

Predictores de Mortalidad Hospitalaria en Pacientes con Embolia Pulmonar Estables Hemodinámicamente

André Volschan¹, Denilson Albuquerque², Bernardo Rangel Tura², Marcos Knibel⁸, José Pérciles Esteves³, Luiz Carlos Bodanese⁵, Francisco Silveira⁹, João Pantoja⁴, Paulo Cesar Pereira da Silva e Souza⁷, João Mansur⁶, Evandro Tinoco Mesquita^{1*}

* A cargo de los investigadores del EMEP (Estudio Multicéntrico de Embolia Pulmonar)

Hospital Pró-Cardíaco¹, Universidade do Estado do Rio de Janeiro², Rio de Janeiro, RJ; Hospital Português³, Salvador, BA; Hospital Copa D'Or⁴, Rio de Janeiro, RJ; Hospital São Lucas⁵, Porto Alegre, RS; Hospital Samaritano⁶, Rio de Janeiro, RJ; Hospital de Clínicas de Niterói⁷, Niterói, RJ; Hospital CardioTrauma⁸, Rio de Janeiro, RJ; Hospital Prontocor⁹, Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: La embolia pulmonar presenta alta mortalidad en pacientes con hipotensión arterial o shock circulatorio. Sin embargo, en pacientes hemodinámicamente estables, la asociación de algunas variables clínicas con la mortalidad todavía no está claramente establecida.

Objetivo: Derivar un modelo de estratificación del riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con embolia pulmonar hemodinámicamente estables.

Métodos: Estudio de cohorte multicéntrico prospectivo de 582 pacientes consecutivos que ingresaron en unidades de emergencia o de terapia intensiva, con sospecha clínica de embolia pulmonar, y que tuvieron el diagnóstico confirmado por medio de uno o más de los exámenes: arteriografía pulmonar, angiotomografía computarizada helicoidal, angiorresonancia magnética, ecocardiografía doppler, centellografía pulmonar o duplex scan venoso. Los datos sobre características demográficas, comorbilidades y manifestaciones clínicas se recolectaron e se incluyeron en un análisis de regresión logística para componer el modelo de predicción.

Resultados: La mortalidad global fue del 14,1%. Se identificaron como variables independientes de riesgo de óbito: edad > 65 años; reposo en la cama > 72h; cor pulmonale crónico; taquicardia sinusal y taquipnea. Tras la estratificación por franjas de riesgo, se observaron mortalidades del 5,4%, el 17,8% y el 31,3%, respectivamente en los subgrupos de bajo, moderado y alto riesgos. El modelo reveló sensibilidad del 65,5% y especificidad del 80%, con un área bajo la curva de 0,77.

Conclusión: En pacientes hemodinámicamente estables con embolia pulmonar, la edad > 65 años, el reposo en la cama > 72h, el cor pulmonale crónico, la taquicardia sinusal y la taquipnea fueron predictores independientes de la mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, el modelo de predicción necesita validarse en otras poblaciones para su incorporación a la práctica clínica. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 132-137)

Palabras clave: Mortalidad hospitalaria, embolia pulmonar, enfermedad cardiopulmonar, taquicardia sinusal.

Introducción

La embolia pulmonar (EP) es la tercera causa cardiovascular de ingreso hospitalario¹, luego del síndrome coronario agudo y del accidente cerebrovascular, y posee un amplio espectro de manifestaciones clínicas, principalmente cuando asociada a descompensaciones de insuficiencia cardíaca² y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La EP masiva, caracterizada por la inestabilidad hemodinámica, define el subgrupo de pacientes de mayor severidad en el que observamos la alta tasa de mortalidad^{3,4}, los que pueden beneficiarse de un abordaje terapéutico más agresivo. Por otra parte, pacientes clínicamente estables y considerados como de bajo riesgo exigen un menor tiempo de permanencia hospitalaria y, en algunos casos, se pueden tratar en ambulatorio con heparina

de bajo peso molecular^{5,6}. De esa forma, la evaluación del pronóstico se vuelve útil para guiar la estrategia terapéutica y orientar de mejor modo los demás cuidados.

Si la hipotensión arterial caracteriza a los pacientes con EP con mayor riesgo de muerte, en los pacientes estable hemodinámicamente, el ecocardiograma, la troponina y el péptido natriurético cerebral ayudan a identificar pacientes de peor pronóstico. Desde el inicio de la década de 1990, la presencia de disfunción del ventrículo derecho, demostrada por el ecocardiograma en pacientes normotensos, clasificados como EP submasiva, ha sido relacionada a la mayor mortalidad^{7,8}. A pesar de su capacidad de estratificar pacientes de mayor riesgo, el ecocardiograma ni siempre está disponible 24 horas diarias, lo que limita su utilización.

La troponina y el péptido natriurético cerebral son métodos que indirectamente expresan el compromiso ventricular^{9,10} y ayudan a seleccionar a pacientes de mayor gravedad^{11,12}. Esos exámenes, a pesar de cada vez más difundidos, todavía se utilizan cada vez menos en centros de menor complejidad que admiten también a pacientes con EP.

Correspondencia: André Volschan •

Rua Baronesa De Pocone, 137/201 – Lagoa - 22471-270 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: volschan@cardiol.br, volschan@uol.com.br

Artículo recibido el 12/08/08; revisado recibido el 12/09/08;

aceptado el 19/09/08.

Marcadores pronósticos clínicos en pacientes estables que puedan contribuir a una estratificación de riesgo de mortalidad de los pacientes con EP han sido poco estudiados¹³⁻¹⁵. Datos demográficos, factores de riesgo, señales y síntomas constituyen un grupo de variables de baja complejidad que se pueden evaluar en cualquier ambiente hospitalario, independientemente de exámenes complementarios, lo que convierte la estrategia posible de utilizarse universalmente.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue elaborar un modelo basado en indicadores clínicos de estratificación del riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con EP, hemodinámicamente estables.

Métodos

El estudio de cohorte multicéntrico prospectivo se llevó a cabo en 24 centros investigadores de 20 hospitales terciarios brasileños, en el período de enero de 1998 a mayo del 2003. Desde una base inicial de 727 pacientes consecutivos con sospecha EP, se excluyeron a aquellos que presentaron inestabilidad hemodinámica, con el análisis de una muestra de 582 pacientes consecutivos (42,1% varones, mediana de edad de 73 años, variando desde 18 hasta 102), ingresados en unidades de emergencia o de terapia intensiva. El médico que evaluó el paciente definió la sospecha clínica, basado en los factores de riesgo, señales y síntomas de EP. La presión arterial sistólica ≥ 90 mm Hg se consideró como criterio para estabilidad hemodinámica. Además de la sospecha clínica, se necesitaba la documentación de EP mediante uno de los métodos complementarios listados a continuación:

- 1) Arteriografía pulmonar con visualización del trombo en arteria pulmonar.
- 2) Angiotomografía helicoidal con visualización del trombo en arteria pulmonar.
- 3) Angiorresonancia con visualización del trombo en arteria pulmonar.
- 4) Ecocardiograma con visualización del trombo en arteria pulmonar.
- 5) Centellografía pulmonar de ventilación/perfusión con alta probabilidad de EP.
- 6) Duplex scan con visualización del trombo y reducción de la compresibilidad en el sistema venoso profundo.

Se tuvieron en cuenta para análisis univariado: edad; género; historia previa de tromboembolismo venoso; fractura de cadera o de miembros inferiores en los últimos 90 días; cirugía abdominal o pélvica en los últimos 30 días; neoplasia; reposo en la cama > 72 h; Cor pulmonale crónico; tabaquismo; insuficiencia cardíaca; accidente cerebrovascular; dolor torácico; taquicardia sinusal (frecuencia cardíaca > 100 lpm); síncope; disnea; taquipnea (frecuencia respiratoria > 20 irpm); fiebre (temperatura axilar $> 37^{\circ}$ C); tos; cianosis y hemoptisis o hemoptoicos.

Los investigadores incluyeron las informaciones recolectadas de cada centro en un formulario estandarizado y, posteriormente, se remetieron al investigador principal para

incluirse en un banco de datos de formato CSV y exportadas a un paquete estadístico R versión 2.6.0, en el que se efectuaron los análisis¹⁶.

Análisis estadístico

El modelo utilizó variables demográficas, comorbilidades y manifestaciones clínicas que pudieran recolectarse fácilmente durante la primera atención de los pacientes con EP.

Los datos se describieron por medio de porcentaje, promedios y desviación estándar o mediana y desviación intercuartílica, según el tipo de variable (categórica, normal y no paramétrica). La dicotomización de variables continuas se realizó por medio del uso de curva ROC (*Receive Operating Characteristic*). Para medir la asociación de variables clínicas con el desenlace, se utilizaron la prueba T de Student, Mann-Witney, Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Como criterio de selección para inclusión en el modelo multivariado, se consideró un valor de $p < 0,20$ o la existencia de fuerte asociación clínica con mortalidad¹⁷.

El modelo multivariado se ajustó mediante una regresión logística con la selección de las variables guiada por la razón de verosimilitud, utilizando el menor número de variables posibles sin pérdida de la capacidad de predicción, y su exactitud evaluada por la estadística C. Tras la creación del modelo, se elaboró un score de cada variable, basado en el valor del *odds ratio*, aproximado para la unidad. El score de riesgo se analizó por medio del chi-cuadrado de la tendencia lineal, y, posteriormente, se evaluó el riesgo óbito en cada estrato.

Se realizó un análisis de sobrevida de los tres subgrupos, son la utilización del estimador de Kaplan-Meier.

Resultados

En este estudio, la mortalidad global fue de un 14,1%, y las características demográficas y clínicas están descritas en la Tabla 1.

La mediana de edad fue de 73 años, y varió de 18 a 102 años. Por medio de la curva ROC¹⁶, se determinó como mejor punto de corte la edad de 65 años, con área bajo la curva de 0,60 (Figura 1), sensibilidad del 81,8%, especificidad del 88,3%, razón de verosimilitud positiva de 6,99 y negativa de 0,21. El modelo identificó, además de la edad > 65 años, reposo en la cama, cor pulmonale crónico, taquicardia sinusal y taquipnea como variables capaces de predecir de forma independiente, por medio de la regresión logística, el riesgo de óbito (Tabla 2).

A partir del modelo de predicción, se calculó el riesgo esperado de óbito para cada paciente, y se construyó una curva ROC¹⁸ (Figura 2). El área bajo la curva –también llamada estadística C– fue de 0,77, lo que corresponde a la exactitud del modelo y las características operacionales con sensibilidad del 65,5%, especificidad del 80%, razón de verosimilitud positiva de 3,3 y razón de verosimilitud negativa de 0,4. La Figura 3 muestra la relación entre la probabilidad preprueba (14,1%), que corresponde a la mortalidad global del estudio, y la probabilidad propueba de muerte, en el caso de prueba positiva (35,1%) y de prueba negativa (6,2%). La comparación

Tabla 1 - Características demográficas y clínicas

Variable	n	Porcentaje
Edad > 65 años	391	67,2%
Sexo masculino	245	42,1%
Historia previa de TVP/EP*	102	17,5%
Cirugía de abdomen/pelvis	59	10,1%
Fractura de bacia/MI†	39	6,7%
Neoplasia	127	21,8%
Reposo en la cama > 72h	194	33,3%
Cor pulmonale crónico	40	6,9%
Tabaquismo	97	16,7%
Insuficiencia cardíaca	88	15,1%
Accidente cerebrovascular	33	5,7%
Dolor torácico	272	46,7%
Taquicardia sinusal	232	39,9%
Síncope	32	5,5%
Dispnea	455	78,2%
Taquipnea	365	62,7%
Fiebre	61	10,5%
Tos	133	22,9%
Cianosis	71	12,2%
Hemoptisis	36	6,2%

*TVP/EP - trombosis venosa profunda/embolia pulmonar; MI† - miembros inferiores.

de las curvas de mortalidad (Figura 4) reveló diferencia entre los grupos de riesgo con valor de $p = 0,000004$.

Basado en el poder de predicción de cada variable, guiado por el respectivo *odds ratio*, el modelo reveló asociación lineal a la predicción del óbito ($p > 0,001$).

Para el cálculo del score de puntuación de cada paciente, se utilizaron los valores descritos en la Tabla 3, y la estratificación del riesgo evidenció el 5,4% de óbito entre los pacientes considerados como de bajo riesgo y el 17,8% y el 33,1%, en el grupo de moderado y alto riesgos, respectivamente, de conformidad con la Tabla 4.

Discusión

Los estudios sobre pronóstico con EP utilizan, en su mayoría, datos ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho^{19,20} o laboratoriales, como la elevación de la troponina^{21,22} y del péptido natriurético cerebral²³⁻²⁵, para cuantificar el riesgo de peor evolución de los pacientes. A pesar de su buena exactitud pronóstica, esos exámenes no

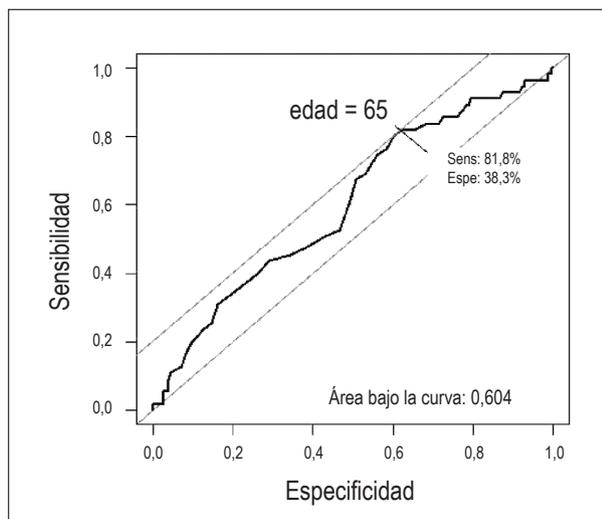


Figura 1 - Curva ROC para el corte de edad.

Tabla 2 - Análisis multivariado por regresión logística

Variable	OR	p
Edad > 65 años	1,9 (1,6 a 2,4)	0,0061
Reposo en la cama	2,1 (1,8 a 2,3)	0,0002
CPC*	2,5 (1,8 a 2,7)	0,0080
Taquicardia	1,7 (1,2 a 2,1)	0,0099
Taquipneia	1,8 (1,1 a 2,1)	0,0135

* CPC - cor pulmonale crónico.

están ampliamente disponibles.

En este primer análisis de nuestro estudio, optamos por la utilización de un modelo compuesto solamente por variables clínicas, siguiendo las recomendaciones de que, teniendo en cuenta una norma de predicción más simple, su aplicación sea más amplia²⁶. Se excluyeron a los pacientes con inestabilidad hemodinámica, para que pudiéramos evaluar a un subgrupo más homogéneo y con menor riesgo de óbito. A pesar de la menor severidad de esa población, cuando comparados a los pacientes con hipotensión arterial, la mortalidad global del 14,1% fue superior con relación a las otras publicaciones sobre el tema.

Wicki et al.²⁷, en un estudio con 296 pacientes consecutivos, construyeron un modelo de predicción, el score pronóstico de Geneva, y observaron el 10,1% de eventos adversos, con la mortalidad global del 8,4%. Ese modelo utilizó como predictores de eventos adversos cáncer, hipotensión arterial, hipoxemia, insuficiencia cardíaca e historia previa o documentación de trombosis venosa profunda en el duplex scan.

Aujesky et al., en el estudio PESI²⁸, derivaron un modelo de estratificación de riesgo en un total de 10.534 pacientes distribuidos en cinco subgrupos, utilizando 11 variables

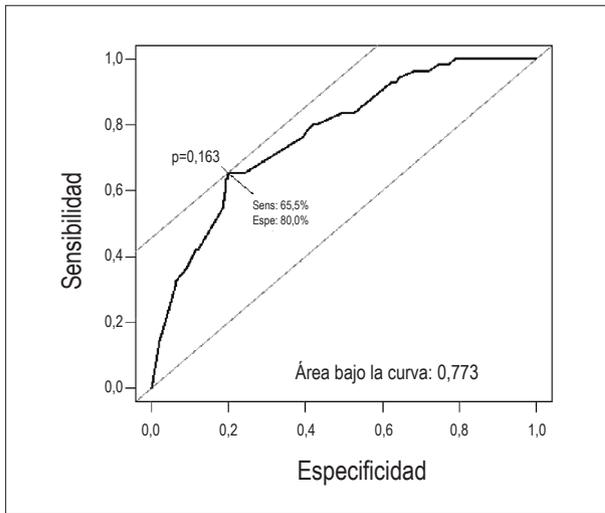


Figura 2 - Características operacionales del modelo.

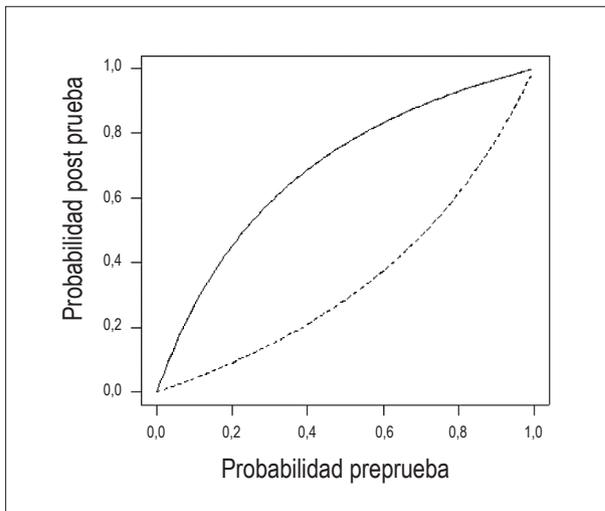


Figura 3 - Relación entre la probabilidad preprueba y post prueba.

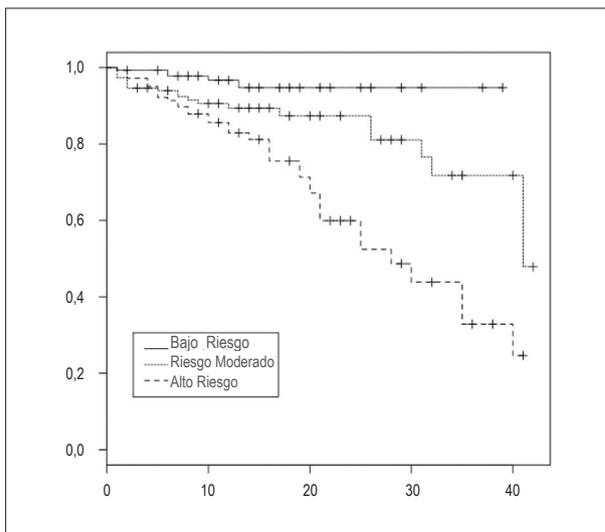


Figura 4 - Curvas de mortalidad (Kaplan-Meier).

Tabela 3 - Score de predicción

Variable	Puntos
Edad > 65 años	3
Reposo en la cama > 72h	2
Cor pulmonale crónico	4
Taquicardia sinusal	2
Taquipnea	2

Tabela 4 - Estratificación del riesgo de óbito

Estratificación del riesgo de óbito	Puntos	Mortalidad
Bajo Riesgo	0 a 3	5,4%
Riesgo Moderado	4 a 6	17,8%
Alto Riesgo	7 ou mais	31,3%

clínicas, y observaron mortalidad global del 9,2%, variando del 1,1% (clase I, muy bajo riesgo) al 24,5% (clase V, muy alto riesgo).

Esos dos modelos se compararon posteriormente en cuanto a su capacidad de seleccionar a pacientes a tratarse en ambulatorio y evidenciaron una diferencia significativa para la predicción de mortalidad en 30 días (PESI, el 0,9%; el 95% CI, 0,3 a 2,2; vs. Geneva, el 5,6%; el 95% CI, 3,6 a 7,6, $p < 0.0001$)⁵.

La mayor mortalidad en nuestra casuística sugiere que, a pesar de la estabilidad hemodinámica, la población estudiada conformada por pacientes ingresados en unidades de terapia intensiva pueda tener mayor riesgo de complicaciones. Por ese mismo motivo, es posible comprender el mayor riesgo de óbito en cada estrato evaluado y comparado a los estudios citados^{27,28}.

La identificación de un subgrupo cuyo tratamiento pueda realizarse en ambulatorio no fue posible en este análisis, una vez que el riesgo de mortalidad del 5,4%, atribuido al estrato bajo riesgo, es muy alto para asumir esa conducta. Por otro lado, la mortalidad del 31,3% en el subgrupo de alto riesgo indica la necesidad de mayor complejidad en las intervenciones y en la vigilancia de esos pacientes.

La derivación de un modelo de predicción es el inicio de una estrategia para lograrse una norma de decisión clínica. De ese modo, etapas de validación interna y externa son fundamentales para que el modelo se pueda aplicar universalmente²⁶. Se están recolectando bases de datos similares en otros centros investigadores, de manera que podamos validar el modelo en otras poblaciones.

Conclusión

En pacientes con EP hemodinámicamente estables, la edad > 65 años, el reposo en la cama, el cor pulmonale crónico, la taquicardia sinusal y la taquipnea fueron capaces de predecir

de forma independiente, por medio de la regresión logística, el riesgo de óbito.

Agradecimientos

Agradecemos la participación de los siguientes investigadores del EMEP (Estudio Multicéntrico de Embolia Pulmonar) por la recolección de datos del estudio:

Evandro Tinoco Mesquita (Hospital Pró-Cardíaco, Río de Janeiro, RJ); João Mansur Filho y José Kezen Camillo Jorge (Hospital Samaritano, Río de Janeiro, RJ); Gustavo Nobre (Hospital Rio Mar, Río de Janeiro, RJ); Marcos Baptista, Nelson Arthur, Marcos Knibel y Marcelo Lugarinho (Hospital São Lucas, Río de Janeiro, RJ); Gláucia Maria y Ricardo Eiras (Hospital Prontocor, Río de Janeiro, RJ); Gustavo Gouvêa, Alexandre Drummond, Eduardo Eiras y Emanuel Salgueiro (Casa de Saúde São José, Río de Janeiro, RJ); Mônica Callafiori (Hospital CardioTrauma, Río de Janeiro, RJ); Paulo César Pereira da Silva e Souza y Marcelo Magalhães (Hospital de Clínicas de Niterói, Niterói, RJ); Ana Paula Lacerda (Hospital Barra D'Or, Río de Janeiro, RJ); Fernando Pacheco (Hospital Copa D'Or, Río de Janeiro, RJ); Marcelo Vieira Gomes y

Luis Felipe Camille (Clínica São Vicente, Río de Janeiro, RJ); Guilherme Aguiar (Hospital São Vicente de Paulo, Río de Janeiro, RJ); Maria Luiza Toscano y Roberto Caetano (Instituto Nacional do Câncer, Río de Janeiro, RJ); José Pérciles Esteves y Carolina Barbosa (Hospital Português, Salvador, BA); Francisco Silveira (Hospital Prontocor, Belo Horizonte, MG); Alex Macedo (Hospital Santa Casa, Santos, SP); Luis Carlos Bodanese (Hospital São Lucas, Porto Alegre, RS).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por el Sanofi-Aventis.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Andre Volschan por la Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Referencias

1. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest*. 1995; 107: 35-9S.
2. Terzi CB, Lage SG, Dragosavac D, Terzi RGG. Insuficiência cardíaca grave em unidade de terapia intensiva: existe um índice prognóstico ideal? *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 344-51.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet*. 1999; 353: 1386-9.
4. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1529-35.
5. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007; 132 (1): 7-8.
6. Wells PS. Outpatient treatment of patients with deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7: 360-4.
7. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997; 134: 479-87.
8. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000; 101: 2817-22.
9. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1632-6.
10. Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Buller HR, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2007; 116: 161-6.
11. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007; 116: 427-33.
12. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 508-13.
13. Aujesky D, Roy PM, 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.
14. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (2): 169-75.
15. Jiménez D, Díaz G, Valle M, Martí D, Escobar C, Vidal R, et al. Prognostic value of syncope in the presentation of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (7): 385-8.
16. R Development Core Team (2007) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2007.
17. Greenland, S. Modeling and variable selection in epidemiology analysis. *Am J Public Health*. 1989; 79 (3): 340-9.
18. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143: 29-36.
19. 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.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de embolia pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83 (supl 1): 1-8.
21. 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.
22. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Krowinski 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 (2): 211-7.
23. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyńska M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003; 22: 649-53.

24. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. **N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism.** *Circulation.* 2005; 112: 1573-9.
25. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008; 29 (12): 1569-77.
26. Thomas G, McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, et al. for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature XXII: How to Use Articles About Clinical Decision Rules. *JAMA.* 2000; 284: 79-84.
27. 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 (4): 548-52.
28. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005; 172: 1041-6.