

Sospetto clinico di embolia polmonare fatale*

Lilibeth A. Pineda, MD; Vasanthakumar S. Hathwar, MD;
Brydon J.B. Grant, MD, FCCP

Premessa: Meno di 1/3 dei pazienti con embolia polmonare fatale (EP) vengono identificati prima del riscontro autoptico.

Obiettivi: determinare se le sindromi cliniche che accompagnano una EP acuta sono sufficientemente specifiche nell'identificare i soggetti che andranno incontro ad esito fatale.

Metodi: sono stati riconsiderati 778 riscontri autoptici effettuati dal 1991 al 1996 presso l'Ospedale Generale di Buffalo; sono stati quindi analizzate le cartelle cliniche di 67 pazienti ricoverati per EP e per i quali l'EP era stata ritenuta causa primaria o maggiore del loro successivo decesso.

Risultati: in 30 pazienti (45% [intervallo di confidenza 95%, 33-57%]) la diagnosi di EP fu posta prima del decesso, con frequenza marginalmente superiore a quella precedentemente riportata ($p<0.05$). La frequenza della diagnosi di EP è risultata significativamente più bassa (13%; $p<0.01$) nei pazienti con BPCO o malattia coronarica (33%; $p<0.01$). A differenza che negli studi prospettici sulla EP, solo una minoranza dei pazienti (6%) si era presentata con dolore pleurico o con emoftoe, mentre un più considerevole numero di soggetti (24%; $p<0.01$) aveva manifestato un collasso circolatorio. Solo nel 55% dei casi la EP fu identificata sulla base delle seguenti sindromi cliniche: dispnea isolata; dolore pleurico e/o emoftoe; collasso circolatorio. Dei 30 pazienti con presunta EP, solo 14 (47%) erano stati trattati con eparina i.v. a dosi terapeutiche.

Conclusioni: i risultati del presente studio dimostrano un modesto incremento della diagnosi corretta di EP già in epoca antemortem. Le tradizionali sindromi cliniche non si sono dimostrate sufficientemente specifiche ad identificare i soggetti che sarebbero successivamente morti a causa della EP. Va pertanto mantenuto un alto livello di attenzione in questi casi poiché le forme fatali non sempre si manifestano secondo una delle tre note sindromi cliniche. Una volta sospettata l'EP, la terapia eparinica deve essere iniziata immediatamente.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:22-26)

Parole chiave: ultrasonografia; embolia polmonare fatale; scintigrafia ventilo-perfusoria

Abbreviazioni: MC=malattia coronarica; IC=intervallo di confidenza; TVP=trombosi venosa profonda; EP=embolia polmonare; Va/Qc=ventilazione-perfusione

La prevalenza dell'embolia polmonare (EP) in corso di riscontro autoptico è ritenuta del 14.2%;¹ nella gran parte di questi pazienti la diagnosi non era mai stata posta in epoca *antemortem*. Nonostante alcuni pazienti arrivino al decesso pur tempestivamente diagnosticati e trattati in modo corretto, la mortalità è da 4 a 6 volte maggiore nei casi

in cui la diagnosi non era stata posta. È quindi evidente il continuo interesse per l'accuratezza della diagnosi *antemortem* della EP.

Negli anni '50, i risultati di studi molto estesi su autopsie avevano mostrato che solo nell'11-12% dei pazienti con EP veniva posta una corretta diagnosi prima della morte.² Più recentemente, con l'avvento di tecniche diagnostiche più appropriate, c'è stato un miglioramento dell'accuratezza diagnostica. In uno studio condotto fra il 1973 e il 1977, Goldhaber e coll.³ ha riportato un 30% di diagnosi corrette *antemortem* (intervallo di confidenza [IC] al 95%, 18-44%). Un decennio dopo, uno studio simile non riuscì a dimostrare variazioni significative. Rubinstein e coll.⁴ ha riportato un 32% di diagnosi *antemortem* corrette (IC 95%, 19-48%), nel periodo 1980-1984. Nonostante il successivo significativo miglioramento delle tecniche diagnostiche e della

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Pineda, Hathwar e Grant), Department of Medicine, School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York di Buffalo, Buffalo, NY e dal Veterans Affairs of Western New York Health Care System (Dr. Grant), Buffalo, NY. Finanziato dall'American Heart Association New York state affiliate. Manoscritto ricevuto in data 28 dicembre 1999; revisione accettata in data 13 marzo 2001.

Corrispondenza: Brydon J.B. Grant, MD, FCCP, Veterans Affairs of Western New York Health Care System, 3495 Bailey Ave, Buffalo, NY 14215; e-mail: grant@buffalo.edu

(CHEST 2001; 120:791-795)

gestione della EP, tuttora persiste la difficoltà di porre una diagnosi corretta e tempestiva in tali casi. Più recentemente, uno studio di Morgenthaler e Ryu condotto dal 1985 al 1989 su autopsie⁵ non ha mostrato variazioni nell'accuratezza diagnostica della EP fatale. Le sindromi cliniche tipiche della EP (dispnea isolata; dolore pleurico e/o emoftoe; collasso circolatorio) erano state basate su soggetti già sospettati di essere portatori di EP.⁶⁻⁷ Tali risultati non sono però stati validati in pazienti successivamente deceduti per EP. Dato che l'EP fatale risulta sotto-stimata e sotto-diagnosticata, abbiamo ipotizzato che le sindromi cliniche sopracitate siano da ritenere insufficienti ad identificare tali pazienti. Abbiamo quindi valutato l'accuratezza della diagnosi *antemortem* di EP in un ospedale affiliato all'Università mediante la revisione delle autopsie eseguite dal 1991 al 1996: ciò al fine di determinare come poter migliorare l'accuratezza diagnostica.

MATERIALI E METODI

Sono state riviste le diagnosi anatomiche di tutti i riscontri autoptici postmortem eseguiti dal 1 gennaio 1991 al 31 dicembre 1996 presso l'Ospedale Generale di Buffalo (Ospedale di 703 letti, affiliato all'Università Statale di New York). Sono state rivisti i referti di 778 autopsie, ma 45 di essi sono stati esclusi poiché relativi a decessi avvenuti non in Ospedale o perché relativi a decessi fetali. Per ogni paziente è stato usato il medesimo protocollo di raccolta dati per la diagnosi anatomica finale. L'EP maggiore è stata classificata in base alla localizzazione anatomica, come segue: 1) tromboembolo a sella; 2) tromboembolo in entrambe i rami dell'arteria polmonare; 3) tromboembolo a livello di almeno uno dei rami lobari dell'arteria; 4) tromboembolo in almeno tre rami segmentari o sub-segmentari dell'arteria polmonare. Questi criteri sono gli stessi usati in precedenti studi.³⁻⁴ In tutti i casi è stato poi verificato se sulla base del referto autoptico era possibile ritenere l'EP causa primaria o concausa dell'evento fatale. Sono stati esclusi i pazienti con solo emboli gassosi, da liquido amniotico, da neoplasia, o midollo osseo. Dopo aver identificato i pazienti deceduti primitivamente per EP, le loro cartelle cliniche sono state riviste al fine di valutare qualsiasi evidenza di diagnosi *antemortem* di EP. Due degli autori hanno rivisto i documenti in modo distinto ed indipendente. Una diagnosi *antemortem* di EP è stata ritenuta posta sulla base di uno qualsiasi dei seguenti criteri: 1) se risultava scritto da un medico in qualsiasi parte della cartella che la EP era stata sospettata, usando il termine "embolia polmonare" o qualsiasi sua abbreviazione; e 2) se era stato richiesto un qualsiasi test atto a verificare la diagnosi (es. scintigrafia ventilo-perfusoria [Va/Qc] eseguita nei 10 giorni precedenti l'evento

clinico⁸ o un angiogramma polmonare). Nei cinque casi in cui esisteva una discrepanza di valutazione, è stato consultato uno di noi (B.J.B.G.). Dopo tale revisione, si è raggiunta una decisione unanime fra i tre autori. Le cartelle sono state sistematicamente riviste anche in termini di quadro clinico dell'EP, e i dati raccolti sono stati registrati.

A fini statistici è stato condotto lo studio dell'intervallo di confidenza (IC).⁹ L'analisi di potenza ha indicato che un campione di 60 soggetti sarebbe stato sufficiente a determinare se ci fossimo trovati di fronte ad un significativo miglioramento nel sospetto clinico di EP fatale. Questa stima è basata su una potenza dell'80% (test ad una coda) e una probabilità di 0.05 (test ad una coda) per l'errore di primo tipo, al fine di valutare una riduzione moderata del rischio relativo di non cogliere il sospetto di EP in pazienti in cui essa è successivamente risultata fatale. La moderata riduzione del 33% del rischio relativo rispetto a precedenti studi dal 69%¹² al 46% è stata selezionata arbitrariamente. Le cartelle dei soggetti con EP fatale sono state identificate su base annuale dal 1991, finché non fosse stata raggiunta la numerosità sufficiente.

RISULTATI

Dal 1 gennaio 1991 al 31 dicembre 1996 sono avvenuti 6.023 decessi all'Ospedale Generale di Buffalo, e 778 casi sono stati sottoposti a riscontro autoptico (12.9%), 773 dei quali sono stati rivisti. In 67 casi (9.1%) l'EP maggiore è stata riconosciuta come causa primaria del decesso, o come una delle cause più importanti per determinarlo. La revisione delle 67 cartelle cliniche ha permesso di dimostrare che in 30 casi (44.8%) l'EP era stata sospettata clinicamente prima della morte. La Tabella 1 confronta i risultati del presente studio con quelli di altri tre studi simili. Ne risulta un modesto incremento nell'accuratezza diagnostica della EP in soggetti ospedalizzati ($p < 0.05$).

La Tabella 2 riassume i dati clinici e patologici dei 67 pazienti. Le concomitanze patologiche sono risultate mediamente cinque. L'età dei pazienti variava da 26 a 93 anni, con la maggioranza dei pazienti (49 soggetti) compresi fra i 50 ed i 79 anni. Una diagnosi corretta di EP era tendenzialmente più frequente nel gruppo di età 40-49 anni (4 di 5 soggetti). In 21 dei 41 soggetti (51%) di età <70 anni era stata posta una corretta diagnosi di EP *antemortem*: tale frequenza non risulta significativamente diversa da quella riscontrata nei soggetti di età >70 anni (9 di 26, 35%). La diagnosi corretta di EP è risultata

Tabella 1—Confronto fra il presente studio ed altri studi precedenti

Variabile	Goldhaber et al. ³	Rubinstein et al. ⁴	Morgenthaler and Ryu ⁵	Studio attuale
Anno	1973-1977	1980-1984	1985-1989	1991-1996
Decessi	2.372	3.517	5.338	6.023
Autopsie	1.455	1.276	2.427	778
Emboli maggiori	54	44	92	67
EP sospettata <i>antemortem</i>	16 (30%)	14 (32%)	29 (32%)	30 (45%)

Tabella 2—Confronto fra pazienti in cui l'EP era stata sospettata e coloro per i quali non era stato posto il sospetto clinico*

Variabili	EP sospettata (n=30)	EP non sospettata (n=37)
età (anni)†	60 ± 15	65 ± 15
maschi	13	24
femmine	17	13
malattie concomitanti		
SC/cardiopatia dilatativa	8	11
IMA/MC	10	28‡
Ipertensione	17	20
BPCO	4	18‡
MVC/ictus	4	12
Polmonite	12	13
Sepsi	7	7
Trombosi venosa profonda	8	1‡
Post-operatorio	17	13
Malattie renali	10	8
Malattie gastro-intestinali	5	6
Diabete	4	11
Neolasi	10	12
Infezioni urinarie	8	6
Fibrillazione atriale	2	4
Altro	6	5
Localizzazione anatomica dell'EP		
A cavaliere	3	4
Arteria principale	16	20
Ramo lobare	7	6
Ramo segmentario	2	7
Rami subsegmentari	2	0

*SC = scompenso cardiaco congestizio; IMA = infarto miocardico acuto.

MC = malattia coronarica; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; MVC = malattia vascolare cronica.

TVP = trombosi venosa profonda.

†valori dati come media ± ds.

‡significatività statistica $p < 0.01$.

meno frequente nei pazienti cui era stata posta diagnosi di infarto miocardico o malattia coronarica (MC). Ciò è stato dimostrato anche nei soggetti con BPCO. Una maggior accuratezza diagnostica è risultata evidente per i soggetti portatori di trombosi venosa profonda (TVP), con 8 su 30 soggetti (27%) sospetti per EP verso solo 1 di 37 soggetti (3%) non sospetti per EP ($p < 0.01$). Da sottolineare che due pazienti erano portatori di TVP agli arti superiori e che in entrambe i casi l'EP fu sospettata.

La scintigrafia polmonare era disponibile per 13 di 30 soggetti sospetti (Tabella 3). Altri 9 pazienti che non l'avevano effettuata, avevano comunque eseguito una ultrasonografia: 7 di essi avevano dimostrato segni positivi per EP (6 agli arti inferiori e 1 a quelli superiori) ed erano già in trattamento terapeutico. Dei rimanenti 8 pazienti, 6 si erano configurati come situazioni acutissime ed erano deceduti prima che fosse stato possibile eseguire un qualsiasi test. La mancanza di test diagnostici in altri due soggetti è rimasta non spiegata. Soli 1 dei 37 pazienti

che non erano stati sospettati di EP possedeva una scintigrafia ventilo-perfusoria, ma il test era stato eseguito 10 giorni prima dell'evento clinico. In nessuno dei 67 pazienti era stato eseguito un angiogramma polmonare. Indagini per la presenza di malattia tromboembolica sono state eseguite in 22 di 30 soggetti (73%) sospettati di EP.

La Tabella 4 riporta i soggetti che hanno ricevuto un trattamento terapeutico o profilattico. La durata del trattamento eparinico i.v. è variata da 4 a 6 giorni, con una media di 2 giorni. È da notare che, nonostante il sospetto clinico di EP in 30 pazienti, solo 19 di essi (63%) ha ricevuto un trattamento standard con eparina i.v. Di questi 19 soggetti, 3 erano stati gestiti con dosi sub-terapeutiche di eparina. A due pazienti cui era stato iniziato il trattamento con eparina i.v. è stato poi sospeso a seguito dell'effettuazione della scintigrafia Va/Qc. Un paziente che non era stato posto in terapia eparinica era già stato trattato con Warfarin (Coumadin) per sette settimane e gli era stato applicato un filtro di Greenfield al fine di prevenire possibili emboli a partenza da una TVP bilaterale. Solo un paziente è stato trattato con streptochinasi ed eparina, ma detto soggetto è deceduto a breve distanza dalla somministrazione della terapia. Tre dei 37 soggetti non sospettati di EP erano stati trattati con eparina per altri motivi (infarto miocardico acuto e TVP). In complesso, 20 dei 67 pazienti (30) deceduti per EP fatale sono stati trattati con terapia anticoagulante o trombolitica. Cinque soggetti avevano una controindicazione alla terapia anticoagulante, due dei quali appartenenti al gruppo dei sospetti per EP: tre avevano subito una craniotomia, uno una toracotomia e un altro un'emorragia polmonare.

I 67 pazienti si sono presentati clinicamente in maniera molto simile, ma solo il 55% di essi manifestando le sindromi ritenute classiche per l'EP secondo gli studi prospettici.¹⁰ In verità assai pochi soggetti (6%) hanno riferito il tipico dolore pleurico

Tabella 3—Risultati dei test per la malattia tromboembolica nei pazienti con EP fatale*

Test e risultati	EP sospettata (n=30)	EP non sospettata (n=37)
Scintigrafia Va/Qc	13 (43%)	0
Probabilità bassa	2	0
Probabilità intermedia	5	1†
Probabilità alta	6	0
Ultrasonografia compr.	17 (57%)	6 (16%)
Esito positivo	12‡	3
Esito negativo	5	3

*otto pazienti hanno eseguito sia la scintigrafia che l'ultrasonografia.

†due pazienti avevano una trombosi degli arti superiori.

Tabella 4—Trattamenti e Profilassi nei soggetti in cui l'EP era stata sospettata ed in quelli in cui non era stato posto il sospetto di EP

Trattamento/Profilassi	EP sospettata (n=30)	EP non sospettata (n=37)
Trattamento		
Eparina i.v.	17	4*
Streptochinasi	1	0
Warfarin (Coumadin)	1†	0
Profilassi		
Eparina sottocutanea	12	15
Calza elastica	5	8
Nulla (ambulatoriale)	5	17

*significatività statistica $p < 0.01$.

†paziente con fibrillazione atriale.

e/o l'emoftoe; come prevedibile, un più alto numero di pazienti (24%) ha invece manifestato collasso circolatorio. Il 45% dei soggetti non ha invece manifestato i sintomi tipici dell'EP ed ha presentato i seguenti segni clinici (Tabella 5): edemi declivi e tachipnea; tachipnea isolata; anomalie radiografiche del torace e/o elettrocardiografiche. Infine, sette soggetti sono stati rinvenuti nel letto privi di coscienza o collassati durante l'effettuazione di terapia fisica, senza alcun segno premonitore.

DISCUSSIONE

Il numero totale di autopsie valutate nel presente studio è minore di quello dei tre studi precedenti. Tuttavia, come riportato da Gross e coll.¹¹ nel 1988, la frequenza delle autopsie è drasticamente diminuita nell'arco degli ultimi 30 anni, fino ad arrivare ad una media nazionale del 16%. Pertanto, la nostra media del 12.9% (IC 95%, 12-14%) risulta tutto sommato comparabile. La prevalenza di EP maggiore da noi riscontrata a livello autoptico è risultata del 9.1% (IC 95%, 7-11%) e risulta simile a quella (3.4-14.6%) riportata in altri studi.³⁻⁵ I nostri dati sembrano mostrare un lieve incremento nell'identificazione dell'EP nei pazienti ospedalizzati: se negli anni '70 ed '80 era del 31% di frequenza di diagnosi corretta *antemortem* di EP, noi abbiamo riportato una frequenza del 45% ($p < 0.05$). A questo favorevole trend può aver contribuito la crescente attenzione sia della letteratura che delle istituzioni sull'argomento. Sempre in tema di accuratezza della diagnosi, non ci è stato possibile identificare alcuna correlazione con l'età dei soggetti. Contrariamente a quanto dimostrato in un precedente studio,³ noi abbiamo verificato che l'età non rappresenta un criterio discriminante per l'accuratezza diagnostica. I dati sono assai incoraggianti poiché la gran parte dei nostri pazienti (49 su 67) erano di età compresa fra

50 e 79 anni, il che starebbe ad indicare che sono i più anziani fra i soggetti con EP ad avere il più alto rischio di morte, per cui in questi casi va mantenuto un ancor più elevato livello di guardia.

Come prevedibile, l'EP è stata sospettata più frequentemente nei soggetti con TVP, così come anche dimostrato da Goldhaber e coll.³ Comunque, una concomitante diagnosi di BPCO o MC sembra distogliere il medico dal sospetto di EP; la sottostima dell'EP sembra proprio essere riconducibile alla sovrapposizione di sintomatologia, quali la dispnea, il dolore toracico e l'ipotensione.

Similmente a Morgenthaler e Ryu,⁵ anche noi abbiamo documentato che i pazienti che muoiono a causa di EP si presentano clinicamente in modo diverso rispetto a quelli nei quali l'EP era stata sospettata e successivamente confermata in termini diagnostici. Sebbene la dispnea rimanga il segno clinico più frequente, un considerevole numero di soggetti non riferisce quei segni clinici che il medico di solito impiega per porre la diagnosi di EP. Sulla base del nostro studio e di quello di Morgenthaler e Ryu,⁵ risulta evidente che il medico non è in grado di aumentare la frequenza della diagnosi *antemortem* di EP in questo tipo di pazienti se continua ad utilizzare i soliti classici indicatori clinici, ed il suo livello di sospetto clinico rimarrà assai basso, così come peraltro descritto negli studi prospettici sulla diagnosi di EP.

La tabella 5 riporta i segni clinici riportati dal 45% dei pazienti, da coloro cioè che non avevano manifestato le classiche sindromi dell'EP. Otto soggetti sono stati rinvenuti nel letto privi di coscienza o avevano avuto un collasso circolatorio durante l'effettuazione di terapia fisica. Degno di essere sot-

Tabella 5—Modalità di manifestazione clinica nei pazienti che non si sono presentati con le classiche sindromi dell'EP

Presentazione clinica	EP sospettata*	EP non sospettata†
Tachipnea‡	3	5
Edemi declivi	2	5
Anomalie radiologiche del torace		
Versamento pleurico	2	4
Atelettasia	5	5
Anomalie assiali al ECG	9	12
Asintomatici prima dell'arresto	0	7
Fattori di rischio		
Immobilizzazione	4	3
Neoplasie	2	6
Uso di estrogeni	0	1
Post-chirurgico	3	1

*10 su 30 pazienti.

†20 di 37 pazienti.

‡frequenza respiratoria >19 atti/min.

tolineato è l'elevato numero di soggetti con deviazione assiale destra all'ECG.

Nonostante il sospetto clinico di EP in 30 pazienti, solo 19 (63%) sono stati trattati con eparina i.v. Un paziente era già in trattamento con warfarin e gli era già stato inserito un filtro di Greenfield a causa di TVP prima dell'insorgenza acuta della dispnea. Sette pazienti sembrano essere deceduti acutamente e pertanto nessuna interpretazione è risultata possibile. Infine, tre soggetti non hanno avuto alcun trattamento, e le cause di ciò non è stato possibile appurare.

Sebbene una gran parte dei pazienti fossero portatori di altre forme morbose concomitanti o di fattori di rischio embolico, 22 pazienti (33%) non hanno avuto alcuna terapia o trattamento profilattico; la maggioranza di essi avevano una combinazione di fattori di rischio, quali: l'immobilizzazione, una patologia neoplastica, un recente trattamento chirurgico. Dal 1996 (anno compreso nello studio), i medici hanno manifestato un atteggiamento più aggressivo nel ricorso alla profilassi della TVP e di recente all'Ospedale Generale di Buffalo è stato attivato un sistema in grado di ricordare e far presente ai medici le diverse modalità disponibili per poter condurre un'efficace profilassi della malattia tromboembolica. Lo stesso messaggio emerge dagli studi di Lilienfeld e coll.,¹² che hanno mostrato un incremento della mortalità da EP nel periodo compreso fra il 1962 e il 1984.

Purtroppo, tipico degli studi retrospettivi, è la difficoltà di disporre di documentazioni cartacee pregresse: altra fonte di errore sono rappresentate dall'inclusione soltanto dei pazienti che sono stati sottoposti ad autopsia poiché la loro causa di morte risultava incerta, dato che quelli con diagnosi certa *antemortem* era fortemente improbabile che fossero indirizzati al riscontro autoptico. A tale riguardo, i due studi precedenti erano caratterizzati dallo stesso limite del nostro.

In conclusione, i nostri dati dimostrano un incremento della corretta diagnosi di EP nei pazienti ospedalizzati rispetto a quanto segnalato precedentemente. Il fattore età anagrafica non ha dimostrato alcun ruolo discriminante per la diagnosi clinica di EP. La diagnosi di EP è risultata meno frequente nei pazienti portatori di BPCO o MC. Errori dia-

gnostici posso accadere con una certa facilità dato che il corredo sintomatologico dei soggetti frequentemente non collima con quello descritto come tipico per l'EP: abbiamo pertanto sottolineato come i tradizionali segni clinici risultino di fatto del tutto inadeguati a sostenere il sospetto clinico di EP. Per facilitare il medico alla diagnosi di EP va stimolato un maggior livello di attenzione su tale problema e, probabilmente, vanno sviluppati nuovi criteri decisionali. Le strategie di profilassi andrebbero comunque impiegate più estesamente e la terapia anticoagulante andrebbe iniziata in epoca la più precoce possibile, non appena sospettata l'EP, ancora durante lo svolgimento delle procedure diagnostiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Towbin A. Pulmonary embolism: incidence and significance. *JAMA* 1954; 156:209-215
- 2 Uhlend H, Goldberg LM. Pulmonary embolism: a commonly missed clinical entity. *Dis Chest* 1964; 45:533-536
- 3 Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73:822-826
- 4 Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:1425-1426
- 5 Morgenthaler T, Ryu J. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:417-424
- 6 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
- 7 Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112:974-979
- 8 Dalen JE, Banas JS Jr, Brooks HL, et al. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280:1194-1199
- 9 Gardner MJ, Altman DG. Calculating confidence limits for proportions and their differences. In: Gardner MJ, Altman DG, eds. *Statistics with confidence*. London, UK: BMJ Books, 1989; 28-33
- 10 Stein PD. Acute pulmonary embolism. *Dis Mon* 1994; 40:467-523
- 11 Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, et al. Autopsy study of the elderly institutionalized patient: review of 234 autopsies. *Arch Intern Med* 1988; 148:173-176
- 12 Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, et al. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984; *Chest* 1990; 98:1067-1072