

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR SUBMASIVO ASOCIADO A HIPERTENSION PULMONAR SEVERA. REPORTE DE UN CASO. HOSPITAL SANTO TOMÁS. ENERO 2009

SUBMASIVE PULMONAR THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED TO PULMONAR HYPERTENSION. A CASE REPORT. HOSPITAL SANTO TOMÁS. JANUARY 2009.

Dr. Calixto Duarte Chang
Médico Interno. Hospital Santo Tomás.

Asesora: Dra. Yisell Guerra
Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.

Correspondencia: Calixto Duarte Chang
calixtoduarte@gmail.com

Recibido: 2 de marzo de 2009

Aceptado: 21 de septiembre de 2009

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente femenina de 45 años de edad que cursó con cuadro de disnea progresiva, taquicardia, taquipnea y edema indurado de miembros inferiores con centelleo Ventilación Perfusión (V/Q) que reportó Tromboembolismo Pulmonar y Ecocardiograma Transtorácico con datos que sugieren hipertensión pulmonar severa.

Se inició anticoagulación como medida terapéutica; sin embargo, se plantea la posibilidad de un factor predisponente para Tromboembolismo Pulmonar, tal es el caso de enfermedad maligna o trombofilia de fondo.

Palabras Clave. Tromboembolismo, Hipertensión Pulmonar, Heparina, Warfarina.

ABSTRACT

We present the case of a female patient of 45 years old that presented progressive dyspnea, tachycardia, taquypnea and lower extremity edema with V/Q scan that reports pulmonary thromboembolism and Transthoracic Echocardiogram that suggest severe pulmonary hypertension.

Treatment was based on anticoagulation at that moment, although we had to consider the possibility of a factor prearranger for Pulmonary Thromboembolism, for example the presence of a malignant disease or thrombophilia,

Key words. Thromboembolism, Pulmonary Hypertension, Heparin, Warfarin

INTRODUCCIÓN

El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) agudo es una de las causas de muerte y complicaciones asociadas con cirugía, lesión y enfermedad médica. Es responsable de 15% de las muertes en los hospitales. La incidencia anual radica entre 23 y 69 casos por 100 000 habitantes. (1,2)

El Embolismo Pulmonar, que se origina más comúnmente de la trombosis venosa profunda, va desde una forma asintomática, hasta un embolismo masivo que causa muerte súbita. Existen secuelas asociadas a la enfermedad tromboembólica como la hipertensión pulmonar. (3).

El tromboembolismo pulmonar puede ocurrir súbitamente, de hecho, el abordaje inicial es sospecharlo tempranamente. De manera clásica, cuando un paciente manifiesta taquipnea, taquicardia, hipoxia o hipotensión, se debe descartar la presencia de un TEP.

Existen 3 categorías: a) *TEP masivo* (inestabilidad hemodinámica persistente) b) *TEP submasivo* (compromiso ventricular derecho en ecocardiograma) y c) *TEP no masivo* (ausencia de compromiso ventricular derecho e inestabilidad hemodinámica). (4)

La prueba estándar de oro para el diagnóstico de TEP es la angiografía pulmonar, el cual se ha asociado con un alto grado de complicaciones, que incluye: nefropatía por contraste y arritmias cardíacas. El centelleo V/Q no es invasivo, mas los resultados no son específicos. El CAT Helicoidal no es invasivo y cursa con alta sensibilidad y alta especificidad.

Hoy día, el tratamiento anticoagulante conlleva una reducción del riesgo de muerte, y la profilaxis temprana en estos casos es usualmente efectiva.

ENFERMEDAD ACTUAL

Se trata de paciente femenina de 45 años de edad, hipertensa crónica, que acude al cuarto de urgencia

del Hospital Santo Tomás con cuadro clínico de aproximadamente un mes de evolución, caracterizado por disnea de moderados esfuerzos, la cual 6 horas previo a su ingreso al cuarto de urgencias, inició con taquipnea, taquicardia, diaforesis, náuseas, vómitos y deterioro del estado general.

Refiere que no había presentado fiebre ni dolor torácico.

HISTORIA ANTERIOR

Antecedentes Personales Patológicos

- Hipertensión arterial diagnosticada hace más de 10 años.
- Hemoglobinopatía AS (rasgo falcémico)
- Medicamentos:
 - Amolodipina 5mg cada día
 - Atenolol 100mg cada día
- Cirugías: cesárea #1 (hace más de 10 años)
- Alergias niega
- Transfusiones niega
- Hospitalizaciones en una ocasión (cesárea)
- Antecedentes Gineco-Obstétricos G₄P₃C₁A₀

Antecedentes Personales No Patológicos

- Casa techo zinc, paredes y piso de cemento.
- Baño dentro de la casa.
- Agua potable.
- Calzado sandalias

Hábitos Personales

- Tabaquismo: niega.
- Etilismo: cerveza ocasionalmente (5-6 cervezas los días viernes).
- Drogas: niega.
- Madre con hipertensión arterial.
- Padre hipertenso con secuelas de evento cerebro vascular.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS

- *Cardiopulmonar:* con disnea de moderados esfuerzos. Refiere sentir palpitations. Niega dolor torácico, tos, hemoptisis, niega historia de enfermedad pulmonar activa.
- *Neurológico:* niega episodios convulsivos, niega debilidad a la movilización de extremidades.
- *Linfático:* refiere “hinchazón de sus miembros inferiores hace pocos días previo a su ingreso”.

EXAMEN FISICO

Signos Vitales: PA: 163/76 Fc: 90 Fr: 22 T: 35 °

- *Estado General:* paciente obesa, recibiendo oxígeno por cánula nasal, se encuentra alerta, consciente, orientada en persona, tiempo y lugar, con palidez de tegumentos.
- *Cabeza:* normocéfala, sin deformidades
- *Ojos:* pupilas isométricas reactivas a la luz directa, movimientos oculares normales.
- *Oídos:* con buena implantación del pabellón auricular, sin salida de secreciones, no doloroso a la movilización.
- *Nariz:* tabique central, sin epistaxis.
- *Boca:* mucosa oral subhidratada
- *Cuello:* sin I/Y, sin masas, sin soplo carotídeo. No se palpan adenopatías.
- *Corazón:* ruidos cardiacos taquiarrítmicos, hipofonéticos; soplo III/VI sistólico plurifocal no irradiado.
- *Pulmones:* con buena entrada y salida de aire, sin ruidos agregados.
- *Extremidades:* con edema indurado, bilateral de miembros inferiores, que abarcaba por arriba de las rodillas; pulso periféricos filiformes en las cuatro extremidades.
- *Neurológico:* examen de pares craneales normal, fuerza muscular conservada, sin signos meníngeos. Sensibilidad conservada, sin signos de focalización. Glasgow 15/15

EXÁMENES DE LABORATORIO

Biometría Hemática	Leucocitos: 25 500 Neutrófilos: 83,4%
Química General	Creatinina: 2,1 BUN: 23
Urinálisis	Albumina 1+
Hemocultivo	Negativo
Urocultivo	Negativo
Pruebas Tiroideas	Dentro de límites normales
Proteína en orina de 24h	51 mg

Gasometría Arterial # 1 *	
Parámetros	O ₂ por máscara facial a FIO ₂ de 100% a 15 L/min
pH	7,41
HCO ₃	20,3
pCO ₂	32
pO ₂	59
Saturación de O ₂	90%

Gasometría Arterial # 2 **	
Parámetros	O ₂ por cánula nasal a 3L/min
pH	7,51
HCO ₃	20,7
pCO ₂	26
pO ₂	88
Saturación de O ₂	90%

* Gasometría al ingreso del hospital

** Gasometría luego de 20 días intrahospitalarios

ESTUDIOS DE GABINETE

Electrocardiograma

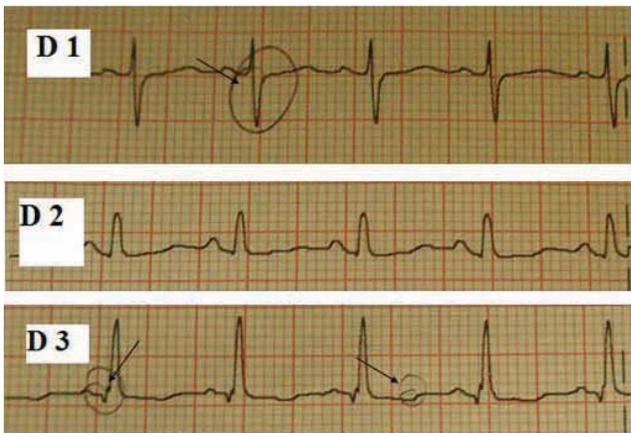


Figura 1. Se observa el hallazgo compatible con S1Q3T3

Se reporta Cor pulmonale agudo.

El electrocardiograma no es una herramienta con alta sensibilidad ni especificada en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el lado derecho del corazón tales como hipertrofia atrial derecha, hipertrofia ventricular derecha y la hipertensión pulmonar; sin embargo, el identificar dichos hallazgos contribuirá al médico en realizar un mejor manejo y abordar mejor al paciente.(5)

Cabe destacar que los hallazgos electrocardiográficos en un TEP agudo dependen del tamaño del émbolo, la hemodinámica y la reserva cardíaca del paciente. De hecho, un embolo pulmonar pequeño está relacionado con electrocardiograma normal y en algunas ocasiones con taquicardia sinusal. Por otro lado, el embolo puede ser de tamaño considerable y conllevar obstrucción arterial, en este caso resultaría en dilatación ventricular derecha y auricular izquierda. Este hallazgo se verá reflejado en el electrocardiograma como onda S en la DI, onda Q en DIII e inversión de la onda T en DIII.(5)

Rx de Tórax de Ingreso

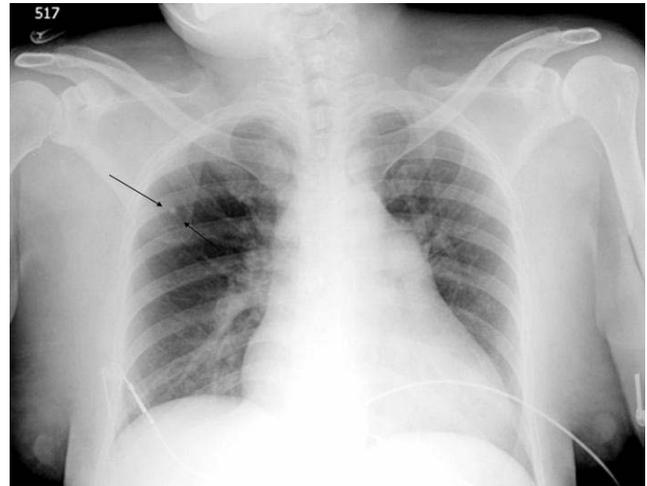


Figura 2. Cardiomegalia grado III, con prominencia de vasos pulmonares.

Ecocardiograma (15 días luego de su ingreso)

Evidencia:

- Dilatación aneurismática del Ventrículo Derecho y Aurícula Derecha.
- Hipertensión arterial pulmonar severa, supra-sistémica de 128 mmHg

Concluye: considerar Tromboembolismo pulmonar masivo y/o tromboembolismo pulmonar crónico no resuelto, hipertensión arterial pulmonar.

Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo se encuentra conservada.

Centelleo Ventilación Perfuación (20 días luego de su ingreso)

Concluye: Existen defectos de perfusión pulmonar segmentarios y subsegmentarios mayores en ambos pulmones. Los defectos de mayor relevancia son el segmento posterior del lóbulo superior izquierdo, segmento posterior del lóbulo superior y en la llingula.

CAT Abdominal (25 días luego de su ingreso)

Hígado, aumentado de tamaño con disminución de su densidad en forma generalizada, sin lesiones focales.

Se evidencia líquido libre en recesos retroperitoneales.

USG Abdominal (25 días luego de su ingreso)

Hepatomegalia difusa, sin dilatación de la vía intra o extrahepática.

Doppler Venoso de Miembro Superior Derecho (25 días luego de su ingreso)



Figura 3. Se observa trombo que abarca la vena subclavia derecha, tronco venoso braquiocefálico derecho y vena yugular interna derecha.

Diagnósticos de Ingreso

1. Shock séptico e hipovolémico
2. Insuficiencia Renal de Tiempo no determinado
 - a. Aguda
 - b. Crónica reagudizada
3. Hipertensión arterial por historia
4. Deshidratación leve

COMENTARIOS

Durante su estancia intrahospitalaria, la paciente persistió con taquicardia y con disnea, ahora de mínimos esfuerzos, con soplo sistólico grado III/VI, rayos X de tórax con cardiomegalia grado III y prominencia de vasos pulmonares.

Presentó trombosis de vena subclavia y yugular derecha sintomática, documentada en Doppler, muy probablemente secundario a catéter venoso central ipsilateral, el cual se retiró hace 7 días. La trombosis del miembro superior puede ocurrir espontáneamente (síndrome de Paget-Schroetter) o como una complicación en pacientes con proceso maligno de fondo o enfermedades crónicas. (6-8)

Los cultivos de sangre periférica y de orina resultaron negativos, y la curva térmica se mantuvo dentro de límites normales, por lo que se concluyó que la posibilidad de un shock séptico inicial no era muy probable.

Se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular por episodio trombótico. Al examen de las extremidades, no se evidenció mejoría del edema indurado de miembros inferiores. Por lo que llegado a este punto, se planteó la posibilidad de una enfermedad maligna de fondo que explicaría el edema indurado

de miembros inferiores y la actividad procoagulante que presentaba la paciente, por lo que se ordenó una tomografía abdominal con el fin de dilucidar la presencia o no de un proceso neoplásico que explicaría la éstasis linfática reflejada en los miembros inferiores y la actividad procoagulante.

Por otro lado, se solicitó un ecocardiograma como medida no invasiva para cuantificar el grado de hipertensión pulmonar y para descartar la presencia de una valvulopatía que pudiera explicar estos hallazgos.

Sin embargo, como visto anteriormente, tanto la tomografía abdominal como el ecocardiograma, resultaron negativos para proceso neoplásico y valvulopatía, respectivamente.

Llegada a esta situación, se tuvo la sospecha de una trombofilia que pudiera haber desencadenado estos eventos; sin embargo, realizar las pruebas de laboratorio en busca de ésta, conlleva una alta tasa de falsos positivos. (4)

INTERCONSULTAS

Hematología (30 días luego de su ingreso)

Una vez evaluada la paciente a cabalidad, y tomando en consideración los resultados de los estudios de imagenología (tomografía abdominal), recomienda realizar las pruebas de trombofilia, con el fin de erradicar una causa del TEP; sin embargo, de salir negativas, no va a cambiar la conducta terapéutica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tromboembolismo Pulmonar Submasivo

Clínicamente, presentó cuadro de disnea, taquicardia y deterioro del estado general, asociado a hipoxemia evidenciada en la gasometría arterial y con una radiografía de tórax que muestra una cardiomegalia con aumento de los vasos pulmonares.

Si bien es cierto que al inicio presentó signos de shock, no podemos descartar la presencia de un TEP masivo; sin embargo, dada la evolución y el manejo de la paciente concluimos que aproximadamente 20 días luego de su ingreso, la paciente presentaba un TEP submasivo.

Recordemos que el estándar de oro para el diagnóstico de un TEP es la angiografía pulmonar; sin embargo, ante la situación de la paciente y la disponibilidad de servicios, se optó por la realización del centelleo ventilación perfusión que resultó positivo por TEP.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

La insuficiencia cardíaca congestiva se caracteriza por una disfunción cardíaca que resulta en un inadecuado mantenimiento del gasto cardíaco. Su complicación más severa es el edema pulmonar.

Clínicamente, el paciente puede presentar disnea, taquicardia, taquipnea, crépitos basales, desdoble del segundo ruido cardíaco, y puede presentar ortopnea.

La radiografía de tórax de la paciente no presentaba datos de falla cardíaca ni tampoco se encontró ningún evento precipitante de la misma.

Cardiopatía Isquémica

El diagnóstico requiere no solo la presentación clínica, sino un aumento de los marcadores bioquímicos asociado de al menos uno de los siguientes: ondas Q patológicas, cambios en el segmento ST, o hipomotilidad de una zona cardíaca, evidenciada en el ecocardiograma, sin embargo es operador dependiente. Este diagnóstico se descarta, ya que el ECG de la paciente no muestra hallazgos compatibles con síndrome coronario agudo.

Shock Séptico

Sepsis por definición es la presencia de infección y de una respuesta inflamatoria sistémica subsecuente a esa infección que da como resultado alteraciones fisiológicas que ocurren a nivel del endotelial capilar. El síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) es un término que fue desarrollado en un intento por describir las manifestaciones clínicas que resultan de esta cascada inflamatoria, o respuesta sistémica a la infección. Cumpliendo criterios de SIRS se considera teniendo por lo menos 2 de los 4 parámetros clínicos siguientes anormal: (1) temperatura del cuerpo, (2) ritmo cardíaco, (3) frecuencia respiratoria, y (4) cuenta periférica del leucocitos.

La sepsis severa es septicemia asociada a disfunción de un órgano blanco como resultado de la hipoperfusión. El choque séptico es septicemia con hipotensión persistente a pesar de la reanimación con fluidos, durante 1 hora, o la necesidad de vasopresores para conservar la presión arterial media mayor o igual a 70 mmHg

En cuanto a la paciente, ésta presentaba una leucocitosis, taquicardia, taquipnea y datos de hipotensión, por lo que se pensó en shock séptico, sin embargo su evolución no fue como tal. No presentaba aumento de la curva térmica y sus cultivos de sangre y orina eran negativos.

Síndrome Antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad de causa desconocida que debemos de sospecharla en pacientes con trombosis recurrentes y/o abortos a repetición.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas trombóticas y en criterios de laboratorio, a saber: la presencia de anticuerpos anticardiolipina o la presencia de anticoagulante lúpico en al menos dos ocasiones con más de dos semanas de intervalo. (9)

Por tanto, el síndrome antifosfolípido pudiera ser la causa de las manifestaciones trombóticas en el caso de esta paciente, sin embargo, durante el evento agudo se demostró una alta asociación con falsos positivos en la presencia elevada de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. (4)

TRATAMIENTO

Se le administró heparina de bajo peso molecular con dosis iniciales de warfarina. Actualmente, con 5mg de warfarina los días lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo y con 2.5mg los días martes, jueves. Y su manejo, no solo se basa en monitorización del INR, sino en esperar el tiempo adecuado para la realización de las pruebas de trombofilia.

DIAGNÓSTICO

1. Tromboembolismo Pulmonar Submasivo
2. Hipertensión pulmonar severa
3. Insuficiencia renal crónica

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tromboembolismo Pulmonar

Etiología

Se estima que un 10% de los pacientes que presentan un evento tromboembólico son diagnosticados con cáncer unos años después. (6)

Este riesgo es alto en los primeros 6 meses después de la presentación y disminuye después de los 2 años. Por otro lado, el 50% de los pacientes que presentan un evento sin causa aparente, tienen datos de laboratorio compatible con un desorden trombofílico hereditario. Deficiencias en proteína C, S y antitrombina tienden a presentar un riesgo alto para el desarrollo de un evento tromboembólico.

Es importante destacar que mandar todas las pruebas en busca de trombofilia en el momento de un evento

agudo, se ha asociado con una alta tasa de falsos positivos, debido a que un evento agudo resulta en niveles disminuidos de proteína C, S y antitrombina y un incremento de los niveles de anticuerpos anticardiolipina, presencia de anticoagulantes lúpicos y niveles de factor VIII elevados. Por esta razón, se recomienda demorar estas pruebas de laboratorio hasta 3 meses después del evento agudo.(4)

Manifestaciones Clínicas

El síntoma más común de un TEP es la súbita aparición de disnea. (11-13). También puede presentarse dolor pleurítico, hemoptisis, tos, edema y dolor de miembros inferiores. Angina puede presentarse en casos de TEP masivo, al igual que síncope.

Al examen físico, el hallazgo más común es taquipnea sin causa aparente, crépitos, taquicardia y un aumento del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco. De instaurarse falla cardiaca derecha, podría ocurrir un desdoble del segundo ruido cardiaco, ingurgitación yugular y cianosis. Estos síntomas y signos no son específicos, de hecho en el estudio *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED, por sus siglas en inglés), ninguno de estos síntomas fue capaz de discriminar entre pacientes con angiogramas positivos y aquellos con angiogramas negativos. (12,13)

Diagnóstico

La presencia de un TEP debe sospecharse en todo paciente que presente taquicardia, taquipnea, dolor torácico, hemoptisis, hipoxia y hasta en algunos casos hipotensión. Sin embargo, existen casos en los que la presencia de un TEP se detecta incidentalmente, cuando se efectúa un estudio de imagenología de tórax por otras razones.

El estándar de oro para el diagnóstico de TEP es la angiografía, la cual está relacionada con una serie de complicaciones como lo son la nefropatía por contraste, arritmias cardiacas, etc. (14)

Por otro lado, el centelleo V/Q no es invasivo; sin embargo, los resultados no muestran certeza en el diagnóstico. Finalmente, el AngioCAT, además de ser no invasivo, tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 95%. (15)

Se han observado anomalías en el ecocardiograma en pacientes con TEP, por ejemplo: hipocinesia del ventrículo derecho, hipertrofia del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea. De hecho, la disfunción

ventricular derecha se ha asociado con una duplicación en la mortalidad en pacientes con TEP, el cual se ve aún más afectada si existe hipotensión. (16)

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento radica en la anticoagulación, cuya función conlleva la prevención de la propagación del trombo mientras el sistema endógeno fibrinolítico trabaja en la disminución de la coagulación. En la mayoría de los casos, el tratamiento debe basarse en estudios confirmatorios; sin embargo, si la probabilidad clínica es alta, se debe iniciar anticoagulación empíricamente.

La heparina no fraccionada subcutánea es una opción terapéutica, junto con la monitorización del TPT y ajuste de la dosis para mantener el TPT en rango terapéutico. La Heparina de bajo peso molecular puede administrarse una o dos veces al día, y se requiere un promedio de 5 días para alcanzar un estado óptimo. Por esta razón, el anticoagulante vía parenteral debe continuarse por un mínimo de 5 días y hasta que el INR sea mayor de 2.0 en dos días consecutivos.

La warfarina debe iniciarse con dosis inicial de 2.5mg a 10mg, junto con anticoagulante vía parenteral.

La selección de la dosis inicial debe tomar en cuenta la raza, el peso, la edad, el estado nutricional y la función tiroidea y también todos los medicamentos que el paciente se encuentre recibiendo.

En cuanto a la terapia trombolítica, es importante conocer el mecanismo de acción, los riesgos y beneficios de utilizar estos agentes. Estos agentes activan el sistema fibrinolítico resultando en una resolución rápida del trombo. Existe un riesgo alto de sangrado con el uso de estos agentes, por tanto la selección de los pacientes que serán beneficiados de esta terapia, deben ser escogidos cuidadosamente.

El abordaje terapéutico en pacientes con TEP no masivo involucra solo anti coagulación. Por otra parte, a pesar que no hay estudios prospectivos aleatorizados que evalúen la eficacia de la trombolisis en pacientes con TEP masivo, la alta tasa de mortalidad en hospitales y los resultados notorios del uso de esta terapia, ha llevado a recomendar el tratamiento con trombolíticos. (17)

En cuanto al TEP submasivo, el uso de terapia trombolítica es controversial. Actualmente, existe un estudio aleatorizado, controlado que comparó el uso de anticoagulación y terapia trombolítica, cuyo

resultado estuvo a favor de la terapia trombolítica; sin embargo, se requieren más estudios que definan mejor el tratamiento bajo estas condiciones. (18)

REFERENCIAS

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
2. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8.
3. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
4. Minichello T, Fogarty, P. Diagnosis and Management of Venous Thromboembolism. *Med Clin N Am* 2008; 92:443-65.
5. Jones K and Harrigan R. ABC of clinical electrocardiography: Conditions affecting the right side of the heart. *BMJ* 2002;324:1201-4
6. Verso, M, Agnelli, G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:3665.
7. Mustafa, S, Stein, PD, Patel, KC, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. *Chest* 2003; 123:1953.
8. Flinterman, LE, Van Der, Meer FJ, Rosendaal, FR, Doggen, CJ. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1262.
9. Baker W, Bick R. Controversies and Unresolved Issues in Antiphospholipid Syndrome. Pathogenesis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22:155-74.
10. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004;91(1):92-5.
11. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al: Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
12. Stein PD, Henry JW: Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112:974-9.
13. The PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
14. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8
15. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160(3):293-8.
16. Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1685-9.
17. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
18. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143-50.
19. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-9.
20. Oudkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1643-7.
21. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1777-81.
22. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744-9.