



Artículo de revisión

## Tromboembolismo pulmonar agudo de riesgo intermedio: ¿está indicada la trombólisis sistémica?

### Acute intermediate-risk pulmonary embolism: is systemic thrombolytic therapy indicated?

Cindy Zuluaga-Ramírez MD<sup>a</sup>  
Manuel García Pareja MD<sup>b</sup>  
Juan Camilo Gómez MD<sup>c</sup>  
Cristian Betancur MD<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Esp. en Medicina de Urgencias Universidad CES, Departamento de Urgencias Hospital Manuel Uribe Angel. Envigado, Antioquia/Colombia.

<sup>b</sup> Esp. en Medicina de Urgencias, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Departamento de Urgencias Instituto Neurológico de Colombia. Medellín, Colombia.

<sup>c</sup> Medicina de Urgencias, Universidad Cooperativa de Colombia.

<sup>d</sup> Medicina Interna, Universidad Cooperativa de Colombia.

#### RESUMEN

**Introducción:** el tromboembolismo pulmonar (TEP) se ha clasificado de acuerdo con las características del paciente y los hallazgos paraclínicos en riesgo bajo, intermedio y alto, siendo la mayor dificultad para el clínico el manejo del TEP de tipo intermedio, antes conocido como submasivo, donde existe controversia sobre las recomendaciones para trombólisis sistémica. Algunos autores y publicaciones señalan su uso, pero la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Americana de Hematología (ASH) no lo recomiendan. **Materiales y métodos:** revisión sistemática de la literatura con un total de 28 artículos extraídos de la búsqueda en las bases de datos; de estos, 7 cumplían con los criterios de inclusión (6 revisiones sistemáticas/metaanálisis y una prueba de análisis secuencial sobre ensayos aleatorizados), para un compendio de 39.879 pacientes con TEP. **Resultados:** dentro de los desenlaces evaluados, el sangrado mayor ocurrió en 8.1 a 9.24%, la mortalidad en quienes se les realizó trombólisis sistémica se reportó entre un 2.1 y 2.2%, encontrando disminución en el riesgo de deterioro hemodinámico al comparar la trombólisis sistémica con la anticoagulación, informando 4.1% versus 14.1% respectivamente. **Discusión y conclusiones:** en los estudios analizados, la trombólisis sistémica en los pacientes con TEP de riesgo intermedio no demostró impacto en cuanto a mortalidad ni desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria, sin embargo, existe evidencia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*  
Fecha recibido: noviembre 17 de 2022  
Fecha aceptado: mayo 18 de 2023

*Autor para correspondencia:*  
Dra. Cindy Zuluaga Ramírez:  
cindyeta33@outlook.es

*DOI*  
10.31260/ReperMedCir.01217372.1407

contradictoria respecto a su posible valor en la recurrencia del evento, que en la mayoría de los casos sobrepasa el riesgo de sangrado mayor (cercano a 10%).

*Palabras clave:* embolia pulmonar, riesgo intermedio, trombólisis sistémica, mortalidad.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

*Introduction:* pulmonary embolism (PE) can be classified into low, intermediate, and high-risk, based on the patient characteristics and symptoms. Intermediate-risk PE, formerly known as submassive PE, poses the greatest challenge to clinicians, as indication for systemic thrombolytic therapy, remains controversial. Some authors and publications recommend its use, but the European Society of Cardiology (ESC) and the American Society of Hematology (ASH) do not. *Materials and methods:* a systematic literature review of 28 articles retrieved from search databases; of which, 7 met the inclusion criteria (6 systematic reviews/meta-analyses and a sequential analysis test on randomized trials) analyzing 39.879 PE patients. Results: among the assessed outcomes, major bleeding occurred in 8.1 to 9.24%, mortality in those who underwent systemic thrombolytic therapy was reported to be 2.1 to 2.2%; when comparing systemic thrombolytic therapy with anticoagulation therapy for preventing hemodynamic deterioration, the results were 4.1% and 14.1% respectively. *Discussion and conclusions:* the analyzed studies evidenced no impact on mortality or development of secondary pulmonary hypertension, in intermediate-risk PE patients receiving systemic thrombolytic therapy. However, results on its possible prevention of PE recurrence, while exceeding the risk of major bleeding (in nearly 10%), in most cases, are contradictory.

*Keywords:* pulmonary embolism, intermediate-risk, systemic thromboembolism, mortality.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una condición potencialmente fatal donde se estiman más de 100.000 casos anuales a nivel mundial, con una tasa de incidencia dentro de las patologías trombóticas que la ubica justo después de la enfermedad cardíaca isquémica presentando una incidencia global de 115-269, donde hasta 25% ingresan en contexto de muerte súbita.<sup>1,2</sup> En el contexto de Colombia, Cifuentes y col. reportaron una incidencia estimada de 95 casos por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad intrahospitalaria cercana al 14.8% y una supervivencia a 12 meses del 85%, datos del registro multicéntrico colombiano EMEPCO de 2008.<sup>3,4</sup>

Desde hace algunos años se describe la importancia de la estratificación del riesgo de mortalidad en TEP para determinar acciones críticas que impactan el desenlace del paciente. Para el riesgo intermedio alto se informó en la literatura entre 10 y 30% de letalidad<sup>5</sup>, siendo objeto de debate el beneficio de la trombólisis sistémica, la cual en las guías de la Sociedad Europea del Corazón de 2019 y la Sociedad Americana de Hematología no se recomienda. Sin embargo, algunos clínicos siguen dicha práctica aludiendo beneficio en mortalidad, hipertensión pulmonar y progreso a la inestabilidad hemodinámica, soportados en estudios

clásicos como el PEITHO<sup>6</sup> publicado por Meyer y col. en 2014, el TOPCOAT<sup>7</sup> por Kline y col. y MAPPETT<sup>3</sup> por Konstantinides y col. El propósito de esta revisión es analizar la evidencia disponible respecto a la trombólisis sistémica en contexto de TEP de riesgo intermedio y su impacto en desenlaces como mortalidad, sangrado mayor, sangrado menor, inestabilidad hemodinámica, hipertensión pulmonar crónica y TEP recurrente.

*Estrategia PICO:* pregunta: ¿Tiene la trombólisis sistémica impacto en la mortalidad en pacientes con tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio?

## METODOLOGÍA

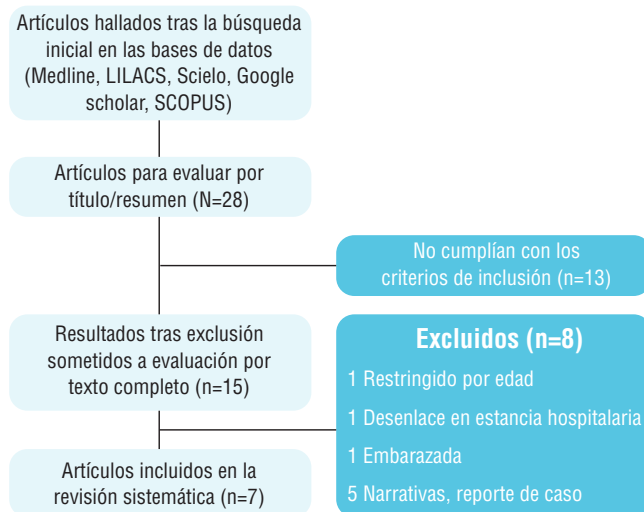
*Tipo de estudio y población:* se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible con el objetivo de estudiar la trombólisis sistémica en los pacientes con TEP de riesgo intermedio. Los artículos seleccionados fueron aquellos que evaluaran la trombólisis sistémica en el grupo antes mencionado y que evaluara desenlaces como mortalidad, recurrencia, inestabilidad hemodinámica, sangrados o hipertensión pulmonar.

Se desarrolló una búsqueda en las bases de datos PUBMED, LILACS, SCIELO, Google Scholar y SCOPUS usando términos MESH y operadores booleanos, principalmente con los

**Tabla 1.** Protocolo de selección de los estudios

Artículo	Año	País	Diseño	Estudios evaluados	Resultados
Gao G y col. (2)	2015	China	Metaanálisis	8 revisiones sistemáticas (1.755 pacientes)	Menor mortalidad RR 0.52%; 95% IC, 0.28-0.97. Mayor riesgo de sangrado mayor RR 3.35; 95% IC, 2.03-5.54 y sangrado menor RR 3.66; 95% CI, 2.77-4.84. Menor riesgo de TEP recurrente RR 0.33; 95% CI, 0.15-0.73.
Alcedo P y col. (9)	2020	Estados Unidos	Revisión sistemática y metaanálisis	11 estudios (1.855 pacientes)	Sin beneficio en mortalidad por todas las causas, recurrencia del TEP y accidente cerebrovascular, aumento de sangrado mayor.
Pillus D y col. (14)	2019	Estados Unidos	Revisión sistemática	13 estudios (6 prospectivos, 7 retrospectivos)	Puede disminuir el compromiso hemodinámico, sin afectar la mortalidad, hipertensión pulmonar a largo plazo, pero no aumenta el riesgo de sangrado.
Seif M y col.(10)	2019	Catar	Revisión sistemática	6 estudios (RCT) 1568 pacientes	No hay disminución de la mortalidad temprana ni diferencia en prevalencia de sangrado mayor.
Davies R y col.(15)	2017	Estados Unidos	Prueba de análisis secuencial sobre ensayos aleatorizados	8 ensayos clínicos aleatorizados	No hay reducción de la mortalidad bajo efectos aleatorios OR 0.59 (0.3-1.18).
Teleb M y col.(16)	2016	Estados Unidos	Revisión sistemática	10 estudios (25.219 pacientes)	No hay diferencia en mortalidad 2.17% vs 3.89%, mayor riesgo de sangrado 9.24% vs 3.42%.
Xu Q y col.(25)	2015	China	Revisión sistemática y metaanálisis	7 estudios (1.631 pacientes)	No hay beneficio en la mortalidad temprana, sin diferencia en sangrado mayor, menor deterioro hemodinámico y TEP recurrente. Mortalidad temprana 2.2% vs 3.8% OR 0.6 (0.34-1.06), sangrado mayor 8.1% vs 2.4% OR 2.07 (IC 0.6-7.16). Deterioro clínico 4.1 vs 14.1% OR 0.27 IC 0.18-0.41. TEP Recurrente 0.8% vs 2.7% OR 0.34 IC 0.15-0.77. Aumento en el sangrado menor 29.9% vs 7.7% OR 5.33 IC 2.85-9.97.

Fuente: los autores.



**Figura 1.** Protocolo de selección de los estudios.  
Fuente: los autores.

términos thrombolysis, pulmonary embolism e intermediate risk, sin límite en fecha o idioma.

**Criterios de inclusión:** estudios de cohortes, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran pacientes mayores de 18 años con criterios diagnósticos de TEP de riesgo intermedio y uso de trombólisis sistémica.

**Criterios de exclusión:** pacientes <18 años, gestantes, TEP de alto o bajo riesgo, trombólisis guiada por catéter mediante ultrasonido, no contar con el texto completo,

artículos editoriales, revisiones narrativas, reporte de caso clínico y desenlaces evaluados diferentes a los establecidos.

**Selección de los estudios:** con la premisa de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, así como las estrategias de búsqueda descritas, el escrutinio final arrojó un total de 28 artículos, de los cuales 13 fueron excluidos por no cumplir con dichos criterios, 15 que si lo hacían y se llevaron a análisis completo y 8 fueron excluidos por edad, desenlaces en estancia hospitalaria, embarazo o por ser revisiones narrativas o reportes de caso; 7 artículos fueron seleccionados para el desarrollo de la revisión y que se citan en las referencias bibliográficas, recordando que uno de ellos se decidió incluir a juicio de los autores. El proceso de selección de los estudios se observa en el diagrama de flujo (**figura 1**) de acuerdo con la declaración PRISMA.

**Características demográficas y propias de cada estudio:** las características poblacionales, así como los resultados de cada uno de los estudios incluidos en nuestra revisión se describen en la **tabla 1**.

## RESULTADOS

La mortalidad en los pacientes a quienes se les realizó trombólisis sistémica se presentó en un 2.17-2.2%, tema abordado en los 7 estudios, donde se concluye que no existe diferencia respecto a este desenlace, comparado con la estrategia de anticoagulación sin adición de trombolítico.

El desarrollo de TEP recurrente se analiza en 3 de los 7

estudios revisados, para 2 de ellos se describió una menor asociación con un OR 0.33-0.34, siendo ambos estudios realizados en China y publicados durante 2015. El único trabajo que contradice dichos resultados es el publicado por Alcedo y col. en 2020, donde no se halla diferencia entre ambas estrategias respecto a la recurrencia del evento, con un RR 0.56 (Intervalo de confianza 0.23 -1.37).

Dentro de la revisión, solo se encontró 1 estudio que aborda el impacto de la trombólisis sistémica en el desenlace de la hipertensión pulmonar asociada con el evento tromboembólico, donde Pillus y col. no reportaron un impacto significativo para este resultado.

Pillus y Xu describieron una disminución del deterioro hemodinámico en los pacientes a los que se les administró trombólisis por vía sistémica, presentada en 4.1% de los casos versus 14.1% en los pacientes tratados solo con anticoagulantes, con un OR 0.27 (IC 0.18-0.41).

Todos los estudios revisados toman en cuenta eventos adversos como el riesgo hemorrágico, el sangrado mayor se encuentra entre 8.1% y 9.24% de los pacientes que recibieron trombólisis sistémica, con un OR 2.17-2.07 y un RR de 3.35 (IC 2.03-5.54), reportado por Gao y col. En cuanto al sangrado menor, 4 de los 7 estudios describieron un aumento, mientras 3 de ellos no encontraron diferencia entre la intervención y el control.

Es importante mencionar que para este trabajo existen cierto tipo de limitaciones, entre ellas restricciones por las palabras clave usadas para la búsqueda en bases de datos que pudiesen excluir artículos referentes al tema que usaran otro tipo de términos. Dentro de los artículos seleccionados se encuentran diferencias en cuanto a la cantidad de estudios usados en cada uno, tamaño de la muestra en cuanto a número de pacientes totales, tiempo de seguimiento y/o definición de sangrado mayor. Dentro de los mismos también diferencias respecto a la estrategia diagnóstica elegida (Tomografía axial computarizada, gammagrafía ventilación perfusión), además de las intervenciones farmacológicas usadas, como agentes anticoagulantes (Heparina no fraccionada, bajo peso molecular u agentes directos) y agentes trombolíticos (Alteplase, tenecteplase) que podría llevar a heterogeneidad clínica.

## DISCUSIÓN

El tromboembolismo pulmonar es una de las patologías cardiovasculares de mayor frecuencia en el mundo, causando al menos 300.000 muertes al año en Estados Unidos de las cuales hasta 36% ocurren en las primeras horas. Se describe una mortalidad intrahospitalaria de 14%, la cual puede aumentar hasta un 20% en los primeros 90 días, similar a los resultados publicados por Dennis y col. reportando una mortalidad de 14.8% para Colombia en el registro EMEPCO.<sup>9,10</sup>

Hasta 80% de los casos de TEP ocurren por la migración de trombos venosos de miembros inferiores o pelvis y solo 6% de extremidades superiores; este fenómeno genera obstrucción mecánica y liberación de mediadores vasoactivos que causan una discordancia entre el espacio ventilado y perfundido, traduciendo en la clínica en hipoxemia, la cual perpetúa la vasoconstricción. El compromiso hemodinámico es el parámetro más relacionado con pobres desenlaces, siendo el escenario donde la trombólisis sistémica tiene un papel más claro respecto a su uso.<sup>11-13</sup>

La mortalidad en esta entidad puede variar de acuerdo con el grupo de riesgo, Barnes y col. reportaron una mortalidad temprana (<7 días) de 15.7% para pacientes con TEP de alto riesgo y 4.8% para el intermedio alto, en este último escenario es donde surge el interés de esta revisión, pues a pesar de que las recomendaciones en las últimas guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Americana de Hematología, solo recomiendan el uso de la trombólisis sistémica en el escenario de alto riesgo, aun así algunas publicaciones apoyan su uso en el riesgo intermedio alto, entre ellos estudios como el PEITHO, TOPCOAT, MOPETT, entre otros.<sup>14-16</sup> Estos mostraron disminución de la mortalidad en quienes se realizó trombólisis sistémica, a diferencia de quienes solo recibieron anticoagulantes. Sin embargo, fueron publicados entre 2013 y 2014 y posterior a ello se encuentra mayor y mejor calidad de la evidencia en este escenario. Para esta revisión 87.5% de los estudios de manera consistente señalan que no existe diferencia en la mortalidad al utilizar la estrategia de fibrinólisis sistémica, pero esto no desestima el riesgo de sangrado mayor.<sup>17,18</sup>

En Latinoamérica, una publicación reciente describe la diferencia en mortalidad con la estrategia de reperfusión sin aumentar el riesgo de sangrado mayor o menor, en 684 pacientes.<sup>19</sup> Una revisión internacional más reciente refiere una disminución de la mortalidad no sólo relacionada con el TEP. No obstante, se continúa reportando un aumento del sangrado menor en 31.4% y mayor en 8.8% de los pacientes, traduciendo en un riesgo hemorrágico que supera la fatalidad descrita para la entidad.<sup>19</sup>

El TEP recurrente se presenta hasta en 2.72% en pacientes de riesgo intermedio<sup>18</sup>, 66% de los estudios que evaluaron este desenlace reportaron una disminución de la recurrencia con el uso del agente trombolítico. Aun así, debe tenerse en cuenta que existen otras estrategias como la anticoagulación extendida que disminuye el riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente hasta en 90%, y representa un menor riesgo hemorrágico al compararse con la trombólisis sistémica, por lo cual la decisión del clínico debe estar basada en factores y condiciones que representen una mayor probabilidad de recurrencia para soportar una estrategia de anticoagulación prolongada, versus la duración convencional, buscando así disminuir la posibilidad de presentar un segundo evento tromboembólico.<sup>20-22</sup>

En pacientes con disnea persistente o de novo posterior al diagnóstico de TEP, se ha descrito como complicación la

hipertensión pulmonar crónica, específicamente del grupo 4, la cual es poco frecuente y se describe solo en 0.79% de los casos. De los artículos revisados, son Pillus y col. quienes abordan el impacto en esta condición, donde no se encontró diferencia entre el tratamiento con fibrinólisis sistémica respecto al manejo usual con anticoagulantes, teniendo en cuenta que el riesgo hemorrágico sigue siendo mayor con la propuesta terapéutica de la trombólisis sistémica.<sup>23, 24</sup>

El deterioro hemodinámico en este grupo de pacientes se presenta hasta en 6.5% de los casos, Pillus y Xu describieron disminución de este riesgo, pero llama la atención la frecuencia del evento en dicho estudio descrito hasta en 14%, mayor que la informada por otros autores. Meyer y col. llegaron antes a esta misma conclusión, pero sus resultados también dejaron en evidencia que estos efectos no están exentos de riesgos, entre ellos el aumento del sangrado mayor hasta en un 9% y el desarrollo de un accidente cerebrovascular hemorrágico. Además se considera que el paciente con TEP de riesgo intermedio alto debe ser vigilado cuando menos en una unidad de cuidados especiales (UCE), donde el desarrollo de choque o paro cardiorrespiratorio cambiarán el contexto a un TEP de riesgo alto, cuya mayor mortalidad en este escenario justifica la trombólisis sistémica al evidenciar una reducción de la tasa de mortalidad relacionada con el TEP (OR del 0.15 IC: 95% 0.03–0.78) y de riesgo de muerte o necesidad de escalar el tratamiento (RR del 0.18; 95% IC 0.04–0.79). Por tanto, una alternativa conservadora para el abordaje de estos pacientes podría ser más segura permitiendo definir el momento y el paciente correctos para encontrar el mayor beneficio de la trombólisis sistémica.<sup>25-27</sup>

Mientras continúa la discusión sobre el uso de la trombólisis sistémica en escenarios diferentes al TEP de alto riesgo, otras estrategias como la terapia trombolítica asistida por ecografía ha despertado interés en el manejo de esta entidad en los últimos años. Estudios como el OPTALYSE PE, buscan demostrar que la administración de trombolítico dirigido por catéter y asistido por ondas de ultrasonido por tiempo acortado pueden mejorar la tasa de disfunción del ventrículo derecho sin impactar de manera negativa la tasa de sangrado mayor; sin embargo, según lo reportado por Harvey y col. aún no se cuenta con suficiente evidencia para generar una recomendación concreta respecto al rol de estas estrategias. Por lo pronto, las indicaciones de trombólisis dirigidas por catéter se limitan a pacientes con TEP de alto riesgo que tengan contraindicación para la trombólisis sistémica o falla terapéutica tras la misma.<sup>28-31</sup>

## CONCLUSIONES

Con todo lo anterior, queda en evidencia el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y menos beneficios con el uso de la trombólisis sistémica en el paciente con TEP de riesgo

intermedio. Además, en aquellos desenlaces donde pudiese existir un beneficio, podrían adoptarse otras estrategias terapéuticas más seguras que brindan resultados similares. Por último, esta revisión busca generar más evidencia que permita al clínico apoyar o no la decisión de realizar una intervención como la fibrinólisis sistémica en este escenario, encontrándose por el momento como una alternativa más segura para este grupo de pacientes la anticoagulación y la vigilancia en unidades especializadas.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis, epidemiologic aspects. *Cir Res.* 2016;118(9):1340–1347. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>.
2. Gao GY, Yang P, Liu M, Ding M, Liu GH, Tong YL, et al. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136(5):932–937. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.09.012>.
3. Cifuentes Garzón AM, Galindo Rojas EF, Garzón Torres MX y Gómez Rodríguez LB. Utilidad de la escala de Wells para detección de tromboembolismo pulmonar [Tesis]. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2020.
4. Dennis RJ, Rojas MX, Molina A, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Med Colomb.* 2008;33(3):111-116.
5. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(2):92–98. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642036>.
6. Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, Alvarez M, Jaber WA, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1186. <https://doi.org/10.3390/medicina580911866>.
7. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: Cardiopulmonary outcomes at 3 months: Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12(4):459–68. <https://doi.org/10.1111/jth.12521>.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galíe N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.

9. Alcedo PE, García-Perdomo HA, Rojas-Hernandez CM. The net benefit of thrombolysis in the management of intermediate risk pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *eJHaem*. 2020;1(2):457–66. <https://doi.org/10.1002/jha2.97>.
10. Seif MA. A systematic review for the role of systemic thrombolysis in intermediate-risk (submassive) pulmonary embolism. *Qatar Med J*. 2020;2019(2):80. doi: <https://doi.org/10.5339/qmj.2019.qccc.80>.
11. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA*. 2022;328(13):1336–1345. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16815>.
12. Nachman D, Pollack A, Herzog E. Epidemiology, pathophysiology and predisposing factors of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: Herzog E (eds). *Pulmonary Embolism*. Springer, Cham; 2021. p.92–98. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-87090-4>.
13. Piazza, Gregory. Advanced management of intermediate-and High-Risk pulmonary embolism. *JACC Focus seminar*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2117–2127. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.028>.
14. Pillus D, Bruno E, Farcy D, Vilke GM, Childers R. Systematic Review: The Role of Thrombolysis in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Emerg Med*. 2019;57(4):517–522. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.06.014>.
15. Davies RE, Foy A, Gilchrist I. Does thrombolysis reduce mortality in patients with intermediate risk pulmonary embolism? a trial sequential analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11\_Supplement):1897. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)35286-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)35286-5).
16. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Eibel G, Heinrich F, Kasper W, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143–1150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021274>.
17. Teleb M, Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Rodriguez-Castro C, Porres-Muñoz M, ukherjee D. Potential role of systemic thrombolysis in acute submassive intermediate risk pulmonary embolism: Review and future perspectives. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(2):103–110. <https://doi.org/10.1177/1753944716630694>.
18. Pan Q, Gao H, Wan Y, Chen Q. Comparison of Efficacy and Safety between Thrombolysis Plus Anticoagulation vs. Anticoagulation Alone for the Treatment of Acute Submassive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(2):491–500. <https://doi.org/10.2174/1570161120666220811155353>.
19. Bobadilla L, Scatularo CE, Antonioli M, Lerech E, Cigalini IM, Zaidel EJ, Argentine Council of Cardiology Residents, Argentina. Impact of Reperfusion on Clinical Outcomes in Patients with Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):101308. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101308>.
20. Barnes GD, Muzikansky A, Cameron S, Giri J, Heresi GA, Jaber W, et al. Comparison of 4 Acute Pulmonary Embolism Mortality Risk Scores in Patients Evaluated by Pulmonary Embolism Response Teams. *JAMA Network Open*. 2020;3(8). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10779>
21. Furfaro D, Stephens RS, Streiff MB, Brower R. Catheter-directed thrombolysis for intermediate-risk pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):134–44. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-467FR>
22. Duffet L, Castellucci L, Forgie M. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020;370:m2177. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2177>.
23. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702505. <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>.
24. Humbert A, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger R, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
25. Furfaro D, Stephens R, Streiff M, Brower R. Catheter-directed Thrombolysis for Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):134–144. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-467FR>.
26. 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(5):810–821. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.51>.
27. Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2022;11(16):4807. <https://doi.org/10.3390/jcm11164807>.
28. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8): CD013083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013083.pub2>
29. Martinez C, Chelsea M, McCurdy, Maldonado S, and Lee L. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2020;26(2):65–71. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.19-00158>.
30. Victor F, Tapsos, MD, Keith Sterling, MD, Noah Jones, MD, MPH, Mahir Elder, MD. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis procedure in Acute Intermediate-Risk pulmonary Embolism. The OPTALYSE PE Trial. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401–1410. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008>.
31. Kahn S, de Wit K. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2022;387(1):45–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2116489>.