



# Péptido natriurético cerebral como marcador de mal pronóstico en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda

Miguel Ángel Millán Catalán,<sup>1</sup> Edgar Bautista Bautista,<sup>2</sup> Luis Efrén Santos Martínez,<sup>1</sup> José Luis Sandoval Gutiérrez<sup>2</sup>

**RESUMEN. Antecedentes:** La tromboembolia pulmonar (TEP) se reporta con una tasa de mortalidad aproximada del 15 al 20%. En los pacientes con TEP aguda, es importante discernir de forma temprana qué paciente tiene mayor riesgo de complicaciones. **Material y métodos:** Estudiamos 22 pacientes consecutivos (edad promedio  $55 \pm 15$  años, 72% mujeres) con diagnóstico de TEP aguda, se clasificaron en 3 grupos: TEP mayor ( $n = 5$ ), TEP + disfunción del ventrículo derecho (DVD) ( $n = 8$ ) y TEP menor ( $n = 9$ ). Se determinaron niveles séricos de péptido natriurético cerebral (BNP) y troponina I, se realizó ecocardiograma y tomografía computada de tórax (TAC). Los niveles séricos de BNP mayores a 500 pg se asociaron con incremento en la mortalidad ( $p < 0.001$ ). La mortalidad total fue del 18% y sólo en el grupo de TEP mayor. **Conclusiones:** El BNP es un marcador de gran utilidad en el abordaje inicial del paciente con sospecha de TEP aguda.

**Palabras clave:** Tromboembolia pulmonar (TEP), péptido natriurético cerebral (BNP), disfunción del ventrículo derecho (DVD).

**ABSTRACT. Background:** Acute pulmonary embolism has a cardiovascular mortality rate of 15% to 20%. Patients with PE are very important differentiated who will has more risk of cardiovascular events. **Methods and results:** The present observational and prospective study included 22 patients with confirmed PE. Age  $55 \pm 15$  years. We classified in three groups: minor PE  $n = 9$ ; PE + RVD  $n = 8$ ; major PE  $n = 5$ . Elevated BNP  $> 500$  pg/mL was significantly associated with mortality ( $P < 0.001$ ). The overall mortality was 18% and only in the major PE. **Conclusions:** The brain peptide natriuretic is a very important biomarker with a lot of utility in approach of patients with suspected pulmonary embolism.

**Key words:** PE (pulmonary embolism), BNP (brain natriuretic peptide), RVD (right ventricular dysfunction).

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con TEP aguda pueden desarrollar choque en las horas siguientes a la hospitalización, es importante poder discernir qué tipo de pacientes aparentemente estables hemodinámicamente pueden presentar mayor riesgo de complicaciones.

La utilidad de nuestro estudio se basa en determinar los valores séricos de BNP y trop I en pacientes con tromboembolia pulmonar y correlacionarlos con su estado clínico.

La tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) son responsables de cientos de miles de ingresos cada año en Estados Unidos y afectan a millones de personas en todo el mundo. La tasa de mortalidad es aproximadamente del 15 al 20%.<sup>1-3</sup>

Los estudios de autopsias reportadas muestran que el 10% de las muertes son causadas por embolia pulmonar.<sup>4</sup>

En México, durante el 2006 se publicó el consenso mexicano, clasificando a la TEP de la siguiente manera:<sup>5</sup>

### 1. Tromboembolia pulmonar masiva:

- 1.1 Inestabilidad clínica o estado de choque
- 1.2 Obstrucción vascular mayor o igual del 50%
- 1.3 Disfunción del ventrículo derecho con hipocinesia regional o global
- 1.4 Hipoxemia grave o resistente
- 1.5 Elevación de biomarcadores (troponina I, péptido natriurético cerebral tipo B)

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas».

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Miguel Ángel Millán Catalán

Departamento de Cardioneumología

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»

katalan\_13@hotmail.com

## 2. Tromboembolia pulmonar con disfunción del ventrículo derecho:

- 2.1 Estabilidad clínica
- 2.2 Obstrucción vascular clínica menor del 50%
- 2.3 Disfunción del ventrículo derecho
- 2.4 Hipoxemia moderada
- 2.5 Con o sin elevación de biomarcadores

## 3. Tromboembolia pulmonar menor:

- 3.1 Estabilidad clínica
- 3.2 Obstrucción de la circulación pulmonar menor del 20%
- 3.3 Sin disfunción del ventrículo derecho
- 3.4 Sin hipoxemia
- 3.5 Sin elevación de biomarcadores

En pacientes con TEP aguda y repercusión en el ventrículo derecho condiciona la liberación de biomarcadores que incluyen: pro-péptido natriurético cerebral, péptido auricular natriurético, péptido natriurético cerebral tipo B y troponina T e I que predicen un aumento de la probabilidad de resultado clínico adverso.<sup>6-13</sup>

El principal estímulo para la liberación de BNP son el incremento de la tensión de la pared ventricular y sobrecarga de volumen.<sup>14,15</sup> En los riñones el BNP incrementa el filtrado glomerular a través de vasodilatación arteriolar aferente y vasoconstricción de las arteriolas eferentes, incrementa la excreción de sodio, e inhibe la secreción de aldosterona.<sup>16,17</sup>

El diagnóstico de disfunción del VD en TEP aguda es lo más importante, ya que está asociado con la mortalidad y existe evidencia de que el pronóstico clínico puede ser mejorado por una rápida disolución del trombo mediante terapia trombolítica. La ecocardiografía es un método sensible para la identificación de disfunción sistólica del VD y se define como la presencia de uno de los siguientes criterios: 1) dilatación del VD considerando un diámetro diastólico > 30 mm en el eje apical de 4 cámaras; 2) hipocinesia del ventrículo derecho; 3) movimiento anormal del septum interventricular y 4) velocidad del flujo regurgitante tricuspídeo > 2.5 m/seg.<sup>18-23</sup>

El papel del ecocardiograma se ha considerado como predictor de mortalidad a corto plazo en los pacientes con moderada a severa disfunción del VD con un índice de mortalidad de hasta 15%.<sup>24,25</sup>

Debido al interés constante en determinar un mejor manejo de los pacientes con embolia pulmonar, se han estudiado múltiples biomarcadores, buscando con ello determinar qué pacientes son los mejores candidatos a una terapia más agresiva con el menor tiempo de retra-

so, ya que al obtener evidencia ecocardiográfica de DVD y con biomarcadores séricos elevados es posible indicar una terapia médica o intervencionista más agresiva, a pesar de que clínicamente los pacientes se mantengan estables hemodinámicamente y con ello no retrasar el tratamiento, ya que algunos pacientes con las características que encontramos en nuestro estudio pueden desarrollar hipotensión o choque cardiogénico a pesar de que en el abordaje inicial pueden mantener la presión arterial dentro de rangos normales.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La finalidad de nuestro estudio es definir si existe asociación entre los niveles séricos de BNP y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con TEP, considerando valores séricos de BNP mayores de 100 pg/mL y de acuerdo a estas mediciones determinar qué pacientes presentan mayor índice de complicaciones, además de determinar si en los pacientes con elevación de BNP también hay elevación de troponina I y si esta elevación tiene alguna traducción clínica.

## OBJETIVOS

- Determinar la asociación en pacientes con TEP masiva y biomarcadores positivos (Trop-I y BNP).
- Determinar si esta elevación en los biomarcadores está relacionada con el deterioro clínico del sujeto con TEP aguda.
- Determinar si el incremento en los niveles séricos de BNP y Trop I en pacientes con TEP se asocia a disfunción del ventrículo derecho.

## GENERALIDADES DEL DISEÑO

Estudiamos 22 pacientes consecutivos con diagnóstico de TEP aguda aceptados para ingreso por el Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» durante el periodo comprendido de diciembre del 2006 a julio 2007.

### *Tipo de muestra*

- Veintidós pacientes con diagnóstico de TEP aguda realizado mediante alguna de las siguientes pruebas: Angio-tomografía pulmonar, angiografía pulmonar y gammagrama pulmonar.

## TIPO DE INVESTIGACIÓN

El diseño fue de tipo piloto, observacional, descriptivo, comparativo, prospectivo y abierto.

### Criterios de inclusión

Ambos sexos, edad entre 18 y 65 años, pacientes con sospecha de TEP aguda

### Criterios de exclusión

Pacientes con falla ventricular izquierda aguda, pacientes con angina inestable, pacientes con cardiopatías congénitas no resueltas, pacientes con diagnóstico previo de HAP primaria, pacientes con insuficiencia renal creatinina sérica mayor de 2.5 mg/dL.

## MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

- Se incluyeron en el estudio 32 pacientes con datos clínicos sugestivos de TEP aguda dentro de las 48 horas previas a su ingreso. Se excluyeron del estudio 10 pacientes por la ausencia de trombos en el árbol pulmonar. A los 22 pacientes incluidos en el estudio se les tomó una muestra sanguínea para el análisis por técnica de inmunoensayo de marcadores bioquímicos (BNP y troponina I), signos vitales de ingreso que incluyen presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
- Se solicitaron: biometría hemática, química sanguínea, dímero-D y gasometría arterial y electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Dentro de las primeras 48 horas se les realizó a todos los pacientes incluidos en el estudio: ecocardiograma transtorácico con medición de cavidades, presencia o ausencia de hipocinesia de la pared posterobasal del ventrículo derecho y presencia o ausencia de movimiento septal paradójico.
- En los primeros dos días se les realizó a todos los pacientes incluidos en nuestro estudio tomografía helicoidal Siemens Somatom Sensation de 64 cortes con el siguiente protocolo: escaneo del tórax que incluye ápices pulmonares y diafragma, y administración de 80 mililitros de medio de contraste no iónico y apnea de 15 segundos de duración; el segundo escaneo con retardo de 3 minutos se realiza entre la 2da vértebra lumbar y el hueco poplíteo en búsqueda de trombos en la circulación venosa.
- Se clasificó a los pacientes con tromboembolia pulmonar en tres grupos:
  1. Tromboembolia pulmonar masiva
  2. Tromboembolia pulmonar con dilatación del ventrículo derecho
  3. Tromboembolia pulmonar menor

Se requirieron 2 o más criterios para clasificarlos en alguno de los tres grupos.

### Análisis estadístico

Los valores se expresaron con medias  $\pm$  desviación estándar. Para las diferencias entre los tres grupos, se realizó ANOVA de una vía con ajuste de Bonferroni. Las asociaciones con los biomarcadores se establecieron con el coeficiente de Pearson. La significación estadística se estableció con una  $p < 0.05$ .

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 13.0 para Windows.

## RESULTADOS

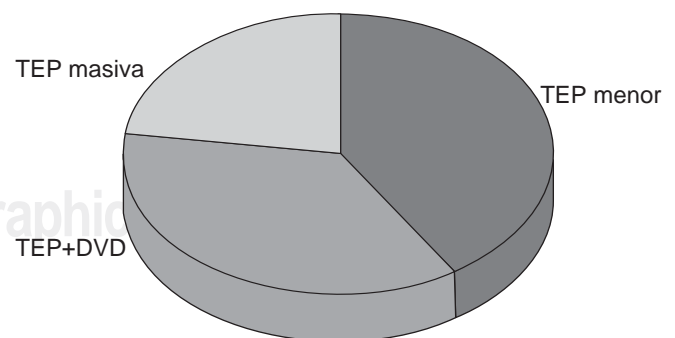
### Características generales de la población

Se incluyeron 22 pacientes con tromboembolia pulmonar aguda. Se dividieron en tres grupos; **Grupo 1:** Tromboembolia pulmonar masiva: 5 pacientes (22.7%); **Grupo 2:** Tromboembolia pulmonar con disfunción del ventrículo derecho (DVD): 8 pacientes (36.32%) y el **Grupo 3:** Tromboembolia pulmonar menor: 9 pacientes (40.8%) (Figura 1).

Las características generales de la población en estudio son las siguientes: 5 pacientes (22.7%) tenían dentro de sus antecedentes un episodio de TEP previa; del total de nuestros pacientes con TEP se logró documentar trombosis venosa profunda (TVP) en 16 de ellos, correspondiente al 72.6%. En los pacientes incluidos la mayoría era del sexo femenino (72%) (Figura 2).

Con respecto a la evolución del total de nuestra población estudiada 4 pacientes requirieron tratamiento con aminas (18.2%), 4 requirieron asistencia mecánica ventilatoria (18.2%) y 4 pacientes fallecieron (18.2%).

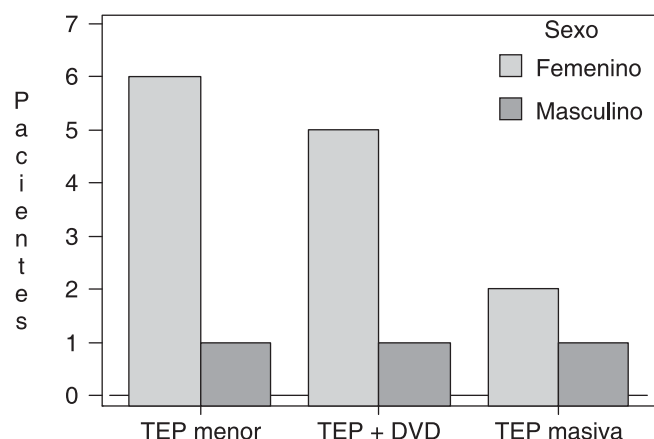
De la forma de tratamiento de nuestros pacientes, 18 fueron tratados con heparina convencional (81.8%), y 4 fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (18.2%), 4 fueron sometidos a tratamiento trombolítico (18.2%) y 3 fueron tratados con aspiración y fragmenta-



**Figura 1.** Distribución de los pacientes con TEP de acuerdo a la clasificación.

ción de trombo (13.6%). Se les colocó filtro en vena cava inferior a 5 pacientes (22.7%) (*Cuadro 1*).

Los valores promedio de los biomarcadores de la población estudiada fueron para el BNP de  $510 \pm 489$  con un valor mínimo de 18.64 y un valor máximo de 1904. La troponina I mostró un valor promedio de  $0.244 \pm 0.280$ .



**Figura 2.** Grupos de pacientes con TEP de acuerdo al género.

**Cuadro 1.** Tratamiento de los pacientes con TEP.

	Grupo 1 TEP mayor n = 5	Grupo 2 Tep + DVd n = 8	Grupo 3 Tep menor n = 9	P <	Bonferroni
Heparina	5 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	0.147	—
Trombólisis	1 (20%)	3 (37.5%)	0%	0.147	—
Aspiración	2 (20%)	1 (12.5%)	0%	0.121	—
Filtro VCI	1 (20%)	4 (50%)	0%	0.047	2:3, 2:1

VCI = vena cava inferior

**Cuadro 2.** Variables descriptivas estudiadas en los grupos de TEP.

	Grupo 1 TEP mayor n = 5	Grupo 2 Tep + DVd n = 8	Grupo 3 Tep menor n = 9	P <	Bonferroni
PSAP	$68 \pm 16$	$80 \pm 21$	$43 \pm 12$	0.001	2:3, 1:3
Diámetro del Vd	$48.8 \pm 5.1$	$46.1 \pm 4.5$	$29 \pm 5.8$	0.000	1:3, 2:3
BNP	$815 \pm 175$	$761 \pm 587$	$115 \pm 124$	0.002	2:3, 1:3
Trop-I	$.2 \pm .13$	$.32 \pm .24$	$.20 \pm .36$	0.651	—
Fr. card.	$100 \pm 9$	$100 \pm 7$	$103 \pm 16$	0.840	—
TAS	$98.4 \pm 4.7$	$103 \pm 9.1$	$118 \pm 19.6$	0.037	1:3, 2:1
TAD	$64 \pm 5.4$	$70 \pm 9.2$	$71 \pm 9.2$	0.333	—
S1, Q3, T3	3 (60%)	7 (95%)	2 (22.2%)	0.080	—
T neg. V1-V4	4 (80%)	6 (75%)	1 (11.1%)	0.004	1:3, 2:3

n = número de pacientes; PSAP = presión sistólica de la arteria pulmonar; Diámetro del Vd = diámetro diastólico del ventrículo derecho; BNP = péptido natriurético cerebral; Trop-I: troponina I, Fr. card. = frecuencia cardíaca, TAS = presión arterial sistólica, TAD = presión arterial diastólica, S1, Q3, T3 = asociación electrocardiográfica de las 3 ondas.

Los valores del dímero-D estuvieron elevados en todos y cada uno de los pacientes estudiados y fueron en el promedio  $3.66 \pm 1.35$ .

### Análisis estadístico

Las variables que presentaron diferencias estadísticas entre los grupos fueron: Presión sistólica de la arteria pulmonar medida por ecocardiograma, diámetro diastólico del ventrículo derecho, presión arterial sistólica, BNP, y la presencia de ondas T negativas de V1-V4 (*Cuadro 2*).

Las variables que no presentaron diferencias estadísticas entre los tres grupos son: Edad, género, dímero-D, troponina I, frecuencia cardíaca, presión arterial diastólica, función ventricular izquierda y la asociación electrocardiográfica de S1 Q3 T3.

Grupo de *TEP masiva* y las variables con significancia estadística fueron: *Diámetro diastólico del ventrículo derecho* con una  $r = 0.482$  y un significado estadístico  $p < 0.05$ ; la *mortalidad* con una  $r = .869$  y un significado estadístico  $p < 0.001$ ; la utilización de *aminas vaso-activas* con una  $r = 0.869$  y un significado estadístico

$p < 0.001$ ; la necesidad de *ventilación mecánica* con  $r = 0.869$  y un significado estadístico  $p < 0.001$ .

En el grupo de *TEP + DVD* se describen las siguientes variables con significancia estadística: *PSAP* con una  $r = 0.059$  y un significado estadístico  $p < 0.05$ ; el *diámetro diastólico del ventrículo derecho* con una  $r = 0.474$  y un significado estadístico  $p < 0.05$ ; colocación de *filtro en la vena cava inferior* con una  $r = 0.492$  y un significado estadístico  $p < 0.05$  y en el último grupo, es decir, en los pacientes con *TEP menor* se describen las variables con significado estadístico: *PSAP* con una  $r = 0.06$  y un significado estadístico  $p < 0.001$ ; el *diámetro diastólico del ventrículo derecho* con una  $r = -0.874$  y un significado estadístico  $p < 0.001$ ; el *BNP* con una  $r = -0.059$  y un significado estadístico  $p < 0.05$ ; *TAS* con una  $r = 0.525$  y un significado estadístico  $p < 0.05$ ; la colocación de *filtro en VCI* con una  $r = -0.451$  y un significado estadístico  $p < 0.05$ .

Podemos destacar de lo anterior, la alta mortalidad existente en el grupo de *TEP masiva*, la cual no se presenta en los otros dos grupos. Encontramos además dilatación del ventrículo derecho en los pacientes con *TEP masiva* y *TEP + DVD*, mientras que ésta no existió en los pacientes con *TEP menor*.

Los pacientes con *TEP masiva* se relacionan con eventos adversos: muerte, utilización de amins vasoactivas e intubación mecánica (*Cuadro 3*).

Los pacientes con *TEP menor* muestran valores séricos dentro de rangos normales de *BNP*, lo cual en nuestro estudio observó una correlación negativa estadísticamente significativa  $r = -0.685$  ( $p < 0.001$ ).

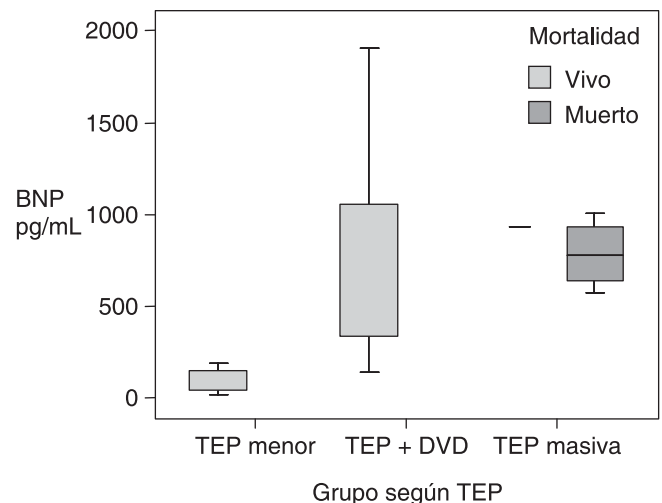
Los valores séricos del *BNP* para los grupos de *TEP masiva* y *TEP + DVD* fueron significativamente más altos comparados con el grupo de *TEP menor*, a pesar de esto no existió diferencia significativa entre los dos primeros y por ende la correlación entre *TEP* y *BNP* no alcanzó valor estadísticamente significativo, sin embargo, cuando se hizo un análisis del *BNP* con un valor dicotomizado mayor de 500 pg/mL o menor de 500 pg/mL, sí existió correlación tanto para el grupo de *TEP masiva* como para el grupo de *TEP menor*. *TEP masiva* vs *BNP* dicotómico  $r = 0.652$  ( $p < 0.001$ ) *TEP menor* vs *BNP* dicotómico  $r = -0.692$  ( $p < 0.001$ ) (*Figura 3*).

## DISCUSIÓN

El grupo de pacientes que presentaron eventos adversos fue el *TEP masiva*, conociendo de antemano que estos pacientes tienen una alta mortalidad, de ellos el 80% falleció y sólo un paciente sobrevivió. Este paciente fue tratado mediante fragmentación y aspiración del coágulo.

En las asociaciones de biomarcadores utilizadas en nuestro estudio se observa una correlación con niveles séricos de *BNP* menores a 500 pg/mL y un curso clínico libre de eventos adversos, similar a los resultados que mostró Pieralli y colaboradores en un estudio prospectivo y mencionó que niveles séricos de *BNP* 3 veces más que los pacientes con una evolución clínica no complicada, estuvieron asociados con complicaciones intrahospitalarias e inclusive muerte.<sup>6</sup>

La utilidad del ecocardiograma transtorácico en la valoración inicial de los pacientes con sospecha de *TEP* se puede ver incrementada al asociar el uso de biomarcadores, en particular el *BNP*, ya que nos orienta hacia qué rumbo se pueden dirigir estos pacientes, considerando la disfunción del ventrículo derecho como traducción de un mayor compromiso hemodinámico. Tal y como lo demos-



**Figura 3.** Grupos de *TEP* y niveles séricos de *BNP*.

**Cuadro 3.** Eventos cardiacos adversos de los pacientes con *TEP*.

	Grupo 1 TEP mayor n = 5	Grupo 2 Tep + DVd n = 8	Grupo 3 Tep menor n = 9	P <	Bonferroni
Mortalidad	4/5 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000	1:2, 1:3
Aminas vasoactivas	4/5 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000	1:2, 1:3
Ventilación mecánica	4/5 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0.000	1:2, 1:3



traron Piazza y Goldhaber considerando además, que la elevación de la troponina I está asociada con microinfartos secundarios a la sobrecarga de presión del VD.<sup>27</sup>

La presencia de S1, Q3, T3 encontrada en nuestro grupo de pacientes fue del 60 y 95% para los grupos 1 y 2 respectivamente y del 22% para el grupo 3, y global del 54%. Esta variable no presentó significancia estadística al comparar los tres grupos. Este hallazgo electrocardiográfico es bien sabido que está asociado con dextrorrotación secundaria a dilatación aguda del ventrículo derecho,<sup>3,28,29</sup> sin embargo; en grandes series se refiere una sensibilidad y especificidad bajas, es decir del 54 y 62% respectivamente. En relación con la presencia de ondas T negativas de V1-V4 se reporta una sensibilidad del 85% y especificidad del 81%.<sup>28</sup> Estos hallazgos en comparación con nuestro estudio, muestran que la presencia de S1 Q3 T3 no tuvo significancia estadística en relación a los grupos de TEP, sin embargo, la presencia de ondas T negativas de V1-V4 sí tuvo significancia estadística en relación con los grupos de TEP. Por lo tanto, a pesar de contar con biomarcadores de daño miocárdico, con estudios de imagen, consideramos que el electrocardiograma es una parte fundamental en la valoración inicial del paciente con sospecha de TEP y de estos hallazgos se considera de mayor importancia la presencia de T negativas de V1-V4, que sólo la dextrorrotación. Además la condición fisiopatológica que origina estas alteraciones electrocardiográficas están asociadas a isquemia del ventrículo derecho, considerando que la disminución de la presión arterial media o el incremento de la presión intraventricular derecha disminuyen la presión de perfusión ventricular derecha.<sup>30</sup>

Un punto muy importante para recalcar en nuestra población de estudio es la observación de que todos nuestros pacientes al llegar al Servicio de Urgencias de este Instituto presentaron cifras de presión arterial dentro de lo normal.

Es de considerar que el tamaño de muestra es pequeño, sin embargo las asociaciones encontradas en el estudio pueden ser de utilidad para futuros análisis en pacientes con TEP.

## CONCLUSIONES

El BNP es un biomarcador de gran utilidad, particularmente cuando se asocia a estudios que determinan la magnitud de la obstrucción del lecho vascular pulmonar como es el caso en nuestro estudio de la angiotomografía pulmonar y a estudios que determinen la repercusión de esta obstrucción, como es el caso en la evaluación del VD a través del ecocardiograma.

Los niveles séricos de BNP mayores de 500 pg/mL se relacionan con una alta tasa de mortalidad en nuestros

pacientes. Por otra parte no encontramos diferencia significativa en los grupos de TEP y troponina I como biomarcador.

La presión arterial normal al momento del abordaje inicial no es sinónimo de una evolución clínica favorable.

## REFERENCIAS

1. British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 53: 470-484.
2. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000; 1301-1336.
3. Zippes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Heart disease. Textbook of cardiovascular medicine. 7a Ed. USA. Elsevier Saunders. 2005: 1789.
4. Karwinski B, Suendsen E. Comparison of clinical and *post mortem* diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42(2): 135-9.
5. De Jesus Villagomez, Alcantar L, Avelar F, Ayala L; Bautista B. Guías para el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. Revista del Colegio de Medicina Interna de México. 2006; 22 supl.1.
6. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-1390.
7. Mills R. Measurement of B type natriuretic peptide in clinical practice: A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol Postgrad* 12/03/2002.
8. ten Wolde M, Tulevski I, Molder J. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-2084.
9. Sohne M, ten Wolde M, Buller H. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 558-562.
10. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
11. Metha N, Ketan J, Khan I. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-5.
12. Meyer T, Binder L, Hruska N. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 36: 1632-1636.
13. Horlander K, Leeper K. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 374-377.
14. Kucher N, Printzen G, Goldhaber S. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.
15. Kline J, Hernandez-Nino J, Rose G. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2006; 34: 2773-2780.
16. King L, Wilkins MR, et al. Natriuretic receptors an the heart. *Heart* 2002; 87: 314-316.
17. Bin Y, Mukerjee D, Timms P. Natriuretic peptides respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-1336.

18. Kruger S, Graf J, Merx M. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-5.
19. AlMahameed A, Bartholomew R. Patients with acute pulmonary embolism should have an echocardiogram to guide treatment decision. *Med Clin N Am* 2003; 87: 1251-1262.
20. Hung-Hsiao, Lee C, Chang S. Pulmonary embolism and right heart function: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 822-828.
21. Kjaergaard J, Krogsgaard B, Lund J. Quantitative measures of right ventricular dysfunction by echocardiography in the diagnosis of acute non massive pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1264-1271.
22. Kucher N, Goldhaber S. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-2194.
23. Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. Recommendations for chamber quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.
24. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507-511.
25. Giannitsis E, Katus H. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 1520-1521.
26. Kluetz P, White C. Acute pulmonary embolism: Imaging in the Emergency Department. *Radiol Clinics N Am* 2006; 44: 259-71.
27. Piazza G, Goldhaber S. Acute pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 114: e42-e47.
28. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism: Predictive value of negative T waves in precordial leads- 80 case reports. *Chest* 1997; 111(3): 537-543.
29. Ullman E, Brady W, Perron A, et al. Electrocardiographic manifestation of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine* 2001; 19(6): 514-519.
30. Santos ME. Disfunción ventricular derecha en tromboembolia pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2005; 64: 63-71.