

CURSO BIANUAL

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA CICLO 2024-2025

TEMA:

**TERAPIA GUIADA POR CATÉTER EN EL TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR AGUDO. ¿QUÉ SABEMOS Y QUÉ NOS FALTA? ¿PRESENTE Q
FUTURO?**

AUTOR:

PATRICIO GARCES

INSTITUCIÓN:

HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL

CONTACTO:

pjgarces24@gmail.com

1171074029

AÑO 2025

ÍNDICE

<i>Introducción</i>	3
<i>Metodología</i>	5
DESARROLLO DE LA REVISIÓN	6
Terapia guiada por catéter en TEP de riesgo intermedio-alto	10
Seguridad con el uso de la terapia guiada por catéter en el TEP.....	13
Protocolos de administración de fibrinolíticos a través de catéteres en el TEP.....	14
¿Qué tipo de dispositivo es el recomendado para la terapia guiada por catéter?	15
Uso de catéteres en TEP de riesgo alto	17
Trombectomía percutánea en el TEP	18
Catéteres versus cirugía en el TEP	20
ALGORITMO CON INTEGRACIÓN HACIA EL FUTURO	22
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	31
TABLAS	32
REFERENCIAS	34

Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) es la tercera causa de muerte de cardiovascular,^{1 2} la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer³, una de las principales causas de muerte directa materna en embarazo o puerperio⁴ y también es una de las principales causas de fallecimiento en pacientes hospitalizados.⁵

La presentación clínica abarca desde el paciente asintomático hasta la inestabilidad hemodinámica y shock obstructivo con falla del ventrículo derecho. La mortalidad global intrahospitalaria de los pacientes con TEP en la Argentina sería elevada, ya que según datos del registro CONAREC XX fue de 12.3%.⁶ En dicho registro también se observó que la prevalencia de pacientes con TEP de alto riesgo fue de 15.0% con tasas de muerte intrahospitalaria (MIH) de 37.2%. Asimismo, la prevalencia de pacientes con TEP de riesgo intermedio fue de 60.6% y la MIH osciló entre el 8.6% a 12.3% según fueran de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto, respectivamente.

Dado que los pacientes de riesgo alto requieren reperfusión inmediata por presentar inestabilidad hemodinámica, el mayor desafío en el TEP consiste en identificar los pacientes de riesgo intermedio que tengan alta posibilidad de evolucionar con inestabilidad clínica. En este subgrupo de pacientes de mayor riesgo, es en quienes podría considerarse algún tipo de terapia de reperfusión, previo a la ocurrencia de un eventual colapso hemodinámico.

Sin embargo, dada la elevada tasa de sangrado mayor, incluida la hemorragia intracraneal (HIC) asociada con el uso de fibrinolíticos sistémicos para el tratamiento de reperfusión en el TEP, las guías locales e internacionales recomiendan la anticoagulación para pacientes de riesgo bajo o intermedio. Al momento actual, no existe evidencia ni recomendaciones fuertes para indicar reperfusión en pacientes que no se encuentran en shock, por lo que las guías de tratamiento, solo recomiendan indicarlas en quienes evolucionan con inestabilidad hemodinámica.

En los últimos años ha surgido la terapia guiada por catéter (TGC), como un método de reperfusión alternativo a los fibrinolíticos sistémicos y a la trombectomía quirúrgica. Sin embargo, estos métodos de TGC se han enfrentado al reto de intentar aspirar, extraer o disolver coágulos masivos, a veces parcialmente organizados, de un amplio territorio caracterizado por numerosas ramificaciones fractales con múltiples ángulos. Además, la gran mayoría de estas técnicas no han sido evaluadas adecuadamente, y los datos agrupados se han basado principalmente en informes de casos o análisis

retrospectivos de series pequeñas o estudios no aleatorizados en los que se han utilizado diferentes métodos de TGC.

Es el objetivo de la presente monografía revisar la bibliografía existente para intentar comprender qué es lo que sabemos y qué nos falta, para determinar si esta terapia novedosa podría comenzar a formar parte del presente, o es aún parte del futuro como estrategia de reperfusión en el TEP.

Metodología

Para la redacción de la monografía se realizó una búsqueda bibliográfica inicial en la base de datos médica MEDLINE a través de PUBMED, con un esquema de búsqueda avanzada.

Los términos de búsqueda utilizados fueron: *pulmonary embolism, reperfusion therapy, catheter directed therapy, catheter based therapies, mechanical thrombectomy, local fibrinolysis, surgical thrombectomy*. La búsqueda fue limitada a seres humanos adultos y al idioma inglés y castellano. Se obtuvieron las citas bibliográficas a través de referencias de expertos, artículos de revisión y conferencias en congresos nacionales e internacionales, para identificar todos los trabajos relevantes al tema de investigación. Además, se revisaron revistas de alto impacto en las especialidades de cardiología, medicina interna, hematología y trombosis; y se realizaron búsquedas en la base de datos de Elsevier. También se exploró la literatura mediante la búsqueda manual en guías y consensos de sociedades científicas nacionales e internacionales reconocidas: International Society of Thrombosis and Haemostasis, American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, American Thoracic Society, American College of Chest Physicians, European Respiratory Society, British Thoracic Society, Sociedad Argentina de Cardiología y Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis desde el año 1999 hasta el 2025.

DESARROLLO DE LA REVISIÓN

¿Qué es la terapia guiada por catéter y dónde estamos parados?

La terapia guiada por catéter como método de reperfusión del TEP, puede efectuarse con distintos dispositivos, con o sin infusión de fibrinolíticos locales. Asimismo, dicha infusión puede suministrarse durante tiempos y dosis variables para lo cual no existe consenso ni recomendaciones uniformes.

Las nuevas modalidades de tratamiento de reperfusión intervencionista, que utilizan métodos farmacológicos, mecánicos o de aspiración, están diseñadas para reducir el riesgo de sangrado asociado a la trombólisis sistémica, así como para proporcionar una extracción de trombos más rápida y eficaz. Si bien los nuevos enfoques intervencionistas pueden ofrecer opciones de tratamiento óptimas para muchos pacientes con TEP, su rápido desarrollo ha superado las directrices publicadas, con opciones de tratamiento efectivas en la práctica clínica.

Actualmente, la terapia guiada por catéter se considera para pacientes de alto riesgo, en quienes la trombólisis es contraindicada. Además, es una opción terapéutica con pacientes estables en quienes el tratamiento anticoagulante inicial falla, en casos de que el paciente tenga deterioro hemodinámico con dosis adecuada de anticoagulación.

Dentro de las técnicas guiadas por catéter, incluye fragmentación del trombo, embolectomía mecánica, trombólisis local y combinadas fármaco-mecánica, actúa primeramente liberando obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales, restaurando el flujo sanguíneo pulmonar mejorando la función ventricular derecha.

Fragmentación del trombo

La fragmentación rotacional del trombo con catéter de pigtail es técnicamente de baja complejidad y es ampliamente disponible. En un estudio de 157 establecimientos en Europa, el 40% reportan tener este tipo de tratamiento guiado por catéter. La fragmentación mecánica con pigtail es actualmente la terapia guiada por catéter más común en TEP agudo ⁷

El sistema CLEANER trombectomía rotacional (Rex Medical) permite la fragmentación del trombo con un motor que puede rotar con una punta flexible sinusoidal que se localiza directamente en el trombo. Como riesgo que puede tener es la embolización dista y lesión en la pared vascular.

Trombectomía por aspiración

El objetivo principal de la embolectomía por aspiración es remover el material trombótico y prevenir embolización distal. Se logra aplicando succión (manual o con un sistema) a través de catéteres de gran tamaño (8 Fr o más). El sistema FlowTriever (Inari Medical) es un sistema de aspiración para el tratamiento invasivo de TEP.

El sistema se ha usado además en pacientes que requieren resucitación cardiopulmonar o durante ECMO por shock obstructivo refractario. Tiene 3 catéteres para la aspiración (16, 20 y 24 Fr) con una jeringa de 60ml, cada uno con 3 discos de nitinol autoexpandibles. El más pequeño es para vasos de 6-10mm de diámetro, mediano para 11-14mm, grande para 15-18mm y un extragrande de 19-25mm.

El procedimiento requiere el uso de un introductor de 24Fr DrySeal Flex que se coloca en la vena femoral común usando punción guía por ecografía, alterativamente se puede usar la vena yugular interna. Se requiere además el uso de un cable rígido Amplatz (Boston Scientific) con una punta flexible de 1cm, colocada en la arteria pulmonar distal. El catéter de aspiración es insertado en la arteria pulmonar y avanza proximalmente hacia el trombo en la arteria pulmonar o en las arterias lobares pulmonares. El procedimiento de aspiración permite 3 técnicas de aspiración para la remoción mecánica del trombo, aspiración directa, "chupete", y técnica de disco.

La trombectomía mecánica de Indigo (Penumbra) incluye un catéter de aspiración 8Fr a 12 Fr, una bomba de succión y un cable separador. Cuando el catéter de aspiración está en el trombo, la bomba crea presión negativa permitiendo la aspiración del material. El cable separador con una punta suave insertada en el catéter de aspiración ayuda a romper el trombo. El catéter puede avanzar en varias ocasiones por el trombo, permitiendo la remoción. La eficacia de la aspiración con el catéter Indigo se presenta en el estudio EXTRACT-PE, con resultados positivos, con pérdida sanguínea promedio de 400ml, solo un 2.5% requirió transfusiones que estaba relacionado con el sistema Indigo, además disminución la relación del VD/VI del 27.3%, con un reporte de eventos adversos mayores durante las 48hs del 1.7% ⁸

La trombectomía por succión se puede usar en combinación con trombólisis local, en un estudio con trombólisis local a baja dosis seguida de trombectomía mecánica con sistema Indigo en 54 pacientes con hipotensión sistémica y con contraindicación de anticoagulación sistémica fue efectiva con una mortalidad del 11% en pacientes hospitalizados y con bajo riesgo de sangrado mayor⁹.

El catéter ASPIREX (Straub Medical) comprende un espiral de alta velocidad recubierto que produce presión negativa a través de un puerto de aspiración en la parte final del catéter. Esta técnica además se puede combinar con fragmentación del trombo. Una de las precauciones es la potencial pérdida sanguínea, dependiendo del tiempo de trombectomía y el daño en las arterias pulmonares con posible hemorragia pulmonar.

El AngioVac (AngioDynamics), consiste en un catéter de gran tamaño de 24Fr, se diseñó para remover trombos durante el bypass extracorpóreo veno-venoso, permitiendo la filtración de la sangre del trombo antes de la reintroducción de la circulación sistémica. Además, está aprobado para remover material vascular de la vena cava inferior, superior y de la aurícula derecha.

Trombectomía reolítica

El catéter AngioJet (Boston Scientific) genera un jet de alta presión salina con gradiente de presión, de acuerdo con la ley de Bernoulli, permite la ruptura y remoción de los fragmentos del trombo. También permite la administración local de drogas trombolíticas (Power pulse) que penetra directamente en el trombo. Como efectos adversos incluyen bradicardia, posiblemente por el aumento transitorio de la bradiquinina, adenosina o el potasio secundario a la hemólisis. La US Food and Drug Administration (FDA) fijo una “caja negra” como precaución dado el reporte de asistolia y descompensación hemodinámica durante la trombectomía. En un estudio con 56 pacientes de riesgo alto e intermedio con contraindicaciones absolutas y relativas, mostró mejoría clínica hemodinámica. Durante la hospitalización, ocurrió sangrado mayor en 7.1% de los pacientes con mortalidad del 8.9%, con deterioro renal se observó 39.3%, pero en solo un paciente se realizó 1 sesión de hemodiálisis (1.8%).

Trombólisis local

El tratamiento fibrinolítico local consiste en la administración de trombolíticos a través de catéteres específicamente destinados para infundirlos dentro del lecho arterial pulmonar, sobre una o ambas ramas según sea necesario y en estrecho contacto con el trombo para asegurar la llegada del lítico.¹⁰

Se puede realizar por un catéter pigtail o algunos catéteres especiales (Uni-Fuse [AngioDynamics]; Cragg-McNamara [Medtronic] Pulse*Spray infusion system [AngioDynamics]) que tienen unos hoyos especiales laterales para la infusión intratrombo.

Si bien todo trombolítico administrado por vía venosa periférica pasa por el pulmón (en ausencia de cortocircuito derecho-izquierdo), fue demostrado un efecto “vortex” donde el flujo sanguíneo en presencia de oclusión pulmonar se desvía hacia las zonas no ocluidas evitando el contacto de la droga con el trombo.

El tratamiento puede ser uni o bilateral según el tipo de TEP y puede ser facilitado por ultrasonido. Este último no rompe los trombos, sino que genera cambios en la fibrina que permiten mayor penetración de los trombolíticos. La droga trombolítica más estudiada en este escenario es la alteplasa (rtPA), en diferentes dosis y esquemas de duración

La dosis varía entre los centros y puede incluir la infusión de alteplasa 0.5-1mg/h en 1 o en ambas arterias pulmonares por 24hs. El total de la dosis de alteplasa es típicamente menos de 30mg y no excede las 24hs. Por otra parte, el catéter endovascular BASHIR (Thrombolex) tiene un cesto que se expande en el trombo, puede entregar 12-14mg de activador tisular del plasminógeno (rtPA)

Trombólisis dirigida por catéter con ultrasonido acelerado.

Durante la trombólisis la droga es infundida directamente en el trombo. El catéter cuenta con un traductor miniatura que envía pulsos de alta frecuencia ultrasónicos (2-MHz). Las ondas de ultrasonido mejoran la fibrinólisis causando una separación y desacople de fibras de fibrina, incrementando la permeabilidad del trombo y la penetración de la droga fibrinolítica. El EkoSonic 5.2 Fr catéteres de infusión (Boston Scientific) se insertan bilateralmente en el trombo. La seguridad y eficacia del aparato se demostró en el estudio ULTIMA (ULTrasound Accelerated Thrombolysis of PulMonAry Embolism), SEATTLE II, y OPTALYSE PE trials, usando una dosis de rtPA 4-24 mg.

En estudios observacionales se sugieren que la depleción severa de fibrinógeno durante trombólisis es indicativa de eficacia de la trombólisis, pero además predice sangrado, incluyendo hemorragia intracraneal.

No obstante, las guías formales no hacen recomendaciones específicas solo el monitoreo del nivel de fibrinógeno, en algunos centros se adoptó en la práctica el monitoreo de la hemoglobina, plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina o el anti Xa (tiempo de coagulación activada), y el fibrinógeno cada 6 horas durante la infusión de trombolíticos. En pacientes con la disminución de >50% de nivel de fibrinógeno o caída del fibrinógeno menos de 1g/L, el tratamiento trombolítico se ajusta, o con

disminución de la dosis o suspensión temporal. No hay evidencia de los ajustes de dosis de acuerdo de niveles de fibrinógeno para mejorar la seguridad en trombólisis guiada por catéter.

En conclusión, las guías internacionales de la ESC¹¹, Chest¹² y AHA¹³ destinan una sección muy escasa a las terapéuticas por catéter casi sin recomendaciones, aunque han surgido otros documentos de sociedades internacionales que han focalizado en este tema.

En los últimos años, han surgido estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia guiada por catéter en pacientes con TEP de riesgo intermedio y alto. (**Tabla 1**) Las guías de tratamiento internacionales han incorporado estas opciones terapéuticas para ciertos pacientes con TEP que requieren reperfusión.^{14 15 16}

Estos documentos no distinguen sus recomendaciones de tratamiento Endovascular del TEP entre trombolíticos locales y tromboaspiración sino que engloban ambas terapéuticas que quedan reservadas para pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto que presentan falla con el tratamiento anticoagulante y tienen contraindicación para trombolíticos sistémicos, o para pacientes en los que se administraron trombolíticos sistémicos sin éxito. Sin embargo, para la mayoría de los países y hospitales de todo el mundo, se espera que la trombólisis intravenosa siga siendo una opción más opción asequible y más factible en términos de requisitos experiencia, infraestructura y recursos.

Existen numerosos estudios randomizados que evaluaron el tratamiento con trombolíticos locales facilitados por ultrasonido (USAT) o sin ultrasonido (CDT) en pacientes de riesgos intermedio (**Tabla 1**).

Terapia guiada por catéter en TEP de riesgo intermedio-alto

Para la correcta estratificación del paciente, en la actualidad nos guiamos de la información del pronóstico, en torno del tratamiento que se iniciará. Siendo tres categorías: alto riesgo (antes masivo), riesgo intermedio (antes submasivo) y bajo riesgo, todos estos basados en imágenes y en las características del paciente¹⁷.

El alto riesgo se define como hipotensión sostenida (presión arterial sistólica <90 mmHg) al menos 15 minutos o con requerimiento vasopresor, en donde no existe otra explicación para el shock. Intermedio-bajo riesgo es con la evidencia de disfunción ventricular derecha o con evidencia de biomarcador (necrosis miocárdica o dilatación

de cámara) sin la presencia de hipotensión. Además, una subcategoría de intermedio-alto riesgo, incluye a ambos imagen y biomarcador, que evidencia disfunción ventricular derecha. El bajo riesgo incluye a la serie de pacientes, que no cumplen criterios para intermedio o alto riesgo.

Sin embargo, pacientes hemodinámicamente estables con TEP agudo con signos de disfunción ventricular derecha y con injuria miocárdica, quienes están con riesgo aumentado de descompensación y muerte, se determinan como pacientes con riesgo intermedio-alto.

El TEP de riesgo intermedio-alto sigue mostrando una elevada tasa de mortalidad, a pesar de la existencia de tratamientos alternativos, ya que en algunas series se observa una mortalidad del 4,8% relacionada con el TEP a los 30 días y en otras del 7%, cifra que es diez veces superior en comparación con el TEP de bajo riesgo.

En la actualidad, las guías europeas más recientes desaconsejan el uso de trombólisis sistemática para los casos de TEP de riesgo intermedio-alto (Clase de Recomendación III, evidencias de categoría B), salvo en aquellos pacientes que presenten deterioro hemodinámico a pesar de estar recibiendo tratamiento anticoagulante (IB), y la terapia guiada por catéter tiene un nivel de recomendación inferior (IIa C).

En la actualidad, las guías europeas más recientes desaconsejan el uso de trombólisis sistemática para los casos de TEP de riesgo intermedio-alto (Clase de Recomendación III, evidencias de categoría B), salvo en aquellos pacientes que presenten deterioro hemodinámico a pesar de estar recibiendo tratamiento anticoagulante (IB), y la terapia guiada por catéter tiene un nivel de recomendación inferior (IIa C).

El estudio Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) fue diseñado para conocer la seguridad y eficacia de los trombolíticos sistémicos en pacientes con riesgo intermedio-alto. En el estudio, 1005 pacientes con TEP y disfunción ventricular derecha por angiotomografía pulmonar y troponina positiva, se comparó entre el tratamiento estándar de anticoagulación con heparina versus un bolo solo de tenecteplasa.

La tenecteplasa demostró prevenir muerte o descompensación hemodinámica (incidencia a los 7 días de 2.6% en el grupo de tenecteplasa versus 5.6% en el grupo control), con el problema de riesgo de sangrado mayor extracranial del 6.3% en el

grupo de la tenecteplasa versus el 1.2% en grupo placebo, y evento cerebro vascular hemorrágico en 2% en grupo de tenecteplasa versus 0.2% en grupo placebo.

Por lo tanto, los beneficios del tratamiento no sobrepesa los riesgos, y las guías actuales no recomiendan la trombólisis sistémica en pacientes con riesgo intermedio-alto, de primera línea.

Sin embargo, en un análisis post-hoc del estudio PEITHO demostró que pacientes con riesgo intermedio-alto en TEP agudo con al menos dos criterios de severidad (presión sistólica \leq 100mmHg, frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto, insuficiencia cardiaca crónica, y/o cancer) la tenecteplasa podría en un evento adverso del 7.6% comparado al 20.3% del grupo placebo.

Este es un resultado que sugiere que la estratificación del paciente en intermedio-alto riesgo podría colaborar para la selección de pacientes en quienes la relación riesgo-beneficio de la terapia de reperfusión respaldaría la aplicación inmediata. En donde, los signos clínicos de severidad cobran importancia para estratificación de riesgo, es fundamental tener en cuenta que la carga trombótica como único parámetro, no tiene un papel beneficioso en la selección de pacientes con TEP agudo, hemodinámicamente estables y con riesgo de deterioro, ya que una carga trombótica no se asocia con un aumento de eventos adversos en pacientes hemodinámicamente estables.

El estudio ULTIMA¹⁸ evaluó 59 pacientes (edad 63 \pm 14 años) con compromiso de ramas principales o de lóbulos inferiores y dilatación del VD (VD/VI \geq 1.0) y que fueron aleatorizados para recibir heparina no fraccionada junto a un régimen de t-PA (10 a 20mg) suministrados durante 15 horas a través de un catéter con ultrasonido (USAT), versus solo heparina. El estudio demostró que el tratamiento suministrado a través del USAT fue superior en términos de reducir de manera significativa el cociente VD/VI a las 24h (0.30 \pm 0.20 versus 0.03 \pm 0.16 (P<0.001), respectivamente) que fueron randomizados a USAT o anticoagulación con heparina.

El punto final primario fue la descarga del ventrículo derecho medido por la diferencia de relación VD:VI antes y 24 hs después del tratamiento. Se administraron en promedio 20 mg de rtPA (TEP bilateral) y esto se asoció a mayor reducción del VD comparado con heparina, junto con mejoría en la presión pulmonar y el índice cardiaco.

Otro ensayo randomizado de pequeñas dimensiones (n:23) efectuado en pacientes con TEP de riesgo intermedio demostró resultados similares en el grupo que recibió TGC (t-PA 1 mg/h/catéter, dosis total 20mg), con reducción de la relación VD/VI \geq 25%

(58.3% vs. 18.1%, p=0.03) y reducción de la presión pulmonar $\geq 30\%$ o normotensión (83.3% vs. 18.1%, p=0.001) a las 24h.¹⁹

El estudio CANARY con un diseño similar a los estudios anteriores, evaluó 85 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto en quienes se pudo completar el seguimiento a 3 meses.²⁰ El estudio fue detenido prematuramente por la pandemia COVID ya que estaba diseñado para incluir 288 pacientes. La infusión de t-PA se efectuó a razón de 0.5 mg/catéter/h durante 24 horas más heparina versus solo heparina. A las 72 horas de seguimiento, los pacientes que recibieron CDT presentaron en menor proporción una relación VD/VI >0.9 (27% vs. 52.1%; OR, 0.34; IC95%, 0.14-0.80; P =0.01). No se observaron diferencias significativas en el objetivo final primario de persistencia de una relación VD/VI >0.9 a 3 meses (CDT: 4.3% vs. solo anticoagulación 12.8%, p=ns). Los pacientes asignados a CDT presentaron en menor proporción un objetivo final combinado de mortalidad y relación VD/VI >0.9 en el seguimiento a 3 meses (4.3% vs.17.3%; OR, 0.20; IC95%, 0.04-1.03; P =0.048).

En resumen, en 3 estudios randomizados en TEP de riesgo intermedio, la CDT fue más efectiva respecto de un tratamiento basado solo en anticoagulación, para reducir la dilatación del VD más rápidamente. Los estudios mencionados utilizaron como punto final primario la reducción de la relación VD/VI, que es un subrogante de evolución desfavorable. Si bien este es un punto final subrogante de evolución y fue solicitado por los agentes regulatorios para su aprobación comercial, no se trata de puntos finales clínicamente relevantes. Se aguardan los resultados de estudios con puntos finales clínicamente relevantes (Tabla 1), donde se destaca el estudio HI-PEITHO.

Seguridad con el uso de la terapia guiada por catéter en el TEP.

El perfil de seguridad en relación con el uso de CDT depende en gran medida del escenario clínico en el que se utilice. En comparación con las tasas de sangrado mayor observadas en el estudio PEITHO con dosis plena de tenecteplasa por vía sistémica, ²¹ del 8.3% u 11.5% según las clasificaciones del GUSTO o ISTH respectivamente, las mismas fueron del 0 al 10% en los estudios ULTIMA, SEATTLE II y OPTALYSE; mientras que en un metaanálisis de estudios retrospectivos se estimó en 6.7% para el TEP de alto riesgo y 1.4% para el TEP de riesgo intermedio.²² En los estudios ULTIMA y SEATTLE II no se reportaron hemorragias intracraneanas mientras que en el OPTALYSE fue del 1.0%.^{23 24 25} En el estudio FLARE donde se utilizó el

dispositivo FlowTriever, un 3.8% presentaron eventos adversos mayores (1 sangrado mayor, 2 lesiones vasculares pulmonares, 2 deterioro respiratorio, 1 fibrilación ventricular y otros catorce pacientes presentaron otros eventos adversos serios).²⁶

El estudio SUNSET aleatorizado (Standard vs. Ultrasound Assisted Catheter Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism) informó reducción similar en pacientes sometidos a trombólisis asistida por ultrasonido en comparación con aquellos sometidos a trombólisis estándar dirigida por catéter trombólisis, utilizando dosis y duraciones líticas medias comparables de lisis²⁷. Sin embargo, la falta de un régimen de dosificación estandarizado en todos los países y entre los 2 grupos y el pequeño tamaño de la muestra impidieron cualquier determinación definitiva.

En un metaanálisis con 18 estudios y 803 pacientes incluidos, tuvo como objetivo investigar los resultados de seguridad y eficacia de la terapia guiada por catéter sin trombólisis adyuvante en pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio y alto en el contexto agudo. Los pacientes mejoraron la saturación de oxígeno, la presión arterial sistólica, la presión arterial media (PAPm), la relación RV/LV y el índice de Miller. También hubo resultados de seguridad favorables con bajas incidencias de sangrado y mortalidad estimadas en un 2 %, y tasas de complicaciones de menos del 2 %. El análisis de subgrupos de los grupos de riesgo de TEP reveló resultados hemodinámicos similares, sin embargo, el grupo de TEP de alto riesgo informó incidencias más altas de sangrado mayor y mortalidad hospitalaria que el grupo de riesgo intermedio. Además, se compara los resultados después de la terapia guiada con catéter entre pacientes con TEP de riesgo alto e intermedio en un análisis de subgrupos. Se encontraron mayores incidencias de mortalidad hospitalaria y sangrado en pacientes de alto riesgo en comparación con pacientes de riesgo intermedio²⁷

En conjunto, los hallazgos de este metaanálisis se corresponden estrechamente con los documentados en la investigación actual. Un metaanálisis de Milioglou et al. realizado en pacientes con contraindicaciones para la trombólisis informó una incidencia similar de hemorragia mayor del 3 % (IC del 95 % 1 %–8 %) y una incidencia de mortalidad hospitalaria del 4 % (IC del 95 % 1–11%), junto con una tendencia comparable en los resultados hemodinámicos posteriores al procedimiento²⁸

Protocolos de administración de fibrinolíticos a través de catéteres en el TEP.

En relación al esquema de tratamiento (dosis total y velocidad de infusión), el estudio OPTALYSE²⁹ evaluó en forma prospectiva la utilización de rtPA en dosis de 8, 12 y 24mg a infundir en 2, 4 y 6 horas en pacientes con TEP. Varios esquemas utilizando que comparó dosis de rtPA de 8, 12 y 24 mg para TEP bilateral en infusiones más cortas de 2, 4 y 6 hs (para confort del paciente). Verificaron que con dosis bajas se obtuvo una reducción del diámetro del VD similar a la lograda con dosis altas. Asimismo, la infusión de 24mg en 6hs se asoció con más sangrado intracerebral, reducción del VD que, con dosis más altas, mientras que la rama de de 24 mg en 6 hs tuvo un sangrado intracerebral y fue discontinuada. Este estudio sugiere que esquemas más cortos que las tradicionales 12-24 hs de los estudios previos y con menor dosis son igual de efectivas y potencialmente más seguras.

Se ha postulado que la trombólisis facilitada con catéteres que utilizan ultrasonido (USAT) podrían ser más efectivos que otros tipos de catéteres convencionales (CDT), sin embargo, esto no se ha podido comprobar en ensayos randomizados.³⁰

El ensayo aleatorizado ULTIMA comparó la administración de dosis bajas (10 a 20 mg) de rtPA mediante administración de trombolíticos con catéter asistido por ultrasonido (EkoSonic), durante 15 horas, y tratamiento anticoagulante estándar en 59 pacientes de riesgo intermedio; demostró que la trombólisis dirigida por catéter fue superior para mejorar la relación de diámetro ventricular derecho-izquierdo medido en 24 horas. Estos resultados sobre los resultados ecocardiográficos sustitutos fueron respaldados posteriormente mediante estudios de intervención que utilizaron el mismo dispositivo, que probaron diferentes estrategias de dosificación y duraciones de administración, en el estudio randomizado Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism (SEATTLE II)³²

¿Qué tipo de dispositivo es el recomendado para la terapia guiada por catéter?

El tratamiento con trombolíticos locales puede ser con (USAT) o sin (CDT) el agregado de ultrasonido. El estudio randomizado Sunset-sPE comparó el efecto adicional del ultrasonido en TEP de riesgo intermedio-alto, sin encontrarse diferencias sobre su eficacia o seguridad³¹ Esto fue confirmado en un estudio randomizado en TVP³² y en dos metaanálisis^{33 34}. Esta evidencia sumada el contexto económico de nuestro país desaconsejan el uso de USAT que mucho más costoso, por sobre CDT. No obstante, los estudios con CDT han utilizado catéteres específicamente diseñados para tal fin

("dedicated catheter"), por lo que las recomendaciones están basadas en procedimientos donde se utilizan los mismos, mientras que evidencia con otros tipos de catéteres (pig-tail, multipropósito, etc), es menos robusta y por lo tanto no se recomiendan excepto no exista otra terapia disponible y la condición clínica del paciente lo amerite.

El Inari Flowtriever es el primer sistema de trombectomía aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Tiene considerable evidencia patrocinada por la industria con respecto a la utilidad y eficacia de este sistema para el tratamiento del TEP. En el estudio FLAME los resultados fueron abrumadoramente positivos, con una tasa de mortalidad del 1,9 % utilizando el sistema Inari Flowtriever en comparación con el 29,5 % utilizando otras modalidades, siendo la trombólisis sistémica y la anticoagulación por sí solas los tratamientos más comunes. Además, el uso del sistema Flowtriever se asoció con una tasa de eventos adversos hospitalarios del 17 % frente al 63,9 % utilizando las otras modalidades³³. En el registro FLARE que evaluó la seguridad y la eficacia de este sistema. Demostró una reducción notable en la relación VD a VI (VD/VI) del 25 % a las 48 horas en comparación con el valor inicial, sin eventos adversos importantes relacionados con el dispositivo. Además, se documentaron estancias más cortas en general. Cabe destacar que solo el 2% de los pacientes también recibió trombolíticos durante el procedimiento²⁷.

El registro FLASH representó otra cohorte de pacientes que participaron en un diseño de estudio similar, pero con resultados hasta 6 meses, que mostraron una función normal del ventrículo derecho en el 95,1% de los pacientes, disnea leve o nula en el 90,1% de los pacientes y una distancia media de caminata de 398 metros, con solo el 1% desarrollando hipertensión pulmonar crónica. Hubo una mejoría hemodinámica inmediata en los 800 pacientes incluidos, con una tasa de mortalidad inferior al 1% en el seguimiento de 30 días y ninguna muerte relacionada con el dispositivo³³.

El estudio PEERLESS³⁵, ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de dos terapias intervencionistas en pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio. Con 550 pacientes que presentaban disfunción o dilatación del ventrículo derecho junto con al menos uno de los siguientes criterios clínicos: antecedentes de insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar, frecuencia cardíaca superior a 110 latidos por minuto, presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg, frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno inferior al 90%, síncope o elevación de troponina o lactato.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir trombectomía mecánica de gran calibre (LBMT) utilizando el sistema FlowTriever® (Inari Medical) o trombólisis dirigida por catéter (CDT), con el dispositivo y la terapia fibrinolítica seleccionados según los protocolos locales.

Los resultados principales del estudio mostraron que la LBMT fue superior a la CDT en el tratamiento de la TEP de riesgo intermedio. Específicamente, la LBMT se asoció con una menor incidencia de deterioro clínico o necesidad de terapia de rescate y una estancia más corta en la unidad de cuidados intensivos (UCI), sin diferencias significativas en la mortalidad o en la tasa de hemorragias entre ambos grupos.

Estos hallazgos sugieren que la trombectomía mecánica de gran calibre podría ser una opción terapéutica más eficaz en comparación con la trombólisis dirigida por catéter en pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio, aunque se requieren más estudios para confirmar estos resultados y evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica.

Uso de catéteres en TEP de riesgo alto

En pacientes con TEP de riesgo alto, la evidencia en relación al uso de trombolíticos locales es mucho menor que en el TEP de riesgo intermedio-alto.³⁶ De los estudios prospectivos, el estudio SEATTLE II³⁷ (n:150) utiliza USAT e incluyó un 20% de pacientes con TEP de riesgo alto y sin contraindicación para trombolíticos. El estudio no tuvo grupo control y se utilizó t-PA 1mg/h durante 24h con un catéter unilateral cuando el compromiso era de una rama o en caso de TEP bilateral una infusión de 1mg/h durante 12h en cada rama. El USAT logró una reducción de la relación VD/VI a las 48h (1.55 vs. 1.13; diferencia media, -0.42; p < 0.0001), presión sistólica en la arteria pulmonar (51.4 mm Hg vs. 36.9 mm Hg; p < 0.0001) y carga trombótica valorada con el score de Miller modificado (22.5 vs. 15.8; p < 0.0001). Se registró un sangrado inguinal severo, 16 sangrados moderados y ningún sangrado intracranegal.

En el estudio FLAME³⁸ realizado sobre pacientes con TEP de alto riesgo los pacientes fueron tratados con FlowTriever o con otras terapias contemporáneas. La decisión de tratamiento no fue randomizada si no que se eligió FlowTriever en quienes cumplían los criterios. Además, se compararon los resultados con FlowTriever contra una revisión sistemática y un metaanálisis contemporáneo. Los pacientes del grupo de tratamiento contemporáneo fueron tratados principalmente con trombólisis sistémica (68,9%) o anticoagulación sola (23,0%). El punto final primario, definido como una combinación

intrahospitalaria de mortalidad por todas las causas, rescate con una estrategia alternativa de eliminación del trombo, deterioro clínico y hemorragia grave fue del 17,0% en la rama FlowTriever, significativamente por debajo del objetivo performance que era del 32,0%. A su vez se observó una tasa significativamente menor de resultados clínicos adversos intrahospitalarios, impulsado principalmente por la baja mortalidad por todas las causas del 1,9 % en la rama FlowTriever, en comparación con el 29.5% de la rama tratamiento contemporáneo y del 28.5% de los ensayos analizados.

Las recomendaciones internacionales sugieren las TGC sin distinción entre trombolíticos locales o trombectomía en pacientes con TEP de riesgo alto que presentan contraindicación para trombolíticos o que persisten con compromiso hemodinámico a pesar del uso de trombolíticos sistémicos. En este último escenario, un estudio no randomizado de la era previa a las terapias por catéter mostró que repetir la dosis sistémica de trombolíticos en pacientes que no respondieron inicialmente a los mismos se asoció a menor sobrevida que realizar una embolectomía quirúrgica de urgencia ³⁹.

Por analogía y en ausencia de otros estudios, NO se recomienda el uso de CDT en pacientes que ya recibieron dosis sistémica de trombolíticos, aunque pueden ser una terapia inicial de acuerdo el estudio SEATTLE II, como alternativa a los trombolíticos sistémicos en pacientes con mayor riesgo de sangrado. Para el grupo de pacientes con trombólisis sistema fallida, existen otras alternativas como la trombectomía por catéteres y el ECMO que parecen tener un perfil más adecuado que seguir aumentando la dosis de trombolíticos.

Trombectomía percutánea en el TEP

La trombectomía percutánea (TBP) ha avanzado durante las últimas décadas como una opción a la embolectomía quirúrgica. Si bien los métodos convencionales de terapia endovascular como la fragmentación de coágulos mediante catéteres han probado su eficacia y su seguridad, el advenimiento de nuevas tecnologías pone especial interés en esta opción terapéutica. Este campo dinámico requiere de una comprensión clara del estado actual de las intervenciones y el desarrollo de evidencia para guiar su aplicación en diversos escenarios clínicos especialmente a pacientes con contraindicación absoluta para trombolíticos con alto riesgo de sangrado.

Dentro de las alternativas actuales para la TBP el sistema Flowtriever (Inari Meical-USA) permite realizar trombectomía combinando aspiración manual y mecánica, asistida por los anillos de nitinol con los que cuenta el dispositivo. Además, permite retornar la sangre aspirada libre de trombos, lo cual limita las pérdidas sanguíneas.

El registro prospectivo multicéntrico FLASH ⁴⁰ incluyó 799 pacientes tratados con Flowtriever de los que el 7.9% presentaban TEP de alto riesgo y el 92.1% de riesgo intermedio. Aunque no contó con grupo control, el tratamiento con Flowtriever mostró un descenso de la presión de arteria pulmonar media (PAPm) de 32.6 ± 9.0 a 24.6 ± 8.9 mmHg (-7.6mmHg en promedio, [-23.0%], P <0.0001), un aumento significativo en la proporción de pacientes con PAPm normal posterior a la trombectomía y un aumento del índice cardiaco. A su vez, las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron en promedio un 20%. Clínicamente se pudo evidenciar mejoría de forma significativa respecto a la disnea y la proporción de pacientes sin requerimiento de oxígeno a las 48hs. Actualmente se encuentran en curso dos estudios randomizados con puntos finales clínicos con estos dispositivos en TEP de riesgo intermedio-alto (Tabla XX): el estudio PEERLESS (contra trombolíticos locales) y el estudio PEERLESS II (contra anticoagulación).

Otros sistemas también han probado su seguridad y eficacia. El dispositivo de aspiración mecánica Indigo (Penumbra Inc, USA) consiste en un catéter de menor tamaño que el Flowtriever conectado a una bomba de aspiración continua. El registro multicéntrico prospectivo EXTRACT-PE incluyó 119 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto tratados y una reducción significativa en la relación VD/VI y una tasa baja de eventos adversos mayores en pacientes ⁴¹.

El prometedor perfil de seguridad y eficacia identificado en algunos metaanálisis que respaldan un papel más destacado para la trombectomía guiada por catéter en los protocolos de tratamiento. Aun así, más datos de ensayos controlados aleatorios de alta calidad sobre la trombectomía guiada por catéter son esenciales para la TEP de riesgo intermedio. Estos estudios incluyen PEERLESS I, PEERLESS II y STORM-PE. Otros estudios en curso sobre TEP de riesgo intermedio incluyen PE-TRACT, que incluirá tanto trombólisis guiada por catéter como trombectomía guiada por catéter más anticoagulación frente a anticoagulación sola. La mayoría (55,6 %) de los estudios de trombectomía guiada por catéter incluidos utilizaron el dispositivo FlowTriever y esos ensayos no utilizaron trombólisis complementaria.

Otros dispositivos no gozan de la evidencia de los anteriores o no fueron desarrollados a tal fin. La trombectomía reolítica con el sistema AngioJet puede fragmentar y aspirar trombos rápidamente según el principio de Bernoulli. A pesar que se encuentra disponible en nuestro país, su uso se asoció a bradicardia extrema y hemólisis por lo que NO se recomienda y fue desaconsejado por la FDA para TEP ⁴². Por último, la fragmentación mecánica con catéter pigtail o incluso con balón ha sido reportado. Dado el riesgo de embolia distal con empeoramiento de la perfusión pulmonar, su uso se encuentra reservado como salvataje en pacientes que no pueden ser sometidos a otro tratamiento, ya que está ampliamente disponible y a bajo costo.

En resumen, el uso de TBP debe considerarse en pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto que no responden favorablemente a la anticoagulación, en especial si existe una contraindicación para trombolíticos o muy alto riesgo de sangrado. En paciente con TEP de alto riesgo puede utilizarse luego de la trombólisis fallida o en pacientes en ECMO.

Catéteres versus cirugía en el TEP

La embolectomía es un procedimiento que consiste en realizar una incisión en las dos principales arterias pulmonares para eliminar o aspirar los coágulos. Si bien ha sido durante años una de las primeras opciones terapéuticas en el TEP agudo de alto riesgo con el advenimiento de nuevas tecnologías y dispositivos no está claro cuál es el mejor método para tratar este tipo de pacientes.⁴³

La tasa de supervivencia varía según los reportes y a lo largo de los años. En una cohorte numerosa de 2709 pacientes entre 1999 y 2008 del Nationwide Inpatient Sample de Estados Unidos la mortalidad intrahospitalaria fue de 27.2% ⁴⁴

Un análisis de la base de datos de la Sociedad de Cirugía Torácica, que incluyó a 214 pacientes sometidos a embolectomía quirúrgica por EP de alto riesgo (n=38) o de riesgo intermedio (n=176), reveló una tasa de mortalidad hospitalaria del 12%.⁴⁵

A la fecha no existen trabajos randomizados controlados que comparan la embolectomía quirúrgica con el tratamiento fibrinolítico o por catéteres.

En un reporte que incluyó 174,322 pacientes hospitalizados en Nueva York se compararon las tasas de supervivencia y recurrencia entre pacientes que se sometieron a trombólisis (n=1854) o embolectomía quirúrgica (n=257) como terapia de

primera línea. No hubo diferencias entre las dos terapias con una mortalidad a 30 días del 13% para la embolectomía y del 15% para la trombólisis, aunque ésta última se asoció a mayor riesgo de accidente cerebro vascular y reintervención. Más allá de la naturaleza retrospectiva del estudio y del alto riesgo de sesgo de selección no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos.⁴⁶

Una revisión sistemática y metaanálisis más reciente indica una tasa de mortalidad hospitalaria para la embolectomía quirúrgica del 14.0% y del 5.6% para las terapias guiadas por catéteres sin embargo los pacientes que recibieron embolectomía quirúrgica eran más graves y en aquellos pacientes que no necesitaron reanimación cardiopulmonar previa la mortalidad fue de del 6.8%.⁴⁷

En un pequeño ensayo controlado se asignaron al azar 27 pacientes con TEP agudo de riesgo intermedio-alto o alto para recibir trombólisis asistida por ultrasonido o embolectomía quirúrgica (SPE). Si bien el ensayo terminó prematuramente debido a la baja velocidad de reclutamiento la disminución promedio del tamaño de la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo fue mayor en el grupo tratado con embolectomía quirúrgica (p superioridad 0.013) sin diferencias en los resultados clínicos y funcionales hasta los 12 meses.⁴⁸

Experiencia reciente parece apoyar la combinación de ECMO con embolectomía quirúrgica con tasas de mortalidad que van desde 22.4% a 30.8% sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con la terapia guiada por catéteres o los fibrinolíticos^{49 50}

A pesar de ser considerado menos invasivo que la cirugía abierta, los procedimientos guiados por catéter conllevan ciertos riesgos, como daño a las arterias pulmonares, hemorragias o perforaciones de los vasos sanguíneos. Además, los procedimientos de trombectomía o trombólisis guiados por catéter son más costosos, dado que requieren tecnología avanzada, personal especializado y una infraestructura adecuada. Se reserva para casos graves o para aquellos con embolia pulmonar masiva que no responden adecuadamente a otros tratamientos.

ALGORITMO CON INTEGRACIÓN HACIA EL FUTURO

Es un paso fundamental para determinar las indicaciones para el tratamiento guiado por catéter con un diagnóstico inequívoco de TEP con sus consecuencias hemodinámicas, incluyendo la evaluación de la disfunción del VD, preferiblemente con ecocardiografía, para evaluar el riesgo de hemorragia y evaluar la eficacia de la terapia ya aplicada. Cuando ya se han establecido las indicaciones para el tratamiento con catéter, se debería realizar sin demora una vez que su indicación haya sido confirmada por el TEP TEAM.

No existen datos disponibles basados en la evidencia, pero la mayoría de los consensos el tratamiento con catéter debe iniciar dentro de un plazo máximo de 60 minutos desde el momento que se estableció la indicación de tratamiento guiado por catéter, no por el diagnóstico de TEP, y si de requerir una derivación a otro centro, debería realizarse en un plazo máximo de 90 minutos. Destacando el tiempo debe ser incluir la indicación del tratamiento con catéter, no del diagnóstico de TEP.

La terapia aplicada al colapso hemodinámico es una indicación urgente. Sin embargo, en riesgo intermedio-alto, la indicación de reperfusión utilizando la terapia guiada por catéter es controversial y no existe consenso respecto de qué pacientes debieran ser intervenidos. Algunos centros especializados proponen que debiera considerarse su utilización en aquellos casos donde no se observe mejoría después de 24-48 horas de

anticoagulación inicial. Sin embargo, los plazos podrían acelerarse en función de la presencia de parámetros indicativos de inestabilidad incipiente en aquellos casos donde el equipo médico tratante o el TEP TEAM, lo consideren apropiado.

TEP que requiere reperfusión

Sin trombo en tránsito

Sin requerimiento de ECMO

Alto riesgo de sangrado

No

Líticos
sistémicos

Éxito

Falla

Si

Contraindicación de
líticos

No

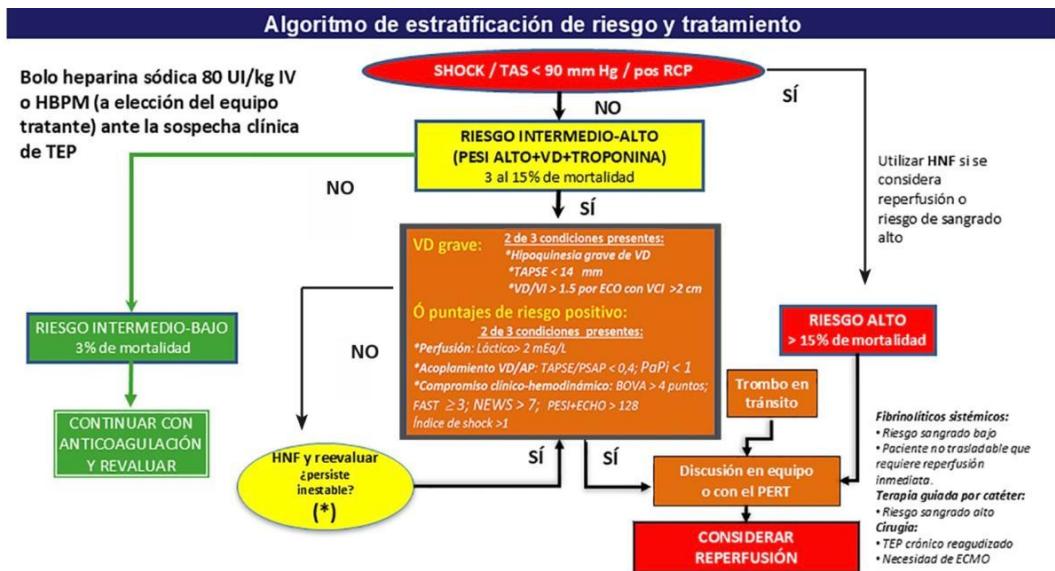
Si

TGC

FlowTriever

Algoritmo 1

Fuente: Del autor



TAPSE: excusión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; PSAP: presión sistólica en la arteria pulmonar; puntaje FAST = (frecuencia cardiaca >100 lpm: 2 puntos, troponina elevada: 1,5 puntos, síncope: 1,5 puntos), puntaje Bova= (presión arterial < 100mmHg: 2 puntos, troponina elevada: 2 puntos, dilatación de VD: 2 puntos, frecuencia cardiaca > 110 lpm: 1 punto; índice de shock = frecuencia cardiaca/presión arterial sistólica; PESI-ECHO = valor de PESI en puntos + presión sistólica en la arteria pulmonar - TAPSE; PaPi (índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar = presión sistólica pulmonar - presión diastólica pulmonar /presión de la aurícula derecha.

de Abreu M, Bluro I, Ceresetto J, Bilbao J, Bonorino J, Bottaro F y col. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Rev Argent Cardiol 2024;92 (Suplemento 6): 1-109.
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.s6>

Algoritmo 2

DISCUSIÓN.

Las guías locales e internacionales respecto del tratamiento del TEP, recomiendan el uso de fibrinolíticos o terapia de reperfusión en pacientes con TEP de riesgo alto o con inestabilidad hemodinámica. Este tipo de recomendación podría exponer a un subgrupo de la población de pacientes con riesgo intermedio-alto, a presentar un cuadro de inestabilidad clínica o shock que podría haberse evitado indicando alguna terapia de reperfusión, previo a la aparición de un cuadro clínico más complejo o irreversible. Por otra parte, algunos pacientes con TEP de alto riesgo podrían no recibir tratamiento de reperfusión con fibrinolíticos por tratarse de individuos con riesgo alto de sangrado. Las tasas de mortalidad temprana en estos pacientes varían de acuerdo a lo reportado en los distintos registros, por lo tanto, pareciera ser necesaria mayor evidencia, para identificar la población que podría beneficiarse con alguna terapia de reperfusión y en particular con la terapia guiada por catéter.

La mortalidad intrahospitalaria encontrada en el registro CONAREC XX, en pacientes con TEP de riesgo intermedio-bajo, intermedio-alto y alto fue de 8.6%, 12.3% y 37.2%. Dicha mortalidad encontrada en este registro y en los registros en general, se encuentra muy por encima de la encontrada en los ensayos randomizados tales como el PEITHO donde se reportó una mortalidad por cualquier causa a 30 días del 3.2% en pacientes con TEP de riesgo intermedio, en el grupo que recibió solo anticoagulación.⁵¹

En 2014, el estudio PEITHO demostró que la reperfusión con fibrinólisis sistémica redujo la descompensación hemodinámica temprana en pacientes con TEP de riesgo intermedio en comparación con anticoagulación sola, aunque a costa de un aumento de hemorragias mayores. Y la tasa de descompensación hemodinámica en 7 días fue del 1,6 % con trombolíticos más heparina frente al 5,0 % con heparina sola ($p = 0,002$). Asociado, con un metaanálisis efectuado sobre 8 ensayos randomizados que incluyeron pacientes con TEP de riesgo intermedio reportó una mortalidad aguda de 2.9% en el grupo de pacientes que recibió solo anticoagulación.⁵²

Resulta evidente la existencia de barreras que impiden indicar fibrinolíticos o alguna terapia de reperfusión en la Argentina. Esto se desprende del registro CONAREC XX, del que participaron centros con residencia de cardiología afiliados a CONAREC, y en donde se verificó que solo el 49% de los pacientes del grupo de alto riesgo, recibió terapia de reperfusión, a pesar que el 77% de ellos no presentaba contraindicación

para recibir fibrinolíticos. De esta información, se desprende la posibilidad de que el temor al riesgo de sangrado asociado al uso de fibrinolíticos y la falta de disponibilidad de centros con capacidad para realizar terapia guiada por catéter o trombectomía quirúrgica, sean algunas de las razones para no reperfundir pacientes en quienes debiera indicarse reperfusión (indicación Clase I). Problema que también ocurre en Estados Unidos y Europa, solo el 30 % de los pacientes de alto riesgo reciben este tratamiento, probablemente debido al riesgo de sangrado. Además, solo uno de cada tres pacientes recibe alguna de estas terapias de reperfusión.

En un metaanálisis⁵³ del 2025 con 18 estudios y 803 pacientes incluidos, tuvo como objetivo investigar los resultados de seguridad y eficacia de la terapia guiada por catéter sin trombólisis adyuvante en pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio y alto en el contexto agudo. Los pacientes mejoraron la saturación de oxígeno, la presión arterial sistólica, la presión arterial media (PAPm), la relación VD/VI y el índice de Miller. También hubo resultados de seguridad favorables con bajas incidencias de sangrado y mortalidad estimadas en un 2 %, y tasas de complicaciones de menos del 2 %. El análisis de subgrupos de los grupos de riesgo de TEP reveló resultados hemodinámicos similares, sin embargo, el grupo de TEP de alto riesgo informó incidencias más altas de sangrado mayor y mortalidad hospitalaria que el grupo de riesgo intermedio.

Estos hallazgos concuerdan con los informes del registro del consorcio PERT, donde los pacientes con TEP de alto riesgo tuvieron mayores tasas de mortalidad hospitalaria (20,6 % frente a 3,7%) y sangrado mayor (10,5 % frente a 3,5 %) en comparación con los pacientes con TEP de riesgo intermedio⁵⁴.

En conjunto, los hallazgos de este metaanálisis se corresponden estrechamente con los documentados en la investigación actual. Un metaanálisis de Milioglou et al. realizado en pacientes con contraindicaciones para la trombólisis informó una incidencia similar de hemorragia mayor del 3 % (IC del 95 % 1 %–8 %) y una incidencia de mortalidad hospitalaria del 4 % (IC del 95 % 1–11%), junto con una tendencia comparable en los resultados hemodinámicos posteriores al procedimiento⁵⁵.

Además, los resultados del registro multicéntrico FLASH informaron una incidencia de hemorragia mayor del 1,4 % y una incidencia de eventos adversos mayores del 1,8 %. Estos resultados subrayan que la trombectomía dirigida por catéter se asoció con una

mejora significativa en los parámetros hemodinámicos y puede presumir de un perfil de seguridad favorable.

Dado que los pacientes con TEP de alto riesgo suelen ser más inestables hemodinámicamente que sus contrapartes de riesgo intermedio y es más probable que se hayan sometido a intentos fallidos de trombólisis, estos resultados no son inesperados. En términos generales, la incidencia de mortalidad del grupo de TEP de alto riesgo informada (11,9 %) es relativamente menor que la informada en la literatura actual.

Para ponerlo en contexto, las incidencias de mortalidad de los pacientes con TEP de alto riesgo varían ampliamente, oscilando entre el 15 y el 52 %, según la intervención utilizada. Una revisión de Carroll et al. informó que la mortalidad en pacientes con TEP de alto riesgo que se sometieron a trombólisis sistémica fue del 40 al 50 %, mientras que la trombectomía quirúrgica informó una mortalidad del 30 al 40 %. De manera similar, un metanálisis de Silver et al. centrándose en pacientes con TEP de alto riesgo, de manera similar, se informó una mortalidad a los 30 días del 30,2 % y una mortalidad hospitalaria del 28,3 %.

Las incidencias de mortalidad relativamente más bajas pueden deberse a diferencias en las intervenciones estudiadas. Estos hallazgos son consistentes con los de Ismayl et al., quienes informaron una incidencia de mortalidad hospitalaria similar del 12 % para pacientes con TEP masiva y submasiva. Además, la menor incidencia de mortalidad en el análisis podría explicarse por la inclusión de estudios más recientes, avances en la tecnología de la terapia guiada por catéter y una mayor experiencia del operador.

Es de destacar que la mayoría de las investigaciones anteriores sobre la terapia guiada por catéter han involucrado a pacientes que recibieron trombólisis local complementaria, pero los resultados siguen siendo consistentes al tiempo que eliminan posibles factores de confusión que podrían influir en los resultados.

Con la anticoagulación sistémica como terapia de primera línea para el TEP y la trombólisis sistémica como terapia de reperfusión de primera línea para EP de alto riesgo, muchos estudios han evaluado sus perfiles de eficacia y seguridad en forma exhaustiva. Dadas las complicaciones hemorrágicas reportadas de la anticoagulación sistémica, se ha propuesto que las terapias dirigidas por catéter ofrecen beneficios comparables y reducen el riesgo de sangrado. Por ejemplo, Patel et al. informaron una mayor incidencia de hemorragia intracranal en el grupo de trombólisis sistémica en comparación con el grupo de trombosis guiada por catéter (21,0 % frente a 10,5 %).

Además, el metaanálisis de Geller et al. que compara trombólisis guiada por catéter con trombólisis sistémica reveló una menor mortalidad hospitalaria (6,5 % frente a 10,0 %; $p = 0,02$) y paro cardíaco (6,8 % frente a 11,0 %), pero un mayor sangrado por todas las causas en el grupo de trombólisis guiada por catéter (15,9 % frente a 8,7 %). Las posibles explicaciones son los tiempos de infusión más prolongados, el hecho de que la trombólisis guiada por catéter sea más invasiva y la tendencia a utilizar dosis más bajas de trombólisis guiada por catéter en lugar de trombólisis sistémica en pacientes que tienen contraindicaciones relativas a la trombólisis. No obstante, en el caso de la trombectomía guiada por catéter, se informa incidencias relativamente menores de mortalidad hospitalaria (1,8 %, IC del 95 %: 0,009, 0,027), paro cardíaco (1,2 %, IC del 95 %: 0,001, 0,023) y hemorragia mayor (2,1 %, IC del 95 %: 0,011, 0,031).

Las razones de estas diferencias observadas incluyen la ausencia de trombolíticos, poblaciones de muestra más grandes en estudios previos, lo que posiblemente conduzca a un mayor número de resultados adversos informados, y heterogeneidad en las definiciones de resultados.

En general, los resultados sugieren que la trombectomía guiada por catéter demuestra al menos una eficacia comparable y resultados de seguridad favorables a otras terapias de reperfusión dirigidas por catéter en la embolia pulmonar aguda según la literatura actual. Esto resalta el potencial de la trombectomía guiada por catéter como una opción disponible para la terapia de reperfusión en la TEP aguda cuando se consideran intervenciones más allá de la anticoagulación.

Aun así, más datos de ensayos controlados aleatorios de alta calidad sobre la trombectomía guiada por catéter son esenciales para la TEP de riesgo intermedio. Estos estudios incluyen PEERLESS I, PEERLESS II y STORM-PE. Otros estudios en curso sobre TEP de riesgo intermedio incluyen PE-TRACT, que incluirá tanto trombolisis guiada por catéter como trombectomía guiada por catéter más anticoagulación frente a anticoagulación sola.

Estos ensayos proporcionarán más información sobre la eficacia comparativa de la trombectomía guiada por catéter en comparación con la embolectomía quirúrgica y la trombólisis guiada por catéter, respectivamente.

La mayoría (55,6 %) de los estudios de trombectomía guiada por catéter incluidos utilizaron el dispositivo FlowTriever y esos ensayos no utilizaron trombólisis complementaria.

Una mayor investigación sobre los perfiles de rendimiento y seguridad de los dispositivos de trombectomía guiada por catéter actuales a medida que se modifican y mejoran, y el estudio de dispositivos más nuevos será beneficioso para evaluar la seguridad y la eficacia e informar sobre las mejores prácticas.

En el estudio PEERLESS, donde se compararon 2 estrategias de reperfusión con catéter (FlowTriever versus otras terapias), el 94.7% de los pacientes eran de riesgo intermedio-alto. En dicho estudio la tasa de mortalidad global a 30 días resultó baja y similar entre ambos grupos (0.4% vs. 0.8%; $P=0.62$). Las tasas de deterioro clínico y/o intensificación hasta rescate fueron del 1,8 % con trombectomía y 5,4% con trombólisis guiada con catéter ($P = 0,04$), con una tasa equivalente de hemorragia mayor (6,9% frente a 6,9%; $P = 1,00$). Lo que puede reducir el deterioro y la necesidad de reintervención mediante una resolución temprana más eficaz del trombo sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor. Este estudio sugiere que, en esta población de pacientes con riesgo intermedio-alto, la terapia de reperfusión guiada por catéter se asociaría con tasas de mortalidad bajas. Sin embargo, dado que estas estrategias de reperfusión no se compararon con un tratamiento conservador que utilizara solo anticoagulación, no pueden descartarse sesgos y limitan las conclusiones de los hallazgos de este estudio.

Para aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de hemorragia, el tratamiento guiado por catéter puede ser la opción preferida, ya que las técnicas de trombectomía o trombólisis son más selectivas y conllevan un menor riesgo sistémico de sangrado en comparación con la anticoagulación, que afecta a todo el organismo. Aunque la anticoagulación es la alternativa más accesible y económica, lo que la convierte en el tratamiento estándar en la mayoría de los casos, el tratamiento guiado por catéter está limitado a centros que cuenten con la infraestructura adecuada y es más costoso, lo que restringe su disponibilidad. La anticoagulación tiene un efecto gradual y a largo plazo, lo que puede resultar insuficiente en situaciones agudas. Por el contrario, los tratamientos guiados por catéter ofrecen una efectividad inmediata, lo cual es fundamental en emergencias, ya que la mejora hemodinámica puede observarse en minutos u horas. Estudios clínicos, como el FLARE y el FLASH, han demostrado que el FlowTriever es efectivo para mejorar los parámetros hemodinámicos y reducir la carga de coágulos con un perfil de seguridad favorable.

El FlowTriever se destaca por su capacidad para eliminar coágulos de manera mecánica y rápida, sin la necesidad de trombolíticos, lo que lo convertiría en una

opción más segura y efectiva para muchos pacientes con tromboembolia pulmonar aguda en comparación con otras terapias guiadas por catéter.

La prometedora evidencia sobre la eficacia y seguridad de los TGC con sistemas de extracción mecánica pura con tromboaspiración podría cambiar los algoritmos de tratamiento en pacientes con TEP. Diversos ensayos clínicos randomizados en curso, tales como el PEERLESS II trial, HI-PEITHO trial (Higher-Risk Pulmonary Embolism Thrombolysis), and PE-TRACT trial (Pulmonary Embolism–Thrombus Removal With Catheter-Directed Therapy), serán de utilidad para aclarar la población de pacientes con TEP de riesgo intermedio que podría beneficiarse con la terapia de reperfusión guiada por catéter.^{56 57 58}

CONCLUSIÓN

La trombectomía por aspiración está creciendo como método de tratamiento no solo en el TEP de alto riesgo, sino también de TEP de riesgo intermedio-alto en pacientes con inestabilidad hemodinámica incipiente o aquellos con parámetros clínicos predictores de mala evolución, en particular en pacientes con alto riesgo de sangrado.

Por lo tanto, se debe considerar la trombectomía guiada por catéter como un tratamiento de reperfusión primaria en pacientes con TEP de riesgo intermedio y alto. Las pautas actuales sugieren la trombectomía guiada por catéter como terapia de reperfusión de segunda línea en aquellos pacientes con contraindicaciones para la trombólisis o en los que la trombólisis ha fallado en pacientes hemodinámicamente inestables. Esta decisión puede estar influenciada en gran medida por los estudios y ensayos disponibles realizados sobre la terapia de reperfusión. La trombólisis sistémica y la trombólisis guiada por catéter han sido investigadas y reportadas más ampliamente en la última década. En contraste, hay menos datos disponibles para la trombectomía guiada por catéter, pero el prometedor perfil de seguridad y eficacia identificado en algunos metaanálisis que respaldan un papel más destacado para la trombectomía guiada por catéter en los protocolos de tratamiento.

TABLAS

Tabla 1. Estudios clínicos randomizados de trombolíticos locales en TEP de riesgo intermedio-alto

Estudio	Año	N	Tratamiento experimental	Grupo control	Ep1	Eficacia	Seguridad
ULTIMA	2014	59	USAT	Anticoagulación	Diferencia relación VD:VI 0-24 hs	USAT superior	ICH: 0% Sangrado Mayor: 0% Sangrado menor: 10%
Kroupa et al.	2022	23	CDT	Anticoagulación	Mejoría VD (2 de 3): a) reducción VD:VI a 48 h >=25%: b) b) reducción PAPs 30% a 24 h, c) c) reducción trombo .=30% a 48 h	USAT superior	ICH: 0% Sangrado Mayor: 0% Sangrado menor: NR
CANARY	2022	98	CDT	Anticoagulación	Muerte, sangrado intracerebral, sangrado mayor, shock (win ratio)	Sin diferencias EP1	ICH: 0% Sangrado Mayor: 2% Sangrado menor: NR

USAT: Trombolíticos locales facilitados por ultrasonido; CDT: trombolíticos locales NO facilitados por ultrasonido; ICH: Hemorragia intracerebral; EP1: Punto final primario

Tabla 2. Estudios clínicos randomizados en curso en TEP de riesgo intermedio-alto

Estudio	NCT	N	Tratamiento experimental	Grupo control	Año completo do	Ep1
---------	-----	---	--------------------------	---------------	-----------------	-----

PEITHO III	NCT04430569	650	rTPA	Heparina	2027	Muerte, shock o TEP recurrente
Hi-PEITHO	NCT04790370	544	Liticos locales facilitados por ultrasonido	Anticoagulacion	2026	Muerte, shock o TEP recurrente
PEERLESS	NCT05111613	550	Trombectomia mecánica	Líticos locales	2024	Muerte, sangrado intracerebral, sangrado mayor, shock (win ratio)
PEERLESS II	NCT06055920	1200	Trombectomia mecánica	Anticoagulación	2026	Shock, rehospitacion, repercusión, disnea (Win ratio)
PE-TRACT	NCT05591118	500	Trombectomia mecánica o Líticos locales	Anticoagulación	2028	Consumo de oxigeno a 3 meses
BETULA	NCT03854266	60	Líticos locales (menor dosis y tiempo mas corto)	Anticoagulación	2024	Relación VD:VI
STRATIFY II	NCT06453876	210	Trombectomia mecánica o Líticos locales	Anticoagulación o líticos sistémicos	2024	Carga trombótica
STORM-PE	NCT05684796	100	Trombectomía Mecánica	Anticoagulación	2026	Relación VD:VI

rtPA: Activador tisular del plasminógeno recombinante; EP1: Punto final primario; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

REFERENCIAS

- ¹ Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841. PMID: 27126645.
- ² Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L et al (2020) Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med* 8(3):277–287.
- ³ Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x. PMID: 17319909.
- ⁴ Dado CD, Levinson AT, Bourjeily G. Pregnancy and Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 2018;39:525-537. doi: 10.1016/j.ccm.2018.04.007. PMID: 30122177; PMCID: PMC8018832.
- ⁵ Millington SJ, Aissaoui N, Bowcock E, Brodie D, Burns KEA, Douflé G, Haddad F, Lahm T, Piazza G, Sanchez O, Savale L, Vieillard-Baron A. High and intermediate risk pulmonary embolism in the ICU. *Intensive Care Med* 2024;50:195-208. doi: 10.1007/s00134-023-07275-6. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38112771.
- ⁶ Cigalini I, Igolnikof D, Scatularo C, Jauregui J, Bernal M, Aboy J, García Zamora S, Bonorino J, y col. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev. Argent. Cardiol* 2019;87:137-145.
- ⁷ Roik, M., Pruszczak, P., Klok, F. A., Barco, S., Jermakow, M., & Dudek, D. (2021). Current use of catheter directed treatment of acute PE in Europe: results of survey of EAPCI and ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. *European Heart Journal*, 42(Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1927>
- ⁸ Sista, A. K., Horowitz, J. M., Tapson, V. F., Rosenberg, M., Elder, M. D., Schiro, B. J., Dohad, S., Amoroso, N. E., Dexter, D. J., Loh, C. T., Leung, D. A., Bieneman, B. K.,

Perkowski, P. E., Chuang, M. L., & Benenati, J. F. (2021). Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 14(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.053>

⁹ de Gregorio, M. A., Guirola, J. A., Kuo, W. T., Serrano, C., Urbano, J., Figueredo, A. L., Sierre, S., Quezada, C. A., Barbero, E., & Jiménez, D. (2019). Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry. *International Journal of Cardiology*, 287, 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.061>

¹⁰ Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Interv Radiol*. 1998; 21: 199-204. doi: 10.1007/s002709900244. PMID: 9626434.

¹¹ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, 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: 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.

¹² Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021; 160(6): e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055. Epub 2021 Aug 2. Erratum in: *Chest*. 2022; 162(1): 269. doi: 10.1016/j.chest.2022.05.028. PMID: 34352278.

¹³ Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. 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: 1788-830. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422387.

¹⁴ Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart

Association. *Circulation*. 2019; 140. doi: 10.1161/CIR.0000000000000707. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31585051.

¹⁵ Pruszczak P, Klok FA, Kucher N, Roik M, Meneveau N, Sharp ASP, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2022; 18. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00246. PMID: 36112184; PMCID: PMC10241264.

¹⁶ Raghupathy S, Barigidad AP, Doorgen R, Adak S, Malik RR, Parulekar G, Patel JJ, Lanka SP, Varghese GM, Rashid M, Patel U, Patel A, Hsieh YC. Prevalence, Trends, and Outcomes of Pulmonary Embolism Treated with Mechanical and Surgical Thrombectomy from a Nationwide Inpatient Sample. *Clin Pract*. 2022; 12(2): 204-214. doi: 10.3390/clinpract12020024. PMID: 35314594; PMCID: PMC8938787.

¹⁷ Freund, Y., Cohen-Aubart, F., & Bloom, B. (2022). Acute Pulmonary Embolism: A Review. In *JAMA* (Vol. 328, Issue 13, pp. 1336–1345). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16815>

¹⁸ 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24226805.

¹⁹ Kroupa J, Buk M, Weichert J, Malikova H, Bartova L, Linkova H, et al. A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. *EuroIntervention*. 2022; 18 doi: 10.4244/EIJ-D-21-01080. PMID: 35620984.

²⁰ Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, Hosseini K, Mohebbi B, Hosseinsabet A, et al. Catheter-Directed Thrombolysis vs Anticoagulation in Patients With Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: The CANARY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022; 7: 1189-1197. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3591. PMID: 36260302; PMCID: PMC9582964.

²¹ Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097. PMID: 24716681.

²² Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, Chaer M, Rivera-Lebron BN, Chaer RA. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Jul;6(4):530-540. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.03.010. PMID: 29909859.

²³ . Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479-86.

²⁴ Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ; SEATTLE II EurolIntervention 2022;18: e623- e638 e638 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

²⁵ Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. 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: 1401-1410. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008. PMID: 30025734.

²⁶ Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, Khandhar S, Amin R, Weinberg M, Engelhardt T, Hunter M, Holmes D, Hoots G, Hamdalla H, Maholic RL, Lilly SM, Ouriel K, Rosenfield K; FLARE Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12:859-69

²⁷ Segun-Omosehin, O., Nasser, M. L., Nasr, J., Shi, A., Bourdakos, N. E., Seneviratne, S., Than, C. A., & Tapson, V. F. (2025). Safety and efficacy of catheter-directed thrombectomy without thrombolysis in acute pulmonary embolism: A

systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 420. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132707>

²⁸ Milioglou, I., Farmakis, I., Wazirali, M., Ajluni, S., Khawaja, T., Chatuverdi, A., Giannakoulas, G., Shishehbor, M., & Li, J. (2023). Percutaneous thrombectomy in patients with intermediate- and high-risk pulmonary embolism and contraindications to thrombolytics: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 55(2), 228–242. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02750-1>

²⁹ Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. 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: 1401-1410. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008. PMID: 30025734.

³⁰ Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN, Ross CB, Sechrist J, Toma C, Chaer R; SUNSET sPE Collaborators. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jun 28;14(12):1364-1373. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Oct 11;14(19):2194. doi: 10.1016/j.jcin.2021.07.010. PMID: 34167677; PMCID: PMC9057455.

³¹ Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN, et al. Randomized trial comparing standard versus ultrasound-assisted thrombolysis for submassive pulmonary embolism: the SUNSET sPE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14: 1364-1373. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049. PMID: 34167677; PMCID: PMC9057455.

³² Engelberger RP, Spirk D, Willenberg T, Alatri A, Do DD, Baumgartner I, et al. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(1). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002027. PMID: 25593121.

³³ Lin JL, Chen IY, Yang PK. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Standard and Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovasc Ther*. 2023 Jun 8:15266028231181031. doi: 10.1177/15266028231181031. Epub ahead of print. PMID: 37291849.

³⁴ Bruno ES, Mujer MTP, Desai PV, Brailovsky Y, Darki A. A meta-analysis of standard versus ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in the management of acute pulmonary embolism. *J Saudi Heart Assoc.* Published online January 3, 2023. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100514.

³⁵ Jaber WA, Gonsalves CF, Stortecky S, Horr S, Pappas O, Gandhi RT, et al.; PEERLESS Committees and Investigators*. Large-Bore Mechanical Thrombectomy Versus Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the PEERLESS Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2025 Feb 4;151(5):260-273. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072364. Epub 2024 Oct 29. PMID: 39470698; PMCID: PMC11789609.

³⁶ Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20(11): 1431-40. doi: 10.1016/j.jvir.2009.08.002. PMID: 19875060.

³⁷ Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. 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. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020. PMID: 26315743.

³⁸ Morrow DA, Bergmark BA. Outcomes in high-risk pulmonary embolism patients undergoing FlowTriever mechanical thrombectomy: the FLAME study in perspective. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2023; 12(4): 222-223. doi: 10.1093/ehjacc/zuad022. PMID: 36882069.

³⁹ Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 129: 1043-50. doi: 10.1378/chest.129.4.1043. PMID: 16608956

⁴⁰ Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, Bunte MC, Pollak JS et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. *EuroIntervention.* 2023; 18(14): 1201-1212. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00732. PMID: 36349702; PMCID: PMC9936254.

⁴¹ Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Benenati JF; et al. EXTRACT-PE Investigators. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021; 14(3): 319-329. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.053. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454291.

⁴² Li K, Cui M, Zhang K, Liang K, Liu H, Zhai S. Treatment of acute pulmonary embolism using rheolytic thrombectomy. *EuroIntervention.* 2021; 17(2):e158-e166. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00259. PMID: 32863245; PMCID: PMC9725013.

⁴³ Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Lattouf OM; SPEAR Working Group. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(5): 1498-1502. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.004. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27373187.

⁴⁴ Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(2): 373-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.066. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22341655.

⁴⁵ Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1656-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.004.

⁴⁶ Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J, et al. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155: 1084-90.e12. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.074. Epub 2017 Aug 31.

⁴⁷ Loyalka P, Ansari MZ, Cheema FH, Miller CC 3rd, Rajagopal S, Rajagopal K. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-based therapies for acute pulmonary embolism: A contemporary systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156(6): 2155-2167. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.085. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30005883.

⁴⁸ Stortecky S, Barco S, Windecker S, Heg D, Kadner A, Englberger L, Kucher N. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis versus surgical pulmonary

embolectomy for intermediate-high or high-risk pulmonary embolism: a randomized phase II non-inferiority trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2024; 66(1): ezae252. doi: 10.1093/ejcts/ezae252. PMID: 38991831.

⁴⁹ Chopard R, Nielsen P, Ius F, Cebotari S, Ecarnot F, Pilichowski H, Schmidt M, Kjaergaard B, Sousa-Casasnovas I, Ghoreishi M, Narayan RL, Lee SN, Piazza G, Meneveau N. Optimal reperfusion strategy in acute high-risk pulmonary embolism requiring extracorporeal membrane oxygenation support: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2022; 60(5): 2102977. doi: 10.1183/13993003.02977-2021. PMID: 35487534.

⁵⁰ Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion.* 2015; 30(8): 611-6. doi: 10.1177/0267659115583377. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25910837.

⁵¹ Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402–1411. doi: 10.1056/NEJMoa1302097

⁵² Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:2414–2421. doi: 10.1001/jama.2014.5990

⁵³ Segun-Omosehin, O., Nasser, M. L., Nasr, J., Shi, A., Bourdakos, N. E., Seneviratne, S., Than, C. A., & Tapson, V. F. (2025). Safety and efficacy of catheter-directed thrombectomy without thrombolysis in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 420. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132707>

⁵⁴ Kobayashi, T., Pugliese, S., Sethi, S. S., Parikh, S. A., Goldberg, J., Alkhafan, F., Vitarello, C., Rosenfield, K., Lookstein, R., Keeling, B., Klein, A., Gibson, C. M., Glassmoyer, L., Khandhar, S., Secemsky, E., & Giri, J. (2024). Contemporary Management and Outcomes of Patients With High-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(1), 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.026>

⁵⁵ Milioglou, I., Farmakis, I., Wazirali, M., Ajluni, S., Khawaja, T., Chatuverdi, A., Giannakoulas, G., Shishehbor, M., & Li, J. (2023). Percutaneous thrombectomy in patients with intermediate- and high-risk pulmonary embolism and contraindications to thrombolytics: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 55(2), 228–242. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02750-1>

⁵⁶ Giri J, Mahfoud F, Gebauer B, Andersen A, Friedman O, Gandhi RT, Jaber WA, Pereira K, West FM. PEERLESS II: a randomized controlled trial of large-bore thrombectomy versus anticoagulation in intermediate-risk pulmonary embolism. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2024;3:101982. doi: 10.1016/j.jscai.2024.101982

⁵⁷ Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ni Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, Patel B, Barco S, Goldhaber SZ, Kucher N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-highrisk pulmonary embolism: rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43–53. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.011

⁵⁸ Sista AK, Vedantham S, Kahn SR, Desai KR, Goldhaber SZ. Research consensus panel follow-up: 8-year update on submassive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2023;34:1658–1663. doi: 10.1016/j.jvir.2023.06.032