

Pedro E. Alvarado Rubio* y Ricardo Mansilla Corona**

Aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos al estudio de las embolias pulmonares

Resumen | La teoría de los sistemas dinámicos ha provocado un cambio sustancial en una multitud de áreas, por ejemplo en la mecánica, las biomatemáticas, la economía, la epidemiología, las neurociencias, la cardiología, etc. El trabajo que se desarrolla en las siguientes páginas muestra claramente la aplicación de esta teoría específicamente en el área de cardiología. En principio, se hace una breve descripción de la patología de nuestro interés. Posteriormente se hace referencia al Teorema de Inmersión, de Takens, y se presenta la aplicación de los sistemas dinámicos al caso particular de las embolias. Por último, terminaremos con una descripción y discusión de los resultados obtenidos.

Application of the Dynamic Systems Theory to the Study of Pulmonary Embolisms

Abstract | The Dynamic Systems Theory has triggered a substantial change in a multitude of areas, namely mechanics, biomathematics, economy, epidemiology, neuroscience, cardiology, etc. In this work we show clearly how this theory can be applied in cardiology. We first proceed to a brief description of the pathology of interest. Then we move on to Takens' Immersion Theorem, and we present the application of dynamic systems to the particular case of pulmonary embolisms. Finally, we wind up with a description of our results and subsequent discussion.

Palabras clave | teoría de sistemas dinámicos – atractor – embolismo pulmonar – ecuaciones diferenciales – Teorema de Inmersión de Takens – turbulencia

Keywords | dynamic systems theory – attractor – pulmonary embolism – differential equations – Takens' Immersion Theorem – turbulence

* Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Adolfo López Mateos, México, DF. **Correo electrónico:** pancreatitis2@gmail.com

** Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades-Universidad Nacional Autónoma de México. **Correo electrónico:** mansy@unam.mx

Introducción

LAS ECUACIONES DIFERENCIALES se encuentran sin duda alguna entre las técnicas matemáticas más frecuentemente usadas en las aplicaciones. En la segunda carta que I. Newton le envió a W. Leibniz (vía H. Oldenburg, secretario de la *Royal Society*) dejó constancia de la utilidad de estas herramientas matemáticas a través del siguiente anagrama latino: *Data aequatione quotcunque fluentes quantitae involvente fluxiones invenire et viceversa*, el cual, en nuestro lenguaje contemporáneo podría traducirse como: “es útil resolver ecuaciones diferenciales”.

Esta área de las matemáticas es un inmenso territorio, con algunas provincias que al paso del tiempo han adquirido notable autonomía. Tal es el caso de

Los sistemas dinámicos aparecen en áreas de investigación tan disímiles como la mecánica, las biomatemáticas, la economía, la epidemiología, las neurociencias y la cardiología, por citar algunas

la Teoría de los Sistemas Dinámicos. Sus orígenes se encuentran enraizados en los *Principia Matemática* de Newton pero es sólo con los trabajos de Poincaré (1892) de fines de siglo XIX que alcanza una verdadera identidad.

Los sistemas dinámicos aparecen en áreas de investigación tan disímiles como la mecánica, las biomatemáticas, la economía, la epidemiología, las neurociencias y la cardiología por citar algunas. Este trabajo es una aplicación a esta última especialidad y está organizado de la siguiente manera: una breve descripción

de la patología de nuestro interés, los resultados de la teoría de los sistemas dinámicos a partir del Teorema de Inmersión de F. Takens (Takens 1981) y, finalmente la descripción y discusión de los resultados obtenidos.

El embolismo pulmonar. La importancia de la detección temprana

El Embolismo Pulmonar (EP) es un bloqueo súbito de una arteria pulmonar. La causa suele ser un coágulo en la pierna llamado Trombosis Venosa Profunda (TVP) que se desprende y viaja por el torrente sanguíneo hasta el pulmón. Constituye la tercera causa de muerte desde el punto de vista cardiovascular. En el estudio ICOPER (1999) de 2,392 pacientes con EP agudo e hipertensión arterial sistémica, 108 (4,5%) mostraron Embolia Pulmonar Masiva (EPM) y 2,284 (95,5%) manifestaron EP no masivo. La tasa de mortalidad a 90 días para todos los pacientes fue de 17,4%.

La TVP es con mucho el origen más frecuente del trombo-embolo por lo que la evaluación clínica y ultrasonográfica de las venas de muslos es importante

(Fedullo *et al.* 2003). El EP es un problema clínico común, estimándose una incidencia anual en Estados Unidos de 600,000 casos, con mortalidad de entre 50,000–200,000 casos (Hea *et al.* 2013). Es importante destacar que sólo entre 16% y 30% de los enfermos que mueren por embolismo pulmonar alcanzan a ser diagnosticados antes de su muerte, lo cual prácticamente no ha cambiado en cuatro décadas (The PIOPED Investigators 1990). Esto obviamente incita la búsqueda de procedimientos de detección temprana.

De lo anterior se puede concluir que el EP es un padecimiento potencialmente mortal, el cual es tratable si se logra a tiempo un alto índice de sospecha clínica y se posee la tecnología para el diagnóstico y tratamiento. Obtener el diagnóstico del embolismo pulmonar requiere de un abordaje basado en el enfoque clínico, auxiliado con los factores de riesgo para EP, que se describen en la tabla 1 (Fedullo *et al.* 2003). Actualmente se recurre también a la estimación de la probabilidad de EP, como de muestra en la tabla 2 (Moore *et al.* 2011).

Además, existe una amplia gama de estudios paraclínicos complementarios, como son la radiografía de tórax, el electrocardiograma convencional y estudios imagenológicos (gammagrafía pulmonar y tomografía helicoidal con contraste IV) para medir la respiración (ventilación) y la circulación (perfusión) en los pulmones para detectar posibles patologías (Musset *et al.* 2002). Son de utilidad también los biomarcadores como Dímero D (Perrier *et al.* 1997; Stein *et al.* 2004) para evaluar la posibilidad de embolismo pulmonar.

Tabla 1. Factores de riesgo en EP.

Edad mayor de 40 años
Historia de embolismo venoso
Cirugía con tiempo de anestesia mayor a 30 minutos
Inmovilización prolongada
Padecimiento vascular cerebral
Falla cardíaca congestiva
Cáncer
Fractura de: tibia, fémur o pelvis
Obesidad
Embarazo o parto reciente
Tratamiento con estrógenos
Enfermedad intestinal inflamatoria
Trombofilia: congénita o adquirida
Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Mutación de protrombina G20210A
Factor V de Leiden
Síndrome de anticuerpos anticardiolipina
Anticoagulante lúpico

Tabla 2. Puntuación para predecir Probabilidad del Pre Examen (PPE) de EP.

Wells	Puntos	Wells simplificado	Puntos
Signos clínicos de TVP	3.0	Signos clínicos de TVP	1.0
Cirugía reciente o inmovilización	1.5	Cirugía reciente o inmovilización	1.0
Frecuencia cardiaca > 100 latidos/min	1.5	Frecuencia cardiaca > 100 latidos/min	1.0
TVP previa	1.5	TVP previa	1.0
Hemoptisis	1.0	Hemoptisis	1.0
Cáncer	1.0	Cáncer	1.0
Diagnóstico alternativo de menor probabilidad que EP	3.0	Diagnóstico alternativo de menor probabilidad que EP	1.0

Puntuación (Score) de Wells tres-niveles: < 2 puntos, Bajo; 2-6 puntos, Intermedio; > 6 puntos Alto. Score de Wells Dos-Niveles: EP Poco Probable \leq 4 puntos; EP Probable > 4 puntos. Score de Wells Simplificado: EP \leq 1 punto Poco Probable; PE Probable > 1 punto. EP = Embolismo Pulmonar; PPE = Probabilidad del Pre Examen. TVT: Trombosis Venosa Profunda.

Las decisiones terapéuticas requieren además de ciertos estudios dinámicos como la ecocardiografía (Come 1992), para observar el grado de dilatación y alteración en la dinámica del funcionamiento del corazón (Wolfe *et al.* 1994; Shon *et al.* 2009). Una vez que se ha documentado formalmente el diagnóstico de EP, el abordaje terapéutico es básicamente el siguiente: anticoagulantes; fibrinólisis (acción del organismo para que los coágulos sanguíneos de formación natural no crezcan) (Piazza, Goldhaber 2010; Meyer *et al.* 2014; Alvarado *et al.* 2008) y fragmentación-aspiración del tromboembolo (Kucher y Goldhaber 2005).

Un problema adicional es que pacientes que convalecen de una enfermedad grave en unidades de Terapia Intensiva, entre los cuales es muy frecuente sumar factores de riesgo para EP, es habitual la falta de comunicación con los mismos debido a la colocación de ventilación mecánica, el uso de sedación y relajación muscular. Todo lo anterior respalda la necesidad de mecanismos de alerta temprana para EP. Otra consideración es la manera en que la gravedad e inestabilidad de estos pacientes incide en el alto riesgo asociado a los trasladados a otras áreas hospitalarias como imagenología y medicina nuclear para generar un diagnóstico. Por todas las razones anteriores se hace necesario un mecanismo de alerta temprana del surgimiento de episodios de EP.

Conocer las propiedades del atractor de un sistema dinámico es una tarea esencial, toda vez que allí se encontrarán agrupadas todas las trayectorias del sistema cuando transcurra un tiempo suficiente

Teorema de Inmersión de Takens

Uno de los conceptos centrales de la Teoría de los Sistemas Dinámicos es el de “atractor”. Este concepto representa una región del espacio adonde las trayectorias del sistema convergen de manera asintótica. Si llenamos un lavamanos de agua y quitamos el tapón, su atractor será el hueco por donde escapa el agua del mismo. El movimiento del péndulo de un reloj es también un atractor, pues cualquier perturbación en el funcionamiento del primero (golpes, vibraciones) se disipa lentamente y se regresa al régimen periódico original. Conocer las propiedades del atractor de un sistema dinámico es una tarea esencial, toda vez que allí se encontrarán agrupadas todas las trayectorias del sistema cuando transcurra un tiempo suficiente. Como los atractores subyacen en el mismo espacio donde se encuentran las trayectorias del sistema, deben ser descritos con las mismas variables que caracterizan a éstas.

Esto último plantea un problema de índole práctica. Con frecuencia nuestro acceso a la información requerida se produce de manera incompleta. Como ya hemos dicho, es necesario conocer simultáneamente diversas variables para caracterizar el estado del sistema y en muchos casos de gran importancia práctica, sólo podemos acceder a algunas de ellas o en el peor de los casos, a un agregado de las mismas.

Surge entonces la siguiente e importante pregunta, ¿podremos reconstruir el atractor del sistema teniendo información incompleta sobre las trayectorias?

Pongamos un ejemplo. Consideremos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 10(y - x) \\ \frac{dy}{dt} = 28x - y - xz \\ \frac{dz}{dt} = xy - (8/3)z \end{cases}$$

Este es el famoso sistema dinámico estudiado por Lorenz y que despertó un notable interés por los sistemas dinámicos caóticos (Lorenz 1963). Aquí las variables necesarias para la descripción de las trayectorias son x , y , z . El atractor de este sistema puede verse en la figura 1. Es un objeto tridimensional. Sus tres componentes por separado se pueden ver en la figura 2. La pregunta en este caso sería, ¿podemos reconstruir el atractor del sistema de Lorenz utilizando sólo información de su componente X , es decir, de la función que aparece dibujada en la primera de las gráficas de la figura 2?

Esto es algo muy pertinente para los estudios cardiológicos. El músculo cardíaco es un medio excitable. En cada latido, una onda de excitación pasa por el

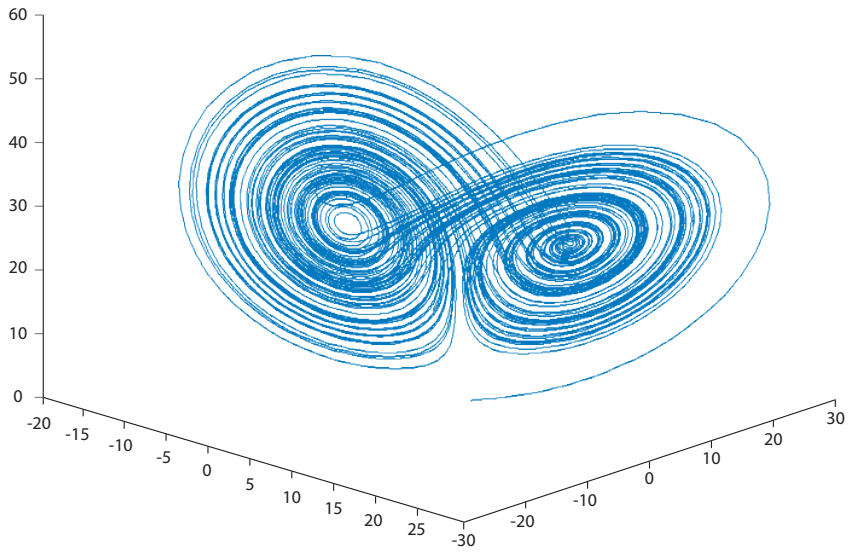


Figura 1. Atractor de Lorenz.

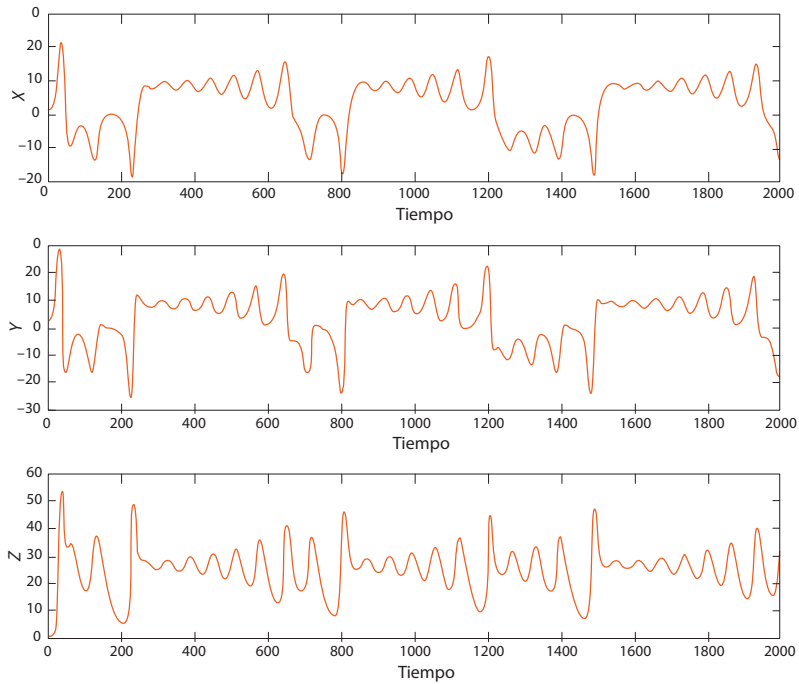


Figura 2. Componentes X, Y, y Z del atractor de Lorenz por separado.

corazón, comprimiendo (contracción) primero las aurículas que impulsan la sangre hacia los ventrículos, y luego comprimiendo los ventrículos que empujan la sangre a todo el cuerpo. Un medio excitable es aquel que, cuando se activa desde un estado de reposo a través de un pequeño estímulo, responde con un pulso perceptible. Después del mismo hay un periodo refractario (durante el cual es difícil excitar al músculo cardiaco y generar un nuevo pulso), seguido por un retorno al estado de reposo.

Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo proporcionan un modelo simplificado de la dinámica del corazón:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = \nabla^2 V + \frac{1}{\varepsilon}(V - V^3/3 - W) \\ \frac{\partial W}{\partial t} = \varepsilon(V - \gamma W + \beta) \end{cases}$$

Aquí V es el potencial transmembrana y W es una variable de recuperación. Las magnitudes ε , γ y β son constantes.

Cuando utilizamos un equipo de electrocardiograma con un número menor de canales de registro (un equipo Holter, por ejemplo) tenemos una información incompleta de las variables del sistema anterior. Entonces hay que formular de nuevo la pregunta que hemos enunciado con anterioridad, ¿podríamos reconstruir el atractor de corazón con la información incompleta?

La respuesta afirmativa a esta pregunta tiene su sustento en un famoso trabajo que se presentó en un Simposio sobre sistemas dinámicos, celebrado en la Universidad de Warwick entre finales de 1979 y principios de 1980. El evento tenía un nombre muy a tono con las preocupaciones de la comunidad científica interesada en las aplicaciones de los sistemas dinámicos: "Sistemas Dinámicos y Turbulencia".¹

El trabajo al que nos referimos es el de F. Takens en 1981. En él, su autor demuestra que bajo condiciones muy generales sobre el sistema dinámico bajo estudio, si se conoce una de las componentes de las trayectorias, se puede reconstruir el atractor del sistema original. El procedimiento se muestra en la figura 3. Del auténtico atractor del sistema (que se muestra en la esquina superior izquierda de la figura) sólo se tiene un observable g , que en este caso es una serie de tiempo unidimensional $\{x_t\}$ (una de las salidas del aparato de Holter, por ejemplo). Con ella se construye una colección de vectores del tipo:

$$\mathfrak{A}_t = (x_t, x_{t-\tau}, \dots, x_{t-(n-1)\tau})$$

¹ Los trabajos de este Simposio aparecieron en la *Lecture Notes in Mathematics* número 898 de Springer-Verlag en 1981.

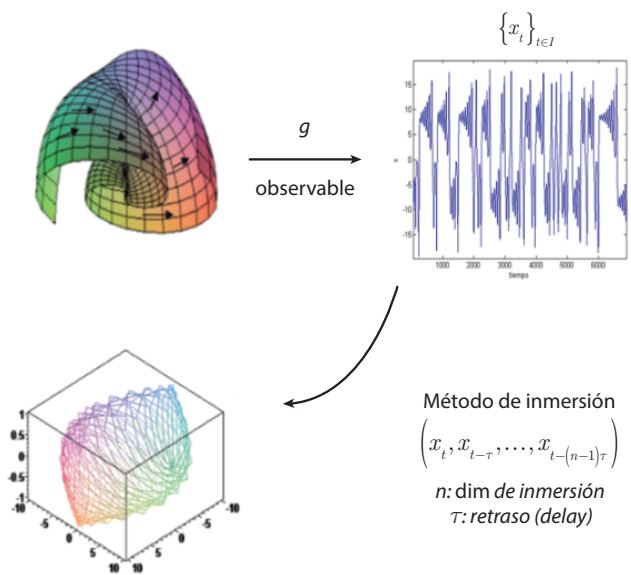


Figura 3. Descripción del procedimiento de inmersión.

El conjunto de estos vectores reproduce con buena precisión el atractor del sistema original de acuerdo con los resultados de Takens (1981).

Si se observa, para la construcción de estos vectores se necesita el conocimiento de dos parámetros τ y n . El primero de ellos se conoce con el nombre de retraso y representa cuántos valores consecutivos de la serie de tiempo original deben ser omitidos para lograr máxima independencia entre las componentes de los vectores \mathfrak{A}_t .

El segundo parámetro se conoce con el nombre de la “dimensión de inmersión” y nos dice cuántas magnitudes se necesitan mínimamente para caracterizar la dinámica del sistema original.

El Teorema de Inmersión de Takens estipula que existen los parámetros τ y n , pero no nos dice cómo calcularlos.² Se ha desarrollado por ello una heurística muy detallada de cómo deben calcularse, la cual pasaremos a explicar a continuación. Para ello introduciremos un par de conceptos importantes: el de “función de información mutua y el de integral de correlación”.

El concepto de información mutua proviene de la teoría de información de

² Ésta es una situación bastante frecuente en matemáticas: las demostraciones de algunos teoremas garantizan la existencia de ciertas estructuras o parámetros, pero no dan pautas de cómo calcularlos. En esos casos se dice que las demostraciones son “existenciales”, para diferenciarlas de las “constructivas”.

Shannon (Shanon 1948). Sean $\{x_1, \dots, x_n\}$ y $\{y_1, \dots, y_n\}$ dos series de tiempo. La información mutua $I(X, Y)$ entre ellas se define como:

$$I(X, Y) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n P_{x,y}(x_i, y_j) \log_2 \left[\frac{P_{x,y}(x_i, y_j)}{P_x(x_i)P_y(y_j)} \right]$$

aquí $P_{x,y}$ representa la función de densidad conjunta de las variables aleatorias x y y mientras que P_x es la función de densidad de probabilidades de la variable aleatoria x .

Con esto se puede construir la función de información mutua:

$$M(d) = \sum_{i=1}^{n-\tau} P(x_i, x_{i+d}) \log_2 \left[\frac{P(x_i, x_{i+d})}{P(x_i)P(x_{i+d})} \right]$$

El valor correcto del retraso τ es aquel donde la función de información mutua tiene su primer mínimo local (Fraser y Swinney 1986; Small 2005; Cellucci *et al.* 2005).

Pasemos ahora al concepto de integral de correlación. Ésta se define como sigue:

Sean $\{\mathfrak{A}_1, \dots, \mathfrak{A}_N\}$ la colección de vectores que representa al atractor. Entonces la integral de correlación se define como:

$$C_N(\varepsilon) = \left(\frac{N}{2} \right)^{-1} \sum_{1 \leq i, j \leq N} H(\|\mathfrak{A}_i - \mathfrak{A}_j\| \leq \varepsilon)$$

donde H es la función de Heaviside y $\binom{N}{2}$ es el coeficiente binomial de N en 2. La integral de correlación evaluada en ε estima qué fracción de los puntos del atractor están separados en menos de ε . Con esto, se define la dimensión de correlación como sigue:

$$d_c = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \lim_{N \rightarrow +\infty} \frac{\log(C_N(\varepsilon))}{\log(\varepsilon)}$$

la dimensión de correlación es la pendiente de la integral de correlación cuando $\varepsilon \rightarrow 0$.

El criterio para encontrar la adecuada dimensión de inmersión es el siguiente:

“Elegir dimensiones de inmersión crecientes y, en cada caso, calcular la integral de correlación. Cuando no se observen cambios en el comportamiento de la integral de correlación con respecto al incremento de la dimensión de inmersión, entonces se habrá encontrado una dimensión de inmersión adecuada”. Ver por ejemplo (Small 2005, 8).

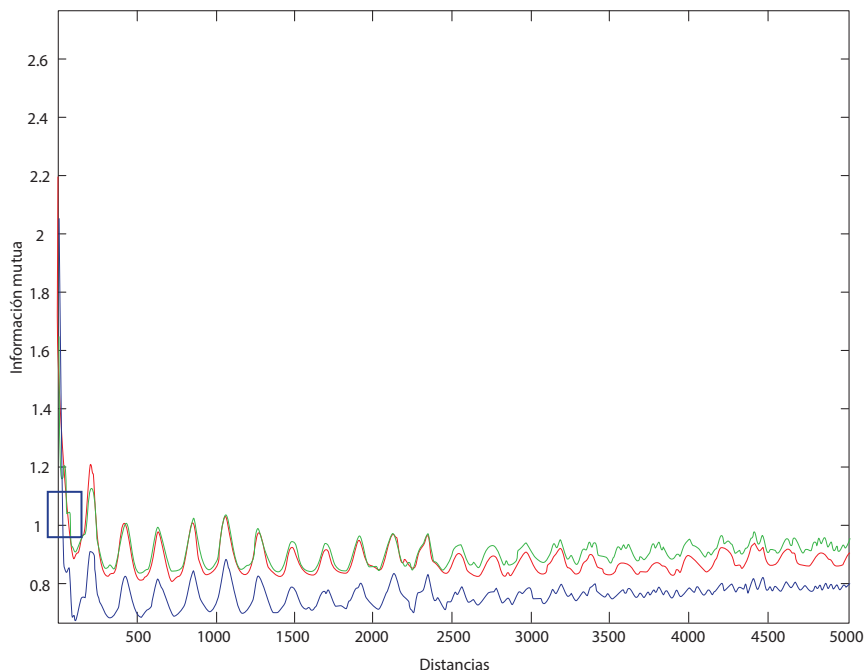


Figura 4. Funciones de información mutua de los tres canales del Holter.

Discusión

En nuestro estudio observamos el comportamiento en la magnitud de la energía (mV) por medio de un aparato electrocardiográfico Holter. En todos los casos los estudios son de una hora de duración y se realizaron en pacientes en decúbito supino con y sin ventilación mecánica y tres canales de observación en pacientes con EP cada 24 horas, desde su diagnóstico hasta la resolución del trombo. Estas colecciones de valores numéricos pueden ser interpretadas como series de tiempo fisiológicas no lineales, lo cual hace muy pertinente el uso del Teorema de Inmersión de Takens. En la figura 4 pueden verse los gráficos de las funciones de información mutua de los tres canales del equipo Holter. Como se puede observar, las correlaciones mostradas por las tres funciones son muy similares; se observan solamente cambios de intensidad. Por tal motivo decidimos tomar la serie de tiempo del canal 1 para reconstruir el atractor de todos nuestros casos estudiados. En la propia figura 4 se muestra un recuadro ampliado en la figura 5 donde aparece el primer mínimo de estas funciones de información mutua, el cual se alcanza para $\tau = 24$. En todos los casos estudiados, lo cual incluye algunas personas sanas, los valores de τ siempre estuvieron entre 19 y 25.

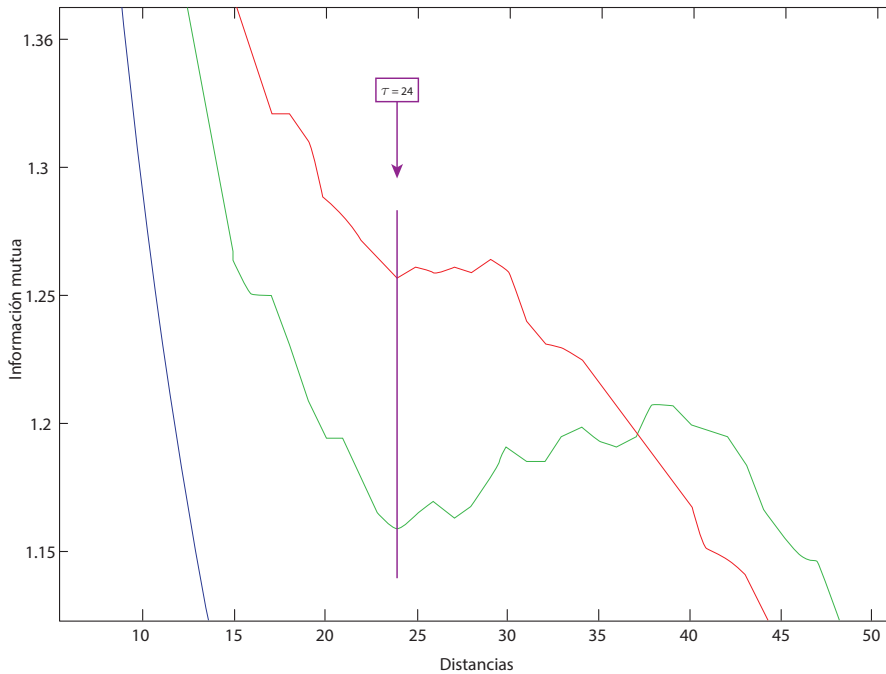


Figura 5. Ampliación del recuadro de la figura 4.

En la figura 6 se muestra las integrales de correlación para dimensiones de inmersión desde 2 hasta 13. Este gráfico debe hacerse para cada persona estudiada, y decidir de acuerdo con el criterio antes mencionado (Small 2005, 8), la adecuada dimensión de inmersión. Para todas las personas sanas que hemos analizado, la dimensión de inmersión es 7 (cuya integral de correlación aparece con línea más gruesa en la figura 6). Hasta donde conocen los autores de este trabajo, esto no ha sido reportado en la literatura. Todos los pacientes estudiados tenían dimensión de inmersión menor, habitualmente entre 4 y 6 en dependencia de la gravedad de su situación.

En la figura 7 se muestran dos proyecciones tridimensionales de los atractores de un paciente que recibió un tratamiento de fibrinólisis (Alvarado *et al.* 2008).

Como conclusión queremos adelantar que el uso de este tipo de técnica de la teoría de los sistemas dinámicos en el estudio del comportamiento de enfermos de EP ha demostrado tener éxito en la caracterización de los mismos. Lograr algoritmos más eficientes para el cálculo de la integral de auto correlación permitiría generar procedimientos de alertas que sin duda ayudarían a salvar muchas vidas. ■

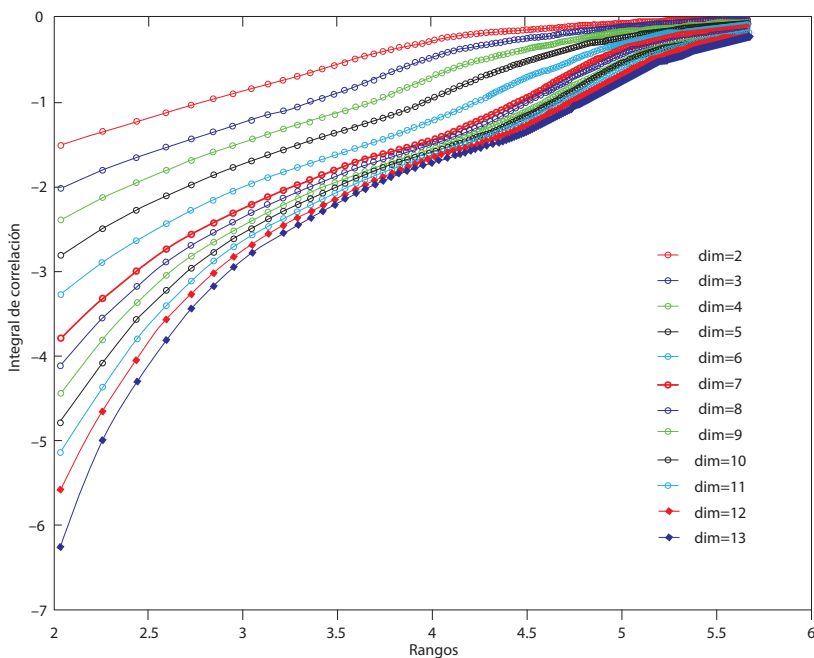
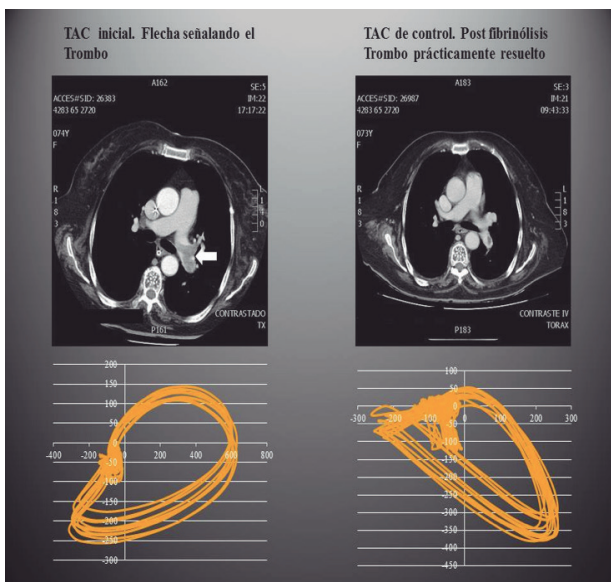


Figura 6. Integrales de correlación para diferentes dimensiones de inmersión.

Figura 7. Dos proyecciones tridimensionales de los atractores de un paciente que recibió un tratamiento de fibrinólisis. La primera se hizo antes de recibir el tratamiento y la segunda después del mismo. Nótese un aumento en la complejidad de la figura del atractor. Esto es otra regularidad que hemos encontrado. Mientras mayor es la gravedad de los enfermos, su atractor tiende a ser cuasi periódico.



Referencias

- Alvarado, P. *et al.* «Thrombolysis with Unique 750,000 UI Bolus of Streptokinase on Patients with Massive Pulmonary Embolism on a Post-Surgical Stage.» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177, nº 184 serie A (2008): 117.
- Celluci, C. *et al.* «Statistical validation of mutual information calculations: Comparison of alternative numerical methods.» *Physical Review E* 71, 066208 (2005).
- Come, P. «Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions.» *Chest* 101 (1992): 151s-162s.
- Fedullo, P. *et al.* «Evaluation of suspected pulmonary embolism.» *New England Journal of Med* 349 (2003): 1247-1256.
- Fraser, A. y H. Swinney. «Independent coordinates for strange attractor from mutual information.» *Physical Review A*, nº 33 (1986): 1134.
- Hea, C. *et al.* «Acute pulmonary embolectomy.» *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 43 (2013): 1087-1095.
- Hundewale, N. «The application of methods of nonlinear dynamics for ECG in normal sinus rhythm.» *International Journal of Computer Science* 9, nº 1 (2012).
- ICOPER. «Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry.» *Lancet* 353 (1999): 1386-1389.
- Kucher, N. y S. Goldhaber. «Management of Massive Pulmonary Embolism. Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EUA.» *Circulation* 112 (2005): e28-e32.
- Lorenz, E. «Deterministic non-periodic flow.» *Journal of Atmospheric Sciences* 20 (1963): 130-141.
- Meyer, G. *et al.* «Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism.» *New England Journal of Med* 370 (2014): 1402-1411.
- Moore, L. *et al.* «Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism.» *Chest* 140, nº 2 (2011): 509-518.
- Musset, D. *et al.* «Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicenter outcome study.» *Lancet* 360 (2002): 1914-1920.
- Perrier, A. *et al.* «D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients.» *American Journal of Respiration and Critical Care Medicine* 156 (1997): 492-496.
- Piazza, G. y S. Goldhaber. «Fibrinolysis for acute pulmonary embolism.» *Vascular Medicine* 15, nº 5 (2010): 419-428.
- Poincaré, H. *Les méthodes nouvelles de la mécanique céleste.* Gauthier-Villars, 1892.

- Shannon, C. «A mathematical theory of communication.» *The Bell Systems Technical Journal* 27 (1948): 379-423.
- Small, M. *Applied nonlinear time series analysis*. World Scientific, 2005.
- Sohn, I. S. *et al.* «Witnessed massive pulmonary thromboembolism and dynamic left ventricular outflow tract obstruction.» *Journal of the American Society of Echocardiography* 22 (2009): 105.
- Stein, P. *et al.* «D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review.» *Annals of International Medicine* 140 (2004): 589-602.
- Takens, F. «Detecting Strange Attractors in Turbulence.» *Proceedings of a Symposium Held at the University of Warwick*. Dynamical Systems and Turbulence, 1981.
- The PIOPED Investigators. «Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED).» *JAMA* 263, nº 20 (1990): 2753-2759.
- Wolfe, M. *et al.* «Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism.» *American Heart Journal* (1994): 1371-1375.