

# Características Clínicas del Embolismo Pulmonar en Enfermos Neoplásicos

Dres.: F. MORDEGLIA, L. GANDULLA, E. O'FLAHERTY y M. GIL

## RESUMEN

La incidencia de TEP en 1.000 necropsias efectuadas en el Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de Buenos Aires fue de 14 %; y la de neoplasias malignas de 19 %. En 26 autopsias el TEP se asoció a alguna clase de atipia, por lo que la frecuencia de TEP en los neoplásicos y de neoplasias en enfermos con TEP fueron idénticas a las halladas en el total de las 1.000 autopsias (14 % y 19 %, respectivamente). A pesar de esta aparente similitud, numerosos hallazgos clínicos sugieren que la presencia de la neoplasia en sí es un factor importante en la etiopatogenia del TEP. Los casos con TEP y neoplasia maligna mostraron frecuencia significativamente menor de cardiopatías en general, valvulopatías en particular y falla cardíaca previa al TEP. A ello se vincula la menor frecuencia de infarto hemorrágico con expectoración hemoptoica y derrame pleural. También fue más raro en los neoplásicos el reposo prolongado, y no hubo diferencias en cuanto a operaciones recientes, obesidad o várices groseras.

En los casos con TEP el tumor primitivo más frecuente fue el carcinoma broncogénico, seguido por el de vías biliares y páncreas. Pero ello parece deberse al predominio de cánceres de pulmón en nuestra serie, pues a considerarse la incidencia de TEP en los distintos tipos de tumores ella fue, en orden de frecuencias carcinoma de páncreas, carcinoma de vesícula o vías biliares, tumores malignos de ovario y carcinoma broncogénico. No hubo diferencias en cuanto a la existencia de trombosis venosas (alrededor de la tercera parte de los casos), y ninguna localización del tumor predominó en los enfermos con flebotrombosis, las que fueron semiológicamente importantes, con más frecuencia múltiples, pero sin

constatarse el cuadro de la tromboflebitis recurrente y migratriz. La sintomatología del tumor precedió siempre a la de la trombosis, y en estos enfermos el TEP fue siempre causa importante de muerte. También en la gran mayoría de los casos las manifestaciones de la neoplasia precedieron a las del TEP, desde algunas semanas a varios años.

El tiempo de evolución del TEP, desde su iniciación hasta la muerte, fue similar en los enfermos con y sin neoplasia, y en ambos grupos la embolia fue con similar frecuencia (tres cuartas partes de los casos) causa determinante de muerte. También fue idéntico el porcentaje de diagnósticos correctos (tercera parte de los casos), de lo que se deduce que la coexistencia de neoplasia maligna no dificulta, habitualmente, el diagnóstico de TEP.

## INTRODUCCION

Al analizar las causas predisponentes del tromboembolismo pulmonar (TEP) se cita la coexistencia de neoplasias, y se relaciona su importancia con la presencia de flebotrombosis cuya manifestación clínica, y aún su descubrimiento en autopsias de rutina, son incostantes; por ello el real significado de la asociación entre neoplasia y trombosis venosa dista de haberse demostrado mediante estadísticas. (1-8)

En este trabajo se trata de determinar cuáles son las características evolutivas y clinicopatológicas del TEP en pacientes con afecciones degenerativas malignas, en los que la autopsia permitió confirmar la existencia e importancia de la oclusión pulmonar embólica.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron las historias clínicas y protocolos de autopsia de 140 enfermos fallecidos en el Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, en los que el estudio necrópsico permitió confirmar la existencia del TEP. El número total de autopsias revisadas fue de 1.000, por lo que la incidencia de TEP registrada fue de 14%.

El número de neoplasias en los 1.000 casos fue de (19%). Y el diagnóstico de estos tumores malignos fue: Carcinoma broncogénico 51 casos (16 indiferenciados, 14 epidermoides, 11 adenocarcinomas, 10 "oat-cell"), con TEP asociado en 18%; carcinoma gástrico 22 casos, con TEP asociado en 9%; carcinoma de mama 18 casos, con TEP en 6%; carcinoma de intestino grueso 18 casos (13 de colon y 5 de recto), con TEP en 6%; carcinoma de vía biliar 15 casos (8 de vesícula y 7 de vías biliares propiamente dichas), con TEP en 27%; carcinoma de próstata en 11 casos, con TEP en 9%; tumor maligno de ovario 9 casos (7 cistoadenocarcinomas y 2 disgerminomas), con TEP en 22%; carcinoma de páncreas 8 casos, con TEP en 38%. Los 38 tumores malignos restantes, en los que la incidencia de TEP, al analizarlos en conjunto, fue de 8%, correspondieron a 7 carcinomas de tiroides, 6 astrocitomas, 1 carcinomas de esófago, 4 tumores de riñón (1 hipernefoma, 1 sarcoma renal, 1 carcinoma de pelvis renal y 1 carcinoma indiferenciado de zona perirenal, probablemente ureteral), 4 reticulosarcomas, 3 carcinomas de cuello uterino, 2 osteosarcomas, 2 liposarcomas, 2 carcinomas hepatocelulares y 1 coriocarcinoma de testículo.

En este trabajo no se tabularon los émbolos que eran sólo de médula ósea, grasos o de material neoplásico, ni cuando a estas condiciones se asociaba TEP de magnitud muy poco significativa.

Se seleccionaron así 26 pacientes con TEP y algún tipo de tumor maligno. Esto significa que la incidencia de TEP en los 190 neoplásicos fue de 14%; y que la incidencia de neoplasias en los 140 TEP fue de 19%. Tales cifras coinciden exactamente con la incidencia de ambas afecciones hallada en el grupo total de las 1.000 autopsias (14% de TEP y 19% de neoplasias malignas).

Fueron tabulados los siguientes datos, comparando luego su incidencia con la hallada en los pacientes con TEP pero sin neoplasias.

Los datos considerados dudosos se interpretaron siempre con negativos, y los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente. Los parámetros considerados fueron: Sexo; edad avanzada (mayores de 60 años); edad media; tiempo de evolución de la enfermedad neoplásica y tromboembólica desde su iniciación aparente hasta la muerte; antecedente de reposo prolongado en cama por más de diez días; antecedente de intervención quirúrgica o trauma importante recientes; coexistencia de cardiopatía y diagnóstico etiológico de la misma, así como de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular previas al embolismo (Tabla I). También se determinó la incidencia de taquicardia sinusal mayor de 100 latidos por minuto en reposo; taquipnea, tos y expectoración hemoptoica; dolor, derrame y frote pleurales; aparición o aumento de cianosis, ictericia o insuficiencia ventricular derecha; aparición de ansiedad, cuadro de shock, arritmias y muerte repentina; presencia de hipertemia y coexistencia de trombosis localizadas en el sector venoso de la circulación y demostradas por la clínica o la anatomía patológica (Tabla II). Asimismo, se consignó la frecuencia con que el TEP se acompañó de infarto hemorrágico de pulmón, y la característica de émbolos e infartos en cuanto al número, localización y edad evolutiva. El estudio de las trombosis venosas no fue completo, puesto que no se disecaron con especial cuidado las venas de los miembros inferiores; pero en los pacientes que presentaron esta complicación se trató de determinar la localización de las trombosis, el número de episodios, el carácter semiológico de los mismos, y el momento de su aparición con respecto a la iniciación del TEP y de la sintomatología de la enfermedad neoplásica. Por último, se observó cuántas veces, a juzgar por el cuadro clínico y por los hallazgos de autopsia, el TEP pudo considerarse causa determinante o muy importante de muerte; y en cuántas oportunidades el diagnóstico premortem fue correcto (Tabla II).

## RESULTADOS

El diagnóstico del tumor primitivo, en los 26 enfermos con TEP y neoplasia asociada fue: carcinoma broncogénico en 9 casos (4 epidermoides, 2 indiferenciados, 2 "oat-cell" y 1 adenocarcinoma); adenocarcinoma de vesícula o vías biliares en 4 casos (3 de vesícula y 1 de vías biliares); adenocarcinoma

TABLA N° 1

## CONDICIONES ASOCIADAS AL EMBOLISMO PULMONAR

|                                | En el grupo con neoplasia (26 casos) |       |             | En el grupo sin neoplasia (114 casos) |       |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------|-------------|---------------------------------------|-------|
| Edad avanzada                  | 17                                   | (68%) | $p < 0.001$ | 37                                    | (32%) |
| Sexo masculino                 | 18                                   | (72%) |             | 65                                    | (58%) |
| Infarto hemorrágico            | 11                                   | (44%) | $p < 0.001$ | 80                                    | (69%) |
| Reposo prolongado              | 8                                    | (32%) | $p < 0.01$  | 57                                    | (49%) |
| Cardiopatías en general        | 13                                   | (62%) | $p < 0.01$  | 85                                    | (74%) |
| Cardiopatía aterosclerosa      | 12                                   | (48%) |             | 65                                    | (57%) |
| Valvulopatías                  | 0                                    | (0%)  | $p < 0.01$  | 17                                    | (15%) |
| Infarto de miocardio (total)   | 2                                    | (8%)  |             | 21                                    | (18%) |
| Infarto de miocardio reciente  | 1                                    | (4%)  |             | 9                                     | (8%)  |
| Infarto de miocardio antiguo   | 1                                    | (4%)  |             | 17                                    | (15%) |
| Insuficiencia cardíaca previa  | 6                                    | (24%) | $p < 0.001$ | 72                                    | (63%) |
| Fibrilación auricular previa   | 1                                    | (4%)  |             | 17                                    | (15%) |
| Intervención quirúrgica previa | 5                                    | (20%) |             | 24                                    | (20%) |
| Várices groseras               | 1                                    | (4%)  |             | 7                                     | (6%)  |
| Obesidad                       | 0                                    | (0%)  |             | 4                                     | (3%)  |

Nota: Los porcentajes que figuran en las columnas se dan con referencia al grupo que encabeza cada una de las mismas.

TABLA N° 2

## SINTOMATOLOGÍA, DIAGNOSTICO Y EVOLUCION DEL EMBOLISMO PULMONAR

|                                      | En el grupo con neoplasia (26 casos) |               |             | En el grupo sin neoplasia (114 casos) |               |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-------------|---------------------------------------|---------------|
| Evolución del embolismo              | 22                                   | días $\pm 20$ |             | 19                                    | días $\pm 20$ |
| Causa determinante de muerte         | 18                                   | (72%)         |             | 85                                    | (74%)         |
| Diagnóstico promórtem                | 9                                    | (36%)         |             | 44                                    | (38%)         |
| Disnea                               | 20                                   | (80%)         |             | 87                                    | (76%)         |
| Taquicardia                          | 17                                   | (61%)         |             | 93                                    | (81%)         |
| Tos                                  | 9                                    | (36%)         |             | 54                                    | (47%)         |
| Expectoración hemoptoica             | 4                                    | (16%)         | $p < 0.01$  | 44                                    | (38%)         |
| Cianosis                             | 10                                   | (40%)         | $p < 0.01$  | 27                                    | (23%)         |
| Trombosis venosa demostrada          | 8                                    | (32%)         |             | 35                                    | (30%)         |
| Hipertensión                         | 3                                    | (12%)         |             | 31                                    | (27%)         |
| Cuadro de shock                      | 12                                   | (48%)         |             | 45                                    | (39%)         |
| Ansiedad                             | 4                                    | (16%)         |             | 20                                    | (17%)         |
| Arritmias                            | 6                                    | (24%)         |             | 20                                    | (26%)         |
| Muerte súbita                        | 5                                    | (20%)         |             | 24                                    | (20%)         |
| Aparición o aumento de falla derecha | 4                                    | (16%)         | $p < 0.001$ | 28                                    | (40%)         |
| Dolor de tipo anginoso               | 1                                    | (4%)          |             | 12                                    | (10%)         |
| Aparición o aumento de ictericia     | 1                                    | (4%)          |             | 13                                    | (11%)         |
| Derrame pleural                      | 1                                    | (4%)          | $p < 0.01$  | 27                                    | (23%)         |

Nota: Los porcentajes que figuran en las columnas se dan con referencia al grupo que encabeza cada una de ellas.

de páncreas en 3 casos (2 de cuerpo y 1 de cabeza); tumor maligno de ovario en 2 casos (1 disgerminoma y 1 cistoadenocarcinoma); adenocarcinoma gástrico en 2 casos; adenocarcinoma de próstata en 1 caso; adenocarcinoma de recto en 1 caso; adenocarcinoma ductal de mama en 1 caso; carcinoma de testículo en 1 caso; y carcinoma indiferenciado de zona perirenal en 1 caso.

Hubo metástasis en 40% de estos enfermos; y teniendo en cuenta la incidencia de tumores primitivos y metastásicos en conjunto, 48% presentaron localización pulmonar del tumor.

El tiempo de evolución de la sintomatología neoplásica previo a la iniciación del TEP osciló entre 0 días (ya sea porque el diagnóstico del tumor se hizo luego del embolis-

mo o en la necropsia) y 4 años. Y en 20% de los enfermos (5 casos) el TEP precedió al diagnóstico pre o postmortem de la neoplasia. Por otra parte, el tiempo de evolución del TEP, desde su iniciación hasta la muerte fue similar en los casos con y sin enfermedad maligna ( $22 \pm 20$  días y  $19 \pm 20$  días).

En el grupo de pacientes con neoplasia se constató mayor incidencia de casos con edad avanzada (68% y 32%,  $p < 0.001$ ). También se observó en este grupo el predominio de la aparición o aumento brusco de cianosis (43% y 23%,  $p < 0.01$ ).

Por el contrario, fue llamativa en los neoplásicos de baja incidencia de infarto hemorrágico pulmonar (44% y 69%,  $p < 0.001$ ), así como de expectoración hemoptoica (16% y 34%,  $p < 0.01$ ), y de derrame pleural (4% y 23% y 23%,  $p < 0.01$ ). También fue significativamente menos común la cardiopatía en general (52% y 74%,  $p < 0.01$ ); las valvulopatías en particular (0% y 15%,  $p < 0.01$ ); la insuficiencia cardíaca previa al TEP (24% y 65%,  $p < 0.001$ ); la aparición o franco aumento de insuficiencia ventricular derecha (16% y 50%,  $p < 0.001$ ); y el antecedente de reposo prolongado (32% y 49%,  $p < 0.01$ ).

No hubo diferencias significativas en los demás datos tabulados referentes a la sintomatología o a las condiciones predisponentes del TEP. Merece destacarse por el porcentaje de casos con intervención quirúrgica reciente, siempre vinculada a la neoplasia, fue exactamente igual en estos casos que en los demás (20%).

La incidencia de trombosis localizada en el sector venoso de la circulación y contactada por el examen clínico o necróscopico fue similar en el TEP con y sin neoplasia (32% y 30%). Los 8 casos de afección maligna asociados a trombosis venosa y TEP fueron: 2 carcinomas broncogénicos, 1 adenocarcinoma de vesícula, 1 carcinoma gástrico, 1 carcinoma mamario, 1 carcinoma indiferenciado de zona perirenal, 1 disgerminoma ovárico y 1 hepatoma maligno. La mayor parte de las veces la semiología y/o la necropsia demostraron más de un sitio de trombosis venosa localizada. Por ello, la incidencia de trombosis en el sector venoso de la circulación fue: a) Territorio iliofemoral: 3 casos (en una oportunidad bilateral); b) Venas de pantorrillas: 3 casos (en dos oportunidades bilateral)

En estos pacientes neoplásicos todas las flebotrombosis de los miembros se caracte-

rizaron por una rica sintomatología local, con edema, tumefacción, calor, dolor, e impotencia funcional en el segmento anatómico correspondiente, pero en ninguno se presentó el cuadro de tromboflebitis recurrente y migratriz. En 75% de los casos la trombosis venosa precedió a las manifestaciones clínicas de la neoplasia precedieron a la trombosis venosa objetivable por un lapso que osciló entre 2 meses y 1 año.

En todos los casos con TEP y neoplasia en los que la trombosis venosa fue objetivada, la importancia del embolismo fue grande, pues tanto por la clínica como por la anatomía patológica se lo consideró causa importante o determinante de muerte.

Cuando la trombosis se localizó en cava inferior se constataron émbolos en una de las ramas principales de la arteria pulmonar y en arterias lobares; si la flebotrombosis era iliofemoral se hallaron émbolos en tronco de arteria pulmonar, ramas principales o lobares. En un caso con trombosis en orejuela derecha existían émbolos múltiples en ramas lobares y segmentarias. Y si la trombosis correspondía sólo a la zona de las pantorrillas se hallaron émbolos múltiples en ramas segmentarias y vasos pequeños.

## DISCUSION

Desde años atrás, y sin real confirmación, se han invocado diversas causas responsables de una simple relación entre trombosis vascular y neoplasia maligna. Se insiste en la alteración de distintos factores de la coagulación, modificaciones de sustancias o enzimas sanguíneas que de algún modo actúen sobre el mecanismo de coagulación de la sangre, o en cambios de variada naturaleza que podrían ocurrir en el endotelio o en la pared vascular, aunque restando importancia al papel que desempeña la invasión de la vena por el tumor. (1-2, 9-12)

Actualmente parece demostrada, en la mayoría de los enfermos con neoplasia maligna, la existencia de cambios en las pruebas de laboratorio que estudian la coagulación sanguínea, en particular, originando el llamado estado de hipercoagulabilidad. En efecto, en las neoplasias se constata con frecuencia acortamiento del tiempo de sangría, del tiempo de coagulación en tubos siliconados y del tiempo parcial de tromboplastina; aumento de la tolerancia a la heparina, del nivel

de protrombina, fibrinógeno, factor V, VII, VIII, IX, X y XI, hallándose acelerado también el tiempo de generación de tromboplastina y aumentado el número y adhesividad de las plaquetas. (12-15). No ha sido demostrada, en cambio, a pesar de las primeras suposiciones en ese sentido, originadas en el estudio de carcinomas de páncreas, la disminución de antitrombinas o la liberación de tripsina son actividad tromboplástica; ni ha podido evidenciarse una neta disminución de la fibrinolisisina o un aumento sanguíneo de antifibrinolisisina. (4, 12)

Por otra parte, no es raro que los neoplásicos presenten diátesis hemorrágicas. En los tumores malignos, sobre todo de próstata, es posible la ocurrencia de fibrinolisis, ya porque enzimas proteolíticas destruyan la antifibrinolisisina (13) o porque productos segregados por el tumor activen directamente el sistema fibrinolítico. (14) La tendencia hemorrágica también puede deberse a la invasión de la médula ósea por células neoplásicas, a la quimioterapia o a la irradiación; pero parece excepcional que pueda atribuirse a la deficiencia de factores que dependen de la vitamina K (II, VII, IX y X) constatable con cierta frecuencia en tumores que comprometen a hígado y obstruyen la vía biliar. (4, 12)

En el momento actual se insiste en el valor que puede tener, como causa de hemorragias en sujetos con neoplasmas malignos, el síndrome de coagulación intravascular, con plaquetopenia, reducción de los factores plasmáticos I, II, V y VII, presencia de monómeros de fibrina y de productos de degradación del fibrinógeno, con frecuente aumento de la actividad fibrinolítica. (12, 15, 16) La coagulación intravascular se originaría por liberación, en el torrente circulatorio, de tromboplastina tisular dependiente de las células neoplásicas circulantes. Ello ocasionaría un mayor consumo de factores de coagulación y, por consiguiente, una mayor producción de los mismos; lo cual, a su vez, determinaría el aumento compensador de los inhibidores naturales: antitromboplastinas, ante estímulos de menor importancia (infección local, trauma o estasis vascular) originándose así la trombosis local o bien la coagulación intravascular difusa con depleción de factores de coagulación y tendencia a sangrar. (12)

Pero la demostración de que en enfermos con neoplasias existen trastornos del mecanismo de coagulación objetivados por el laboratorio no prueba que la trombosis vascular, como hecho clínico, sea en ellos más común. Y aunque la experiencia inclina a pensar que la asociación entre tumor maligno y trombosis venosa es más que casual, no se dispone de un correcto y concluyente análisis estadístico del problema. (1, 2, 4, 5, 9)

La importancia desempeñada por la localización del tumor primitivo y su relación con la incidencia de flebotrombosis ha dado lugar a largas discusiones. (17-20) No existen en la actualidad pruebas seguras de este hecho, a pesar del predominio de flebitis en los tumores malignos de pulmón, páncreas, estómago y ovario. (9) De cualquier modo, y quizá en relación con la elevada frecuencia general del cáncer de pulmón, tiende a pensarse que éste es el tumor que con más frecuencia se acompaña de flebotrombosis y embolismo pulmonar. (17, 18, 21)

Por lo común, los episodios de trombosis venosa en enfermos neoplásicos se describen como de neto carácter inflamatorio, con rica sintomatología general y local, muchas veces recurrentes y migratrices, y afectando venas superficiales o, sobre todo, profundas y de calibre importante. (9, 10, 12, 17) También se destaca en estos casos la poca utilidad del tratamiento anticoagulante para evitar las recidivas de trombosis y el embolismo pulmonar. (18) Asimismo, la flebotrombosis parece iniciarse sin causa aparente y acompañada o no de embolismo pulmonar, puede constituir un elemento precoz, a veces el primero, para el diagnóstico de la neoplasia oculta. Sin embargo, el tumor es entonces generalmente inoperable y la evolución breve y fatal. (4, 18, 22) También se ha descrito la desaparición de los episodios de tromboflebitis recurrente luego de la extirpación del tumor. (23)

En los 140 casos de TEP estudiados la incidencia de afecciones neoplásicas alcanzó el 19%. El tumor primitivo hallado con más frecuencia fue el cáncer pulmonar, seguido por el carcinoma de estómago, mama, intestino grueso, vías biliares, carcinoma de próstata, tumor maligno de ovario y el carcinoma pancreático. Casi en la mitad de los casos existían metástasis, y en la mitad de los enfermos el tumor comprometía, primitiva o secundariamente, al pulmón. El predominio del carcinoma broncogénico aso-

ciado al TEP se debe, probablemente, a la mayor incidencia de este tipo de neoplasma en nuestra serie de autopsias, aunque la asociación de ambas condiciones parece alta (18%). En realidad, la incidencia de afeción tromboembólica fue mayor en otras neoplasias, pero al mismo tiempo estas fueron menos frecuentes en nuestro material, por lo que es aventurado sacar conclusiones estadísticas significativas. Así, se comprobó TEP con frecuencia en carcinomas de páncreas (38%) y de vías biliares (27%); y si se suman ambas localizaciones se lo detectó en 30%. También los tumores malignos de ovario se acompañaron con frecuencia de TEP (22%). Por el contrario, tanto el carcinoma gástrico como el de próstata tuvieron una incidencia menor (9%), así como el de intestino grueso y el de mama (6%). Igual cosa puede decirse de todos los demás tumores considerados en conjunto (8% de TEP), pero es de notar que cada uno de los distintos tipos de neoplasia de este grupo fue poco común.

Pudo observarse que los pacientes con TEP y neoplasia maligna presentaron con frecuencia llamativamente baja ciertas condiciones consideradas como predisponentes habituales de la embolia de pulmón. Esto sucedió con respecto a las cardiopatías en general y a las valvulopatías en particular, así como a la insuficiencia cardíaca previa al TEP. Este hallazgo tiende a reafirmar la importancia de la neoplasia en sí como factor favorecedor de la enfermedad tromboembólica, a pesar de la incidencia aparente idéntica de TEP en los neoplásicos y en el grupo total de enfermos fallecidos. Ello se ve aún más apoyado porque el antecedente de reposo prolongado fue también menos común si existía enfermedad maligna; y porque las várices groseras de miembros inferiores, la obesidad y el antecedente quirúrgico o traumático no fueron distintos en los casos con y sin tumor maligno.

Sin embargo, la cardiopatía aterosclerosa, el infarto de miocardio reciente o antiguo y la fibrilación auricular previa al embolismo fueron un poco más frecuentes en los casos con neoplasias, lo que debe atribuirse a que entre estos pacientes fue mayor el número de ancianos.

Un dato de interés particular fue la baja incidencia en los neoplásicos de infarto hemorrágico de pulmón. Ello debe vincularse al referido menor porcentaje de insuficiencia

cardíaca previa al embolismo y de valvulopatías. No se constató, en cambio, un neto predominio de cuadro de shock, circunstancia también capaz de contribuir, mediante la hipotensión sistémica, a la producción del infarto pulmonar. (24, 25) Tampoco se hallaron diferencias en lo que respecta al tamaño de los émbolos y vasos ocluidos; lo cual es importante; pues se admite que el infarto se produce con mucho más facilidad luego de la oclusión completa de arterias de tamaño mediano, como las lobares, segmentarias y elásticas de hasta 2 mm. de diámetro. (26)

No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de disnea, tos, taquicardia, hipertermia, ansiedad, arritmia, muerte súbita, ángor e ictericia. La mayor incidencia de cianosis en el TEP asociado con enfermedad maligna sólo parece justificable por la elevada proporción de casos en los que la neoplasia, primitiva o secundariamente, se localizó en el pulmón. La magnitud de la oclusión mecánica de los vasos, a juzgar por la necropsia, no fue diferente en los dos grupos. Además, casi todos los casos con tumor pulmonar presentaron cianosis durante su evolución. La menor incidencia de expectoración hemoptoica y derrame pleural sólo se justifica por la relativa rareza del infarto hemorrágico en los neoplásicos. Y la escasa incidencia de aparición o aumento de falla ventricular derecha debe vincularse con la comprobación en ellos de un menor número de cardiopatías severas y de falla cardíaca previa al embolismo.

El tiempo de evolución del TEP, desde la iniciación hasta la muerte, fue muy similar en los enfermos con y sin neoplasia. Esto parece vincularse en parte al hecho de que en ambos grupos el TEP constituyó con igual frecuencia causa determinante o muy importante de muerte (tres cuartas partes de los casos); y en parte a que la frecuencia de diagnósticos premórtem fue asimismo similar (tercera parte de los casos). De esta última conclusión podemos deducir que la coexistencia de enfermedad degenerativa maligna no es habitualmente causa significativa de error diagnóstico en los pacientes afectados por TEP.

La evidencia clínica o anatómica de trombosis en el sector venoso de la circulación no fue mayor en los neoplásicos que en los demás casos con TEP; y en ambos grupos, cuando la flebotrombosis pudo ser semio-

lógicamente diagnosticable, el TEP fue con gran frecuencia la causa directa de la muerte. Aunque la mayor parte de las trombosis fueron múltiples, no se encontró en esta serie ningún caso de tromboflebitis recurrente y migratriz, hecho clásicamente descrito como asociado a la ocurrencia de tumores malignos. (10) Las trombosis venosas tuvieron importante repercusión semiológica, y su más frecuente localización, y en proporción similar, se halló en el trayecto iliofemoral y en los plexos del sóleo afectando con más constancia ambos miembros inferiores. La sintomatología de la neoplasia siempre precedió a la aparición de flebotrombosis clínica, y en la mayoría de los casos las manifestaciones venosas precedieron al TEP. Cuando la necropsia demostró la presencia de émbolos en el tronco de la arteria pulmonar, ramas principales o lobares, siempre existió trombosis iliofemoral, de cava inferior o de orejuela auricular derecha; si la flebotrombosis fue sólo de pantorrillas, sólo se hallaron émbolos en arterias segmentarias o de menor tamaño. Ninguna localización del tumor primitivo, a pesar de las diferencias antes descritas, pudo asociarse con frecuencia indudable y categóricamente mayor con la aparición de trombosis en el sector venoso de la circulación.

## SUMMARY

### PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH NEOPLASIAS

*The incidence of PTE in 1,000 necropsies carried out at the Medical Research Institute of the Buenos Aires University was 14% (140 cases); and 19% (190 cases) in malignant neoplasias.*

*In 26 autopsies, the PTE was associated with some type of atipia, and that's why the PTE rate in neoplastic patients and in the neoplasias in the patients with PTE was similar to that observed in the total number of autopsies (14% and 19% respectively). Notwithstanding this apparent resemblance, many investigations seem to indicate that the neoplasia presence in itself represents an important role in the PTE etiopathogenesis. Therefore, the cases with PTE and malignant neoplasia showed a significantly minor frequency of certain conditions considered as usual inducers of lung embolism. The coexistence of cardiopathies in general, valvular affections in particular, and previous cardiac failure to PTE were lesser in them. To this the minor frequency of haemorrhagic infarct, with hemoptoic sputum and pleural discharge must be related.*

*A prolonged rest in the neoplastic patients was also infrequent meanwhile no differences were observed with reference to antecedents of previous surgery or varix. The predominance of erythro sedimentation rates superior to 50 mm and leucocytosis between 10.000 and 15.000, was significative in patients with neoplasma.*

*In the cases with PTE, the broncogenic carcinoma was the most usual primitive tumour, followed by the tumors of the biliary tract and pancreas. These facts seem to be linked to the predominance of the cases of lung cancer in the total number of autopsies, when the incidence of PTE in the different type of tumours was considered, the frequency rate was: pancreas carcinoma, bile and biliary tract carcinoma, malignant ovarium tumor and broncogenic carcinoma.*

*No differences were seem, between the patients with or without neoplasia, referred to the evidence of venous thrombosis (around one third of the cases), and any localization of the primitive tumor was more common in the cases with flebothrombosis. The venous thrombosis had an important semiologic manifestation and were more frequently multiple; but the presence of recurrent and migratory thromboflebitis figure was not proved. The tumour symptomatology always preceded the thrombosis, and in these patients the PTE was also the important or determinant cause of death.*

*The iliofemoral and leg presentation predominated and in similar proportion, being frequently bilateral. Only embolus in trunk, main branches or arteries were shown when thrombus in iliofemoral veins, inferior cava or wright atrial appendix were present.*

*In the great majority of cases (80%), neoplastic manifestations preceded PTE by some weeks or many years. The PTE evolutions period, since initiation to death, was similar in patients with or without neoplasias. In both groups, PTE was the important or determinant cause of death, with similar or high frequency (75% of the cases). The percentage of correct diagnosis was also identical (75% of the cases), from which it can be inferred that the coexistence of malignant neoplasia doesn't usually mask, the PTE diagnosis.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Anylan, W.; Shingleton, C.; De Laugter, C.: Significance of idiopathic venous thrombosis and hidden cancer, J. A. M. A. 161: 964, 1965.
2. Brimbaum, D.; Kleeberg, J.: Carcinoma of the pancreas: a clinical study based on 84 cases. Ann. Int. Med. 48: 1171, 1958.
3. Mordeglija, F.: El mal diagnóstico del tromboembolismo pulmonar. Medicina, 34: 415, 1974.
4. Anylan, W.; Hart, D.: Special problems in venous tromboembolism. Ann. Surg. 146: 499, 1957.
5. Mordeglija, F.; Ríos, J.; Dutrey, D.; Bengolea, A.: Estudio anatomoclínico del tromboembolismo pulmonar en pacientes con y sin infarto de pulmón asociado. Medicina, 25: 360, 1965.

6. Parker, B.; Smith, J.: Pulmonary embolism and infarction. *Am. J. Med* 34: 402, 1958.
7. Byrne, J.: Phlebitis, A study of 748 cases at the Boston City Hospital. *New England J. Med.* 253: 579, 1955.
8. Hubay, C.; Holden, W.: Venous thrombosis, necrosis and neoplasia. *Surg. Gynec y Obst.* 98: 308, 1954.
9. Mordeglia, F.; Gandulla, L.; Gil, M.: Tromboembolismo pulmonar y neoplasias malignas. *Arch. Arg. Tisiol. Neumol.* 45: 7, 1972.
10. Bastaroli, J.; Mordoglia, F.; Stutman, O.: Tromboflebitis recurrente y neoplasia maligna. *Medicina* 20: 167, 1960.
11. Durham, R.: Thrombophlebitis migrans and visceral carcinoma. *Arch. Int. Med.* 96: 380, 1955.
12. Miller, S.; Sánchez Avalos, J.; Stefanski, T.; Zuckerman, L.: Coagulations disorders in cancer. I. Clinical and laboraty studies. *Cancer* 20: 1454, 1967.
13. Phillips, L.; Skrodelis, V.; Furey, C.: The fibrinolytic enzym system in prostatic cancer. *Cancer* 12: 721, 1959.
14. Levin, J.; Conley, C.: Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch. Int. Med.* 114: 497, 1964.
15. Merskey, C.; Johnson, A.; Pert, J.; Whol, H.: Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome. Effect of heparin administration. *Blood* 24: 701, 1964.
16. Owen, C.; Bowie, W.: Chronic intravascular coagulation syndromes. *Mayo Clin. Proc.* 49: 673, 1974.
17. Lieberman, J.; Borrero, J.; Urdaneta, M.; Wright, I.: Thrombophlebitis and cancer. *J. A. M. A.* 177: 542, 1961.
18. Byrd, R.; Divertie, M.; Spittel, J.: Bronchogenic carcinoma and thrombolic disease. *J. A. M. A.* 202: 1019, 1967.
19. Lafler, C.; Hinerman, D.: A morphologic study of pancreatic carcinoma with reference to multiple thrombosis. *Cancer* 14: 944, 1961.
20. Halper, B.; Maak, L.; Jordan, J.: A retrospective study of 120 patients with carcinoma of the pancreas. *Surg. Gynec. y Obst.* 121: 91, 1965.
21. Nusbacher, J.: Migratory venous thrombosis and cancer. *New York J. Med.* 64: 2166, 1964.
22. Edwards, E.: Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma. *New England J. Med.* 240: 1030, 1949.
23. Woosmeck, W.; Castellano, C.: Migratory thrombophlebitis associated with ovarian carcinoma. *Am. J. Obst. Gynec.* 63: 467, 1952.
24. Mordeglia, F.: Una clasificación clinicopatológica del tromboembolismo pulmonar. *Medicina* 32: 73, 1972.
25. Mordeglia, F.: La muerte en el tromboembolismo pulmonar agudo. *Medicina* 33: 573, 1973.
26. Dalen, J.; Dexter, L.: Diagnosis and management of massive pulmonary embolism. Disease a month. August 1967. Year Book Medical Publisher. Inc. Chicago.