

## Estratificación del riesgo en la embolia pulmonar



Olalla Castro Añón, Francisco Javier González Barcala, José Manuel Álvarez Dobaño y Luis Valdés Cuadrado

*Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.*

La embolia pulmonar (EP) tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde un pequeño émbolo periférico a una EP masiva, que puede causar un shock cardiogénico o una parada cardíaca. La tasa de mortalidad a los 30 días es del 15%<sup>1</sup> y la causa más frecuente de muerte, en este tiempo, es la insuficiencia del ventrículo derecho (VD). Pasado este plazo, otras comorbilidades subyacentes como el cáncer, la insuficiencia cardíaca o las enfermedades pulmonares crónicas pueden contribuir a aumentar esta tasa<sup>1,2</sup>. Por lo tanto, es muy importante identificar precozmente, mientras la presión arterial sistémica está preservada, a los pacientes con un alto riesgo de desarrollar eventos clínicos adversos antes de que presenten un shock cardiogénico. Con este enfoque, se puede decidir iniciar una opción terapéutica determinada sin demora y conseguir que tratamientos como la anticoagulación convencional, la trombólisis o la embolectomía tengan altas posibilidades de éxito.

Parece claro que los pacientes con EP que se presenta con presión arterial, frecuencia cardíaca y función del VD normales tendrán un pronóstico favorable con la anticoagulación convencional. Tampoco se discute que en los pacientes con una EP masiva e inestabilidad hemodinámica está indicado el tratamiento con fibrinolíticos. El debate se centra en los pacientes con una EP submasiva que tienen dilatación e hipocinesia del VD, a pesar de presentar una presión arterial normal. Estos pacientes no están estables hemodinámicamente y pueden presentar una evolución clínica favorable o, por el contrario, entrar en crisis y fallecer. La estabilidad hemodinámica es multifactorial y no siempre puede evaluarse con la presión arterial y la frecuencia cardíaca. A menudo la caída de la presión arterial sistólica es el último parámetro en deteriorarse, ya que los pacientes con EP suelen preservar su tono vascular mediante vasoconstricción y aumento de las resistencias vasculares sistémicas. La estratificación del riesgo en los pacientes con EP ha adquirido una gran relevancia en los últimos años, ya que los métodos diagnósticos utilizados –evaluación clínica, electrocardiograma, gasometría arterial y pulsioximetría, ecocardiografía, biomarcadores cardíacos y tomografía computarizada (TC) de tórax– pueden permitir la identificación de un porcentaje elevado de estos pacientes.

Los parámetros más utilizados en la evaluación clínica son la medición de la presión arterial y el Geneva Prognostic Index. La hipotensión arterial se define como una presión sistólica menor de 90 mmHg o un descenso de ésta de 40 mmHg durante al menos 15 min<sup>3</sup> y, determinada en el mo-

mento del diagnóstico de la EP, es el predictor más poderoso de muerte temprana. Así, en un estudio reciente la tasa de mortalidad a los 90 días en los pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg fue del 52,4%, y del 14,7% en aquellos con valores por encima de este límite<sup>4</sup>. El Geneva Prognostic Index mide el riesgo clínico basándose en los datos de la historia clínica y de la exploración física mediante un sistema de puntuación con un máximo de 8 puntos<sup>5</sup> (tabla 1). De los 180 pacientes considerados de bajo riesgo (67,2%; puntuación  $\leq 2$ ), sólo 4 experimentaron un evento adverso (2,2%), en comparación con los 23 de los 88 pacientes (26,1%) de riesgo alto (puntuación  $\geq 3$ ), por lo que este índice puede ser útil para identificar a los pacientes con EP de bajo riesgo.

Aunque el electrocardiograma no es sensible ni específico para el diagnóstico de la EP, puede presentar alteraciones que ayuden a sospechar esta enfermedad<sup>6</sup> (tabla 2). La pulsioximetría y la gasometría arterial tampoco son sensibles ni específicas para el diagnóstico de EP, ya que, por un lado, en las EP pequeñas estas pruebas pueden ser normales y, por otro, hay otras enfermedades cardiopulmonares y alteraciones metabólicas que pueden causar hipoxia, hipocapnia y acidosis. Sin embargo, la pulsioximetría y la gasometría arterial son importantes no sólo para evaluar el estado respiratorio y hemodinámico, sino también para decidir el inicio de determinados tratamientos como el aporte de oxígeno, la ventilación mecánica o la administración de aminas vasopresoras, trombólisis y embolectomía.

La ecocardiografía transtorácica no puede recomendarse para diagnosticar una EP en pacientes con estabilidad hemodinámica, porque es normal en más del 50% de los casos con EP confirmada<sup>7,8</sup>, pero sí es una prueba útil para estratificar el riesgo de EP porque ayuda a detectar, o excluir, una disfunción del VD (tabla 3), y ésta es un predictor poderoso e independiente de mortalidad<sup>9</sup>. Entre los 1.035 pacientes con EP del estudio ICOPER que tenían una presión arterial sistólica igual o superior a 90 mmHg y ecocardiografía realizada en las primeras 24 h tras el diagnóstico de EP, 405 presentaban hipocinesia del VD y 630 tenían la dinámica del VD preservada. La tasa de supervivencia a los 30 días fue del 83,7% en el primer grupo y del 90,6% en el segundo, por lo que se considera que la hipocinesia del VD es un predictor independiente de mortalidad a los 30 días<sup>10</sup>. Además, el hallazgo en la ecocardiografía de una disfunción del VD también es un importante predictor independiente de tromboembolia venosa recurrente. Grifoni et al<sup>11</sup> hallaron que 14 de los 57 pacientes que en el momento del alta tenían una disfunción del VD presentaban una tromboembolia venosa recurrente tras un seguimiento medio (desviación estándar) de 3,1 (2,7) años (9,2 pacientes-año), frente a 15 de los 155 pacientes sin disfunción del VD (3,1 pacientes-año) o 3 de los 87 pacientes cuya disfunción del VD había desaparecido a lo largo del ingreso (1,1 pacientes-año). Un análisis multivariante ajustado por la duración del trata-

Correspondencia: Dr. L. Valdés Cuadrado.  
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Clínico Universitario.  
Dr. Ramón Baltar, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es

Recibido el 17-3-2008; aceptado para su publicación el 19-3-2008.

miento anticoagulante puso de manifiesto que la disfunción persistente del VD es un predictor independiente de tromboembolia venosa recurrente (razón de riesgo = 3,79;  $p < 0,001$ ). La dificultad de la ecocardiografía, cuando se utiliza para estratificar el riesgo de la EP, radica en estandarizar la definición de la disfunción del VD. Se necesita un método sencillo y fácilmente reproducible que permita a los ecocardiografistas no expertos establecer el diagnóstico de aumento del tamaño del VD como marcador de disfunción ventricular derecha, de forma rápida y correcta. En este sentido, Fremont et al<sup>12</sup> establecen este diagnóstico si el diámetro del VD es mayor del 90% del diámetro del ventrículo izquierdo (VI). En su estudio, los pacientes con aumento del VD, definido de esta forma, tuvieron 2,6 veces más posibilidades de morir durante su hospitalización. La tasa de mortalidad en el hospital fue del 6,6% en los pacientes con un cociente del tamaño VD/VI mayor del 0,9, frente al 1,9% cuando este cociente fue menor. Scridon et al<sup>13</sup> utilizan este mismo cociente para estudiar la tasa de supervivencia a los 30 días y hallan que los pacientes con una razón VD/VI superior a 0,9 tienen una supervivencia del 47%, mientras que en quienes tienen un VD de tamaño normal es del 71%. Por otra parte, en el marco de una EP aguda la ecocardiografía es también útil para diagnosticar el foramen oval, un defecto del tabique auricular, y para proporcionar información predictiva sobre el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Una presión arterial pulmonar sistólica estimada de más de 50 mmHg en el momento del diagnóstico de EP se asoció con hiperten-

sión pulmonar persistente al año<sup>7</sup>. Además, el seguimiento ecocardiográfico de los pacientes con EP permite identificar a aquellos con hipertensión pulmonar persistente y puede ser útil para planificar el tratamiento a largo plazo de estos pacientes<sup>14</sup>. La ecocardiografía transesofágica puede diagnosticar una EP localizada en la arteria pulmonar principal o en las ramas de las arterias pulmonares principales, derecha o izquierda, pero no en las ramas lobulares o segmentarias.

Las troponinas cardíacas son los biomarcadores más sensibles y específicos de lesión miocárdica y reflejan necrosis miocárdica<sup>15</sup>. La troponina es una proteína reguladora del filamento fino del músculo estriado y tiene 3 subunidades: C, I y T. La concentración faríngea de las subunidades de troponina I y T se eleva después de un infarto de miocardio, así como en los pacientes con EP, si bien en una menor cuantía y durante menos tiempo que en un síndrome coronario agudo<sup>16</sup>. El incremento brusco de la tensión de la pared del VD con compresión de la arteria coronaria derecha y microinfartos miocárdicos directos sería una posible explicación. En la EP aguda las concentraciones de troponina se correlacionan bien con la extensión de la disfunción del VD<sup>17-19</sup>, si bien en algunos pacientes con EP los valores de troponina pueden ser normales inicialmente, pero elevarse entre 6 y 12 h después<sup>16</sup>. Pruszczyk et al<sup>20</sup> estudiaron a un grupo de 64 pacientes con EP y presión arterial normal, a los que determinaron, de forma seriada (al ingresar y otras 3 veces más a intervalos de 6 h), las concentraciones sanguíneas de troponina cardíaca. Los 8 pacientes que fallecieron tenían valores elevados de troponina (7 desde el principio y el octavo a partir de la segunda determinación). Otros 7 pacientes que sobrevivieron necesitaron iniciar tratamiento con trombólisis. Seis de ellos tenían también concentraciones elevadas de troponina. Por el contrario, todos los pacientes con concentraciones bajas de troponina sobrevivieron sin complicaciones. Un análisis multivariante demostró que únicamente las concentraciones elevadas de troponina pueden predecir una evolución adversa, lo que no se consiguió valorando el grado de dilatación del VD. En un metaanálisis reciente<sup>21</sup>, con datos de 20 estudios y 1.985 pacientes, 122 de los 618 pacientes con EP y concentraciones elevadas de troponina fallecieron (19,7%), en comparación con 51 de los 1.367 (3,7%) que murieron con concentraciones normales de troponina. La conclusión del estudio es que las concentraciones elevadas de troponina identifican a pacientes con EP aguda y alto riesgo de muerte a corto plazo.

Los péptidos natriuréticos son biomarcadores diagnósticos y pronósticos que resultan útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El péptido natriurético cerebral (BNP) y el propéptido natriurético cerebral N-terminal se secretan en los propios ventrículos como consecuencia de la distensión o el aumento de la presión en el VD, y su elevación, tanto en la EP aguda como en otras enfermedades que cursan con sobrecarga ventricular derecha, se asocia a una disfunción del VD<sup>22</sup>. Estos marcadores han demostrado, por una parte, su utilidad para predecir una mala evolución en los pacientes con EP aguda<sup>23,24</sup> y, por otra, son sumamente fiables para identificar a pacientes con EP de bajo riesgo, con un valor predictivo negativo de muerte en el hospital que oscila entre el 97 y el 100%<sup>17,19,20,23,25-28</sup>. La diferencia entre la troponina y los péptidos natriuréticos estriba en que, mientras que aquella se eleva al haber daño miocárdico, con pequeñas lesiones y microinfartos en el VD, los péptidos natriuréticos se secretan en los propios ventrículos como consecuencia de la distensión o el aumento de la presión en el VD.

TABLA 1

**Geneva Prognostic Index**

	Puntos
Cáncer	2
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Tromboembolia venosa previa	1
Hipoxemia	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	2
Trombosis venosa profunda concomitante por ecografía	1

TABLA 2

**Alteraciones electrocardiográficas en la embolia pulmonar aguda**

Taquicardia sinusal > 100 lat/min  
 Bloqueo de rama completo o incompleto  
 S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>  
 Inversión de la onda T en V2 y V3  
 Depresión del segmento ST  
 Qr en V1 (patrón de pseudoinfarto)  
 Elevación del segmento ST, especialmente en V1  
 Desplazamiento del QRS en las precordiales derechas  
 Bajo voltaje en las derivaciones de los miembros

TABLA 3

**Hallazgos en la ecocardiografía transtorácica en los pacientes con embolia pulmonar<sup>7</sup>**

Dilatación del VD  
 Hipocinesia del VD  
 Movimiento paradójico del septo interventricular hacia el VI  
 Regurgitación tricuspídea  
 Hipertensión pulmonar  
 Signo de McConnell® (disfunción regional del VD con hipocinesia importante de la pared libre respetando el ápex)

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

A pesar de que el grupo de trabajo europeo en EP establece que es importante estratificar el riesgo para seleccionar un tratamiento adecuado<sup>29</sup> y de que se ha llegado a proponer alguna estrategia de actuación al respecto<sup>22</sup> (fig. 1), los biomarcadores cardíacos no están todavía formalmente incorporados a las guías para tomar decisiones terapéuticas.

La TC con contraste intravenoso se ha convertido en el principal método de diagnóstico por imagen de la EP. Las nuevas TC con multidetectores han aumentado la rentabilidad diagnóstica en las EP subsegmentarias y han eliminado, virtualmente, los estudios no diagnósticos<sup>30</sup>. Las TC actuales permiten la reconstrucción bidimensional de las cámaras cardíacas, así como la medición del tamaño de los ventrículos. Las dimensiones del VD (dVD) y del VI (dVI) pueden medirse identificando la distancia máxima entre el endocardio ventricular y el septo interventricular, perpendicular al eje longitudinal del corazón. El agrandamiento del VD se define como un cociente dVD/dVI superior a 0,9, de forma similar a lo referido con la ecocardiografía. En pacientes con EP aguda, la presencia de dilatación del VD en la reconstrucción de la TC se correlacionó con la presencia de disfunción del VD en la ecocardiografía<sup>31</sup> y con la gravedad clínica<sup>32</sup>. Asimismo, la dilatación del VD en la reconstrucción de la TC y, sobre todo, el incremento del cociente dVD/dVI son predictores independientes de mortalidad a los 30 días<sup>33,34</sup>.

Aunque la estratificación del riesgo en la EP debe hacerse de una forma rápida y sencilla, recientemente se ha desarrollado un modelo más complejo. Los autores utilizan 11 variables pronósticas (2 variables demográficas, 3 comorbilidades y 6 hallazgos clínicos) para estratificar a los pacientes en 5 clases de riesgo y comparar la mortalidad a los 90 días en cada una de ellas. En la clase de riesgo I, la mortalidad fue del 0%; en la II, del 1%; en la III, del 3,1%; en la IV, del 10,4%, y en la V, del 24,4%. Además, los pacientes de las clases I y II no desarrollaron tromboembolias recurrentes ni hemorragias mayores, por lo que podrían ser candidatos a tratamiento ambulatorio<sup>35</sup>.

En resumen, sobre la base de las evidencias existentes, los biomarcadores cardíacos pueden diferenciar a los pacien-

tes de riesgo bajo de aquellos con un riesgo intermedio. En los pacientes en shock (presión arterial sistólica < 90 mmHg) por una EP, la determinación de estos biomarcadores no es necesaria, ya que el tratamiento de elección sería la fibrinólisis. Esta opción terapéutica también debería tenerse en cuenta en los pacientes con una presión arterial preservada pero con disfunción del VD. Se ha propuesto que en pacientes con EP aguda y presión arterial normal se determinen sistemáticamente las concentraciones sanguíneas de troponina o BNP en sangre para poder estratificar su riesgo. Los que presenten unas concentraciones normales podrían ser tratados de forma habitual con anticoagulantes. Si la duda acerca de una evolución clínica benigna persiste, se puede realizar una ecocardiografía para demostrar que la función del VD es normal. A los pacientes con EP y concentraciones elevadas de troponina o BNP se les debería realizar ecocardiografías seriadas para valorar la función del VD. Una disfunción moderada o importante, junto a unas concentraciones elevadas de cualquiera de estos biomarcadores, puede presagiar una mala evolución. Habría que valorar a estos pacientes y decidir si es necesario iniciar tratamiento con fibrinolíticos o realizar una embolectomía<sup>36</sup>. El papel que puede desempeñar la TC en la estratificación del riesgo de los pacientes con EP está todavía por dilucidar, por lo que serán necesarios nuevos ensayos clínicos para saber qué función puede cumplir en la práctica clínica.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism (ICO-PER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
- Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism, part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation*. 2003;108:2834-8.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165-71.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
- Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548-52.
- Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25:843-8.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002;136:691-700.
- McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996;78:469-73.
- Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2245-51.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165:1777-81.
- Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*. 2006;166:2151-6.
- Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, De Labriolle A. Prognostic value of the echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133:358-62.
- Scridon T, Scridon C, Skali H, Álvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2005;96:303-5.
- Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99:1325-30.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardio-

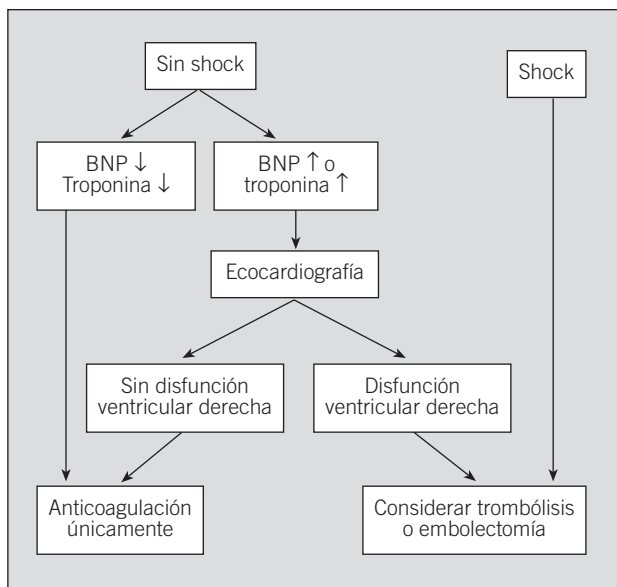


Fig. 1. Algoritmo de estratificación del riesgo de los pacientes con embolia. BNP: péptido natriurético cerebral.

- logy/American Collage of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
16. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem*. 2002;48:673-5.
  17. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-8.
  18. Kucher N, Wallmann D, Carone A. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:1651-6.
  19. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T; in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ*. 2003;326:312-3.
  20. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyrna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1947-52.
  21. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. A meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-33.
  22. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:2191-4.
  23. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:2082-4.
  24. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-pro BNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta*. 2007;382:124-8.
  25. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102:211-7.
  26. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
  27. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:2545-7.
  28. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyrna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003;22:649-53.
  29. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2000;21:1036-41.
  30. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multidetector row spiral CT. *Radiology*. 2002;222:483-90.
  31. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography; prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109:2401-4.
  32. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol*. 1998;53:694-8.
  33. Schoepf UJ, Costello P, Goldhaber SZ. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110:3276-80.
  34. Lu MT, Cai T, Ersoy H, Whitmore AG, Quiroz R, Goldhaber SZ, et al. Interval increase in right-left ventricular diameter ratios at CT as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism: initial experience. *Radiology*. 2008;246:281-7.
  35. Aujesky D, Roy P, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;27:476-81.
  36. Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1782-4.