

Fragmentación mecánica y fibrinólisis intrapulmonar en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar masivo con repercusión hemodinámica

M.A. de Gregorio, M.J. Gimeno, R. Alfonso, J. Medrano, S. Loyola^a, M. Fava^a y M. Herrera^b

Unidad de Radiología Intervencionista. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. ^aUnidad de Radiología Intervencionista. Universidad Católica. Santiago de Chile. Chile. ^bInterventional Radiolog. Henneping Hospital. University of Minnesota. EE.UU.

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y seguridad de la fragmentación mecánica asociada a trombólisis intrapulmonar en el tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo con alteración hemodinámica.

MATERIAL Y MÉTODO: Un total de 51 pacientes diagnosticados de TEP masivo con repercusión hemodinámica. Se incluyeron bajo este epígrafe pacientes con TEP agudo con un índice de Miller superior a 0,50 y una presión medida en la arteria pulmonar principal superior 30 mmHg. Cuadro clínico de inicio: 19 shock, 6 síncope y 26 disnea intensa de reposo. La saturación de O₂ medida por pulsioximetría: 71,4%. Presión media en arteria pulmonar: 46,1 mmHg. Se realizó fragmentación de los tromboémbolos más importantes. Durante la fragmentación se administró un bolo de fibrinolítico. A través del catéter se administró infusión de fibrinolítico. El seguimiento se realizó con valoración clínica, gammagráfica pulmonar y ecocardiográfica.

RESULTADOS: Tras la fragmentación y administración del bolo de trombolítico se observó mejoría clínica en 49 pacientes (97,2%). La presión media postratamiento mecánico y farmacológico fue de 24,1 mmHg. Éxito técnico del 100%.

CONCLUSIÓN: Los datos aportados avalan la eficacia y seguridad de la fragmentación mecánica y trombólisis farmacológica en el tratamiento del TEP masivo con afectación hemodinámica, mejorando la sintomatología y disminuyendo la presión arterial pulmonar.

Palabras clave: Fragmentación mecánica. Fibrinólisis intraarterial. Embolismo pulmonar masivo.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 58-64)

Introducción

El embolismo pulmonar es la tercera enfermedad cardiovascular en frecuencia, ocasionando entre 50.000 y 200.000 muertes anuales^{1,2}.

Correspondencia: Dr. M.A. de Gregorio.
Servicio de Radiología Vascul.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Recibido: 8-5-2000; aceptado para su publicación: 31-10-2000.

Mechanical fragmentation and intrapulmonary fibrinolysis in the treatment of massive pulmonary embolism hemodynamic repercussions

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of mechanical fragmentation associated with intrapulmonary thrombolysis to treat massive pulmonary thromboembolism (PTE) with altered hemodynamics.

MATERIAL AND METHOD: Fifty-one patients with a diagnosis of acute PTE were enrolled, the criteria being a Miller index over 0.50 and mean pressure of 30 mmHg in the principal superior pulmonary artery. The initial clinical pictures included shock (19 patients), syncope (6) and severe dyspnea at rest (26). Oxygen saturation measured by pulse oxymetry was 71.4%. Mean pulmonary artery pressure was 46.1 mmHg. The main thromboembolisms were fragmented, with one bolus of a fibrinolytic agent administered during the fragmentation procedure. An infusion of the fibrinolytic agent was administered through a catheter. Monitoring included clinical assessment, pulmonary scintigraphy and echocardiography.

RESULTS: After fragmentation and administration of the bolus dose of the fibrinolytic agent, improvement was observed in 49 patients (97.2%). Mean pressure after mechanical and pharmacological treatment was 24.1 mmHg. Technical success was achieved in 100% of the patients.

CONCLUSION: The results attest to the efficacy and safety of mechanical fragmentation and medical thrombolysis in treating massive PTE affecting hemodynamics, leading to clinical improvement and lowered pulmonary artery pressure.

Key words: Mechanical fragmentation. Intraarterial fibrinolysis. Massive pulmonary embolism.

Existe cierto grado de controversia en la definición de tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo. No obstante se acepta unánimemente que se trata de una situación grave, en pacientes hemodinámicamente inestables que presentan una alta tasa de mortalidad; por encima del 30% en las distintas series³, produciéndose dos de cada tres muertes en la primera hora de evolución^{4,5}, por lo que es esencial llevar a cabo una rápida actuación terapéutica para salvar la vida del paciente.

Uno de los principales efectos fisiopatológicos que se producen en el TEP masivo es el rápido incremento de

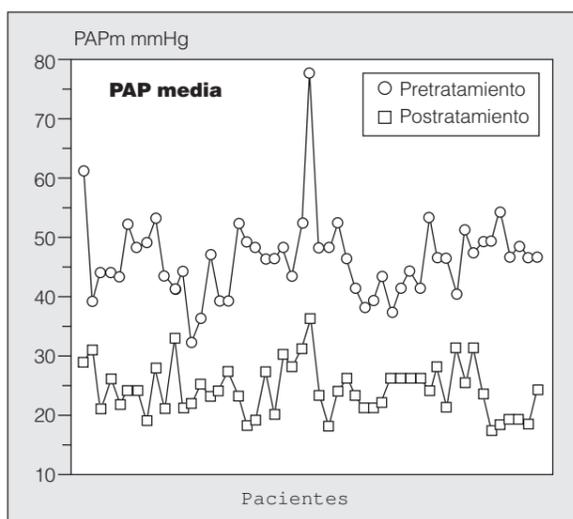


Fig. 1. Histograma que muestra de forma comparativa las presiones arteriales medias pre y postratamiento trombolítico.

la presión vascular pulmonar, secundario a la obstrucción del flujo sanguíneo por los émbolos⁶. Además, se producen una serie de alteraciones hemodinámicas: vasoconstricción, hipertensión arterial pulmonar, fallo cardíaco derecho, disminución del gasto cardíaco y alteraciones respiratorias (broncoconstricción, aumento del espacio muerto y disminución del surfactante pulmonar) que agravan el cuadro clínico^{7,8}.

La rápida restauración del flujo pulmonar es esencial para prevenir la mortalidad, ocasionando al mismo tiempo una importante mejoría hemodinámica del paciente.

Se ha descrito cómo la fragmentación mecánica del trombo arterial pulmonar junto con la trombólisis farmacológica podrían constituir una buena opción terapéutica para restaurar el flujo pulmonar⁹⁻¹⁶.

Se conoce que la fragmentación mecánica del trombo permite la rápida recanalización de las arterias pulmonares centrales^{9,11-15}. Asimismo, la rotura del trombo ocasiona la dispersión del coágulo a las ramas periféricas, reduciendo la presión arterial pulmonar y aumentando el flujo vascular pulmonar^{9,12,15}.

Por otra parte, con la fragmentación se aumenta el área del trombo expuesta al agente fibrinolítico, potenciando o incrementando así su acción y acelerando su lisis^{9,10}.

TABLA I
Principales datos del perfil clínico de los pacientes con TEP masivo sometidos a tratamiento fibrinolítico y fragmentación mecánica

Pacientes	51
Sexo	
Varones (%)	21 (41)
Mujeres (%)	30 (59)
Edad media (años)	59,1 (rango, 22-85)
Síntomas de inicio	
Disnea de reposo (%)	32 (62,7)
Shock (%)	9 (17,6)
Síncope (%)	10 (19,6)
Saturación de O ₂ (pulsioximetría) (%)	71,4 (rango, 57-86)
Presión arterial pulmonar media (mmHg)	46,8 (rango, 32-78)

Se han utilizado diversos agentes farmacológicos para realizar la trombólisis arterial pulmonar¹⁷⁻²¹ y existen dos formas de administrar estos agentes: sistémica e intraarterial pulmonar o *in situ*²²⁻²⁵.

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento del TEP masivo por medio de fragmentación mecánica asociada a trombólisis intrapulmonar.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo simple. Desde enero de 1994 hasta enero de 2000 se han tratado 51 pacientes diagnosticados de TEP masivo con repercusión hemodinámica. De los pacientes, 21 eran varones (41,1%) y 30 mujeres (58,8%) con una edad media de 59,1 años (rango, 22-85).

Se incluyeron bajo este epígrafe pacientes con TEP agudo con un índice de Miller > 0,5²², una presión media en la arteria pulmonar principal superior a 30 mmHg y con cuadro clínico compatible con inestabilidad hemodinámica (shock, síncope, disnea grave e hipotensión no controlable con fármacos vasoactivos). Ninguno de ellos presentaba contraindicación de tratamiento fibrinolítico.

El índice de Miller es un parámetro cuantitativo para medir el grado de afectación pulmonar (émbolos intravasculares y alteración de perfusión). Éste nos permite el posterior control evolutivo de los pacientes.

Se basa en los datos obtenidos angiográficamente y valora el grado de obstrucción vascular (pulmón derecho = 9 puntos y pulmón izquierdo = 7 puntos) y la perfusión de cada pulmón (9 puntos cada uno). La perfusión se valora en tres zonas distintas de cada pulmón dando una puntuación a cada una de

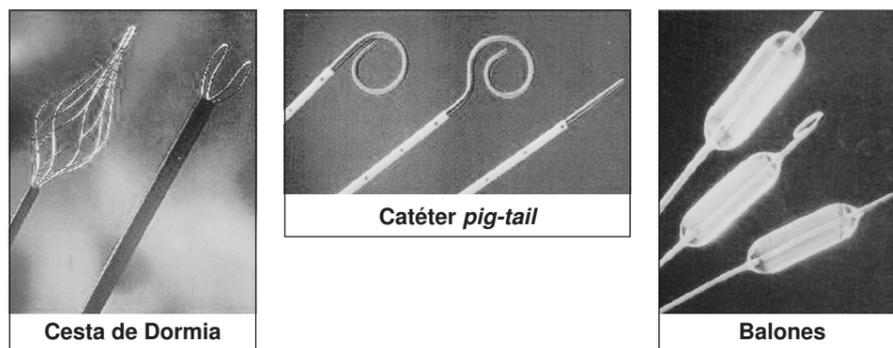
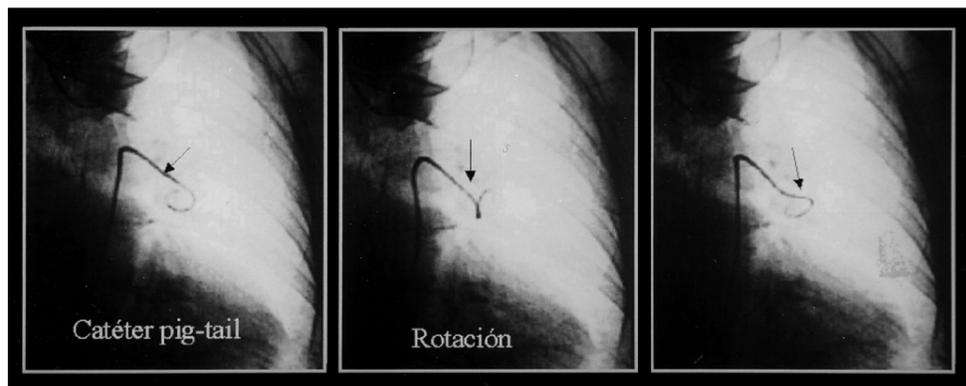


Fig. 2. Diversos dispositivos utilizados para la fragmentación de trombos. Cesta de Dormia, catéter pig tail y balones de angioplastia.



ellas (3 = ausencia de flujo; 2 = intensa reducción del flujo; 1 = flujo medianamente reducido, y 0 = normalidad). El resultado obtenido al sumar todos los parámetros de ambos pulmones se divide entre 34, hallándose así el índice de Miller. Por tanto, cuanto más cercano es el índice a la unidad en peor situación se encuentra el paciente.

El 96,0% de los pacientes de nuestra serie presentaban factores de riesgo para padecer enfermedad tromboembólica ve-

nosa. De ellos, los más significativos fueron: antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) en 6 pacientes (11,7%), inmovilización prolongada en 24 pacientes (47,0%), traumatismo en tres (5,8%), cirugía ortopédica en cuatro (7,8%) y cirugía abdominal reciente en 12 pacientes (23,5%), y neoplasia en ocho (15,6%). Destacaba el hecho de que en 2 pacientes (3,9%) no se logró encontrar ningún factor de riesgo asociado.

El 60,7% de los pacientes (31) estaban diagnosticados de TVP en el momento de padecer el episodio de TEP masivo. Posteriormente al episodio de TEP masivo se constató TVP en extremidades inferiores mediante US-Doppler o flebografía en 11 pacientes más (21,5%). En 9 pacientes (17,6%) sin síntomas de TVP en extremidades inferiores no se realizó ninguna otra exploración diagnóstica. Todos los pacientes presentaban signos y síntomas indicativos de TEP masivo, siendo la clínica de inicio más frecuente la disnea de reposo en 32 pacientes (62,7%), shock en 9 pacientes (17,6%) y síncope en 10 pacientes (19,6%).

La saturación media de O₂ por pulsioximetría en la sala de radiología intervencionista presentó una media de 71,4% (rango, 57-86%).

En todos los pacientes se comprobó el TEP masivo angiográficamente. La presión arterial pulmonar se obtuvo directamente con el catéter localizado en la arteria pulmonar principal, siendo la media obtenida de 46,8 mmHg (rango, 32-78 mmHg) (tabla I).

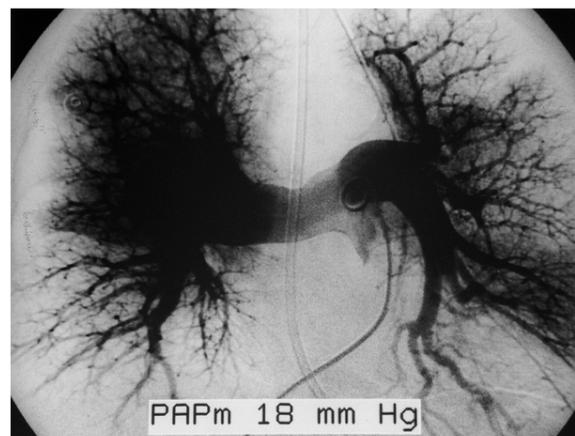
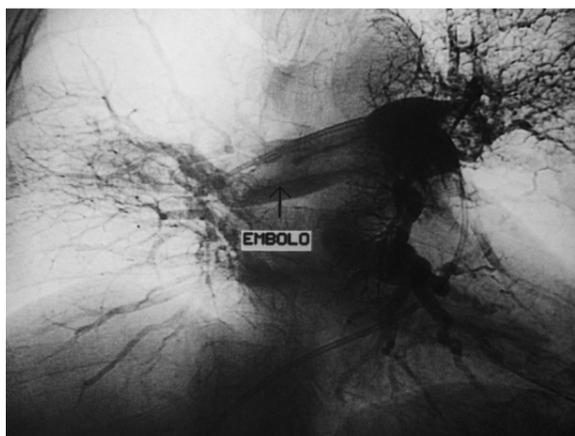


Fig. 4. Angiografía pulmonar en paciente de 56 años con TEP masivo y en parada cardiorrespiratoria y shock. A. Se observa relleno de contraste de la arteria pulmonar principal y ramas derecha e izquierda. Ausencia de relleno de ramas lobares. B. Fase arterial tardía que muestra el gran trombo alargado situado en la rama horizontal de la arteria pulmonar derecha. C. Resultado después de tratamiento con fragmentación y trombólisis. Presión arterial pulmonar media, 18 mmHg.

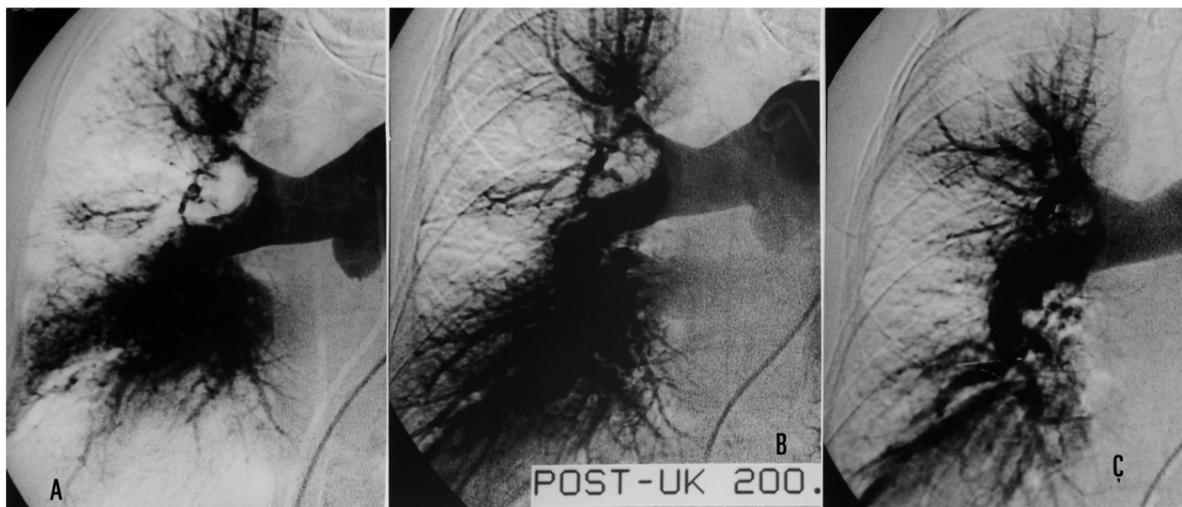


Fig. 5. Serie angiográfica de paciente de 72 años con TEP masivo. A. Se observa un gran trombo acabalgado en la bifurcación lobar. B. Resultado después de la fragmentación y bolo de 200.000 U de UK. C. Control angiográfico posttrombólisis.

Metodológicamente, una vez obtenido el diagnóstico angiográfico/hemodinámico se administró un bolo de fibrinolítico *in situ*: 200.000-500.000 U de UK o 20 mg de r-TPA. A continuación, a todos los pacientes se les realizó fragmentación de los tromboembolos más importantes mediante movimientos rotatorios con el catéter de angiografía. Catéter *pig-tail* 6F angulado a 155 grados tipo Van Thasell, utilizado habitualmente para realización angiográfica pulmonar (Pro Flo xT. Medtronic Vascular Danvers, EE.UU.) En 4 pacientes se utilizó balón de angioplastia de 2 cm de longitud y 8-12 mm de diámetro (Boston Scientific International La Garenne Colomber Cedex, Francia) y en 2 un sistema de "canasta" tipo Dormia (Equipo recuperador intravascular Dotter. Cesta helicoidal. Cook Bjaeverskok. Dinamarca) para fragmentar los trombos. Posteriormente a través del catéter ubicado en el tramo arterial más obstruido se administró una infusión de urokinasa (UK) (Urokinase Vedin. Vedin Pharma. Barcelona. España) a razón de 100.000 U/h durante 24 h a 35 pacientes. A 2 pacientes se les administró 80 mg de r-TPA en 2 h. La dosis media de UK utilizada fue de 2.500.000 U, mientras que la dosis de r-TPA fue de 100 mg totales.

Durante la trombólisis, todos los pacientes recibieron tratamiento con heparina para evitar la formación o progresión de nuevos depósitos de fibrina sobre los trombos ya formados y sobre el catéter de angiografía. Con una dosis ajustada a unos valores ratio de ATTP de 2.

Tras la administración del trombolítico y una vez realizado el control angiográfico y hemodinámico se retiró el catéter de la arteria pulmonar y se pasó a un régimen de heparina sódica en perfusión ajustada a unos valores ratio de ATTP de 2-2,5.

El seguimiento se realizó con valoración clínica, gammagrafía pulmonar y ecocardiografía a 1, 3, 6 y 12 meses. Los pacientes fueron sometidos durante 6 meses a tratamiento con dicumarínicos.

Resultados

Tras la fragmentación y administración del bolo de trombolítico se observó mejoría clínica en 49 pacientes (96,0%). Dicha mejoría se valoró por la disminución o desaparición de síntomas clínicos así como por la esta-

bilización de los parámetros hemodinámicos de frecuencia y presión arterial.

Dos pacientes con TEP masivo en shock con una saturación de O₂ inferior al 80% a pesar de estar intubados, un índice de Miller de 0,94 y 0,86, respectivamente, y una presión arterial pulmonar media de 78,61 mmHg, fallecieron en la sala de radiología intervencionista, sin conseguir remontar su situación hemodinámica.

El índice de Miller medio presentó una mejoría del 49,2%, al pasar de 0,63 a 0,32 tras realizar el tratamiento ($p < 0,001$).

La presión arterial pulmonar media postratamiento fue de 24,1 mmHg (rango, 17-36 mmHg), lo que supuso una disminución de 22,7 mmHg (47,9%) con respecto a la presión arterial pulmonar pretratamiento ($p < 0,001$).

El éxito técnico se alcanzó en la totalidad de los casos (100%). Todos los pacientes, excepto los dos que fallecieron durante el procedimiento, presentaron mejoría de los síntomas clínicos.

La gammagrafía pulmonar realizada a los 3 meses reveló una mejora de la perfusión en todos los casos, existiendo todavía defectos de perfusión, si bien la gammagrafía se normalizó en 13 pacientes (25,4%).

Se realizó ecocardiografía a 41 pacientes (80,3%) entre los 3 y los 6 meses, observándose una presión pulmonar media (valores corregidos) de 21,0 mmHg (rango, 17-28 mmHg), lo cual es indicativo del buen resultado de esta técnica, ya que la presión arterial pulmonar media pretratamiento fue de 46,1 mmHg.

En el seguimiento a largo plazo no se han encontrado signos de re-TEP ni de hipertensión arterial pulmonar crónica.

En cuanto a las complicaciones, no se constató ningún caso de hemorragia mayor. Siete pacientes (13,7%) presentaron hematoma en el punto de punción que se autorresolvieron sin necesidad de tratamiento adicional.

No se encontraron complicaciones derivadas de la cateterización pulmonar ni del proceso de fragmentación.

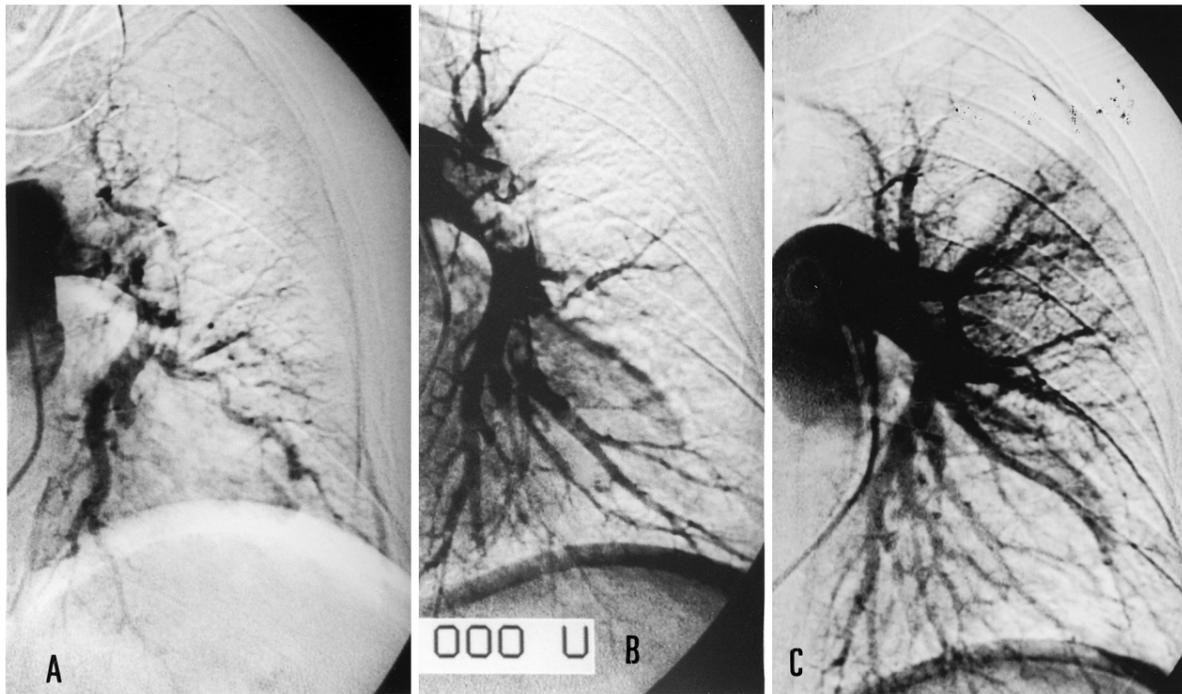


Fig. 6. Serie angiográfica. Ausencia de vasos en hemitórax izquierdo en paciente con TEP masivo. A. Angiografía inicial. B. Angiografía después de fragmentación trombólisis de 24 h. C. Control a las 48 h.

Discusión

El tromboembolismo pulmonar masivo hemodinámicamente inestable es una urgencia clínica que requiere medidas terapéuticas y de soporte vital inmediatas y efectivas.

La anticoagulación con heparina constituye el tratamiento de base de la enfermedad tromboembólica venosa. Diversos estudios han demostrado la eficacia de la heparina fraccionada e incluso de bajo peso molecular para el tratamiento de la embolia pulmonar hemodinámicamente estable^{26,27}.

Diversos autores han comprobado que el uso de trombolíticos en el tratamiento de la embolia pulmonar inestable puede producir un rápido beneficio^{17-21,28}. Existe controversia sobre si los fibrinolíticos se deben utilizar por vía sistémica o localmente. Verstrete et al²⁵ en 1988 compararon el uso de la infusión sistémica de rtPA con la infusión intrarterial pulmonar concluyendo que no había diferencias significativas entre ambas vías de administración. No obstante, en este estudio el catéter se encontraba en la arteria pulmonar principal y no en contacto con el trombo. Tapson et al²² en 1994 demostraron en un modelo animal que la trombólisis local producía una más eficaz y rápida lisis del trombo ya que se mejoraba la exposición del fármaco a la superficie del mismo. Thorpe et al²³ establecieron en humanos que el uso de fibrinolíticos localmente aceleraba la lisis del trombo y restablecía la estabilidad hemodinámica.

Fava et al⁹ trataron a 17 pacientes con TEP masivo mediante trombólisis farmacológica asociada a frag-

mentación mecánica, obteniendo una mejoría en las primeras horas del 88%. Estos autores establecen que el principal objetivo terapéutico en el TEP masivo debe ser la restauración de la circulación pulmonar y afirman que la fragmentación y el uso de fibrinolíticos lo consigue de forma rápida y eficaz en un importante porcentaje de pacientes. Concluyen indicando que en el TEP masivo con inestabilidad hemodinámica no sirve el algoritmo diagnóstico clásico y estos pacientes deben ser sometidos inmediatamente a una angiografía pulmonar para llegar al diagnóstico y poder realizar tratamiento sin necesidad de recurrir a otros procedimientos de diagnóstico por imagen.

Los resultados presentados en nuestra serie coinciden con los de la bibliografía publicada y apoyan la eficacia de la fragmentación mecánica y trombólisis farmacológica como tratamiento del TEP masivo, fundamentalmente en aquellos pacientes que presentan hipertensión pulmonar^{7,9,11-15}.

Fragmentación mecánica

El tratamiento convencional del embolismo pulmonar masivo clásicamente se realizaba mediante trombectomía quirúrgica asociada o no fibrinólisis. Este procedimiento terapéutico utilizado como último recurso en situaciones agudas y como tratamiento de la hipertensión debida a TEP crónico presenta una altísima tasa de mortalidad²⁹⁻³¹.

Se han utilizado diversos dispositivos mecánicos de trombectomía con acceso percutáneo pero sus resulta-

dos, por evaluar, están basados en pequeñas series debido fundamentalmente al poco desarrollo tecnológico y a la falta de seguridad de uso^{31,32}.

Hay en la bibliografía médica diversas referencias a dispositivos sencillos como balones de dilatación vascular o catéteres *pig-tail* que han sido utilizados como fragmentadores de trombos en la arteria pulmonar. En todos ellos, la fragmentación mecánica con o sin tratamiento fibrinolítico, refiere una rápida estabilización de la situación hemodinámica, con mejores resultados que la fibrinólisis farmacológica sola^{11-16,30-35}.

Con la fragmentación se dispersa el émbolo central hacia las ramas vasculares periféricas, mejorando así la perfusión pulmonar. Al mejorar la perfusión disminuye la presión pulmonar y mejora la situación hemodinámica del paciente secundariamente⁹. Por otra parte, el mismo trombo central fragmentado en pequeños trombos ofrece una mayor superficie de contacto al fibrinolítico en las arterias pulmonares periféricas.

La fragmentación mecánica por medio de un catéter o balón de angioplastia es un método fácil de realizar y seguro y barato en contraposición con los dispositivos mecánicos diseñados hasta la actualidad. En nuestra serie, en todos los casos se pudo realizar el procedimiento sin observarse complicaciones derivadas de la técnica. Las complicaciones referidas en la bibliografía médica en el tratamiento combinado de fragmentación y trombólisis siempre estuvieron debidas a esta última^{11,12}.

Fava et al⁹ afirman que la fragmentación mecánica puede ser especialmente útil en pacientes con contraindicación absoluta de tratamiento fibrinolítico que presentan un episodio de TEP masivo con inestabilidad hemodinámica.

Fibrinólisis local

Existe acuerdo en el uso de fibrinolíticos asociados o no a la fragmentación mecánica para el tratamiento del TEP masivo hemodinámicamente inestable. Los fibrinolíticos facilitarían la disolución de los fragmentos situados en el lecho vascular periférico pulmonar^{28,31,32,36-38}.

Según nuestra experiencia, la administración local de fibrinolíticos añade a las ventajas de efectividad y rapidez en la lisis del trombo, referida en la bibliografía, la posibilidad de monitorización morfológica y hemodinámica constante en la arteria pulmonar.

La combinación de la fragmentación mecánica y fibrinólisis *in situ* disminuye la presión arterial pulmonar de una manera significativa, dejando los valores cercanos a la normalidad. En nuestra serie se objetivó una mejoría del 47,9% con una disminución de 22,7 mmHg en la presión arterial pulmonar media.

De acuerdo con otros autores^{26,39-42}, y con el fin de evitar la trombosis pericatóter y la formación de nuevos trombos y/o progresión de los ya establecidos, se heparinizó a todos los pacientes desde el principio del tratamiento fibrinolítico manteniendo una dosis ajustada a una ratio de ATTP de 2-2,5.

La complicación más relevante derivada del tratamiento fibrinolítico es el sangrado, que se puede manifestar en diversos órganos con una frecuencia del 0,1 al

6,9%^{9,10}. El hematoma en el punto de punción es la complicación más frecuente¹⁸. En nuestra serie se observó en 7 pacientes (13,7%).

Otras complicaciones recogidas en la bibliografía son las reacciones adversas al trombolítico. Se han descrito reacciones alérgicas por encima del 26% de los casos, especialmente en pacientes tratados con estreptocinasa¹⁸.

Desde los años ochenta se conocen las posibles ventajas del uso de fibrinolíticos en el TEP masivo frente a la heparina sola^{20,40,42}. Los fibrinolíticos disminuyen el tamaño de los émbolos con mayor rapidez que la heparina sola^{10,43,44}.

La fragmentación y fibrinólisis actúa rompiendo y lisando el trombo, con lo que mejora espectacularmente la presión arterial pulmonar, de esta manera se realiza tratamiento y profilaxis de la posible hipertensión arterial pulmonar secundaria. En nuestra serie el seguimiento clínico y la monitorización mediante ecocardiografía no reveló signos de hipertensión durante el tiempo de seguimiento.

Como conclusión, en nuestra experiencia, la fragmentación mecánica combinada con el tratamiento trombolítico constituye una opción terapéutica para aquellos pacientes con TEP masivo. Su supervivencia depende de la rapidez con que se restaura la circulación pulmonar y disminuye la sobrecarga cardíaca derecha^{10,43}.

Los datos aportados avalan la eficacia y seguridad de la fragmentación mecánica y trombólisis farmacológica en el tratamiento del TEP masivo con afectación hemodinámica, mejorando la sintomatología y disminuyendo la presión arterial pulmonar.

Pensamos que para el establecimiento definitivo de este tratamiento como de elección, sería necesario realizar más estudios seriados y aleatorizados guiados por protocolos de expertos. Por otra parte, para su implantación, es necesario disponer de medios técnicos y humanos próximos y de forma constante.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento por la colaboración en el desarrollo e implantación de esta técnica a todos los miembros de la Unidad de Radiología Intervencionista y al Servicio de Intensivos del Hospital Central Universitario de Zaragoza, especialmente a la Dra. E. Civeira por su apoyo y constante enseñanza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lilienfeld De, Chan E, Ehland J, Landringan PJ, Marsh G. Mortality from pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-270.
2. Giuntini C, DiRicco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: Epidemiology. *Chest* 1995; 107 (Supl): S3-S9.
3. Cela MC, Amplatz K. Nonsurgical pulmonary embolectomy. En: Cope C, editor. *Current techniques in Interventional Radiology*. Current Medicine. Filadelfia, 1994; 12: 1-12.
4. Coon WW, Collier FA. Clinicopathologic correlation in thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 259-269.
5. Donaldson GA, Williamson C, Scannell JG, Shaw RS. A reappraisal of application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism. *N Engl J Med* 1963; 268: 171-174.

6. Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101 (Supl): 1635-1715.
7. Schmitz-Rode T, Güther RW, Pfeffer JG, Neuburg JM, Geuting B, Biesterfeld S. Acute massive pulmonary embolism: use of a rotatable pigtail catheter for diagnosis and fragmentation therapy. *Radiology* 1995; 197: 157-162.
8. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997; 112: 1310-1316.
9. Fava M, Loyola S, Flores P, Huete I. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 261-266.
10. Anderson D, Levine N. Thrombolytic therapy for treatment of acute pulmonary embolism. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 1317-1324.
11. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991; 338: 1186-1189.
12. Essop MR, Middlemt S, Skoularigis J, Sareli P. Simultaneous mechanical clot fragmentation and pharmacologic thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 427-430.
13. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Percutaneous fragmentation and dispersion versus pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1992; 102: 1305-1306.
14. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Simultaneous mechanical clot fragmentation and pharmacologic thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 70: 836.
15. Brady AJB, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of massive pulmonary embolus [carta]. *Lancet* 1992; 339: 1053-1054.
16. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991; 100: 655-658.
17. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293-298.
18. Belkin M, Belkin B, Bucknam CA, Straub JJ, Lowe R. Intraarterial fibrinolytic therapy: efficacy of streptokinase versus urokinase. *Arch Surg* 1986; 121: 769.
19. Tennant SN, Dixon J, Venable TC, Page HLJ, Roach A, Kaiser AB, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: comparison of the efficacy of urokinase versus streptokinase. *Circulation* 1984; 69: 756.
20. The UKPE Study Research Group. The UKPE study. Multicenter clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987; 8: 2-10.
21. Urokinase-streptokinase-pulmonary embolism (USPET) trial. Phase 2 results. *JAMA* 1974; 229: 1606-1613.
22. Tapson VF, Gurbel PA, Witty LA, Pieper KS, Stack RS. Pharmacomechanical thrombolysis of experimental pulmonary emboli: rapid low dose intraembolic therapy. *Chest* 1994; 106: 1558-1562.
23. Thorpe P, Zhan X. Long term follow-up of aggressive catheter technique for massive pulmonary embolus thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 184.
24. Goldhaber SZ. Tissue plasminogen activator in acute pulmonary embolism. *Chest* 1989; 95: S282-S289.
25. Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-360.
26. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 2: 1309-1312.
27. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
28. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis: broadening the paradigm for its administration. *Circulation*, 1997; 96: 716-718.
29. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, Charnick RN, Kriett JM, Tarazi RY. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29 month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-126.
30. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5: 334-342.
31. Gray HH, Morgan JM, Paneth M, Miller GAH. Pulmonary embolectomy: indications and results. *Br Heart J* 1987; 57: 572.
32. Trerotola SO, Johnson MS, Schauwecker DS, Davidson DD, Filo RS, Zhou XH et al. Pulmonary emboli from pulse-spray and mechanical thrombolysis: evaluation with an animal dialysis-graft model. *Radiology* 1996; 200: 169-176.
33. Ponomar E, Carlson JE, Kindlund A, Rodriguez JP, Castañeda-Zuniga W, Hunter D et al. Clot trapper device for transjugular thrombectomy from inferior vena cava. *Radiology* 1991; 179: 279-282.
34. Schmitz-Rode T, Günther RW. New device for percutaneous fragmentation of pulmonary emboli. *Radiology* 1991; 180: 135-137.
35. Schmitz Rode T, Alzen G, Spetzger U, Günther RW. Extensive acute pulmonary embolism: fragmentation treatment with a rotatable pigtail catheter. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1996; 164: 150-152.
36. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis. Broadening the paradigm for its administration. *Circulation* 1997; 96: 716-718.
37. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107: S45-S51.
38. Porter JM. Thrombolysis as an alternative to pulmonary embolectomy. *Vasc Surg* 1977; 11: 373-377.
39. Agnelli G, Parise P. Thrombolysis in venous thromboembolism. *Chest* 1992; 101 (Supl): S172-S182.
40. Vujic Y, Young JWR, Gobien RP. Massive pulmonary embolism: treatment with full heparinization and topical low dose streptokinase. *Radiology* 1983; 148: 671-675.
41. Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971; 2: 681-684.
42. Leeper KV, Popovich J Jr, Lesser BA. Treatment of massive acute pulmonary embolism: the use of low doses of intrapulmonary arterial streptokinase combined with full dose of systemic heparin. *Chest* 1988; 93: 234-240.
43. Terrin M, Goldhaber SZ, Thompson B. Selection of patients with acute pulmonary embolism for thrombolytic therapy. *Chest* 1989; 95: S279.
44. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Crosser K, Rauber K et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1996; 3: 882-888.