

11231 5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TROMBOEMBOLIA PULMONAR ( HALLAZGOS CLINICOPATOLOGICOS EN ESTUDIOS POSTMORTEM )

SECRETARIA DE SALUD HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. DE MEXICANIZADO



SECRETARIA DE ENSEÑANZA

T E S I S PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA PRESENTA: DRA. ERIKA MARIA FIERRO CHAVEZ



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. R. L.

México, D. F.

TESIS CON TALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

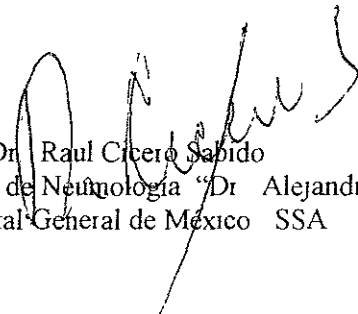
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

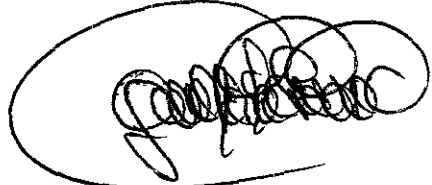
Dr Eduardo de Anda Becerra  
Director de Enseñanza e Investigación Científica  
Hospital General de México SSA

Dr Carlos García Calderas  
Jefe de la División de Enseñanza de Postgrado  
Hospital General de México SSA



Dr Raul Cicero Sabido  
Jefe de la Unidad de Neumología "Dr Alejandro Celis"  
Hospital General de México SSA

Dr Gabriel de la Escosura Romero  
Profesor Titular del Curso Universitario de  
Postgrado en Neumología  
Hospital General de México SSA



## **ASESORES DE TESIS**

Dr Gabriel de la Escosura Romero  
Profesor Titular del Curso Universitario de  
Postgrado en Neumología  
Hospital General de México SSA

Dr Mario Humberto Vargas Becerra  
Investigador de la Unidad de Epidemiología Clínica  
del Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

## **COASESOR**

Dr Raúl Cicero Sabido  
Investigador Nacional II  
Profesor Titular IC Def  
Facultad de Medicina UNAM  
Hospital General de México OD

# INDICE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	21
TABLAS	31
FIGURAS	43
REFERENCIAS	48

## INTRODUCCION

Se define como tromboembolismo pulmonar a la migración de un coágulo o coágulos del sistema venoso al lecho vascular del pulmón

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una de las causas más frecuentes de muerte súbita. Se desconoce la incidencia precisa, pero en estudios postmórtem la embolia pulmonar causa alrededor de 150 000 a 200 000 muertes en Estados Unidos (1,2,3). El embolismo pulmonar es un hallazgo frecuente en las autopsias de pacientes hospitalizados que recibieron tratamiento médico y/o quirúrgico (4,5,6) pero la TEP también puede afectar a pacientes ambulatorios y a personas aparentemente sanas. La importancia clínica de la embolia pulmonar depende del tamaño del émbolo o embolos y de la reserva cardiorespiratoria del paciente. Los pacientes con embolismo pulmonar tienen un alto riesgo para fallecer, pero un tratamiento adecuado puede reducir la incidencia, la mortalidad por TEP sin tratamiento es por arriba del 30% y en pacientes tratados con drogas anticoagulantes es del 2.5% (7). El embolismo pulmonar es una causa prevenible de muerte intrahospitalaria (8,17), la prevención es la clave para reducir la mortalidad y la morbilidad por esta patología. En la actualidad se dispone de medidas profilácticas eficaces y seguras para la mayoría de los pacientes con riesgo para TEP (6,9,10). Por lo que es importante conocer los factores que predisponen la enfermedad tromboembólica, estos factores se pueden dividir en factores de riesgo clínico, factores de riesgo por defectos en las proteínas sanguíneas tanto hereditarias como adquiridas y la mutación del factor V de Leiden (16,17), en los que incluyen la enfermedad maligna, sepsis, traumatismo quirúrgico y no quirúrgico, estado postoperatorio, tromboembolia venosa previa, inmovilización, cardiopatías, edad (> 40 años), quemaduras, uso de compuestos con estrógenos, obesidad, parto, resistencia

a la proteína C activada (factor V de Leyden), deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, síndrome anticardiolipina, trombocitopenia inducida por heparina, y otras deficiencias (11,12,13 14,15,17) La antitrombina es una  $\alpha_2$  globulina, se sintetiza en el hígado y las células endoteliales. La antitrombina inactiva a la trombina y otras serinas proteasas, entre ellas los factores Xa, IXa, XIa, y XIIa, la calcireína, aunque de modo menos eficiente que para la inhibición de trombina. La neutralización de trombina y de factor Xa por antitrombina ocurre por la interacción de la heparina con antitrombina o de manera alternativa, la interacción de la heparina con la serina proteasa particular. Otro mecanismo propuesto es que una molécula de heparina puede unirse a antitrombina y trombina. En presencia de heparina, el blanco preferente de la antitrombina es la trombina, seguida por el factor Xa. El límite fisiológico de la antitrombina en sangre normal de seres humanos es alrededor de 150  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Una disminución de la antitrombina suele relacionarse con trombosis o tromboembolia. Los lactantes tienen alrededor del 50% de las concentraciones de antitrombina de adultos normales, se alcanzan cifras de adulto hacia los seis meses de edad. Los mecanismos por los cuales ocurre deficiencia de antitrombina son un defecto en la síntesis (congénita o adquirida como hepatopatías), un incremento en el consumo de antitrombina originado por la generación de concentraciones patológicas de serinas proteasas (coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda extensa, embolización pulmonar masiva, fenómenos trombooclusivos y arteriales pequeños y grandes difusos), pérdida de antitrombina del compartimento intravascular (algunas enfermedades renales), e incremento del catabolismo de la proteína. La deficiencia hereditaria de antitrombina, es el término que se emplea para denominar a los trastornos de hipercoagulabilidad o

pretrombótico Los individuos con deficiencia hereditaria de antitrombina presentan un importante incremento en el riesgo de fenómenos trombóticos venosos y embolia pulmonar. Típicamente aparecen al principio o finales de la adolescencia. En el 66% de los casos publicados con deficiencia de antitrombina, tienen un fenómeno trombótico entre los 10 y los 35 años de edad. Los fenómenos trombóticos en pacientes con deficiencia de antitrombina a veces se precipitan por primera vez por otros factores, como intervención quirúrgica, traumatismo, embarazo, anticonceptivos orales o infección. Las causas de deficiencia adquirida de antitrombina comprenden trombosis aguda, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía, síndrome nefrótico, anticonceptivos orales, tratamiento con L-asparaginasa y rara vez después de la administración de heparina. En el 70% de los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar tienen concentraciones disminuidas de antitrombina antes del inicio del tratamiento anticoagulante. Los pacientes con proteinuria pierden antitrombina en la orina junto con otras proteínas plasmáticas, por lo que existe el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes con síndrome nefrótico. Las cifras de antitrombina suele estar disminuida en pacientes con hepatopatía crónica y en los pacientes con hepatitis aguda. La disminución de antitrombina puede contraequilibrarse por los defectos graves de la hemostasia e hipocoagulabilidad. Se espera un consumo patológico de antitrombina con aceleración anormal de la actividad procoagulante y la generación patológica de trombina y otras serinas proteasas, como sucede en la coagulación intravascular diseminada. El tratamiento de los pacientes con deficiencia de antitrombina y fenómenos trombóticos agudos es la heparina porcina o la heparina de bajo peso molecular. El cofactor II de heparina (HC-II), es una glucoproteína inhibidora de trombina, también inhibe la agregación y liberación de plaquetas, inducidas por trombina (20). La



deficiencia de cofactor II de heparina puede ser congénita o adquirida. Las tendencias trombóticas se relacionan con cifras menores del 60%. En la deficiencia adquirida del cofactor II de heparina, este cofactor es un inhibidor fisiológico normal de la trombina, se esperaría que en situaciones relacionadas con activación del sistema de la coagulación y generación subsecuente de trombina, se consumiría el cofactor II de heparina, de modo similar a la antitrombina III. El cofactor II de heparina está muy disminuido en la coagulación intravascular diseminada, también está disminuido en el síndrome nefrótico.

La proteína C es una proteína dependiente de vitamina K y un inhibidor del sistema procoagulante. La deficiencia congénita de proteína C se hereda como un trastorno dominante y las características clínicas son similares a las de la deficiencia congénita de antitrombina. La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar recurrentes en este tipo de deficiencia ocurren a finales de la segunda década de la vida. En el 75% de los afectados tienen uno o más fenómenos trombóticos. En la deficiencia adquirida de proteína C, se observa en individuos con coagulación intravascular diseminada aguda, trombosis venosa profunda extensa, hepatopatía grave, infección, enfermedad maligna, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y después del tratamiento con L-asparaginasa. Las concentraciones de proteína C pueden estar disminuidas en pacientes postoperados, pero no está clara la participación de esta disminución con la trombosis venosa profunda postoperatoria. El tratamiento de la trombosis aguda en individuos con deficiencia de proteína C deben tratarse con heparina porcina o de bajo peso molecular. Puede usarse warfarina para profilaxis a largo plazo, no obstante, debe iniciarse en dosis bajas junto con la heparina para evitar necrosis cutánea y grasa. La resistencia en la proteína C reactiva, es el factor de riesgo más frecuente para trombosis venosa, se debe a una mutación de punto única en el

gen que codifica para el factor V El diagnóstico se realiza con el análisis del DNA (genotipificación) o por medio de pruebas de coagulación funcionales, que cuantifiquen la prolongación del tiempo de coagulación del plasma después de agregar proteína C activada (fenotipificación) La proteína S es una glucoproteína dependiente de la vitamina K La proteína S es un cofactor para la activación del factor V por la proteína C, la proteína S también es un cofactor para la inactivación (inducida por proteína C) del factor VIII La proteína S se sintetiza en los hepatocitos y megacariocitos La incidencia de deficiencia de proteína S en sujetos menores de 45 años de edad con trombosis venosa inexplicable, es de 10% o mayor El tratamiento para la deficiencia congénita de proteína S es con warfarina a largo plazo, en bajas dosis con heparina porcina o de bajo peso molecular La deficiencia adquirida de proteína S, es similar a la deficiencia de proteína C, por que son factores dependientes de la vitamina K Esta similitud causa problemas para valorar la causa de trombosis inexplicable luego que se ha iniciado warfarina para el fenómeno trombótico Las concentraciones de proteína C y S bajan hasta un 40 a 60% de lo normal en el transcurso de 48 horas luego de iniciar la warfarina, sin embargo aumenta aproximadamente un 70% de lo normal después de unas dos semanas de tratamiento con el fármaco Se recomienda medir la proteína C y S después de que el paciente ha recibido anticoagulación con warfarina durante varias semanas, las cuales deben de estar por arriba del 60% y si están más bajas, se sospechará con firmeza su causalidad en la trombosis El tratamiento de la deficiencia de proteína S es similar al de la deficiencia de proteína C La heparina porcina o la de bajo peso molecular se utilizan para trombosis aguda y el tratamiento de sostén se realiza con heparina porcina o de bajo peso molecular o warfarina a dosis bajas a largo plazo, así en los pacientes con factores de riesgo como obesidad, anticonceptivos orales, inmovilidad, deben tener profilaxis con anticoagulantes en

situaciones clínicas como embarazo, parto y durante el perioperatorio. La disminución en la actividad fibrinolítica y la disminución del activador fibrinolítico predisponen la formación de trombos. Se ha observado actividad fibrinolítica disminuida en el infarto agudo de miocardio y en los pacientes con aterosclerosis generalizada. Hay actividad fibrinolítica disminuida en pacientes con diabetes mellitus, esclerosis sistémica progresiva y púrpura trombocitopénica trombótica. En pacientes con aterosclerosis generalizada, el incremento de la actividad fibrinolítica puede deberse a daño en la íntima vascular y a pérdida de la actividad del activador del plasminógeno fibrinolítico. La actividad fibrinolítica está disminuida en la embolia pulmonar, posiblemente explicado por consumo. En general los pacientes con actividad fibrinolítica reducida se detecta en sujetos con trombosis venosa profunda recurrente, usuarias de anticonceptivos orales y en la mayoría de los pacientes postoperatorios, así como también en pacientes con infecciones y trastornos inflamatorios. La deficiencia congénita de plasminógeno explica el 2 al 3% de las trombosis venosa profunda inexplicable en individuos jóvenes. El tratamiento incluye heparina, warfarina, antiplaquetarios y urocinasa. La deficiencia congénita de activador de plasminógeno hístico es rara, se ha detectado en arteriopatía coronaria prematura. La deficiencia adquirida de activador del plasminógeno hístico se encuentra en pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio, después de un angioplastia coronaria. El activador del plasminógeno hístico se encuentra disminuido en el 75% de los pacientes con trombosis venosa profunda recurrente y suele atribuirse a daño vascular primario. Otra causa rara de disfibrinólisis es la deficiencia del factor XII, que se hereda de manera autosómica recesiva. La mayoría de los individuos con disfibrinogenemia son asintomáticos o padece un trastorno hemorrágico leve a moderado, el 10% se relaciona con trombosis. Algunas disfibrinogenemias se han relacionado con arteriopatía trombótica. El

síndrome de anticoagulante de lupus-trombosis y el síndrome de anticuerpos anticardiolipina-trombosis son similares. El síndrome de anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípidos, son cinco veces más frecuentes que el síndrome anticoagulante de lupus-trombosis. Ambos síndromes se relacionan con trombosis arterial y venosa, emaciación fetal y trombocitopenia. Ambos síndromes antifosfolípidos pueden relacionarse con lupus eritematoso sistémico, así como con otros trastornos del tejido conectivo y autoinmunitarios, en enfermedad maligna, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), ingestión de drogas y otros padecimientos médicos. Los anticuerpos anticardiolipina se relaciona con muchos tipos de trombosis venosa entre ellos trombosis venosa profunda de las extremidades superiores e inferiores, embolia pulmonar, venas intracraneales, cava inferior, vena hepática (síndrome de Budd-Chiari), venas portales, renal y retinianas. Los sitios de trombosis arterial relacionados con anticuerpos anticardiolipinas incluyen las coronarias, las carótidas, arterias cerebrales, retinianas, subclavia, axilares, humerales, mesentéricas, periféricas (extremidades) y aorta (porción proximal y distal). Los anticuerpos anticardiolipinas se relacionan con anomalías vasculares cardíacas. Los individuos con el anticoagulante de lupus tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica, con mayor frecuencia trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis de vasos grandes. La tromboembolia ocurre alrededor del 10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se estima que el anticoagulante de lupus explica el 6 a 8% de las trombosis en individuos aparentemente sanos. La trombocitopenia se relaciona con ambos síndromes de antifosfolípidos-trombosis. La trombocitopenia moderada a grave es frecuente y ocurre en el 50% con la forma secundaria del síndrome, aparece en menos de 10% de pacientes con síndrome antifosfolípido-trombosis primario. Se cree que la fisiopatología autoinmunitaria se debe a la sensibilización de las plaquetas por anticuerpos.

fijos a fosfolípidos de superficie. Con menor frecuencia que los defectos de plaquetas, también pueden originar muchos fenómenos trombóticos arteriales y venosos. El síndrome de plaquetas pegajosas, es un síndrome raro, se hereda en forma autosómica dominante, el tratamiento recomendado es con ácido acetil salicílico (20). Es importante determinar las causas de trombosis para ofrecer un adecuado tratamiento. Existen en la literatura médica estudios que apoyan el beneficio clínico, así como el costo/efectividad de la trombotoprofilaxis rutinaria en pacientes quirúrgicos (5,7) pero existen controversias en el uso de este tratamiento en pacientes con afecciones no quirúrgicas, debido a la heterogeneidad de los diseños de estudios empleados. En ciertos pacientes con eventos vasculares cerebrales con secuelas paráliticas o infarto al miocardio la incidencia de tromboembolismo venoso es del 30 al 75% por lo que se recomienda el uso profiláctico de heparina (5,6,18). En general los métodos de trombotoprofilaxis que se utilizan con mayor frecuencia son la heparina no fraccionada en dosis bajas o ajustadas, heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales (INR de 2 a 3), compresión neumática intermitente de las piernas y medias de compresión graduada. Los patrones en la práctica clínica respecto a la prevención de tromboembolia y el uso apropiado de anticoagulantes para el tratamiento de enfermedad trombótica están influenciados fuertemente por conferencias de consenso. La eficacia de la heparina no fraccionada en dosis bajas para prevenir trombosis venosa profunda, se determinó en múltiples estudios clínicos con asignación al azar. La heparina por vía subcutánea en dosis bajas por lo general se administra 5 000 UI dos horas antes de la operación y después durante el postoperatorio cada 8 a 12 horas. La heparina a dosis bajas produce una reducción del 60 – 70 % en la incidencia de trombosis venosas profundas, trombosis venosas profundas proximales y émbolos pulmonares (21), incluso émbolos pulmonares letales y no aumenta la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

importantes, es relativamente económica, pero hay un incremento de los hematomas menores en heridas y puede producir trombocitopenia (6,10 19,21) La terapia con las heparinas de bajo peso molecular se recomienda en la tromboprofilaxis, son efectivas para prevenir el tromboembolismo pulmonar, en el tratamiento de trombosis venosa, en pacientes con angina inestable o con infarto al miocardio y otros desordenes médicos serios (21) Las preparaciones con heparinas de bajo peso molecular se consideran más efectivas y seguras como la heparina no fraccionada, pero no son económicas, sin embargo el gasto se compensa al reducir la estancia hospitalaria, además de que no requiere monitoreo de laboratorio, ajustando la dosis por el peso del paciente y el efecto que se desea en el tratamiento o en tromboprofilaxis (7,21)

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 2 500 autopsias realizadas en el Hospital General de México en el periodo comprendido de mayo de 1996 al mes de agosto de 1999

El archivo clínico general del Hospital General de México, es depurado constantemente, dejando vigentes los expedientes de los últimos 5 años, por lo que el periodo de búsqueda se determinó por la existencia de expedientes clínicos aún no depurados, que correspondió al mes de mayo de 1996 y la fecha de termino del estudio se determinó por la existencia de protocolos de autopsia completos y revisados, que correspondió al mes de agosto de 1999, los cuales se encuentran en los libros del archivo de Patología del Hospital General de México

Para los fines de esta investigación se seleccionaron todos los casos con tromboembolia pulmonar del mes de mayo de 1996 al mes de agosto de 1999, excluyendo los casos de tromboembolia pulmonar antigua sin evento agudo o reciente y se excluyeron también otras causas de embolismo pulmonar. Se registraron un total de 196 casos de tromboembolia pulmonar que representa el 7.8% de casos detectados por autopsia

Se buscaron los expedientes clínicos de los casos seleccionados en los protocolos de autopsia, recuperándose 133 expedientes clínicos, no se encontraron 66 expedientes clínicos, estos se reportaron extraviados o inexistentes en el Archivo Clínico General Sin embargo los 133 casos de tromboembolia pulmonar con expediente clínico, son una muestra adecuada y representativa, debido que no presentan diferencias significativas con los casos de tromboembolia pulmonar sin expediente clínico que finalmente fueron excluidos (63 casos), además se observó similitud en sexo y edad Los resultados se expresan en porcentajes y en tablas



## RESULTADOS

Se revisaron 2 500 protocolos de autopsias del Hospital General de México en el periodo comprendido del mes de mayo de 1996 al mes de agosto de 1999. Se detectaron 196 casos de tromboembolia pulmonar (IEP) reciente, que corresponde al 7.8% de casos detectados por autopsia en nuestra población, 80 casos fueron del sexo masculino y 116 casos del sexo femenino. De los 196 casos en quienes se detectó IEP, en solo 23 casos (12%) la IEP fue la principal causa de muerte por estudio de autopsia, en los 173 casos restantes la IEP fue un factor que contribuyó en la muerte de los pacientes, (Figura 1)

Del total de la población con IEP reciente (196 casos) se incluyeron para su estudio únicamente los casos con expediente clínico completo los cuales suman un total de 133 casos, se excluyeron 63 casos los cuales no contaron con expediente clínico. La población estudiada no mostró diferencias significativas con la población excluida, presentando un comportamiento similar y sin diferencia significativa en sexo y edad (Tabla 1)

De los 133 casos revisados con IEP, 53 casos fueron del sexo masculino (39.8%) y 80 casos fueron del sexo femenino (60.2%). La edad mínima de los pacientes fue de 17 años y la máxima de 95 años. En 72 de los casos los pacientes eran mayores de 60 años (54%), al agrupar los pacientes por décadas de la vida se observó que la IEP se presentó con mayor frecuencia en la 8ª, 7ª y 5ª décadas de la vida (Figura 2), el promedio de edad fue de 59.9 años con una desviación estándar (DE) de 18.8. El promedio de días de estancia hospitalaria de la población estudiada fue de 14.7 días, con DE 30.2

## SOSPECHA CLINICA DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR

De los 133 casos con IEP, solo en 21 casos (16%) se sospechó clínicamente en esta patología durante su estancia hospitalaria o se consideró dentro de las causas de muerte de los pacientes. De estos 21 casos con sospecha clínica de IEP, solo en 14 pacientes el diagnóstico clínico de IEP se realizó al momento de la defunción. De los pacientes con sospecha clínica de IEP solamente en 7 casos (5%), se administró heparina a dosis terapéutica, debido que la sospecha clínica se logró antes de la defunción. Al aplicar la prueba de X2 con corrección de Yates, el sexo no influyó sobre el grado de sospecha clínica para IEP.

## LOCALIZACION DE LOS ÉMBOLOS PULMONARES

De los 133 casos de IEP estudiados, se detectó en 30 casos (22.6%) tromboembolos que afectaron exclusivamente los vasos pulmonares derechos, 16 de los casos correspondieron al sexo femenino y 14 casos al sexo masculino. En 18 casos (13.5%) afectaron unicamente los vasos pulmonares izquierdos, 11 pacientes fueron del sexo femenino y 7 del sexo masculino. La afección del tronco principal de la arteria pulmonar y ramas principales se detectó en 13 casos (9.8%) 10 pacientes fueron del sexo femenino y 3 casos del sexo masculino. En 72 casos (54.1%) existieron múltiples tromboembolos que afectaron ambos pulmones, sin la evidencia de tromboembolos en el tronco de la arteria pulmonar y/o en sus ramas principales, 44 casos (61.1%) fueron del sexo femenino y 28 casos del sexo masculino (38.9%) (Figura 3)

## PATOLOGIA ASOCIADA A IEP

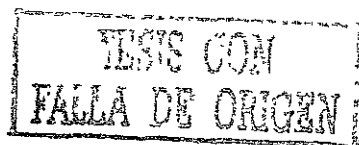
De todos los casos de IEP detectados por autopsia (196 casos), el cancer se detectó en 77 casos (39%) y de estos en 65 casos (33%) se reportaron como la principal causa de muerte por estudio de autopsia (Figura 1 y Tabla 3) El adenocarcinoma (74%) predominó sobre otras estirpes histológicas (26%) Las leucemias y linfomas se presentaron en 8 casos (Tabla 4) De la población en estudio con IEP (n=133), presentaron 45 casos (33.8%) neoplasias malignas, de estos 24 casos eran mujeres y 21 casos eran hombres

El diagnóstico clínico final de neumonía ocurrió en 40 casos, de los cuales solo en 14 casos se confirmó la presencia de neumonía por estudio de autopsia (Tabla 5) En 26 casos (65%) se descartó el diagnóstico clínico de neumonía por estudio de autopsia, de estos en 14 casos se detectó infartos pulmonares, dos casos con derrame pleural, dos casos con edema pulmonar, dos casos con metástasis pulmonares, un caso con hemorragia pulmonar y un caso con atelectasia basal bilateral, en cuatro casos no existió patología pulmonar además de la IEP por estudio de autopsia

Por estudio de autopsia en la población con IEP en estudio (n=133), se detectaron 37 casos de neumonía (28 %), en 15 casos ocurrió en el sexo femenino y 22 casos en el sexo masculino, la neumonía fue de focos múltiples en 28 casos Se detectó además un caso con absceso pulmonar y 17 casos con infarto pulmonar, de los cuales en 5 casos los infartos pulmonares se encontraban abscedados (Tabla 7)

Se detectó infartos pulmonares en 59 casos (44.4%) en la población estudiada con IEP, de los cuales 45 casos fueron del sexo femenino y 29 casos del sexo masculino

En 4 casos de IEP se detectaron bronquiectasias (3%), dos casos correspondieron al sexo masculino y dos casos al sexo femenino



El enfisema pulmonar se detectó en 19 casos (14.3%), de los cuales 9 casos eran del sexo femenino y 10 casos del sexo masculino. Presentaron diagnóstico clínico de bronquitis crónica 8 pacientes (6%), de estos 5 casos fueron del sexo masculino y 3 casos del sexo femenino.

Cinco casos (3.8%) con IEP presentaron neumopatía intersticial, de estos 3 de los casos eran mujeres. No incluyendo los casos de neumopatía intersticial, se detectó en 3 casos fibrosis pulmonar (2.3%), en todos los casos ocurrió en el sexo femenino.

En 4 casos (3%) de IEP los pacientes contaban con el antecedente clínico de tuberculosis pulmonar, que se corroboró por estudio de autopsia en tres hombres y una mujer. El diagnóstico de tuberculosis que se realizó por estudio de autopsia, se detectó en 6 pacientes (4.5%) con IEP, predominando en el sexo femenino (5 casos).

La presencia de aterosclerosis generalizada en los casos de IEP estudiados (n=133), se detectó en 6 casos (4.5%), (Tabla 7), los cuales corresponden a cinco hombres y una mujer. La principal causa de muerte reportada por estudio de autopsia, sin incluir las neoplasias y la IEP fue la aterosclerosis generalizada (Tabla 2).

Se detectó aterosclerosis de la arteria pulmonar en 6 casos (4.5%) de la población en estudio con IEP, de los cuales cinco casos fueron del sexo masculino y un caso del sexo femenino, (Tabla 7). Existe relación entre la aterosclerosis pulmonar y la hipertensión de la arteria pulmonar (HAP), al aplicar la prueba exacta de Fisher donde se observó que eran estadísticamente significativa ( $p=0.0010$ , 2-colas).

En seis pacientes que presentaban aterosclerosis de la arteria pulmonar, cuatro casos presentaron datos histopatológicos de hipertensión de la arteria pulmonar (HAP). Los casos de hipertensión de la arteria pulmonar son 8 (6%), cuatro casos corresponden al sexo

femenino y cuatro del sexo masculino, (Tabla 7) El diagnóstico de hipertensión de la arteria pulmonar se determinó por hallazgos histopatológicos

De la población en estudio con IEP, se detectó por autopsia dilatación de cavidades cardiacas derechas en 41 casos (30.8%), 25 casos fueron del sexo femenino y 16 casos del sexo masculino. La insuficiencia cardiaca congestiva diagnosticada clínicamente se corroboró en el estudio de autopsia por hallazgos que sugieren esta patología, en 12 casos (9%), de los cuales 7 casos fueron del sexo femenino y 5 casos del sexo masculino. Al aplicarse X<sup>2</sup> con corrección de Yates, la insuficiencia cardiaca congestiva influyó en la presencia de infarto pulmonar ( $p=0.0109$ )

Se documentó en los expedientes clínicos la presencia de arritmia cardiaca en 12 casos (9%) con IEP, 5 casos del sexo femenino y 7 casos del sexo masculino. En la mayoría no se especificó el tipo de arritmia cardiaca, pero en algunos casos se especificó la presencia de fibrilación auricular, corroborado por electrocardiograma.

El diagnóstico clínico final de infarto agudo al miocardio (IAM) que se incluyó dentro de las causas de muerte clínica ocurrió en 7 casos, pero por estudio de autopsia solamente en un caso se pudo corroborar el diagnóstico de IAM, el cual correspondió a un infarto transmural del ventrículo derecho y IEP masiva bilateral.

Sin embargo del total de autopsias revisadas con IEP ( $n=196$ ) se detectaron 2 IAM (1%), en uno de ellos fue posible tener el expediente clínico el cual ya se comentó previamente, pero el otro caso con IAM no existió su expediente clínico por lo que no podemos hacer un análisis del evento, en este caso el reporte de autopsia indica que el IAM se localizó en la cara subdiafragmática del ventrículo izquierdo y septum basal con extensión al ventrículo derecho y la IEP se localizó en el pulmón derecho.

El antecedente clínico de diabetes mellitus, pudo corroborarse por cambios anatómicos patológicos, pero algunos otros casos de la población en estudio con IEP presentaron hallazgos anatómicos que sugirieron la enfermedad por lo que fueron consignados dentro de los diagnósticos por estudio de autopsia, sumando un total de 20 casos (15%) con diabetes mellitus de la población en estudio con IEP, de los cuales el 70% fueron mujeres

El antecedente de hipertensión arterial sistémica y cambios anatómicos patológicos que sugirieron la enfermedad ocurrió en 37 casos (27.8%), de los cuales 23 casos fueron mujeres y 14 casos hombres

En los expedientes clínicos, la obesidad se reportó en 9 pacientes (6.8%) en su mayoría eran mujeres (8 casos), no se especificó en los expedientes ni en los protocolos de autopsia el grado de obesidad. La mayoría de los expedientes no especifican el peso corporal ni la talla, por lo que no se puede analizar el impacto que tiene esta patología en la IEP

El reporte o antecedente de tratamiento crónico con esteroides ocurrió en 7 pacientes (5.3%), todos los casos correspondieron al sexo femenino. El tratamiento con esteroides fue indicado en 5 pacientes con patología reumatológica, en el resto no existió una clara especificación del tratamiento con esteroides, en los expedientes clínicos

En 30 casos con IEP presentaron sepsis o datos de choque séptico (22.6%) de los cuales 17 casos son mujeres y 13 casos son hombres

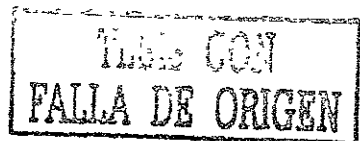
De los casos en estudio con IEP, se detectó por autopsia 9 casos de pancreatitis aguda (6.8%), de los cuales 5 casos eran mujeres y 4 casos hombres (Tabla 7)

## PATOLOGÍA VASCULAR PREVIA

El antecedente de trombosis arterial ocurrió en 12 casos (9%) con IEP de los cuales 8 casos se presentaron en mujeres y 4 casos en hombres. El antecedente de trombosis venosa se presentó en 25 casos (18.8%) con IEP, 16 casos ocurrieron en mujeres y 9 casos en hombres. El antecedente de insuficiencia arterial se presentó en 4 casos (3%) con IEP, de los cuales 3 casos eran mujeres. La evidencia por estudio de autopsia de enfermedad cerebral vascular de tipo isquémico ocurrió en 21 casos (15.8%) con IEP, de los cuales 12 casos eran del sexo femenino y 9 casos del sexo masculino. La evidencia de enfermedad cerebral vascular de tipo hemorrágico con IEP ocurrió en 11 casos (8.3%), de los cuales 7 casos fueron del sexo femenino y 4 casos del sexo masculino. Se reporta por estudio de autopsia tres casos de ruptura de aneurisma como principal causa de muerte en dos casos el aneurisma se localizó en la arteria cerebral media y el tercer caso de aneurisma ocurrió en la aorta (Tabla 2). Se detectó por estudio de autopsia arteritis de Takayasu de la arteria pulmonar en un caso con IEP, que representa el 0.8% de la población estudiada (Figura 4).

## ANTECEDENTES QUIRURGICOS

Se consideró un procedimiento quirúrgico reciente o cirugía mayor reciente, al procedimiento quirúrgico realizado dentro de las últimas 3 semanas previas a la defunción. El antecedente de cirugía abdominal, ocurrió en 13 casos (9.8%) con tromboembolia pulmonar. Siete casos (5.3%) presentaron cirugía reciente a nivel del sistema nervioso central. Cuatro casos (3%) tenían antecedente de cirugía urológica o pélvica reciente. Un caso de cirugía de cuello reciente (0.8%) con inmovilización prolongada. Siete casos (5.3%) presentaban antecedente de cirugía ortopédica reciente. Un caso de estos con fractura del hueso fémur en una paciente del sexo femenino (Figura 5).



## ENFERMEDES REUMATOLOGICAS

Se presentó tromboembolia pulmonar en 8 casos con enfermedad reumatológica (6%), de los cuales 5 casos presentaban lupus eritematoso generalizado o sistémico (62.5%), dos casos con polimiositis (25%) y un caso (12.5%) con artritis reumatoide (Tabla 10)

Es importante señalar que durante el periodo en estudio (1996 – 1999), se hospitalizaron 90 casos de LES, 91 casos de artritis reumatoide y 42 casos de polimiositis sumando un total de 223 casos. No se cuenta con el número de pacientes que fallecieron en este periodo, pero podemos comentar que el 3.6 % de los 223 pacientes que ingresaron en el periodo en estudio, fallecieron por TEP.

## TRATAMIENTO CON HEPARINAS

Solamente 36 casos con TEP (27%), recibieron tratamiento con heparinas. De los cuales 33 pacientes recibieron tratamiento con heparina no fraccionada y únicamente tres pacientes recibieron tratamiento con heparinas de bajo peso molecular. Los tratamientos con heparinas se emplearon con propósito trombo profiláctico en 24 casos y a dosis terapéutica en 12 casos, en este último grupo se administró a dosis terapéutica por que existió la sospecha clínica de TEP en siete casos, en dos casos con insuficiencia arterial, en dos casos de trombosis venosa profunda y en un caso con fibrilación auricular.

Los pacientes que no recibieron tratamiento con ningún tipo de heparina suman 97 casos, esto representa el 72.9% de los casos (Tabla 8)



## OTROS TRATAMIENTOS ANTIROMBOTICOS

En 3 casos de tromboembolia pulmonar (2.3%) se tenía el antecedente de tratamiento con anticoagulante oral. En dos casos el paciente tomaba anticoagulante oral por antecedente de tromboembolia pulmonar y en un caso por valvulopatía cardíaca. Seis casos (4.5%) recibieron aspirina dentro de su tratamiento médico intrahospitalario. En 26 casos (19.5%) se indicó vendaje de miembros pélvicos. Solamente en 3 casos se indicó por escrito movilización frecuente en cama o deambulación (Tabla 9).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

El Hospital General de México, es un Hospital Universitario donde se atiende a población abierta, las características del hospital por los servicios que brinda de atención médica corresponde a un tercer nivel, sitio donde se llevó a cabo la revisión de casos de tromboembolia pulmonar (TEP) detectada en estudios postmortem de pacientes que recibieron atención médica en este hospital

Se desconoce la incidencia real en México de TEP, incluso la literatura médica menciona que la incidencia en Estados Unidos no es precisa. Del total de autopsias revisadas se detectó TEP en el 8% de los casos. El 84% de nuestra población en estudio con TEP (n=133), no se detectó o sospechó clínicamente en esta patología, por lo que en solo 21 casos (16%) se sospechó de TEP durante su estancia hospitalaria o se consideró dentro de las causas de muerte de los pacientes. La TEP como principal causa de muerte por estudio de autopsia ocurrió en 23 casos (Figura 1). En la literatura médica se menciona que aproximadamente un 73% de los émbolos pulmonares detectados en autopsias, no se detecta en la clínica, en este estudio no existe diferencia significativa con lo que se menciona en la literatura médica. Algunos mencionan que la incidencia de embolismo pulmonar por autopsia es variable en reportes de series de casos (32) pero todos coinciden en el subdiagnóstico de la TEP.

El estudio de Mckelvie, menciona que el embolismo pulmonar no es poco comun en autopsias y muchos episodios son clinicamente silentes, pero el diagnóstico pudo sospecharse en pacientes con alto riesgo, con inexplicables episodios de disnea y taquicardia (22) En este mismo estudio todos los casos de IEP tuvieron por lo menos un factor de riesgo, ocurriendo en forma similar en nuestro estudio, en donde todos los casos de IEP en estudio (n=133), tienen por lo menos un factor de riesgo para IEP El promedio de estancia hospitalaria fue de 14 7 días

Los individuos de mayor riesgo para IEP son aquellos con antecedentes de fenómenos tromboticos, intervención quirúrgica reciente, cáncer, reposo o inmovilización prolongada en cama, quemaduras graves, insuficiencia cardiaca congestiva, sepsis, usuarias de compuestos con estrógenos, y defectos hereditarios o adquiridos de la sangre que predispone a trombosis, (20) En nuestro estudio el 6% de la poblacion estudiada con IEP, tenían antecedentes de IEP previa (Figura 4)

En varias series de estudios de necropsia y IEP se observa una prevalencia variable entre los factores de riesgo para el desarrollo de IEP, pero todos coinciden en mencionar la cirugía, el cáncer, la sepsis, el trauma, la enfermedad cardiovascular y la obesidad como los principales factores de riesgo para IEP entre otros factores también importantes (20,23,26,32,34,36)

En la población estudiada con IEP, la edad y el sexo no influyeron sobre el grado de sospecha clínica de IEP, también no existio una diferencia significativa para que se afectara a la poblacion de un sexo determinado En la mayoría de los estudios no se

observan diferencias en la distribución en sexo, pero en otros estudios se menciona una mayor preponderancia en mujeres para el tromboembolismo pulmonar (23,24)

La edad promedio de los pacientes fue de 59.9 años. Proporcionalmente no hay diferencias significativas en el número de pacientes menores de 60 años (46%), con el grupo de pacientes mayores de 60 años (54%). La 8ª década de la vida (20%) es la mayormente afectada del grupo en estudio con IEP (n=133). Nuestros resultados son similares a la mayoría de los estudios, pero algunos otros mencionan la 6ª década de la vida como la más afectada. En el estudio de Brantigan menciona que en general el embolismo pulmonar ocurre más frecuentemente después de los 40 años de edad (23,24,25,26,32) (Figura 2)

En este estudio no fue posible obtener de los protocolos de autopsia el sitio de origen del tromboembolismo, pero se menciona que cerca del 50% se demuestra el sitio de origen de la IEP, siendo el sitio de origen más frecuente en la vena cava inferior (27,32). Pocos estudios refieren la localización de los émbolos pulmonares, en el estudio de Mario Morpurgo se describe con detalle la localización del embolismo pulmonar en mayor porcentaje afectando ambos pulmones (27). Nosotros encontramos una distribución similar, aunque nuestros resultados no pueden compararse debido que no en todos los casos se reportó en forma tan precisa su localización en los protocolos de autopsia y debido que nuestro estudio es retrospectivo no es posible detallar estos datos (Figura 3)

En el estudio de Morrell y Dunnill, encontraron embolismo pulmonar en pulmones derechos en el 51.7% de sus casos (32). Existiendo diferencia en comparación con nuestros resultados que muestran que poco más de la mitad de la población con IEP

estudiada presentó una distribución bilateral (54.1%) de los émbolos pulmonares seguida de una distribución unilateral, principalmente afectando la vasculatura pulmonar derecha (22.6%) y en menor frecuencia se afectó el tronco de la arteria pulmonar y ramas principales (Figura 3)

De todos los casos de IEP detectados por necropsia (n=196) en 77 casos se detectó neoplasias malignas. En 65 casos fue la principal causa de muerte por estudio de autopsia, en todos los casos se trataban de neoplasias con estadios avanzados de la enfermedad, (Figura 1 y Tabla 3). En 12 casos se detectó neoplasias malignas sin ser la principal causa de muerte por estudio de necropsia, incluso en dos de estos casos se detectó doble primario, la mayoría de estos casos fueron neoplasias incipientes y/o no fueron detectados en vida, a pesar de tratarse en algunos casos de enfermedades con estadios avanzados. Se detectaron 8 casos de leucemias y linfomas de estos solamente 7 casos fueron el principal diagnóstico de muerte por estudio de necropsia, (Tabla 4)

El 74% de las neoplasias fueron adenocarcinomas, esto correlaciona con lo mencionado en la literatura médica. De nuestra población en estudio con IEP (n=133), son 45 casos con cáncer (33.8%) y como se mencionó previamente es la principal enfermedad asociada con la IEP.

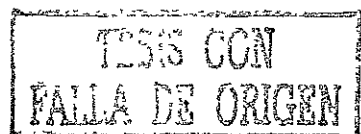
El cáncer se identifica bien como un problema clínico de alto riesgo para IEP. En forma clásica los pacientes con trombosis venosa o IEP sin una causa aparente puede ser el primer signo de cáncer oculto. En los pacientes con diagnóstico de cáncer, además de las consecuencias propias de esta entidad, la enfermedad tromboembólica es la principal

complicación El cáncer predispone al desarrollo de trombosis venosa o embolismo pulmonar en forma más severa (20,33) (Tabla 3)

Se realizó el diagnóstico clínico de neumonía en 40 casos con IEP Solamente en 14 casos se confirmó el diagnóstico por estudio de autopsia En el 65% de los casos con diagnóstico clínico de neumonía, no existió evidencia de neumonía o infección pulmonar por estudio de autopsia, pero la localización de la IEP fue similar a la localización referida en el diagnóstico clínico de neumonía, en 7 casos (17.5%) (Tabla 5 y 6)

Nuestro objetivo no es evaluar los métodos diagnósticos de la IEP, pero debido que existe dificultad en su diagnóstico, por tener en ocasiones una presentación clínica similar con otras entidades como la neumonía, resulta interesante mencionar un estudio donde se evaluó los niveles plasmáticos de los dímeros D (DD), que se incrementaron en pacientes con sospecha de IEP y el grado de elevación se relacionó con los resultados obtenidos por estudio de centellografía no así en los pacientes con neumonía, por lo que puede ser útil en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades (31)

Se realizó el diagnóstico de neumonía por estudio de autopsia en 37 casos (28%), en la mayoría de los casos (76%) la neumonía fue de focos múltiples (Tabla 7) En 18 casos (49%) la localización de la neumonía coincidió con la localización anatómica de la IEP, ocurriendo en 17 casos neumonía de focos múltiples con IEP bilateral y un caso de neumonía lobar bilateral con IEP bilateral (Tablas 8 y 9) Presentaron infarto pulmonar 17 casos, en 2 de estos casos los infartos pulmonares se encontraban abscedados (Tabla 10)



Existe un estudio donde se intenta explicar el desarrollo de infarto pulmonar, el estudio se realizó en ratas y examinó el efecto de la interrupción del flujo arterial pulmonar y una inadecuada ventilación en el desarrollo de infarto pulmonar, este estudio demostró que el flujo de la arteria pulmonar por sí sola no es suficiente para inducir infarto pulmonar y probablemente ocurre por el sinergismo causado por la deficiencia del suplemento de oxígeno a la pared alveolar por una inadecuada ventilación y la interrupción de flujo de la arteria pulmonar (29) Esto puede en parte explicar la presencia de infarto pulmonar en nuestros casos (Tabla 10)

Como hallazgo de autopsia se detectó en un 30.8% de los casos de IEP estudiados, dilatación de cavidades cardíacas derechas, en los protocolos de autopsia no se describe claramente los hallazgos que sugieran una dilatación aguda de las cavidades cardíacas o en los expedientes clínicos que sugieran esta posibilidad en forma clara, pero es probable que no todos los casos fueron eventos agudos, considerando que el 6% de los casos tenía antecedente de IEP y el 9% de los casos presentaban datos clínicos y hallazgos anatómicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), entre otras patologías

En nuestro estudio la ICC influyó en la presencia de infarto pulmonar ( $p=0.0109$ ) Resultados similares se describen en el estudio de Katsumura donde se menciona que los factores que predisponen el tromboembolismo pulmonar a infarto no tienen que estar completamente sobreentendido, este estudio reveló que la falla cardíaca congestiva se asoció significativamente con el desarrollo de infarto pulmonar (28)

Como se mencionó previamente se detectó por necropsia, en la población en estudio enfisema pulmonar en el 14.3% de los casos y bronquitis crónica como diagnóstico clínico en el 6% de los casos de TEP en estudio. En un estudio basado en los hallazgos de autopsia de pacientes ancianos hospitalizados con evidencia de bronquitis crónica o enfisema, observaron que los hallazgos anatómicos patológicos de enfisema y bronquitis crónica son clínicamente subdiagnosticados en ancianos, además concluyeron en este mismo estudio que el enfisema fue significativamente de alto riesgo para el embolismo pulmonar fatal en comparación con los pacientes que presentaban bronquitis crónica, otro estudio apoya esta relación refiriendo alta prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en estudios de necropsia de pacientes con TEP (23,30), pero existen controversias con otros autores (26).

La apoplejía es un padecimiento clínico relativamente frecuente, y ocupa el tercer lugar como causa de muerte en los Estados Unidos (20). Ksiazkiewicz refiere que las complicaciones extracerebrales en la mayoría de los pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémico, incrementa los riesgos de muerte e incapacidad: neumonía, infarto al miocardio, embolismo pulmonar e infecciones de vías urinarias y están en relación con la severidad del EVC isquémico (35). En nuestro estudio el 15.8% de los casos con TEP se detectó EVC isquémico y de tipo hemorrágico en el 8.3% de los casos.

De los 133 casos de TEP, solo 32 casos presentaron antecedentes de procedimientos quirúrgicos recientes, la TEP se observó con mayor frecuencia en pacientes sometidos a cirugía abdominal, seguida de la cirugía ortopédica y a nivel del sistema nervioso central (SNC), con menor frecuencia se observó en la cirugía urológica o pélvica y un solo caso



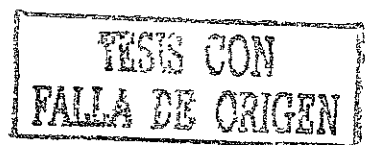
de TEP se reporta en un paciente sometido a cirugía de cuello, donde uno de los factores que contribuyó para el desarrollo de TEP fue la inmovilidad, entre otros (Figura 5)

En una serie de 116 necropsias con TEP, se observó que la mayoría de las muertes (85.3%) ocurrió en hospitales, de estos el 44.8% fueron pacientes quirúrgicos (23). En un estudio de prevalencia del embolismo pulmonar agudo por estudio de necropsia mencionan que la prevalencia en pacientes que se sometieron a cirugía general fue de 1.6% (34)

En otro estudio se menciona que el embolismo pulmonar agudo es poco común en pacientes sin factores de riesgo aparentes para el tromboembolismo venoso, pero en los pacientes con neurocirugía se incrementa el riesgo postoperatorio para el embolismo pulmonar agudo, la obesidad en pacientes quirúrgicos es un factor de riesgo mayor independiente en casos de muerte súbita en la TEP aguda, (36) (Figura 5)

Como ya se mencionó, un factor de riesgo para TEP es la sepsis, en los casos con TEP estudiados el 25.5% presentaban datos clínicos de sepsis o choque séptico. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus se detectaron en un 27.8% y 15% de los casos respectivamente, estas últimas son patologías crónicas en donde existe daño endotelial que entre otras situaciones clínicas pudieron favorecer el desarrollo de TEP

Solamente ocho casos de TEP presentaban enfermedades reumatológicas, en donde encabeza la lista el Lupus eritematoso sistémico o generalizado (5 casos), y en orden decreciente le siguen la polimiositis y la artritis reumatoide. Aunque no se documentó en los expedientes clínicos las alteraciones en las proteínas sanguíneas, que se conocen



predisponen al desarrollo de trombosis sin embargo es muy posible que estuvieran presentes, además de otros factores que favorecieron el desarrollo de TEP

El embolismo pulmonar es una causa prevenible de muerte intrahospitalaria por lo que es importante la profilaxis, para reducir la mortalidad y la morbilidad de esta patología. Aun a pesar de conocer los beneficios que brinda una adecuada tromboprofilaxis, esta no se lleva a cabo en forma habitual. El embolismo pulmonar es la causa de muerte en 5 al 16% en las autopsias. Se menciona un rango de mortalidad asociada con el uso de heparina en 1 en 1000 y con la terapia con warfarina durante 6 meses de 5 en 1000, (37)

De los 133 casos de TEP estudiados, un porcentaje alto no recibió ningún tipo de tratamiento antitrombótico (53.4%). Sin embargo los pacientes que recibieron tratamientos con heparinas u otros tratamientos antitrombóticos lo realizaron de acuerdo a lo indicado por los consensos internacionales. Se administró heparinas en 36 casos (27%) de nuestra población en estudio, a dosis profilácticas en 24 casos y a dosis terapéuticas en 12 casos.

Para nosotros resulta de gran importancia señalar, que a pesar del tratamiento con heparinas 36 casos fallecieron por TEP aguda. La heparina que con mayor frecuencia se empleó en nuestros casos fue la heparina no fraccionada (Tabla 11)

El tratamiento con heparina no fraccionada se administró en 33 casos, de los cuales en 22 casos el manejo fue con dosis profiláctica y en 11 casos a dosis terapéutica. El tratamiento con heparina de bajo peso molecular se administró en 3 casos, de los cuales en 2 de los casos el manejo fue con dosis profiláctica y en un solo caso a dosis terapéutica (Tabla 11)

Otros tratamientos antitrombóticos incluyeron anticoagulante oral, ácido acetil salicílico, vendaje o compresión graduada de miembros pélvicos y movilización frecuente en cama o deambulación (Tabla 12)

En conclusión la frecuencia de tromboembolia pulmonar (TEP) es similar a la reportada por estudios de autopsia en la literatura médica mundial consultada. En la población estudiada con TEP el antecedente más importante por frecuencia fue el cáncer, seguido por la neumonía, entre otras patologías. Todas las demás condiciones clínicas antes mencionadas en los resultados correlacionan con la literatura médica internacional.

Aun sigue siendo subdiagnosticada la TEP, en nuestra población el 84% de los casos la TEP pasó inadvertida y fue un hallazgo de autopsia. A pesar del tratamiento con heparinas en el que se empleó las dosis recomendadas por los consensos internacionales, se desarrolló TEP en 36 casos (27%), pero no es objeto de este trabajo, analizar con detalle el impacto que tienen las heparinas en el tratamiento profiláctico o terapéutico en la TEP (Tabla 11)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **A N E X O S**

TABLA 1

Frecuencia de TEP en autopsias

Autopsias	2 500
Se encontró TEP	196
Se estudiaron	133
Se excluyeron	63*

\*Sin expediente clínico completo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 2**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=196)  
PRINCIPAL CAUSA DE MUERTE POR ESTUDIO DE AUTOPSIA**

No incluye neoplasias malignas ni tromboembolia pulmonar

PATOLOGIA	Numero de casos	PATOLOGIA	Numero de casos
Aterosclerosis generalizada	10	Candidiasis sistémica	1
Cardiopatías	10	Celulitis por mordedura humana	1
Hipertension arterial sistémica de larga evolucion	9	Cisticercosis aracnoidea	1
Diabetes mellitus de larga evolucion	8	Colitis ulcerativa crónica inespecifica	1
Cirugia abdominal	6	Embarazo 23 SDG y obesidad GII III	1
Enfermedades reumatológicas	6	Epiema	1
Tuberculosis	6	Enf De Von Recklinhausen	1
Enfisema pulmonar	5	Enfermedad de Parkinson	1
Cirugia en Sistema Nervioso Central	4	Enteritis crónica estenosante	1
Neumonía	4	Ependimitis granular del acueducto	1
Neumopatía intersticial difusa	3	Fibrotorax	1
Ruptura de aneurisma	3	Hematoma subdural	1
Cirrosis	2	Hemorragia pulmonar	1
Enfermedad cerebro vascular tipo isquémico	2	Insuficiencia respiratoria aguda	1
Fractura de femur	2	Leucoencefalitis perivascular (secuelas)	1
Postoperado de resección transuretral de prostata	2	Malacoplauquia del tico	1
Amiloidosis sistémica	1	Mielitis viral aguda	1
Arteritis de Takayasu tipo IV	1	Postoperado de cirugía de cuello	1
Bocio hiperplásico difuso (Enf de Graves Basedow)	1	Síndrome de Ac Antifosfolípido primario	1

**Tabla 3**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=196)  
EL CÁNCER COMO PRINCIPAL CAUSA DE MUERTE POR ESTUDIO DE AUTOPSIA**

NEOPLASIA	Numero de casos	NEOPLASIA	Numero de casos
Adenocarcinoma gástrico	3	Adenocarcinoma mülleriano mixto maligno de útero	2
Adenocarcinoma de la unión esofagogástrica	1	Carcinosarcoma mülleriano (Tumor mülleriano mixto)	1
Adenocarcinoma de células en anillo de sello gástrico	1	Sarcoma del estroma endometrial	1
Carcinoma gástrico difuso	1	Carcinoma queratinizante epidermoide de cérvix uterino	2
Adenocarcinoma intestinal	1	Adenocarcinoma pulmonar	2
Carcinoma de ciego	1	Adenocarcinoma bien diferenciado de bronquio	1
Adenocarcinoma de colon ascendente	2	Adenocarcinoma broncogénico	1
Adenoma tubo viloso en recto (Carcinoma in situ)	1	Carcinoma broncogénico de células pequeñas	1
Adenocarcinoma de vesícula biliar	6	Carcinoma renal de células claras	2
Adenocarcinoma de ampolla de Vater	1	Astrocitoma fibrilar	2
Adenocarcinoma de vías biliares extrahepáticas	1	Carcinoma epidermoide de pene	2
Carcinoma canalicular infiltrante de mama	4	Hepatocarcinoma	1
Carcinoma ductal infiltrante de mama	2	Carcinoma lobulillar infiltrante	1
Carcinoma de glándula mamaria	1	Carcinoma vesical de células transicionales	1
Carcinoma papilar de mama	1	Carcinoma poco diferenciado en hipofaringe y seno piriforme	1
Carcinoma endotroide de ovario bilateral	2	Tumor germinal de testículo derecho	1
Carcinoma epidermoide bilateral de ovario	1	Carcinoma de próstata	1
Tumor de Krukenberg (ovario)	1	Carcinoma de glándulas sebáceas	1
Adenocarcinoma de células en anillo de sello de ovario	1	Carcinoma epidermoide queratinizante moderadamente diferenciado en piel	1

**Tabla 4**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=196)**

**NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

**Como primera causa de muerte por estudio de autopsia**

<b>PATOLOGIA</b>	<b>Número de casos</b>
Linfoma no Hodgkin	3
Leucemia mieloblástica aguda M4	1
Leucemia mieloblástica M3	1
Leucemia granulocítica crónica	1
Leucemia linfocítica crónica	1
Linfoma difuso de células grandes T cutáneo y nasofaríngeo*	1

\*Este tipo de linfoma no es la principal causa de muerte por estudio de necropsia



**TABLA 5**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR  
(n=133)**

<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE NEUMONÍA</b>	<b>Nº DE CASOS</b>
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>40</b>
Neumonía	36
TEP + neumonía	4
<b>HALLAZGOS POR AUTOPSIA*</b>	
Neumonía	14
Absceso pulmonar	2
Infarto hemorrágico abscedado	1

TEP = Tromboembolia pulmonar

\*Hallazgos de infección pulmonar por estudio de autopsia en pacientes con diagnóstico clínico de neumonía, todos los casos presentaron TEP

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 6****LOCALIZACION DE LA TEP****CASOS CLINICOS CON DIAGNOSTICO FINAL DE NEUMONIA  
DESCARTADA POR ESTUDIO DE AUTOPSIA**

LOCALIZACION DE LA TEP	Nº DE CASOS
<b>NEUMONÍA*</b>	
TEP*	2
TEP bilateral	2
TEP derecha	1
TEP en lobulo medio	1
TEP en lobulo inferior derecho	1
TEP izquierda (rama principal)	1
<b>NEUMONIA BASAL DERECHA</b>	
TEP bilateral	4
TEP en lobulo superior derecho	1
TEP en lobulo inferior izquierdo	1
<b>NEUMONÍA DE FOCOS MULTIPLES</b>	
TEP bilateral	3
TEP en lobulo inferior derecho	1
<b>NEUMONÍA BASAL BILATERAL</b>	
TEP bilateral	2
TEP*	1
<b>NEUMONIA BASAL IZQUIERDA</b>	
TEP bilateral	2
<b>NEUMONIA IZQUIERDA</b>	
TEP en lobulo superior izquierdo	1
TEP bilateral	1
<b>NEUMONIA LOBAR DERECHA</b>	
TEP en lobulo superior izquierdo	1

\*No se especifica localizacion  
TEP= tromboembolia pulmonar

**TABLA 7**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR  
(n=133)**

**NEUMONIA**

<b>DIAGNOSTICO POR AUTOPSIA</b>	<b>Nº DE CASOS</b>
Neumonía*	37
Infarto pulmonar**	17
Absceso pulmonar**	1

\*En solo 14 casos de neumonía diagnosticada por estudio de autopsia, presentaron diagnóstico clínico final de neumonía

\*\*De los 37 casos de neumonía diagnosticada por autopsia se detectaron 17 casos de infartos pulmonares y un caso de absceso pulmonar

**TABLA 8**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR  
(n=133)**

**DIAGNOSTICO DE NEUMONIA POR ESTUDIO DE AUTOPSIA**

<b>LOCALIZACION DE LA NEUMONIA</b>	<b>Nº DE CASOS (n=37)</b>
Neumonía de focos multiples	28
Neumonía*	3
Neumonía bilateral	2
Neumonía bilateral en lóbulos superiores	1
Neumonía derecha	1
Neumonía lobar derecha	1
Neumonía en lóbulo inferior derecho	1

\*No se especifico su localización

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 9****LOCALIZACION DE LA TEP  
DIAGNOSTICO DE NEUMONIA POR ESTUDIO DE AUTOPSIA**

<b>LOCALIZACION DE LA TEP</b>	<b>Nº DE CASOS (n=37)</b>
<b>NEUMONIA DE FOCOS MULTIPLES</b>	
TEP bilateral	17
TEP derecha	4
TEP en lóbulo inferior izquierdo	3
TEP en lóbulo inferior derecho	2
TEP*	2
<b>NEUMONIA*</b>	
TEP masiva	1
TEP bilateral	1
TEP derecha	1
<b>NEUMONIA BILATERAL</b>	
TEP izquierda	1
TEP bilateral	1
<b>NEUMONIA BILATERAL LOBULOS SUPERIORES</b>	
TEP en lóbulo inferior derecho	1
<b>NEUMONIA DERECHA</b>	
TEP bilateral	1
<b>NEUMONIA LOBAR DERECHA</b>	
TEP bilateral	1
<b>NEUMONIA EN LOBULO INFERIOR DERECHO</b>	
TEP izquierda	1

\*No se especifica localización

TEP = Tromboembolia pulmonar

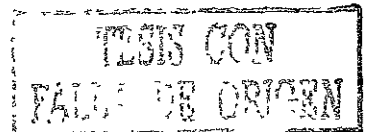
**TABLA 10**

**LOCALIZACION DEL INFARTO PULMONAR**

**CASOS CON DIAGNOSTICO DE NEUMONIA POR ESTUDIO DE AUTOPSIA**

<b>LOCALIZACION DEL INFARTO PULMONAR</b>	<b>Nº DE CASOS (n=17)</b>
<b>NEUMONIA DE FOCOS MULTIPLES</b>	
Infarto pulmonar bilateral	6
Infarto en lóbulo inferior derecho	2
Infarto en lóbulo derecho*	1
Infarto en lóbulo medio y lóbulo superior izquierdo	1
Infarto en lóbulo inferior izquierdo y lóbulo superior derecho	1
Infarto en lóbulo izquierdo*	1
Infarto en lóbulo inferior izquierdo	1
Sin infarto pulmonar	15
<b>NEUMONIA*</b>	
Infarto en lóbulo inferior derecho	2
Sin infarto pulmonar	1
<b>NEUMONIA BILATERAL EN LOBULOS SUPERIORES</b>	
Infarto pulmonar*	1
<b>NEUMONIA LOBAR DERECHA</b>	
Infarto en lóbulo inferior izquierdo	1

\*No se especifica su localización



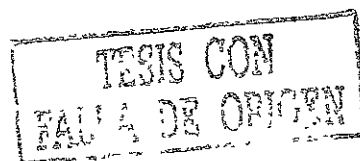
**TABLA 11**

Tromboembolia pulmonar (TEP) n=133

**TRATAMIENTO CON HEPARINAS (n=36)**

<b>TIPO DE TRATAMIENTO</b>	<b>No CASOS</b>	<b>TIPO DE HEPARINA</b>
<b>TRATAMIENTO CON HEPARINAS (n=36)*</b> Profiláctico (n=24)	22	Heparina no fraccionada
	2	Heparina de bajo peso molecular
Terapéutico (n=12)	11	Heparina no fraccionada
	1	Heparina de bajo peso molecular

\*Resultado de gran importancia que ha pesar del tratamiento con anticoagulante a dosis recomendadas por los consensos internacionales, 36 pacientes (27%) fallecieron por IEP



**TABLA 12**

Tromboembolia pulmonar (TEP) n=133

**OTROS, TRATAMIENTOS ANTIROMBOTICOS (n=38)**

<b>TRATAMIENTO ANTIROMBOTICO*</b>	<b>No. CASOS</b>
Vendaje de miembros pélvicos (compresión graduada)	26
Aspirina	6
Anticoagulante oral	3
Movilización en cama y deambulación	3

\*Datos obtenidos de los expedientes clínicos

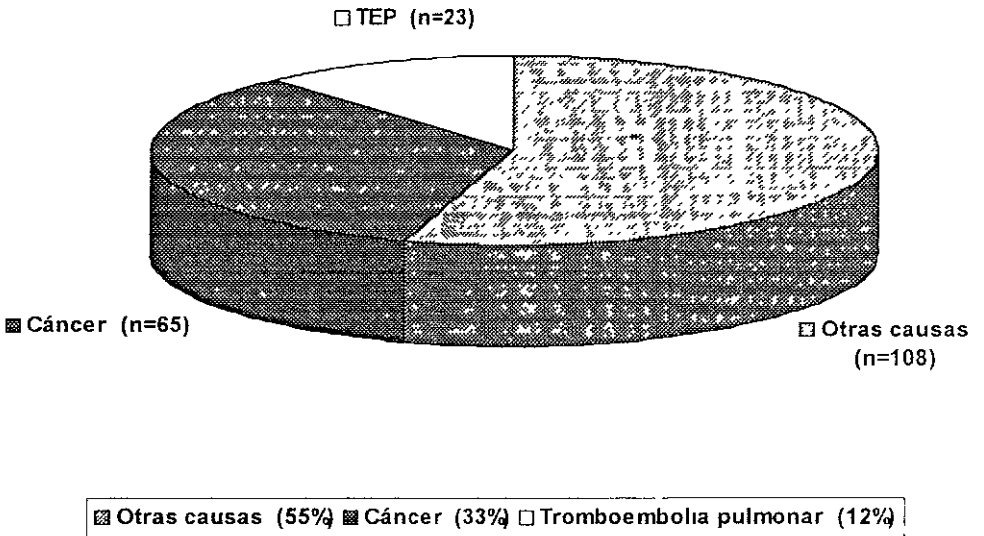
**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**



**Figura 1.**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=196)**

**Principal causa de muerte por estudio de autopsia**



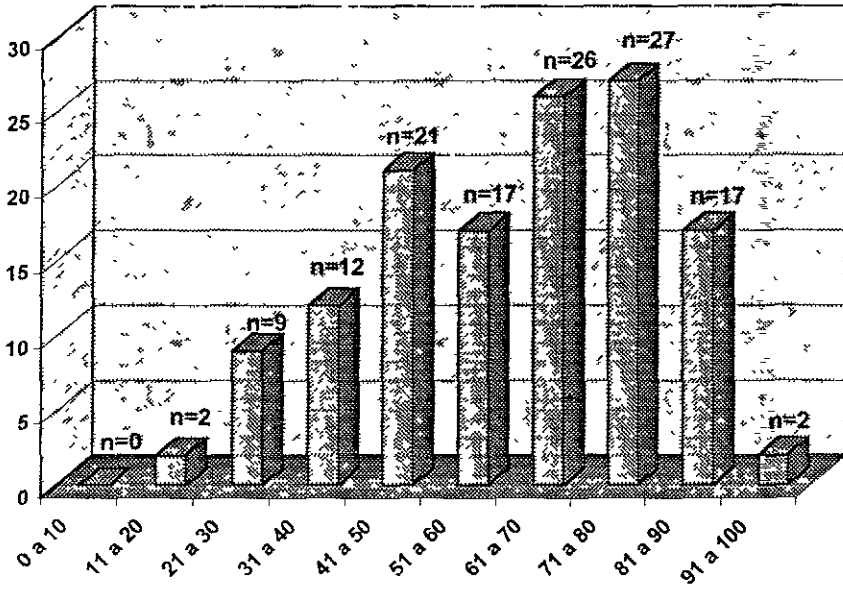
TEP = Tromboembolia pulmonar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 2.

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=133)**

**Distribución de la TEP por décadas de la vida**



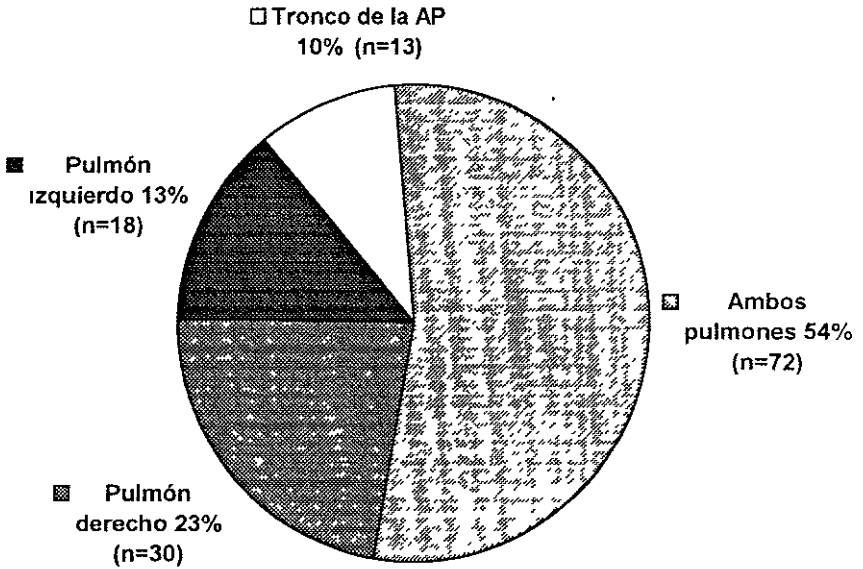
La 8ª década de la vida es la mayormente afectada en los casos con TEP en nuestro estudio

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 3.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (N=133)

LOCALIZACION DE EMBOLOS EN LA VASCULATURA PULMONAR



■ TEP derecha ■ TEP izquierda □ TEP tronco de la arteria pulmonar ▨ TEP bilateral

TEP = Tromboembolia pulmonar

AP = Arteria pulmonar

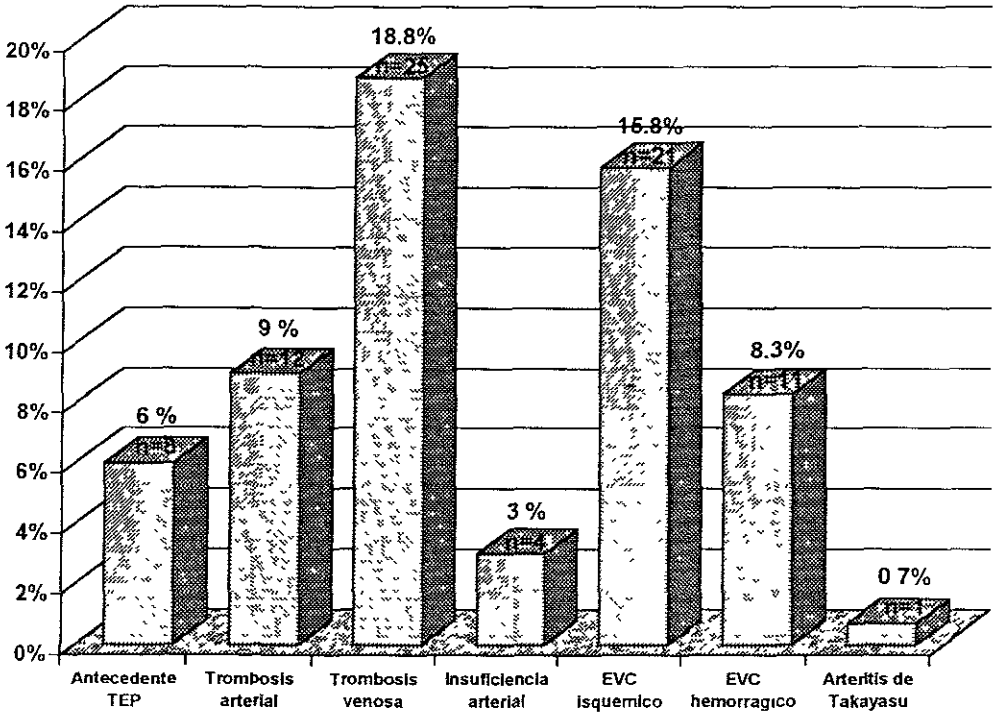
\*En 54 casos con TEP se detectó infarto pulmonar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=133)

Patología vascular previa (n=82)



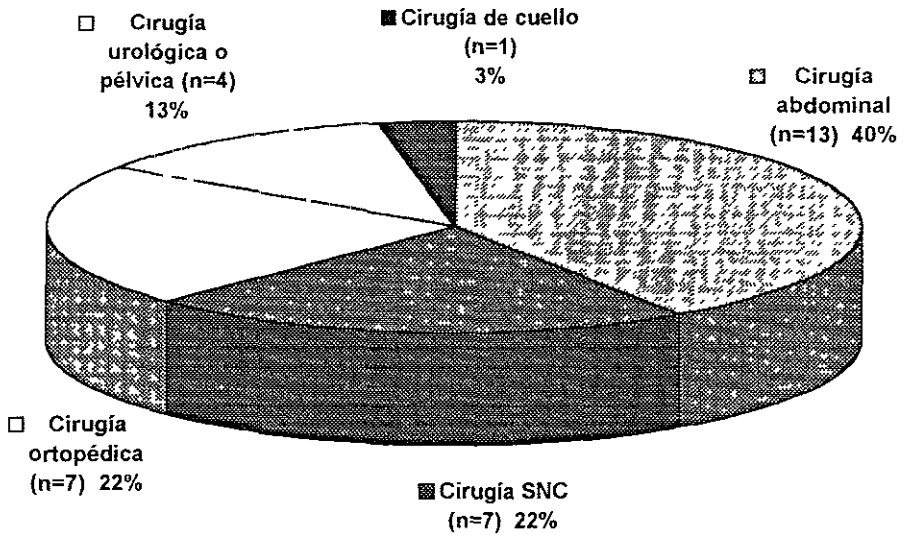
TEP = Tromboembolia pulmonar  
EVC = Enfermedad cerebro vascular

TESIS CON  
ORIGEN

Figura 5.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n=133)

Antecedentes quirurgicos recientes (n=32)\*



\*Cirugía reciente, corresponde a procedimientos quirúrgicos realizados dentro de las últimas 3 semanas

\*\*Cirugía de cuello traqueo-plastia con técnica de Grillo-Pearson, por estenosis subglótica

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS

- 1 Dalen JE, Alpert JS Natural history of embolism Prog Cardiovasc Dis 1975, 17 257-270
- 2 Dismuke SE, Wagner EH Pulmonary embolism as a cause of death, The changing mortality in hospitalized patients JAMA 1986, 255 2039-2042
- 3 Carson JL, Kelley MA, Duff A The clinical course of pulmonary embolism N Engl J Med 1992, 326 1240-1245
- 4 Lindblad B Sternby NH, Bergqvist D Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years BMJ 1991, 302 709-711
- 5 Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts WH Prevention of venous thromboembolism Chest 1998, 114 Suppl 5315
- 6 Nicolaidis AN, Bergq D, Hull RD Prevention of venous thromboembolism International Consensus Statement Int Angiol 1997,16 3-38
- 7 Riedel, Martin Acute pulmonary embolism 2 treatment (Education in Heart Venous thromboembolic disease) Heart 2001, 85 351-360
- 8 Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism Arch Intern Med 1991, 151 933-938
- 9 Clagett GP, Reisch JS Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients Results of meta-analysis Ann Surg 1988, 208 227-240

- 10 Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin *N Engl J Med* 1988, 318 1162-1173
- 11 Bick RL, Baker WF Frequency of disorders associated with deep vein thrombosis and pulmonary embolus *Thromb Haemost* 1991, 65 1170
- 12 Briet E, Engesser L, Brommer EJP Thrombophilia: Its causes and a rough estimate of its prevalence *Thromb Haemost* 1987, 58 39-45
- 13 Meade T Risk associations in the thrombotic disorders *Clin Haematol* 1981, 10 391-398
- 14 Taberner MD, Tomas JF, Alberca I Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis *Am J Hematol* 1991, 36 249-255
- 15 Tripodi A, Mannucci PM A survey of inherited thrombotic syndromes in Italy *Res Clin Lab* 1989, 19 67-71
- 16 Manten B, Westendorp RG, Koster T Risk factor profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism: A focus on the factor V Leiden mutation *Thromb Haemost* 1996, 76 520-528
- 17 Bergqvist D, Matzsch T, Jendteg S, Lindgren B, Persson U The cost-effectiveness of prevention of post-operative thromboembolism *Acta Chir Scand Suppl* 1990, 556 36-41
- 18 Sandercock PAG, van den Belt AGM, Lindley RI, Slaterry J Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomized trials *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56, 17-25

- 19 International Multicentre Trial, Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin *Lancet* 1975, 2 45-64
- 20 Rodger L Bick, MD, PhD, FACP Conceptos actuales de trombosis Tendencias prevalentes para el diagnóstico y el tratamiento *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1998, 3 379-424
- 21 Hirsh, Jack MD, FCCP, Chair, Warkentin, Theodore E MD, Shaughnessy, Stephen G PhD, Anand, Sonia S MD, Ohman, E Magnus MBBCh, FCCP, Dalen, James E MD, MPH, Master FCCP Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics dosing, monitoring, efficacy, and safety (Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy) *Chest*, January 2001 suppl, 119 64S-94S
- 22 Mckelvie PA Autopsy evidence of pulmonary thromboembolism *Medical Journal of Australia* 1994, 160 (3) 127-8
- 23 Lau G Pulmonary thromboembolism is not uncommon, results and implications of a five year study of 116 necropsies *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1995, 24(3) 356-65
- 24 Mesquita CI Morandi Junior JL Perrone FI Oliviers Cda S Barreira LJ Nascimento SS Pareto Junior RC Mesquita EI Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients Clinical diagnosis versus pathological confirmation *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1999, 73(3) 251-8
- 25 Hartmann IJ Prins MH Buller HR Banga JD Acute pulmonary embolism impact of selection bias in prospective diagnostic studies ANIELOPE Study Group *Advances in new technologies evaluating the localization of pulmonary embolism* *Trombosis & Haemostasis* 2001, 85(4) 604-8



- 26 Brantigan O C M D , F C C P , Kress M B , M D , F C C P and Goco R B , M D Pulmonary emboli A factor in the etiology and pathogenesis of pulmonary emphysema Diseases of the Chest 1966, 49(5) 491-501
- 27 Mario Morpurgo, MD, and Corrado Schmid, MD The spectrum of pulmonary embolism Clinicopathologic correlations Chest 1995, 107 18S-20S
- 28 Katsumura Y Ohtsubo KI Correlation between clinical and pathological features of pulmonary thromboemboli and the development of infarcts Respirology 1998, 3(3) 203-6
- 29 Urano Shibayama Y Fukunshi K Nariyama K Ohsawa N Interruption of pulmonary arterial flow with inadequate ventilation leads to pulmonary infection Virchows Archiv 1996, 427(6) 607-12
- 30 Janssens JP Herrmann F Mac Gee W Michel JP Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema a case-control study based on autopsy findings Journal of the American Geriatrics Society 2001, 49(5) 571-6
- 31 Castro DJ Perez-Rodriguez E Montaner L Flores J Nuevo GD Diagnostic value of D dimer in pulmonary embolism and pneumonia Respiration 2001, 68(4) 371-5
- 32 Morrell and Durnill Pulmonary Embolism The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a Hospital population Brit J Surg ,1968, 55(5) 347-52
- 33 Ferrari E Benhamou M Berkane N Baudouy M [venous thromboembolism and cancer] [French] Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 2001, 94(11suppl) 1307-12

- 34 Paul D Sten, MD, FCCP, and Jerald W Henry, MS Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a General Hospital and at autopsy *Chest* 1995, 108 978-81
- 35 Książkiewicz B [Evaluation of non-cerebral complications in light of ischemic stroke seventy] [Polish] *Polski Merkurusz Lekarski* 1998, 4(21) 119-22
- 36 Błazyk, Hagen MD, Bjornsson, Johannes MD Factor V Leiden and Morbid Obesity in Fatal Postoperative Pulmonary Embolism *Archives of Surgery* 2000, 135(12) 1410-13
- 37 Cundiff, David K Does Anticoagulant Treatment Reduce the Mortality of Acute Pulmonary Embolism ? *Archives of Internal Medicine* 2001, 161(17) 2148