Revijalni članak

Review article

PERIOPERATIVNI PLUĆNI EMBOLIZAM

PERIOPERATIVE PULMONARY EMBOLISM

Dragana Unić-Stojanović^{1,2}Dragana Unić-Stojanović^{1,2}¹Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu¹Clinic for anesthesia and intensive care, Institute for cardiovascular disease „Dedinje“, Belgrade, Serbia²School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak

Plućna embolija (PE) se može javiti perioperativno. Najčešći znaci PE kod pacijenata u opštoj anesteziji su hipotenzija, tahikardija, hipoksemija i smanjena koncentracija CO₂ u izdahnutom gasu. Spiralna kompjuterizovana tomografija je najpouzdaniji dijagnostički test, ali transezofagealna ehokardiografija je pouzdan metod za postavljanje dijagnoze u operacionoj sali. Rana dijagnoza pruža mogućnost primene potporne i adekvatne antikoagulantne terapije.

Ključne reči: anestezija; komplikacije; plućna tromboembolija

Summary

All perioperative patients are at increased risk of pulmonary thromboembolism (PTE). The most common findings of PTE in patients undergoing general anesthesia are hypotension, tachycardia, hypoxemia, and decreased end-tidal CO₂ air. Computed tomographic scanning is the preferred definitive diagnostic study, but transesophageal echocardiography may be valuable in making a presumptive diagnosis in the operating room. Early diagnosis allows supportive therapy and anticoagulation.

Key words: anesthesia; complications; pulmonary thromboembolism

Uvod

Hirurški pacijenti imaju povišeni rizik od nastanka plućne embolije (PE). Anesteziozasi su odgovorni za postavljanje dijagnoze i terapiju ovog ponekad fatalnog stanja. Dijagnoza se često postavlja metodom isključivanja, a intraoperativno postavljanje dijagnoze je veliki problem zbog sličnosti kliničke slike sa drugim poremećajima koji se češće javljaju intraoperativno, uključujući krvarenje i infekciju. Takođe, sama operacija ograničava terapijske mogućnosti PE.

Perioperativno nastala PE zahteva brzo postavljanje dijagnoze i hitnu primenu terapijskih mera, jer kliničkom slikom dominira hemodinamska nestabilnost sa brzim tokom i nastankom smrtnog ishoda unutar nekoliko sati.

Incidenca plućne embolije kod hirurških pacijenata

U populaciji hirurških pacijenata, incidenca PE je oko pet puta viša nego kod drugih pacijenata^{1,2} i kreće se od 0,3% do 1,6% u opštoj hirurškoj populaciji¹⁻⁴

i oko 5,8% kod pacijenata nakon operacije prostate⁵. Posle ortopedskih hirurških procedura, procenjuje se da je incidencija PE od 0,7% do 30% i od 4,3% do 24% nakon operacije frakture kuka⁶. Kod hirurških pacijenata faktori rizika za venski tromboembolizam potiču od komorbiditeta pacijenata, specifičnosti vezanih za perioperativni tok, uključujući i akutnu inflamatornu reakciju uzrokovanu tkivnom traumom, aktivacijom koagulacione kaskade i imobilizacijom/venskom stazom. Procenjuje se da oko 50% hirurških pacijenata koji razviju PE perioperativno imaju tromboembolijsku profilaksu⁷.

Patofiziologija PE

Poremećaji respiratorne funkcije i razmene gasova su prve promene koje nastaju u embolizaciji plućnih krvnih sudova. Fizička opstrukcija krvnog suda dovodi do porasta alveolarnog mrtvog prostora. Krv se preusmerava iz opstruiranih krvnih sudova, uzrokujući hiperperfuziju preostalog plućnog tkiva, što dalje dovodi do nastanka edema, gubitka surfaktanta i alveolarnog krvarenja. Na taj način akutno nastaju atelektaze, koje mogu perzistirati dugo pošto nastane rezolucija samih embolusa i reperfuzija pluća⁸.

Autor za korespondenciju: Asis. prof. dr Dragana Unić-Stojanović, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Milana Tepića 1, E-mail: dragana.unic@gmail.com, Telefon: 064/843 11 03, Faks: 011/3601 713.

Corresponding author: Asis. Prof. dr Dragana Unić-Stojanović, Institute for cardiovascular disease „Dedinje“, Milana Tepića 1, Belgrade, Serbia, E-mail: dragana.unic@gmail.com, Telefon: 064/843 11 03, Faks: 011/3601 713.

Prethodno prisutno plućno oboljenje, aktivacija neurogenih refleksa i oslobađanje plućnih vazokonstriktora u cirkulaciju mogu dodatno povećati impedancu desne komore. Plućni vazokonstriktori, kao što su serotonin i trombocitni aktivirajući faktor, oslobađaju se iz trombocita zarobljenih u samom embolusu. U patofiziološkom procesu, takođe, učestvuju vazoaktivni peptidi, kao što su aktivirani faktori 3 i 5 komplementa koji potiču iz plazme i histamin koji potiče iz tkivnih mast ćelija⁸. Zbog svoje geometrije, DK je osetljivija na opterećenje pritiskom nego volumenom. Akutno povećanje plućne vaskularne rezistencije i naknadnog opterećenja DK započinju ciklus štetnih cirkulatornih promena, sa smanjenjem udarnog volumena DK i tahikardijom, u cilju održanja minutnog volumena srca, uz istovremeno

njem priliva krvi u LK, smanjuje se minutni volumen (MV) LK u sistemsku cirkulaciju. Inicijalno kateholaminima indukovana vazokonstrikcija povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju i održava krvni pritisak. Međutim, dalje smanjenje MV dovodi do sistemske hipotenzije.

Faktori rizika

Pre više od 100 godina, Virchow je opisao i danas priznatu trijadu faktora rizika za nastanak venskog tromboembolizma (VTE): venska staza, oštećenje endotela i hiperkoagulabilno stanje. U tabeli 1 su prikazani faktori rizika, a pojedini faktori rizika se sreću i kod hirurških bolesnika⁹⁻¹¹. (Tabela 1)

Tabela 1: Faktori rizika za venski tromboembolizam i plućnu emboliju koji potiču od samog pacijenta

Nasledni Deficit antitrombina III Protein C deficit Protein S deficit Factor V Leiden Deficit gena za protrombin	Lekovi Heparini Nadoknada hormona Oralni kontraceptivi Hemoterapija Antipsihotici
Stečeni Starost Malignitet Redukovana pokretljivost Akutno medicinsko oboljenje (HSI, respiratorna insuficijencija) Inflamatorno crevno oboljenje Nefrotski sindrom Trudnoća/postpartalni period Centralna venska kateterizacija Trauma Povreda kičmene moždine Gojaznost Prethodni venski tromboembolizam Pušenje	Hirurgija „Velika hirurgija“ – (većina abdominalnih i torakalnih operacija) Frakture (kuk, donji ekstremiteti) Operacija kuka ili kolena Opšta anestezija (u poređenju sa epiduralnom i spinalnom anestezijom za operacije u donjem abdomenu i donjim ekstremitetima)

HSI – hronična srčana insuficijencija

povećanje pritiska desne pretkomore i prethodnog opterećenja DK (*preload*). Međutim, povećanje *preload-a* uzrokuje dilataciju DK i pomeranje interventrikularnog septuma prema levoj komori (*leftward shift in the interventricular septum*), limitirajući na taj način punjenje leve komore (LK). Sa daljim porastom naknadnog opterećenja DK (*afterload*) i pritiska i u prisustvu ishemije DK, nastaje insuficijencija DK i pad minutnog volumena DK srca. Sa smanje-

Izbor tehnike anestezije može imati značajan uticaj na rizik za nastanak VTE. Primena epiduralne anestezije, kao samostalne anesteziološke tehnike ili kombinovano sa opštom anestezijom, kod pacijenata podvrgnutih operaciji kuka i kolena, prostatektomiji ili vaskularnim hirurškim procedurama na donjim ekstremitetima, značajno snižava rizik nastanka tromboembolijskih događaja¹².

Dijagnoza

Simptomi, koji postoje kod budnih pacijenata i pomažu pri postavljanju sumnje na PE, uobičajeno su maskirani kod anesteziranih, mehanički ventiliranih pacijenata. Tahikardija i hipotenzija su uobičajeni, ali nespecifični, intraoperativni znaci kod pacijenata sa PE¹³. Najčešće su u fizikalnom nalazu prisutni: slabo punjen puls, tahikardija (SF veća od 100/min), povišen centralni venski pritisak, ritam galopa i naglašen drugi srčani ton¹⁴, kao i vizing. Prisustvo stanja šoka je rani i pouzdani prediktor mortaliteta kod pacijenata sa PE⁸.

Slika 1: Prisustvo S1Q3T3 u EKG-u

Intraoperativno dijagnoza PE se postavlja metodom isključivanja. Uobičajeni intraoperativni monitoring, blago modifikovani dijagnostički testovi, kao i visok stepen sumnje mogu ukazati na verovatno postojanje PE.

Elektrokardiografija (EKG)

Kod većine pacijenata sa PE mogu postojati promene u EKG-u: sinusna tahikardija, atrijalni flater (kod 83% pacijenata sa potvrđenom dijagnozom), ST segment i T talas abnormalnosti. Kod pacijenata sa prisutnim atrijalnim aritmijama u momentu postavljanja dijagnoze, mortalitet je značajno viši nego kod pacijenata bez poremećaja ritma¹⁴. Nespecifične promene ST segmenta, elevacija ili depresija, inverzija T talasa se nalaze kod oko 50% pacijenata⁸. Kompletan blok desne grane i inverzija

T talasa u prekordijalnim odvodima predstavljaju nalaz koji je u najboljoj korelaciji sa težinom PE¹⁴. EKG nalaz akutnog plućnog srca, devijacija osovine udesno, inkompletni blok desne grane, S1Q3T3 (Slika 1), P pulmonale i inverzija T talasa u anteriornim odvodima su udruženi sa disfunkcijom DK i koreliraju sa kratkoročnim i 30-dnevnim mortalitetom¹⁴. Teži poremećaji srčanog ritma se retko javljaju. Atrijalna fibrilacija/flater, blokovi prvog, drugog i trećeg stepena, kao i ventrikularni poremećaji srčanog ritma su prisutni kod manje od 5–10% pacijenata¹⁵. (Slika 1).

Arterijske gasne analize i ventilacija mrtvog prostora

Uobičajeni, ali ne i specifični, nalazi u arterijskim gasnim analizama, kod pacijenata spontanog disanja sa PE su hipoksemija, respiratorna alkalozna i hipokapnija.

Povećanje fiziološkog mrtvog prostora je skoro uvek povezano sa plućnim tromboembolizmom.

Laboratorijske analize

D-dimer je senzitivniji, ali ne i specifičan test za PE: pozitivan je i u stanjima koja nisu povezana sa PE, kao što su infekcija, maligniteti, trauma, sama operacija i druga inflamatorna stanja. Prema tome, negativan rezultat je koristan za isključivanje dijagnoze PE kod pacijenata sa niskom verovatnoćom prisustva PE na osnovu kliničke slike. Međutim,

povišen D-dimer ima malu korist u postavljanju dijagnoze PE i proceni njene težine⁹.

Serumski troponin I i troponin T su povišeni kod manje od 50% pacijenata sa akutnom, umereno teškom do teškom PE, tako da nisu korisni za postavljanje dijagnoze. Međutim, porast tih markera je povezan sa neželjenim ishodom PE, uključujući nastanak srčanog zastoja, primenu kateholamina i smrtni ishod⁹.

Moždani natriuretski peptid (BNP) može biti povišen kod pacijenata sa PE, što je verovatno uzrokovano dilatacijom DK. BNP je, takođe, povišen i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom¹⁶. Kod hemodinamski stabilnih pacijenata, senzitivnost i specifičnost BNP je niska (oko 60%), što ograničava primenu ovog markera u postavljanju dijagnoze PE¹⁷.

Radiografija grudnog koša

Najčešći nalaz kod pacijenata sa PE je kardiomegalija. Radiografija grudnog koša nema veliki dijagnostički značaj, mada može pomoći da se potvrde ili isključe drugi uzroci hipoksemije i hipotenzije, kao što su pneumotoraks, pleuralne efuzije, atelektaza, aspiracija ili srčana insuficijencija, koji se mogu videti kod oko 50% pacijenata koji imaju sliku koja ukazuje na PE¹⁵.

Dijagnostički testovi koji potvrđuju dijagnozu

Ukoliko pacijent nije već podvrgnut hirurškoj intervenciji i hemodinamski je stabilan, dijagnoza PE se može potvrditi ili isključiti na nekoliko načina. Tradicionalno V/Q skener se smatra testom prvog izbora. Međutim, velika većina dobijenih skenova su nedijagnostički, sa samo oko 15% skenova koji se opisuju kao normalni i oko 13% koji se opisuju kao skenovi visoke verovatnoće za prisustvo PE (PIOPED studija)¹⁸, dok se oko 72% njih opisuju kao intermedijarni. Angiografija se smatra zlatnim standardom za dijagnozu PE. Međutim, ta metoda je skupa, invazivna i nije uvek dostupna. Takođe, nosi izvesni rizik (oko 4% komplikacija: smrtni ishod i renalna insuficijencija)¹⁹. Spiralna kompjuterizovana tomografija (CT) je neinvazivna metoda, ne tako skupa i brzo dostupna. Senzitivnost za dijagnostiku PE sa spiralnim CT-om je oko 85%²⁰, a senzitivnost je veća za dijagnozu PE u velikim arterijama (94%)⁸. Kod pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću i znacima opterećenja DK, senzitivnost i specifičnost spiralnog CT-a je skoro 100%¹⁰. Takođe, normalan nalaz na spiralnom CT-u ima 99% negativnu predik-

tivnu vrednost¹⁰. CT značajno povećava verovatnoću postavljanja dijagnoze segmentne i subsegmentalne PE kod postoperativnih pacijenata sa malignitetima, ali oko 10% tih pacijenata su asimptomatski¹⁰.

Ehokardiografija nije metod izbora za postavljanje dijagnoze PE. Embolus je vidljiv na transtorakalnoj ehokardiografiji kod oko 26% pacijenata sa teškom PE²¹. Međutim, transezofagealna ehokardiografija (TEE) je posebno značajna, jer može biti izvedena i u operacionoj sali, bez prekida hirurške procedure. Senzitivnost TEE je 80% i specifičnost 97% kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na PE i znacima opterećenja DK¹⁰. TEE je komparabilna sa spiralnim CT-om u postavljanju dijagnoze akutne, centralne PE¹⁰. TEE-om se mogu dijagnostikovati: disfunkcija DK, regurgitacija trikuspidne valvule i izbočenje atrijalnog septuma ulevo, ukoliko je PE dovoljno teška da je neophodno hirurško lečenje. Najčešći ehokardiografski nalaz kod PE je dilatacija DK. Međutim, dilatacija DK može biti uzrokovana i plućnom hipertenzijom, infarktom DK i hroničnom/rekurentnom PE¹¹.

Profilaksa tromboze dubokih vena (VTE) / plućnog embolizma (PE)

Farmakološka profilaksa

Kod pacijenata podvrgnutih velikim hirurškim procedurama indikovana je primena bilo heparina niske molekulske težine (*low-molecular-weight heparin*, LMWH), niskih doza nefrakcioniranog heparina (*low-dose unfractionated heparin* LDUH) ili fondaparina. Pacijenti podvrgnuti velikim ginekološkim ili urološkim hirurškim procedurama trebalo bi da primaju bilo LMWH, LDUH, fondaparin ili intermitentno pneumatsku kompresiju. Svi traumatski pacijenti ili pacijenti sa povredom kičmene moždine, kao i pacijenti nakon hirurških zahvata na kičmenom stubu ili neurohirurgije su u visokom riziku za nastanak tromboembolijskih komplikacija i trebalo bi da imaju mehaničku profilaksu sa sekvencijalnom kompresijom tokom operacije i dalje farmakološkom profilaksom koja je započeta postoperativno⁷. Ortopedski hirurški pacijenti su u značajnom riziku za nastanak perioperativnog VTE i kod tih pacijenata profilaksa je od posebnog značaja. Preporučeno je da pacijenti podvrgnuti elektivnoj operaciji kuka ili kolena primaju bilo LMWH, fondaparin ili varfarin (u dozi dovoljnoj da se postigne i održava vrednost INR 2–3), dok pacijenti koji imaju operaciju preloma zgloba kuka trebalo bi da primaju bilo LMWH, fondaparin, varfarin ili LDUH⁷. Profilaksu sa varfarinom trebalo bi započeti noć pre operacije. Profilaksu sa LMWH ili

LDUH trebalo bi započeti 12 sati pre operacije ili 4 ili 24 h postoperativno. Kod pacijenata kod kojih se primenjuje fondaparin, profilaksa bi trebalo da započne 6 do 8 h postoperativno. Profilaksa kod svih ovih grupa pacijenata treba da se obavlja tokom minimalno 10 dana postoperativno, dok pacijenti podvrgnuti artroplastici kuka ili operaciji frakture kuka treba da nastave sa tom terapijom tokom 35 dana⁷.

Vena kava filteri

Vena kava filteri nisu preporučeni za rutinsku primenu, ali su indikovani kod pacijenata kod kojih je kontraindikovana primena antikoagulantne terapije ili imaju rekurentne epizode PE uprkos adekvatnoj antikoagulaciji⁹.

Tabela 2: Antikoagulantna terapija akutne plućne embolije¹⁰

IV Nefrakcionirani heparin (UFH)	Bolus: 80 U/kg ili 5000 U * Infuzija: 18 U/kg/h ili 1300 U/h * (prema APTT 1,5–2,5 duži od kontrole)
SC LMWH	Enoxaparin 100 IU/kg 2 x dan ili 150 IU/kg 1 x dan Dalteparin 100 IU/kg 2 x dan ili 200 IU/kg 1 x dan
SC Fondaparin	< 50 kg: 5 mg 1 x dan 50–100 kg: 7,5 mg 1 x dan > 100 kg: 10 mg 1 x dan

Primena LMWH je veoma popularna u profilaksi VTE, obzirom da nije neophodan laboratorijski monitoring nivoa^{2,9}, jer je zbog manje molekulske težine i poboljšane subkutane bioraspodivnosti terapijski odgovor mnogo predvidljiviji nego sa primenom nefrakcioniranog heparina. Međutim, UFH je preporučen kod pacijenata sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min, obzirom da se LMWH izlučuje bubrežnim putem; a ako se koristi LMWH kod tih pacijenata neophodno je korigovati dozu i dozni interval i/ili pratiti nivo anti-Xa. Manje predvidljiva bioraspodivnost se takođe sreće i kod morbidno gojaznih osoba, veoma mršavih ili trudnica, kod kojih bi takođe trebalo pratiti anti-Xa nivo i dozirati LMWH¹⁰.

Fondaparin je relativno nova antikoagulantna terapija, vezuje se za antitrombin III, povećava njegovu aktivnost i inhibira faktor Xa, ali nema direktan efekat na trombin. Poluživot mu je oko 15 h, može se primenjivati jedanput na dan i eliminiše se putem bubrega, zbog čega je potrebna oprezna primena u slučaju bubrežne insuficijencije. Fondaparin retko uzrokuje heparinom indukovano trombotopeniju¹⁰.

Mehanička tromboprofilaksa

Iako je manje efikasna od farmakološke profilakse, mehanička profilaksa, kao što je intermitentna pneumatska kompresija, smanjuje incidencu VTE za više od 60% u poređenju sa potpunim odsustvom bilo koje profilakse². Mehanička profilaksa je metod izbora kod pacijenata sa značajnim posledicama eventualno nastalog krvarenja, kao što su neurohiruski pacijenti².

Antikoagulantna i trombolitička terapija

Perioperativna terapija dokazane ili sumnjive PE je komplikovana povećanim rizikom nastanka krvarenja, koji isključuje neposrednu primenu farmakološke antikoagulacije kod tih pacijenata. Iz tih razloga, većina pacijenata zahteva pojedinačni pristup uz diskusiju sa hirurškim timom.

Antikoagulantna terapija je dobro ustanovljena terapijska mera kod pacijenata sa VTE i PE. Iako nema trombolitička svojstva, sa primenom antikoagulantne terapije aktivnost unutrašnjeg fibrinolitičkog sistema je neoponirana, što takođe smanjuje tromboembolijske komplikacije⁹. U inicijalnoj terapiji akutne, nemasivne PE mogu se primeniti IV nefrakcionirani heparin (UFH), s.c. niskomolekularni heparin (LMWH) i s.c. fondaparin. IV UFH je podjednako efikasan kao i s.c. LMWH, ali je bolji izbor u slučaju akutne masivne PE, kada postoji mogućnost smanjene s.c. apsorpcije, kao i kod pacijenata kod kojih je planirana tromboliza. Takođe, nefrakcionirani heparin je bolji izbor kod morbidno gojaznih pacijenata, pacijenata sa hroničnom renalnom insuficijencijom, kao i tokom trudnoće. Preporučene doze i način primene su prikazani u tabeli 2.

Trombolitička terapija značajno smanjuje mortalitet pacijenata sa masovnom PE, uz istovremeno povećanje rizika nastanka značajnog krvarenja. Međutim, trombolitička terapija je indikovana kod pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću i PE²².

Vena kava filteri

Slično njihovoj ulozi u prevenciji PE, vena kava filteri imaju svoje mesto i u terapiji dokazane ili

suspektne PE, prvenstveno kod pacijenata koji su u visokom riziku za nastanak krvarenja u slučaju da se započne antikoagulantna terapija. Svakako, započinjanje standardne antikoagulantne terapije je preporučeno kada se rizik krvarenja smanji²².

Pulmonalna embolektomija

Hirurško uklanjanje embolusa je indikovano u slučaju neadekvatnog odgovora na trombolitičku terapiju ili ako je tromboliza kontraindikovana²².

Kateterizacije tehnike, bilo aspiracija embolusa, fragmentacija ili kateterom usmerena tromboliza, su relativno nove tehnike, koje su efikasne u lečenju hemodinamski značajne PE posle neuspešne sistemske trombolize ili kao prvi terapijski izbor kod pacijenata kod kojih je sistemska tromboliza kontraindikovana⁸.

Uprkos terapijskim merama, primene heparina, oralne antikoagulantne terapije, trombolitika i vena kava filtera, akutna PE je praćena sa 15,3 do 25,3% tromesečnim mortalitetom⁷. Povišen mortalitet je prisutan kod pacijenata starijih od 70 godina, sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću i višim skorom prema ASA klasifikaciji fizičkog statusa.

Zaključak

Perioperativno postoji rizik nastanka plućne embolije, na koju treba misliti kod pacijenata sa perioperativno nastalom hipoksemijom, tahikardijom i akutnim padom koncentracije CO₂ u izdahnutom vazduhu.

Literatura:

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism *Chest*, 2001; 119 (1 Suppl):132S–175S.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):381S–453S.
3. Qadan M, Tyson M, McCafferty MH, Hohmann SF, Polk HC Jr. Venous thromboembolism in elective operations: balancing the choices. *Surgery* 2008; 144:654–60.
4. Kerkez MD, Culafic DM, Mijac DD, Rankovic VI, Lekic NS, Stefanovic DZ. A study of pulmonary embolism after abdominal surgery in patients undergoing prophylaxis. *World J Gastroenterol* 2009; 15:344–8.
5. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 2009; 7:597–604.
6. Arcelus JJ, Kudrna JC, Caprini JA. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: what is the risk after discharge? *Orthopedics* 2006; 29:506–16.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386–9.
8. Wood KE. Pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of a hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121:877–905.
9. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037–52.
10. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1):I9–I16.
11. Desciak MC, Martin DE. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. *Journal of Clinical Anesthesia* 2011; 23(2):153–165.
12. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321(7275):1493–7.
13. Capan LM, Miller SM. Monitoring for suspected pulmonary embolism. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19:673–703.
14. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25:843–848.
15. 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.
16. Ray P, Delorme S, Jourdain P, Chenevier-Gobeaux C. Differential diagnosis of acute dyspnea: the value of B natriuretic peptides in the emergency department. *QJM* 2008; 101:831–843.
17. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Büller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4:552–556.
18. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results from the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753–2759.
19. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462–468.
20. Indik JH, Alpert JS. Detection of pulmonary embolism by D-dimer assay, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42:261–272.
21. Rosenberger P, Shernan SK, Body SC, Eltzschig HK. Utility of intraoperative transesophageal echocardiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Anesth Analg* 2004; 99:12–16.
22. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):454S–545S.