la actualidad existe evidencia sobre el uso de mitad de dosis de trombolíticos por vía sistémica, como de la administración local "in situ" a menor dosis guiada por catéteres.

Palabras clave: embolia pulmonar, infarto pulmonar, fibrinólisis, mortalidad.

ABSTRACT

Pulmonary embolism (PE) represents a cardiovascular emergency and its prevalence increases with age and comorbidities. Submassive PE represents from 30 to 50% of all of PE and has a mortality of around 3 to 15%. This group of patients could present risk variables that determine a poor prognosis in the short run.

The available evidence has not showed a significant reduction of mortality with the use of fibrinolytic agents in submassive PE against heparins. However, recent meta-analyses showed a tendency in early mortality reduction in high risk PE and in patients with submassive PE and low risk of bleeding (younger than 65 years old).

The use of fibrinolytic therapy in submassive PE could be applied in patients with incipient hemodynamic instability (concealed shock) or with right ventricular failure who present with elevation of myocardial injury markers and other associated factors.

Different trials were designed to show the efficacy of the use of fibrinolytics in patients with submassive PE with ambiguous results because of the increase in bleeding risk.

Currently, we have evidence about the use of a half dose of fibrinolytics by systemic administration and also the use of "in situ" lower dose through catheters.

Keywords: pulmonary embolism, pulmonary infarction, fibrinolysis, mortality.

REVISTA CONAREC 2016;32(135):137-140 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo de pulmón (TEP) representa una urgencia cardiovascular de frecuente presentación, con una incidencia anual estimada de 70 casos por cada 100.000 habitantes. La prevalencia es mayor en personas ańosas y a su vez aumenta con la existencia de diferentes comorbilidades. El pronóstico de la enfermedad puede variar ampliamente dependiendo de la forma de presentación. Dentro de este amplio abanico de posibilidades encontramos, en uno de los extremos, al TEP de alto riesgo po-

tencialmente mortal asociado a *shock*, el cual tiene una mortalidad cercana al 65%, donde el tratamiento de reperfusión mediante trombólisis farmacológica o mediado por catéteres o cirugía es la norma. En el otro extremo, se encuentra el TEP periférico de bajo riesgo con escasa repercusión hemodinámica, donde el tratamiento estándar inicial se realiza con heparinas de bajo peso molecular por vía subcutánea para luego continuar con anticoagulación oral.

La situación intermedia entre estos dos extremos se denomina TEP moderado o de riesgo intermedio. Este representa del 30 al 50% de todos los TEP y tiene una mortalidad que oscila entre el 3 y el 15%. Este amplio rango de letalidad se debe a que incluye pacientes de menor riesgo, los cuales presentan alguna variable de pronóstico adverso, y pacientes con inestabilidad clínica incipiente, *shock* inminente o la sumatoria de variables de riesgo o comorbilidades que los transforman en pacientes de moderado-alto riesgo (submasivo); en estos habría que considerar la necesidad de un tratamiento fibrinolítico, siempre y cuando el beneficio supere al riesgo intrínseco de sangrado que se asocia a la infusión de fibrinolíticos.

Durante el desarrollo del presente trabajo se expondrán las bases del diagnóstico y las estrategias para individualizar al subgrupo de pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto, o submasivo, los cuales se

1. Médico cardiólogo, Jefe de Recuperación Cardiovascular y de la Unidad Cardiológica Crítica, Hospital Universitario Austral. Rep. Argentina
2. Médico cardiólogo, Coordinador del servicio de Recuperación Cardiovascular y de la Unidad Cardiológica Crítica, Hospital Universitario Austral.
3. Médico cardiólogo, Instructor de Residentes, Hospital Naval Pedro Mallo, CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Mario César Spennato | Hospital Naval Pedro Mallo, Av. Patricias Argentinas 351, CP1405 CABA, Rep. Argentina | marioce122@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 24/09/2015 | Aceptado: 30/09/2015

Tabla 1. Variables pronósticas útiles para la estratificación de riesgo en el tromboembolismo de pulmón.

Clínicas	Escala PESI (<i>pulmonary embolism severity index</i>) >86 puntos. Disnea significativa CF IV o escala de <i>Borg</i> >8. Índice de <i>shock</i> (FC / PAS >1). Parámetros de perfusión tisular alterados (ácido láctico >2 mmol/l; saturación venosa central <65%). Oximetría <90%, PAFI <300.
ECG	Supradesnivel del ST en AvR y V1. S1 Q3 T3 presente. Ondas T negativas en V1-V3. Nuevo bloqueo incompleto o completo de rama derecha.
Laboratorio	Marcadores de injuria miocárdica elevados (troponina T o I). Marcadores de aumento de las presiones de fin de diástole elevados (BNP o NT-ProBNP). Elevación de proteínas ligadoras de ácidos grasos cardíacos (h-FABP, del inglés <i>heart-type fatty acid-binding protein</i>).
Ecocardiográficas	Deterioro de la función sistólica, o Dilatación del VD.
Angio TC tórax	Ubicación proximal de los trombos (tronco de arteria pulmonar o ramas lobares). Aumento del diámetro del ventrículo derecho.
Carga trombótica	Trombosis venosa profunda extensa proximal, trombo en tránsito, trombo sénil.

beneficiarían de un tratamiento mediado por fibrinólisis. Además, se detallarán las distintas alternativas fibrinolíticas, así como los diferentes regímenes de administración.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR DE RIESGO INTERMEDIO

El TEP de riesgo intermedio-alto o submasivo hace referencia al subgrupo de pacientes que conservan una presión arterial sistólica (PAS) >90 mmHg pero que presentan variables de riesgo asociadas que nos inducen a sospechar acerca de una evolución, en el corto plazo, hacia una situación de descompensación hemodinámica (PAS <90 mmHg). Solo la inestabilidad hemodinámica ha demostrado valor pronóstico por sí misma, definida como PAS <90 mmHg. Ninguna otra variable aislada ha demostrado el peso suficiente para justificar un tratamiento más allá de la anticoagulación^{1,2}. Por otro lado, debemos recordar, que la mortalidad del TEP dentro de las primeras horas de la internación es consecuencia del *shock* cardiogénico que se origina por falla aguda del ventrículo derecho (VD), el cual claudica por incremento abrupto de la presión en la arteria pulmonar³. Posteriormente, el riesgo de muerte durante el resto de la internación está determinado por la embolia recurrente y la enfermedad de base o condición clínica preexistente. *A priori*, los esfuerzos terapéuticos están centrados esencialmente en dos puntos importantes: disminuir la sobrecarga de presión del VD y prevenir los eventos tromboembólicos recurrentes para mejorar las condiciones de carga y la función del VD. Más allá del peso clínico de los valores de PAS, la utilización conjunta de distintas variables hemodinámicas, electrocardiográficas, de imágenes y laboratorio han demostrado tener valor pronóstico y, por ello, en la actualidad deben considerarse en conjunto al momento de optar por una estrategia más intensiva en un paciente portador de TEP de riesgo intermedio (**Tabla 1**).

Tabla 2. Escalas de estratificación de riesgo de tromboembolismo de pulmón. Se describen la escala PESI y su versión simplificada sPESI.

Escala PESI (<i>pulmonary embolism severity index</i>)	
Variable	Puntos
Edad	1 punto por año de edad
Género masculino	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	20
Presión arterial <100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 / min	20
Temperatura axilar <36°C	20
Alteración del estado mental	60
Saturación de oxígeno <90%	20

Clase I (riesgo muy bajo): <65 puntos. Clase II (riesgo bajo): 65-85 puntos. Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos. Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos. Clase V (riesgo muy alto): > 125 puntos.

Escala sPESI (simplificada del PESI)	
Variable	Puntos
Edad >80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	1
Presión arterial sistólica <100 mmHg	1
Saturación de oxígeno <90%	1

Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo alto: ≥ 1 punto.

TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO EN EL TEP DE RIESGO INTERMEDIO

La mayoría de los pacientes con TEP de riesgo intermedio o submasivo, tratados solo con tratamiento anticoagulante tienen una mortalidad cercana al 3%, por lo que el beneficio de un eventual tratamiento fibrinolítico se neutralizaría por el riesgo de sangrado. La tasa de sangrado mayor en los distintos ensayos es del 13%, mientras que la de hemorragia intracerebral es del 2% al 4% con una mortalidad cercana al 75%^{4,5}.

La evidencia disponible no ha demostrado aún una reducción significativa de la mortalidad con el uso de fibrinolíticos en el TEP de riesgo intermedio comparado con las heparinas; contrariamente, existen registros que muestran una tendencia al incremento de la misma⁶⁻⁸. Sin embargo, distintos metaanálisis recientes evidencian una tendencia hacia la reducción de la mortalidad temprana tanto en el TEP de alto riesgo como en el de riesgo intermedio, en el subgrupo de pacientes con menor riesgo de sangrado (menores de 65 años)^{9,10}.

Frente a esta situación, el mayor beneficio del tratamiento fibrinolítico se obtendría en los pacientes con un perfil de bajo riesgo de sangrado, para lo cual podemos utilizar el *score* de *Riete* (**Tabla 2**) asociado a la variable de riesgo de mayor peso, que se relaciona fuertemente a una evolución desfavorable en el corto plazo, como lo es la disfunción grave del ventrículo derecho más la existencia simultánea de otros factores de riesgo como lo son: la dificultad respiratoria significativa y persistente, el puntaje PESI elevado, la elevación de tropoinas y la inestabilidad hemodinámica incipiente o signos clínicos o subclínicos de *shock* (**Tabla 3**). Las restantes variables de riesgo que definen TEP de riesgo intermedio, junto con la capacidad cardiorres-

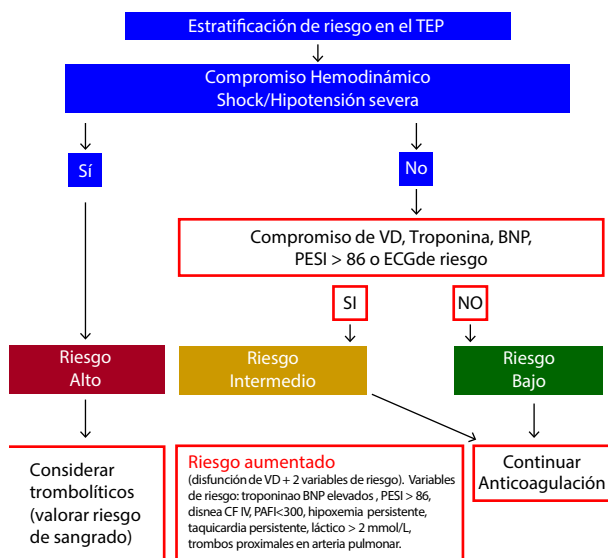


Figura 1. Estratificación de riesgo del TEP (tromboembolismo de pulmón) y tratamiento. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. SAC; 2014.

piratoria del paciente, las comorbilidades, los deseos del paciente y su familia y el riesgo de sangrado, permitirán seleccionar caso por caso y evaluar el riesgo-beneficio de indicar un tratamiento más intensivo. El uso de fibrinolíticos no está rutinariamente indicado en el TEP de riesgo intermedio; su aplicación se limitaría al subgrupo de pacientes con inestabilidad hemodinámica incipiente (*shock* oculto), o con falla del VD junto con la elevación de troponinas y la existencia de otros factores pronósticos asociados, como un puntaje PESI elevado, disnea CF IV, desaturación de oxígeno y taquicardia persistentes, ácido láctico elevado o trombos en arterias lobulares (**Figura 1**).

La revista *New England Journal of Medicine* publicó, en el año 2014, el estudio controlado y aleatorizado, PEITHO¹¹, en el cual se comparó el uso de tenecteplase más heparina de bajo peso molecular (HBPM) versus HBPM sola en pacientes normotensos con disfunción o dilatación del VD por ecocardiograma o tomografía computada (TC) y biomarcadores de daño miocárdico (troponina T o I). En el grupo asignado al uso concomitante de trombolítico, la tasa de mortalidad fue del 1,2%, mientras que en el grupo control fue del 1,8%. Por otro lado, las tasas de hemorragia intracerebral fueron del 2% en el grupo trombolítico y del 0,2% en el grupo control. La reducción, en números absolutos, del punto final combinado de muerte y colapso hemodinámico entre los pacientes tratados con tenecteplase y HBPM dentro de los siete días fue del 5,6 al 2,6% (RRA 3%). Cabe remarcar que el 3,4% de los pacientes en el grupo control que recibía solo anticoagulación (17/500) presentó inestabilidad clínica que requirió administración del trombolítico. Se observó, además, un riesgo mayor de hemorragia intracerebral en mayores de 75 años con la dosis plena de tenecteplase. A partir de este punto es oportuno recordar que, en el caso de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST, existe evidencia a favor del uso de la mitad de la dosis de tenecteplase en los pacientes mayores de 75 años para lograr reducir el riesgo de hemorragia intracerebral¹².

El estudio MOPETT¹³ utilizó la mitad de la dosis de alteplase en pacientes portadores de TEP de riesgo intermedio. Este estudio demostró reducción de la presión en la arteria pulmonar y del TEP recurren-

te a los 28 meses de seguimiento. Si bien la utilización de la mitad de dosis de este fibrinolítico es segura, su utilidad clínica aún no está bien determinada. Los mismos autores utilizaron el mismo esquema de dosis reducida de alteplase seguida de rivaroxabán en pacientes con TEP de riesgo intermedio con resultados alentadores¹⁴. El estudio TOPCOAT¹⁵, un ensayo de pequeñas dimensiones, comparó tenecteplase con HBPM en pacientes con TEP de riesgo intermedio. En este estudio se evaluó la evolución intrahospitalaria, a los 50 días y a los 3 meses de seguimiento; se encontró una reducción de los días de internación y se constató beneficio en cuanto a la calidad de vida.

En la actualidad existe evidencia sobre la administración local de fibrinolíticos a dosis menores que las sistémicas a través de catéteres que fragmentan y maceran el trombo con el objetivo de obtener una mejor penetración de la droga para lograr de forma más efectiva la reperusión de la arteria sin incrementar el riesgo de sangrado. El estudio ULTIMA¹⁶ (*Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism*), que reclutó 59 pacientes (63±14 años) con TEP sintomático, demostró una mejoría estadísticamente significativa de la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo (VD/VI) luego de la administración de 10 a 20 mg de activadores recombinantes del plasminógeno tisular (rtPA) en infusión local durante 15 horas versus anticoagulación con HBPM, sin aumentar el riesgo de sangrado. La relación VD/VI > 0,9, medido desde la vista apical de cuatro cámaras, es expresión de disfunción ventricular derecha y es considerada una de las variables ecocardiográficas pronósticas más utilizada en el contexto del TEP agudo.

Por otro lado, el ensayo SEATTLE II¹⁷ de diseño prospectivo y multicéntrico con 80% de pacientes con diagnóstico de TEP de riesgo intermedio (20% restante de alto riesgo), demostró una media de reducción del índice VD/VI de 1,55 preprocedimiento a 1,13 a las 48 horas (p < 0,0001) luego de la infusión local de 1 mg/h de alteplase durante 24 horas con catéter unilateral o durante 12 horas con catéter bilateral.

Estos resultados nos alientan a pensar en una alternativa válida de tratamiento con resultados muy prometedores. La idea de lisar el trombo eficazmente sin incrementar el riesgo de sangrado mayor representa un cambio de paradigma en el tratamiento del TEP de riesgo intermedio. Sin embargo, son necesarios ensayos de mayores dimensiones que corroboren estos resultados.

En nuestros días disponemos de regímenes acelerados de fibrinolíticos. Dentro de ellos, el más utilizado y recomendado en nuestro medio por su amplia disponibilidad es el de estreptoquinasa, con una dosis de 1.500.000 UI en 2 horas (a diferencia del tratamiento para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST donde la administración debe realizarse en una hora). Otra opción es el alteplase (rtPA), 100 mg en infusión durante 2 horas o 0,6 mg/kg durante 15 minutos (dosis máxima 50 mg) en pacientes críticos. El alteplase puede utilizarse junto con infusión de HNF, aunque también puede evitarse para minimizar el riesgo de sangrado.

DISCUSIÓN

Frente a un paciente con diagnóstico de TEP de riesgo intermedio, en cuanto a su presentación clínica y evolución, se deben tener dos mi-

radas: por un lado se debe considerar la carga de trombos dentro del pulmón y, por el otro, el compromiso del ventrículo derecho. Luego de estas consideraciones se deberá discutir una estrategia de reperfusión mediada por catéteres o por medio de trombolíticos sistémicos. Dentro de las formas de presentación del TEP, el de moderado riesgo es aquel que con mayor frecuencia es internado en la Unidad Coronaria (UCO).

EL TEP de moderado riesgo genera discrepancias en la UCO en cuanto a la indicación de trombolíticos sistémicos. El debate se plantea, básicamente, porque en el mismo grupo conviven pacientes que presentan entre un 5 y un 15% de mortalidad. Por tal motivo, dentro de este heterogéneo grupo, aquellos que presenten una mortalidad más cercana al 15% deberían ser pasibles de una estrategia de reperfusión, ya que representan una subpoblación con un riesgo de vida que supera al del infarto agudo de miocardio. En estas circunstancias consideramos que el tratamiento fibrinolítico reduce considerablemente las posibilidades de una evolución inminente al estado de *shock*.

Es importante tener en cuenta que el resultado del tratamiento lítico o por catéteres, una vez instalado el colapso hemodinámico, no será el mismo. En este punto destacamos la importancia de plantear una estrategia de tratamiento frente a un paciente portador de TEP de riesgo intermedio asociado a variables que vislumbran una evolución desfavorable.

Otro punto de debate con el uso de trombolíticos sistémicos es el riesgo de ACV hemorrágico, que en promedio es del 1,8%, y el de hemorragia mayor, que representa aproximadamente el 13% (si requiere transfusión de sangre). Estos porcentajes cobran relevancia en el subgrupo de pacientes con TEP de moderado riesgo que están más cerca del 5% de mortalidad. Por ende, el desafío inicial es definir los TEP de moderado riesgo que por sumatoria de variables que aumentan dicho riesgo presenten más posibilidades de evolucionar al

shock y la muerte. Dentro de ellas, la que cobra mayor relevancia es la dilatación del VD; a esta pueden asociarse otras variables de laboratorio como troponina elevada, NT-ProBNP o BNP elevados, y variables clínicas como hipoxemia, taquicardia sinusal y disnea de reposo o signos de *shock* oculto, como ácido láctico o saturación de oxígeno alterados.

Una vez identificado este grupo de TEP de mayor riesgo, el desafío que sigue es definir la población con riesgo de sufrir un sangrado mayor. En este sentido, en nuestros días, sufrimos la carencia de un score similar al HAS BLED que haya sido validado en la evidencia médica. Pero, de lo que sí tenemos conocimiento, es que la población que presenta mayor riesgo de sangrado está representada por aquellos pacientes mayores de 65 años y/o aquellos que vienen recibiendo tratamiento anticoagulante y/o antiplaquetarios previamente.

Algunas de las estrategias que persiguen disminuir el sangrado mayor son administrar los trombolíticos en mitad de dosis, suspender la heparina endovenosa cuando se administran trombolíticos y evitar su uso en la población añosa.

Finalizando, consideramos pertinente hacer un breve comentario sobre la ventana en la indicación de los trombolíticos. Queremos dejar claro el concepto de que la reperfusión del TEP tiene el mayor beneficio dentro de las 48 horas de comenzados los síntomas. Esta misma indicación extendida hasta los 14 días tiene escaso efecto sobre trombos antiguos y poco rigor científico.

CONCLUSIÓN

El futuro del tratamiento del TEP agudo impresiona estar orientado al uso de catéteres o líticos para evitar la evolución al *shock*, bajar la mortalidad y la incidencia del síndrome posreperfusión, además de reducir la evolución hacia la hipertensión pulmonar secundaria al TEP crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:974-82.
2. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108(18):2191-4.
3. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
4. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006;13:17-29.
5. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.
6. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a metaanalysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
7. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
8. Schreiber D, Lin B, Liu G, Briese B, Hiestand B, Slatte D, et al. Variation in therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry (EMPEROR). *Acad Emerg Med* 2009;16(S77).
9. Marti C, Gregor J, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systematic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.
10. Liu Y, Lu Y, Song J, Li D, Liu H, Yang J, et al. Re-combinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134:50-6.
11. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
12. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
13. 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.
14. Sharifi M, Freeman W, Bay C, Sharifi M, Schwartz F, Skrocki L. Paradigm shift in the treatment of pulmonary embolism: safe dose thrombolytics plus rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A1475.
15. Kline J. The TOPCOAT trial. Presentado en el 2013 American College of Cardiology meeting; March 9-11, 2013; San Francisco, CA.
16. 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.
17. Goldhaber SZ. SEATTLE II: A New Way of Treating Pulmonary Embolism. American College of Cardiology Scientific Symposium in Washington, DC. April 17, 2014.