

Resultados del tratamiento con fibrinolíticos en el tromboembolismo pulmonar grave

ROBERTO P. BOUGHEN, JORGE A. LOWENSTEIN, ALEJANDRO MICHEL,
CARLOS D. PELLEGRINI, WALTER H. TADDEY, JOSE A. MARTINEZ MARTINEZ

Unidad Coronaria, Hospital de Clínicas José de San Martín, y Unidad Coronaria, Sanatorio Agote, Buenos Aires

Recibido para su publicación: 9/88. Aceptado: 8/89

Dirección para separatas: Dr. Roberto P. Boughen, Servicio de Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351, Buenos Aires

Se presentaron 8 pacientes con tromboembolismo pulmonar grave (TEPg) (clase funcional III-IV-V) tratados con uroquinasa sistémica con dos esquemas: a) 4.400 UI/kg/en bolo y 4.400 UI/kg/hora durante 24 horas; b) 15.000 UI/kg como única dosis a pasar en treinta minutos. Se evaluaron factores de riesgo, clase funcional y presencia o no de enfermedad cardiopulmonar. Todos fueron estudiados angiográficamente y en cuatro se efectuó flebografía. El índice cardíaco fue menor de 2,0 l/min, excepto en un paciente con índice cardíaco alto. En las 24 horas posteriores a la infusión de fibrinolíticos todos los pacientes, excepto uno, redujeron o normalizaron la hipertensión pulmonar y el índice cardíaco. Las alteraciones electrocardiográficas tuvieron ciertas características, algunas de ellas reversibles. No hubo mortalidad adjudicable al tratamiento. No hubo resolución del trombo venoso en los pacientes a los cuales se les hizo flebografía. A todos los pacientes se les indicó interrupción de vena cava inferior. En los pacientes que cursan TEPg debe plantearse la interrupción de la vena cava por múltiples causas, entre las que se destacan la persistencia de los factores predisponentes y la alta posibilidad de recurrencia. Los fibrinolíticos mejorarían la condición clínica y hemodinámica, dando "tiempo" para la interrupción de vena cava, en la mayoría de los pacientes que presentan TEPg.

La terapéutica fibrinolítica en el tromboembolismo de pulmón (TEP) continúa siendo objeto de controversia. Se han informado tratamientos con diferentes fibrinolíticos: uroquinasa, estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno.¹⁻⁹

Aunque la terapéutica trombolítica acelera la lisis del trombo y puede mejorar la circulación pulmonar, la disminución en la mortalidad por TEP no ha podido ser demostrada.¹⁻³ El uso de fibrinolíticos en TEP no es aceptado de manera universal, por diferentes causas: el mayor sangrado potencial, la no disminución en la mortalidad, el alto costo, y lo que se supone como "inercia de cambios" en la práctica clínica.^{4,5} En relación con lo expuesto, se evaluaron la respuesta al tratamiento trombolítico con uroquinasa en pacientes con tromboembolismo pulmonar grave (TEPg) y la conducta posterior a seguir.

MATERIAL Y METODO

Se trataron 8 pacientes consecutivos con TEPg

clase funcional III-IV-V de la clasificación de Greenfield (Tabla 1). En todos se realizó monitoreo hemodinámico. Se valoró la enfermedad de base, presencia o no de enfermedad cardiopulmonar previa, la clase funcional de ingreso y los factores de riesgo asociados que presentaron (Tabla 2).

De los esquemas terapéuticos con uroquinasa sugeridos en los diferentes trabajos publicados se utilizaron dos esquemas diferentes por vía sistémica: a) 4.400 UI/kg/en bolo seguidos de infusión de 4.400 UI/kg/hora durante 24 horas en 3 pacientes; y b) 15.000 UI/kg como única dosis a pasar en 30 minutos a 5 pacientes.¹⁻⁶

Después de 4 horas desde el final de la infusión, se inició terapéutica con heparina endovenosa, excepto en un paciente que recibía heparina previa a los trombolíticos. Dentro de las 24 horas se asoció anticoagulación oral con dicumarínicos.

Los 8 enfermos fueron estudiados angiográficamente y a 5 de ellos se les hizo flebografía convencional y/o radioisotópica (Tabla 3).

Tabla 1
Clasificación del tromboembolismo pulmonar*

Clase	Síntomas	Gases (mmHg)	Oclusión AP	Hemodinamia
I	Ninguno	Normal	20	Normal
II	Ansiedad. Hiperventilación	PO ₂ 80 PCO ₂ 35	20-30	Taquicardia
III	Disnea - Colapso	PO ₂ 65 PCO ₂ 30	30-50	$\overline{\text{PAP}} \geq 20$ mmHg TA ≤ 100 mmHg
IV	Shock - Disnea	PO ₂ 50 PCO ₂ 30	50	$\overline{\text{PAP}} > 25$ mmHg TA < 100 IC bajo
V	Disnea - Síncope	PO ₂ 50 PCO ₂ 30	50	$\overline{\text{PAP}} \geq 40$ mmHg IC bajo

* Modificado de Greenfield LJ: Embolismo pulmonar: diagnóstico y problemas actuales. Surgery 13: 1-52, 1976. AP: Arteria pulmonar. TA: Tensión arterial. PAP: Presión media de arteria pulmonar. IC: Índice cardíaco. \geq : Mayor o igual. \leq : Menor o igual.

En los pacientes que cursaron con shock cardiogénico, cuando fue necesario se agregaron inotrópicos, vasodilatadores y diuréticos al tratamiento fibrinolítico.

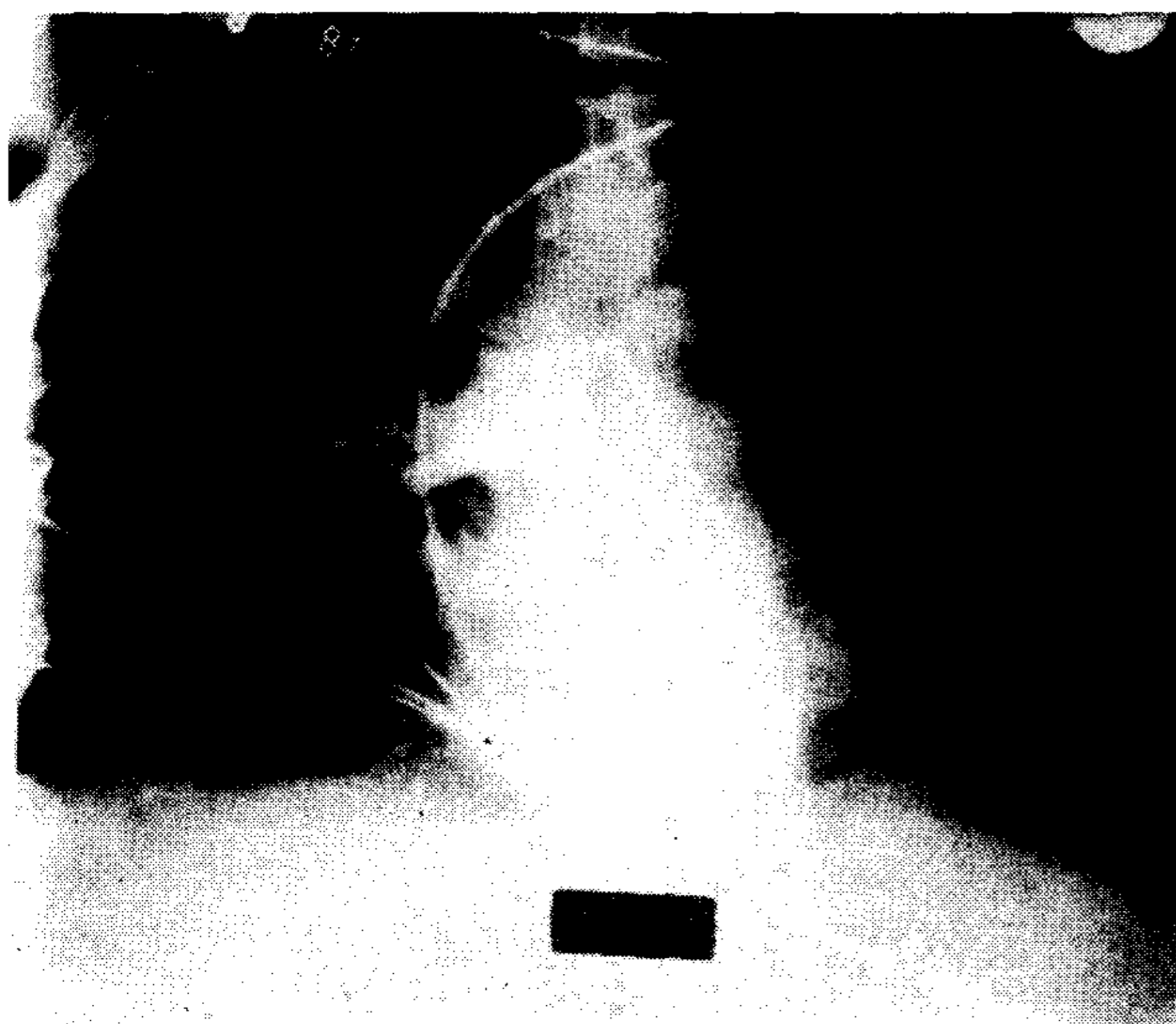
RESULTADOS

Los 8 pacientes presentaron al ingreso hipoxemia (52,6 mmHg), hipertensión pulmonar, signos, síntomas y parámetros hemodinámicos

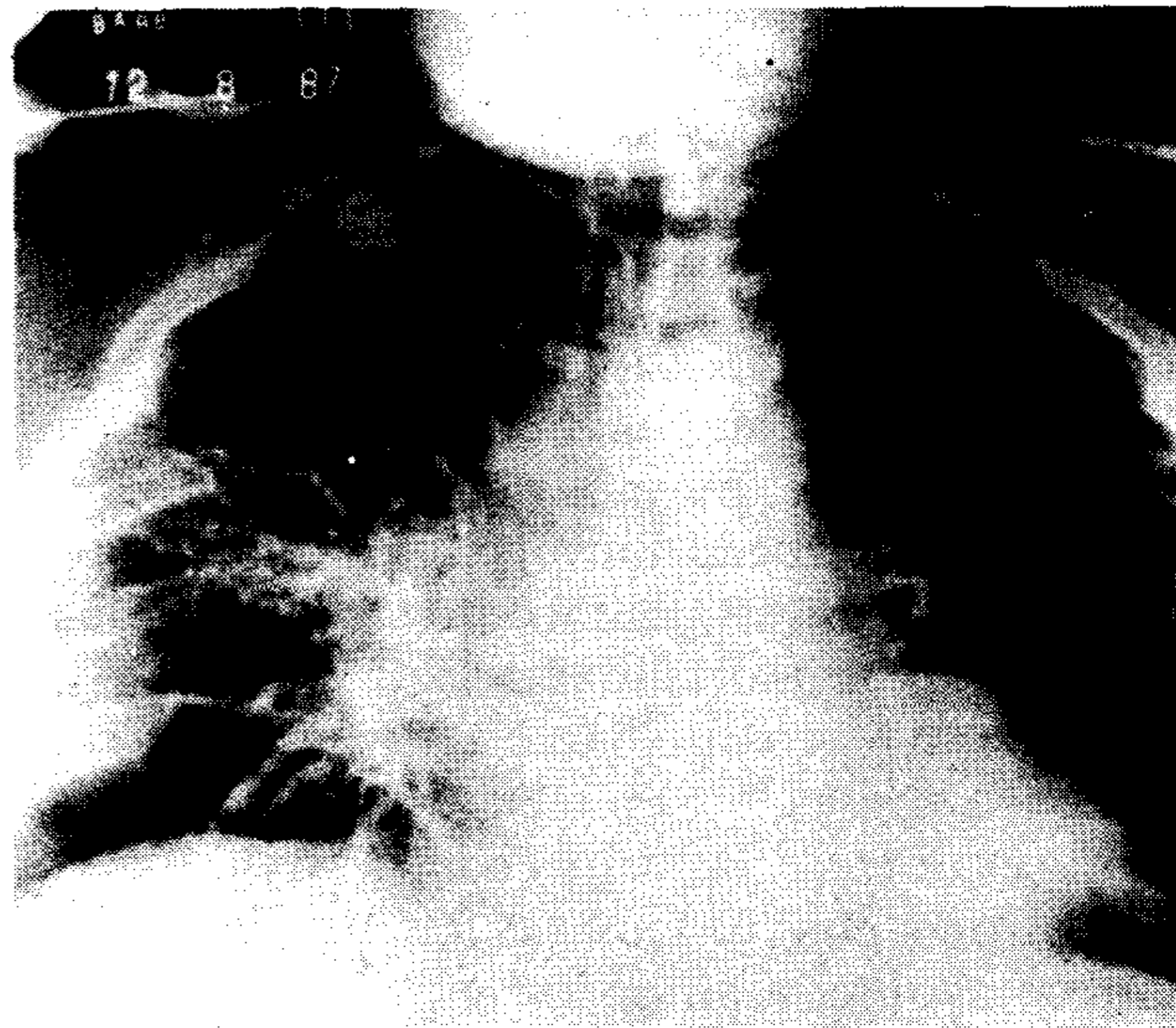
de bajo volumen minuto (índice cardíaco 2,01 l/min).

La presión media de la arteria pulmonar en los pacientes con corazón/pulmón sano al ingreso fue de 33,3 mmHg en promedio.

En los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa (3 casos), la presión media de la arteria pulmonar fue de 51 mmHg. Una paciente portadora de una enfermedad mitroaórtica tuvo



(a)



(b)

Fig. 1. Angiografía prefibrinolítica (a) y postfibrinolítica (b) del paciente 8.

Tabla 2
Tromboembolismo pulmonar grave: clasificación en 8 pacientes

Paciente No	Edad (años)	Sexo	Enfermedad de base	Clase funcional	Factor de riesgo
1	20	F	Enfermedad mitroaórtica	V	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulación previa - Tromboflebitis profunda - Megaurícula izquierda - Episodios previos compatibles - Enfermedad de base
2	27	M	Miocardiopatía dilatada	III-IV	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de base - Trombosis venosa profunda - Episodios previos
3	38	M	Trombosis venosa profunda	IV	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad, sedentarismo, ansiedad y desasosiego meses atrás; antecedentes de tromboflebitis profunda dos años atrás
4	71	M	Neoplasia abdominal	IV	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosis venosa profunda - Reposo prolongado
5	56	M	Accidente cerebrovascular	III	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosis venosa profunda - Inmovilidad
6	26	M	Síndrome nefrótico	IV	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de base - Anticuerpos lúpicos - Déficit de antitrombina
7	38	M	Neoplasia pulmonar	IV	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de base - Inmovilización - Trombosis venosa profunda
8	72	F	Miocardiopatía dilatada	III-IV	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrilación auricular - Obesidad

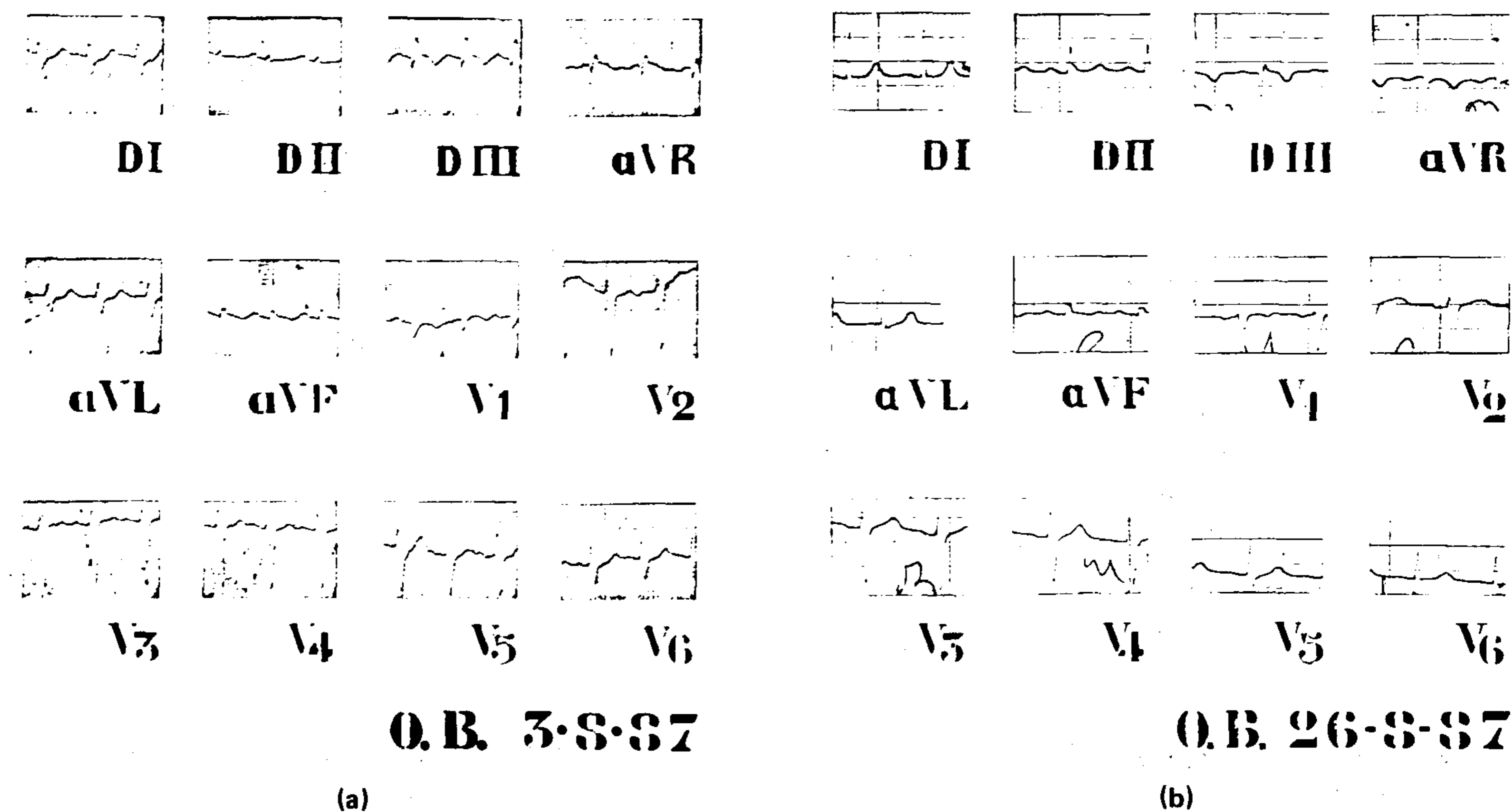


Fig. 2. Electrocardiograma de ingreso (a) y egreso (b) del paciente 3, donde se observa el patrón S_I-Q_{III}-T_{III} que desaparece luego del tratamiento fibrinolítico.

Tabla 3
Tromboembolismo pulmonar grave: esquema terapéutico

Paciente	Uroquinasa	Terapéutica convencional	Flebografía	Angiografía
1	15.000 UI/kg/30 minutos	Sí	Post	Sí*
2	15.000 UI/kg/30 minutos	Sí	Pre y post	Sí* #
3	4.400 UI/kg en bolo 4.400 UI/kg/hora en 24 horas	Sí	No	Sí#
4	4.400 UI/kg en bolo 4.400 UI/kg/hora en 24 horas	Sí	Pre y post	Sí*
5	4.400 UI/kg en bolo 4.400 UI/kg/hora en 24 horas	Sí	Pre y post	Sí*
6	15.000 UI/kg en 30 minutos	Sí	No	Sí#
7	15.000 UI/kg en 30 minutos	Sí	Pre y post	Sí* #
8	15.000 UI/kg en 30 minutos	Sí	No	Sí*

* Se realizó angiografía por catéter de Swan-Ganz. # Se realizó angiografía convencional.

Tabla 4
Parámetros hemodinámicos en 8 pacientes con TEPg y fibrinólisis

Paciente Nº	IC (l/min)		PAP (mmHg)		PO ₂ (mmHg)	
	Preinf.	Postinf.	Preinf.	Postinf.	Preinf.	Postinf.
1	1,5	2,5	70	50	50	70
2	2,2	2,9	40	30	45	65
3	1,9	3,5	38	22	60	85
4	1,8	3,5	39	20	55	80
5	3,2	3,5	35	15	68	85
6	2	2,5	30	27	65	65
7	1,5	3,8	24	12	45	80
8	2	2,9	43	20	53	75
Promedio:	2,01	3,13	*51 33,3	*33 19,2	52,6	78,1

IC: Índice cardíaco. PAP: Presión pulmonar media. PO₂: Presión parcial de oxígeno. * Corazón/pulmón enfermo.

una presión media de la arteria pulmonar de 70 mmHg.

La presión arterial media fue de 62 mmHg.

Seis de los ocho pacientes cursaron con insuficiencia renal aguda.

En las 24 horas posteriores a la infusión de fibrinolíticos los pacientes redujeron la presión

en la arteria pulmonar (con corazón/pulmón enfermo, de 51 a 33 mmHg y con corazón/pulmón sano, de 33,3 a 19,2 mmHg), e incrementaron el índice cardíaco (3,13 l/min), la tensión arterial media (85 mmHg) y la presión parcial de oxígeno (78,1 mmHg) (Figs. 1, 2 y 3) (Tabla 4).

El electrocardiograma de ingreso mostró des-

Tabla 5
Manifestaciones electrocardiográficas en tromboembolismo de pulmón grave con fibrinólisis

Paciente	Preinfusión	Postinfusión
1	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia y sobrecarga ventricular derecha - Agrandamiento auricular izquierdo - Desviación del eje a la extrema derecha (120°) - Infradesnivel del ST-T de 4 mm en precordiales - "p" tricuspídale 	<ul style="list-style-type: none"> - Idem - Idem - Eje a 90° - Normalización del ST-T - Desaparición de la "p" tricuspídale
2	<ul style="list-style-type: none"> - BIRD - Agrandamiento de las cámaras - Taquicardia 120/minuto 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia cardíaca normal - BIRD
3	<ul style="list-style-type: none"> - S_I-Q_{III}-T_{III} taquicardia sinusal - ST-T infradesnivelado 	<ul style="list-style-type: none"> - ECG normal
4	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia ventricular izquierda - ST-T infradesnivelado 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalización del ST-T
5	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia ventricular izquierda - Taquicardia sinusal 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia cardíaca normal
6	<ul style="list-style-type: none"> - S_I-Q_{III}-T_{III} - Taquicardia sinusal - BCRD 	<ul style="list-style-type: none"> - BIRD
7	<ul style="list-style-type: none"> - S_I-Q_{III}-T_{III} - ST-T infradesnivelado - Taquicardia sinusal - BIRD agudo 	<ul style="list-style-type: none"> - ECG normal
8	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrilación auricular - BIRD 	<ul style="list-style-type: none"> - Sin modificaciones

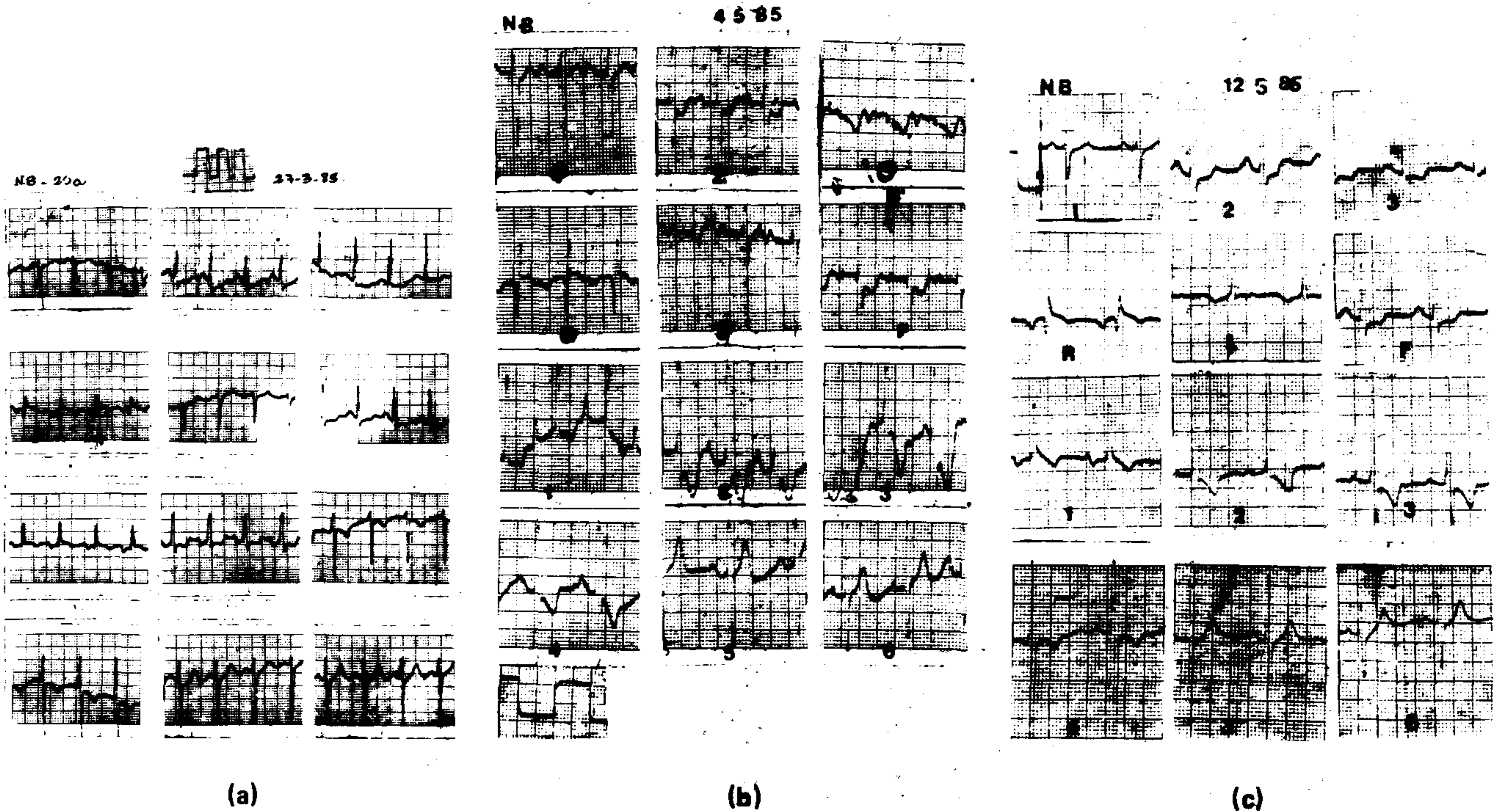


Fig. 3. Secuencia electrocardiográfica de la paciente portadora de una enfermedad mitroaórtica, donde se aprecia la onda P tipo tricuspídale (b) que desaparece luego del tratamiento fibrinolítico.



Fig. 4. Interrupción de vena cava.



Fig. 5. Flebografía postratamiento, donde se observa la falta de recanalización.

Tabla 6

Indicaciones para la interrupción de la vena cava inferior en 8 pacientes postrombolisis

Paciente	Indicaciones
1	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de base - hipertensión pulmonar previa - Probable TEP recurrente - Ultimo episodio clase funcional V - Falla de la anticoagulación - Ausencia de factor predisponente reversible
2	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de base - Recurrencia - Ultimo episodio clase funcional IV - Ausencia de factor predisponente reversible - Un nuevo episodio no sería tolerado
3	<ul style="list-style-type: none"> - Clase funcional IV - Persistencia de factores de riesgo - Trombo flotante en flebografía postratamiento
4	<ul style="list-style-type: none"> - No se realizó interrupción por considerarlo enfermedad terminal - Persistencia de la trombosis venosa profunda
5	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de factor predisponente reversible - Imposibilidad de seguimiento para anticoagulación - Persistencia de la trombosis venosa profunda
6	<ul style="list-style-type: none"> - No respondió a tratamiento fibrinolítico, ni anticoagulación - Ausencia de factor predisponente reversible
7	<ul style="list-style-type: none"> - No se realizó interrupción por considerarlo enfermedad terminal - Persistencia de la trombosis venosa profunda
8	<ul style="list-style-type: none"> - TEP con compromiso hemodinámico severo con ausencia de factor predisponente reversible

viación extrema del eje a la derecha en un paciente, bloqueo incompleto de rama derecha en dos pacientes, bloqueo completo de rama derecha en un paciente, complejo $S_1Q_3T_3$ en tres pacientes, trastornos de repolarización del ST-T en cuatro pacientes, P triscupidale en un paciente, fibrilación auricular en un paciente y en dos pacientes taquicardia sinusal como única manifestación (Tabla 5). Algunas de estas alteraciones persistieron luego de la infusión de fibrinolíticos, aunque la mayoría fueron reversibles. De las alteraciones irreversibles, las más llamativas fueron los trastornos de conducción de rama y el agrandamiento de cavidades en pacientes con patología cardiopulmonar previa. Entre las reversibles, la taquicardia sinusal tardó días en desaparecer.

Mediante la flebografía se observó ausencia de recanalización en 5/5 pacientes.

Todos los pacientes presentaron alguna condición que, a nuestro criterio, amplió la indica-

Fig I TEPg y fibrinólisis en 8 pacientes

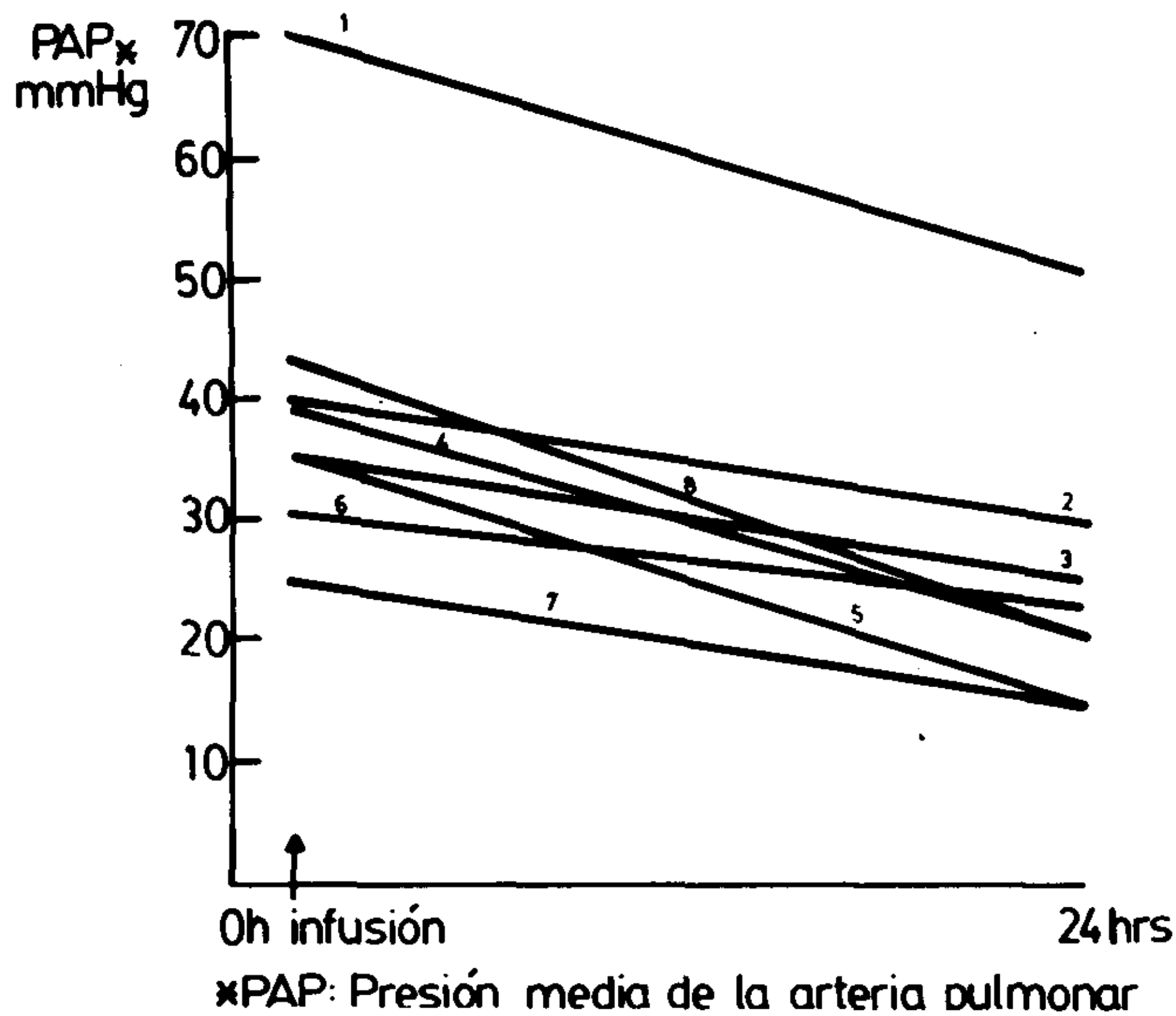


Fig. I. Presión media de la arteria pulmonar al ingreso y 24 horas después del tratamiento.

Fig II TEPg Y Fibrinólisis en 8 pacientes (gases en sangre)

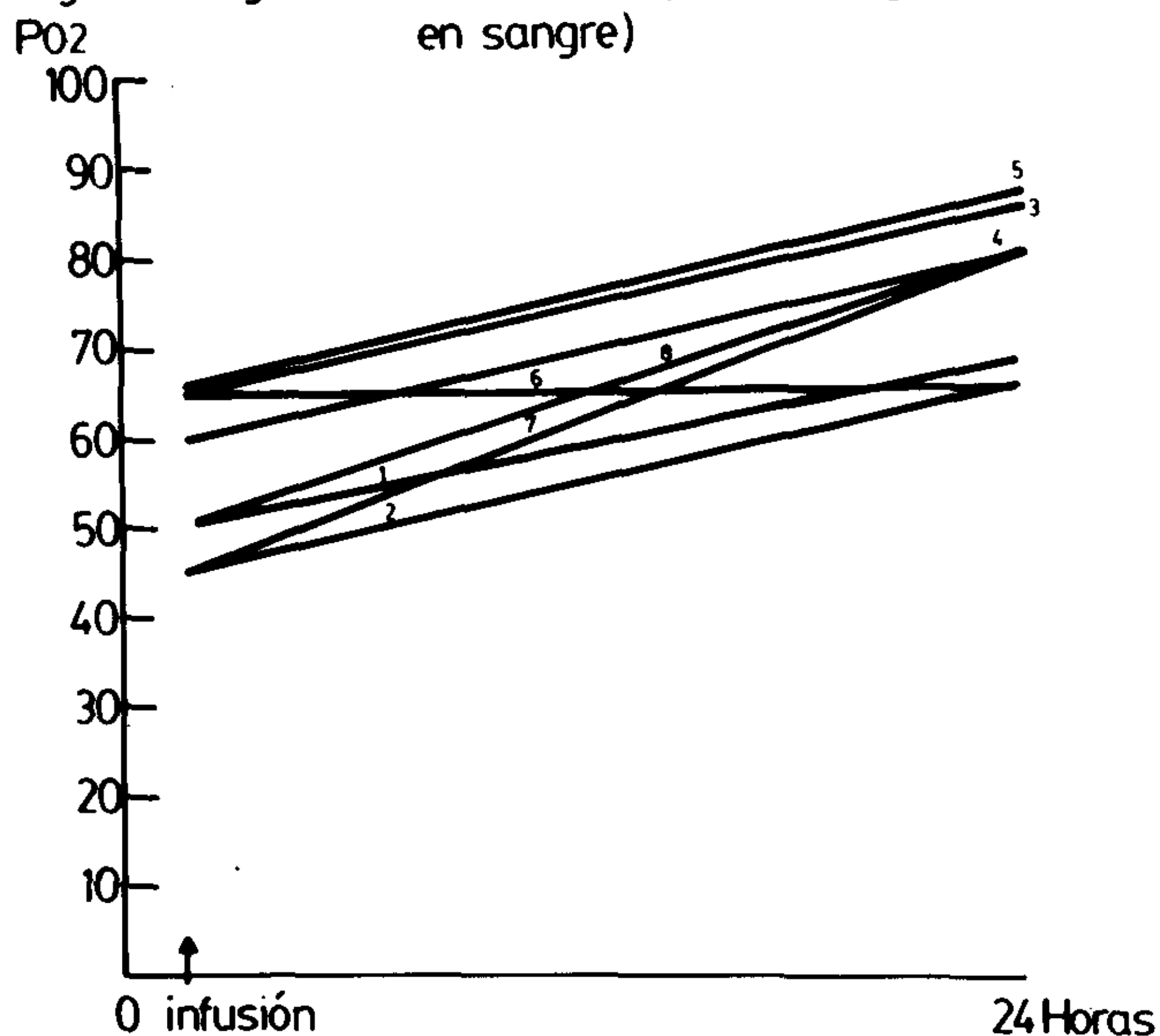


Fig. II. Presión parcial de oxígeno al ingreso y 24 horas después del tratamiento.

ción de interrupción de vena cava inferior (Tabla 6).

No hubo mortalidad adjudicable a la fibrinólisis. Un paciente falleció por tromboembolismo pulmonar recurrente. Un solo paciente tuvo sangrado mayor en el sitio de punción subclavia, motivo por el cual fue transfundido, recuperándose totalmente.

La respuesta inicial a la uroquinasa fue óptima en 7/8 pacientes, con mejoría franca, con ambos esquemas terapéuticos.

DISCUSION

En el pensamiento de los clínicos existe la idea de que el tratamiento fibrinolítico aumenta el riesgo de sangrado.¹ El porcentaje de sangrado en el Urokinase Pulmonary Emboli Trial (UPET) fue de 31% cuando se utilizaron dosis de carga de 4.400 UI/kg y 4.400 UI/ kg/h/12 horas, y del 31% cuando se utilizó el mismo esquema durante 24 horas. En el Urokinase-Streptokinase Pulmonary Emboli Trial (USPET) el porcentaje de sangrado fue del 25%, con similar régimen terapéutico, y del 13% cuando se utilizó estreptoquinasa. el UKEP (grupo europeo) no utilizó dosis de carga, combinando 2.000 UI/kg/hora/24 horas más heparina simultánea, siendo el porcentaje de 24%.⁵ Duroux y colaboradores, utilizando el esquema de 15.000 UI/kg en 30 minutos en doce pacientes no refirieron episodios de sangrado.⁶

Fig III TEPg y fibrinólisis en 8 pacientes

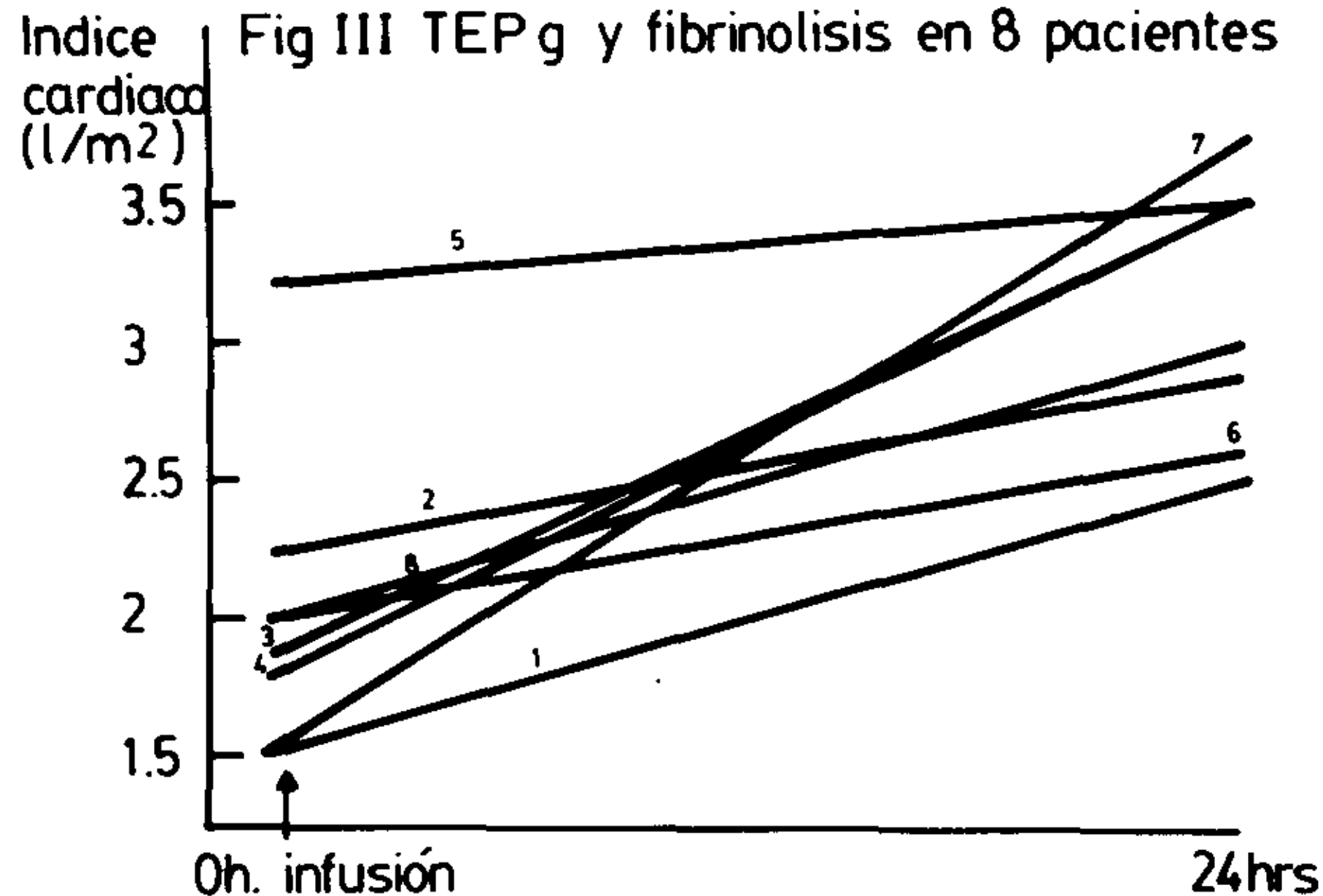


Fig. III. Índice cardíaco al ingreso y 24 horas después del tratamiento.

Solamente tres tratamientos que abarcaban un total de 210 pacientes compararon estreptoquinasa o uroquinasa *versus* heparina para el tratamiento del TEP.^{1, 2, 9} Se ha demostrado aumento en la capacidad de difusión capilar pulmonar en pacientes tratados con uroquinasa o estreptoquinasa por TEP, cuando se los comparó con pacientes tratados con heparina.¹⁰

Por otro lado, en pacientes con TEP masivo tratados con uroquinasa se comprobó una mejoría hemodinámica sostenida, tanto en reposo como en ejercicio.¹¹ En 1977 la Administración

de Alimentos y Drogas de EE.UU. aprobó el uso de estreptoquinasa y de uroquinasa para el tratamiento del TEP, y en 1980 el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. estimó que la terapéutica trombolítica no estaba siendo utilizada suficientemente.

En nuestro estudio de los 8 pacientes tratados con los esquemas referidos anteriormente, sólo un paciente presentó sangrado masivo, constituyendo el 12 % de la población total en estudio. A este paciente se le había realizado punción subclavia previamente al tratamiento fibrinolítico, y el sangrado fue a través de esa punción. La mortalidad por TEPg fue del 12 % (un paciente, portador de un síndrome nefrótico) y el fracaso de la terapéutica junto a la mortalidad se adjudicó a TEP recurrente por déficit de antitrombina III.⁴

Es controvertido aún si el tratamiento fibrinolítico es efectivo en la trombosis venosa profunda. Existen trabajos con estreptoquinasa que muestran una sustancial resolución del trombo y menor daño valvular comparados con heparina.^{12,13} En un estudio de 35 pacientes aleatorizados para tratamiento con estreptoquinasa o con heparina, el seguimiento durante seis años mostró que el 77 % de los pacientes tratados con estreptoquinasa tenían los miembros inferiores normales. En el grupo con heparina, el 33 % tenían los miembros inferiores normales y el 16 % tenían severo síndrome postflebítico.¹⁴ En este estudio el tratamiento con estreptoquinasa fue de 48 a 72 horas. En nuestros pacientes, los dos esquemas instituidos no lograron recanalización de la trombosis venosa profunda en 5/5 pacientes a quienes se les realizó flebografía postfibrinolítica. La ausencia de recanalización pudo haberse debido por lo menos a dos causas: 1) el uso de uroquinasa en bajas dosis y el menor tiempo que el referido por la bibliografía y 2) el diagnóstico tardío de la trombosis venosa profunda. Sería probable que con esquemas de tratamiento más prolongados, aunque costosísimos (uroquinasa o estreptoquinasa, aportadas por 48 a 72 horas), se lograra un porcentaje aceptable de recanalización.

La indicación de interrupción de vena cava en nuestros pacientes surgió fundamentalmente por las siguientes causas: 1) tromboembolismo pulmonar recurrente con anticoagulación convencional (casos 1, 2, 6); 2) falla de anticoagulación adecuada para prevenir la recurrencia (caso 6); 3) embolismo pulmonar masivo en presencia de factor predisponente irreversible (casos 1, 2, 4, 5, 6, 7); 4) TEPg que lleva a un período de compromiso hemodinámico severo (casos 1 y 8);

5) presencia de trombo flotante en la flebografía de control postfibrinolíticos (caso 3).¹⁵

No se realizó interrupción de vena cava en dos pacientes, pues además eran portadores de patología neoplásica terminal asociada. Ambos pacientes repitieron episodios embólicos posteriormente al alta de la unidad coronaria que los llevaron a la muerte.

En base a estos resultados pensamos que los fibrinolíticos podrían mejorar las condiciones clínicas y hemodinámicas de los pacientes con TEPg con alto grado de recurrencia, dando "tiempo" para indicar (o no) la interrupción de vena cava, aumentando las posibilidades de sobrevida.

CONCLUSIONES

- 1) Se destaca la baja mortalidad lograda en pacientes con TEPg.
- 2) Se señala su escasa morbilidad.
- 3) El tratamiento fibrinolítico y la anticoagulación provocaron una óptima respuesta inicial en todos los enfermos.
- 4) Se debe plantear en estos pacientes con TEPg la indicación de interrupción de vena cava como tratamiento complementario de los fibrinolíticos y de la anticoagulación convencional, por las causas mencionadas anteriormente.

SUMMARY

Eight patients with severe pulmonary thromboembolism, in functional classes III-IV-V of Greenfield's classification (Table 1), entered this study. They were treated with systemic urokinase in two therapeutic schedules: a) 4,400 IU/kg/h for 24 hours; b) 15,000 IU/kg/ as unique dosis in 30 minutes. Risk factors on admission, functional class and the presence or not of previous cardiopulmonary disease were evaluated (Table 2). In the eight patients the diagnosis was confirmed by pulmonar angiograms, and phlebography was done in five of them (Table 3). The mean cardiac index (CI) of incharge was of 2.01 l/min, the mean pulmonary pressure (MPP) was 51 mmHg and the mean oxygen partial pressure was 52.6 mmHg. After twenty four hours following treatment with thrombolytics, all the patients reduced the pulmonary pressure (MPP: 33 mmHg those with previous cardiopulmonary disease, and 19.2 the rest; and increased their CI (3.13 l/min) and the oxygen partial pressure (78.1 mmHg) (Table 4). The most common electrocardiographic changes were the right bundle branch block, and the electrocardiographic pattern of

S_I-Q_{III}-T_{III}, which were reversible with thrombolytic therapy. There was no mortality due to treatment. There was only one major bleeding by the puncture site, in one patient. In the patient with subsequent phlebographies, no thrombi resolution was seen. In all patients the inferior cava vein was interrupted (Table 5). In this group of patients with severe pulmonary thromboembolism with functional class III-IV-V, the thrombolytic therapy, associated to anti-coagulant therapy and the inferior cava vein interruption, reduced the habitual mortality of this pathology. The thrombolytics improved the hemodynamic status allowing a better thrombus resolution; "giving time" to the adoption of other therapeutics.

BIBLIOGRAFIA

1. The urokinase pulmonary trial: A National Cooperative Study. *Circulation* 47 (Suppl II): 1, 1973.
2. Urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial. Phase 2 results. *JAMA* 229: 1606, 1974.
3. Petitpretz P, Simonneau G, Cerrina J et al: Effects of a single bolus of urokinase in patients with life-threatening pulmonary emboli. A descriptive trial. *Circulation* 70: 861, 1984.
4. Mohr MD, Rytv J, Scott C et al: Recent advances in the management of venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 63: 281, 1988.
5. Cella MD, Palla A, Sasahara AS: Controversies of different regimens of thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 13 (2), 1987.
6. Duroux P, Simonneau G, Petitpretz P et al: Therapeutic approach to acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 10: 99-102, 1984.
7. Sasahara AA et al: Fibrinolytic therapy: a multicenter comparison of streptokinase urokinase in acute pulmonary embolism. *Prog Respir Rev* 13: 141, 1980.
8. Samuel Z, Goldhaber MD, John E et al: Perspectives on treatment of acute pulmonary embolism with tissue plasminogen activator. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 13 (2): 171, 1987.
9. Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE, Sharma GVRK, Sasahara A, Braunwald E: Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 2: 886-889, 1986.
10. Sharma GVRK, Burleson VA, Sasahara AA: Effect of thrombolytic therapy on pulmonary capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J of Med* 303: 842, 1980.
11. Schwartz F, Stehr H, Zimmermann R et al: Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Circulation* 71: 117, 1985.
12. Dalen JE, Alpert JS et al: The natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 17: 259, 1975.
13. Watz R, Savidge GF: Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high vein thrombosis. *Acta Med Scand* 205: 293, 1979.
14. Arnesen H, Hoiseth A, Ly B: Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 211: 65, 1982.
15. Lazar J, Greenfield MD: Vena cava interruption and pulmonary. Embolectomy. Symposium on Pulmonary Embolism and Hypertension. *Clin in Chest Med* 5 (3), September 1984.