

Hallazgos necrópsicos en el tromboembolismo pulmonar agudo

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

RESUMEN

Se estudiaron 1000 autopsias de pacientes fallecidos en el Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, hallándose una incidencia de tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA) de 140 casos (14 %). La importancia anatómica y la consecuente repercusión hemodinámica y clínica de la embolia fue muy habitual (74 %), y también lo fue la forma denominada masiva del TEPA (20 %). Ello reafirma el concepto de que la causa fundamental de la hipertensión pulmonar es el factor mecánico obstructivo y no la presunta vasoconstricción arterial.

Las embolias fueron con mucho más frecuencia múltiples que únicas (90 % y 10 %), y en general se hallaban en distintos momentos evolutivos (64 %), indicando la reiteración de la enfermedad y la necesidad de detectar episodios iniciales. Los émbolos se localizaron con mucha mayor frecuencia en las ramas segmentarias de primero, segundo y tercer orden, en especial si se acompañaban de infarto hemorrágico; luego en ramas menores, y con menor constancia en lobares, principales y tronco de la pulmonar. Las asociaciones más frecuentes de territorios comprometidos por el TEPA fueron: arterias segmentarias y menores, luego segmentarias y lobares, y luego menores y lobares. La incidencia de infarto hemorrágico asociado fue alta (65 %), siendo con gran frecuencia múltiple, y en relación, sobre todo, con la falla cardíaca previa al TEPA. Se confirmó su localización preferente en lóbulos inferiores, sobre todo el derecho y la posibilidad de su excavación (5 %).

INTRODUCCION

El objeto de esta presentación es analizar los datos que los métodos de autopsia de rutina permiten obtener al estudiarse los pulmones de pacientes fallecidos con tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA). La metodología empleada, siguiendo el esquema de trabajo llevado a cabo en el Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de Buenos Aires (1, 4) permitió una precisión que juzgamos satisfactoria al establecer determinados parámetros que, co-

mo la edad y localización de los émbolos, tienen una importancia fundamental en la interpretación de la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica.

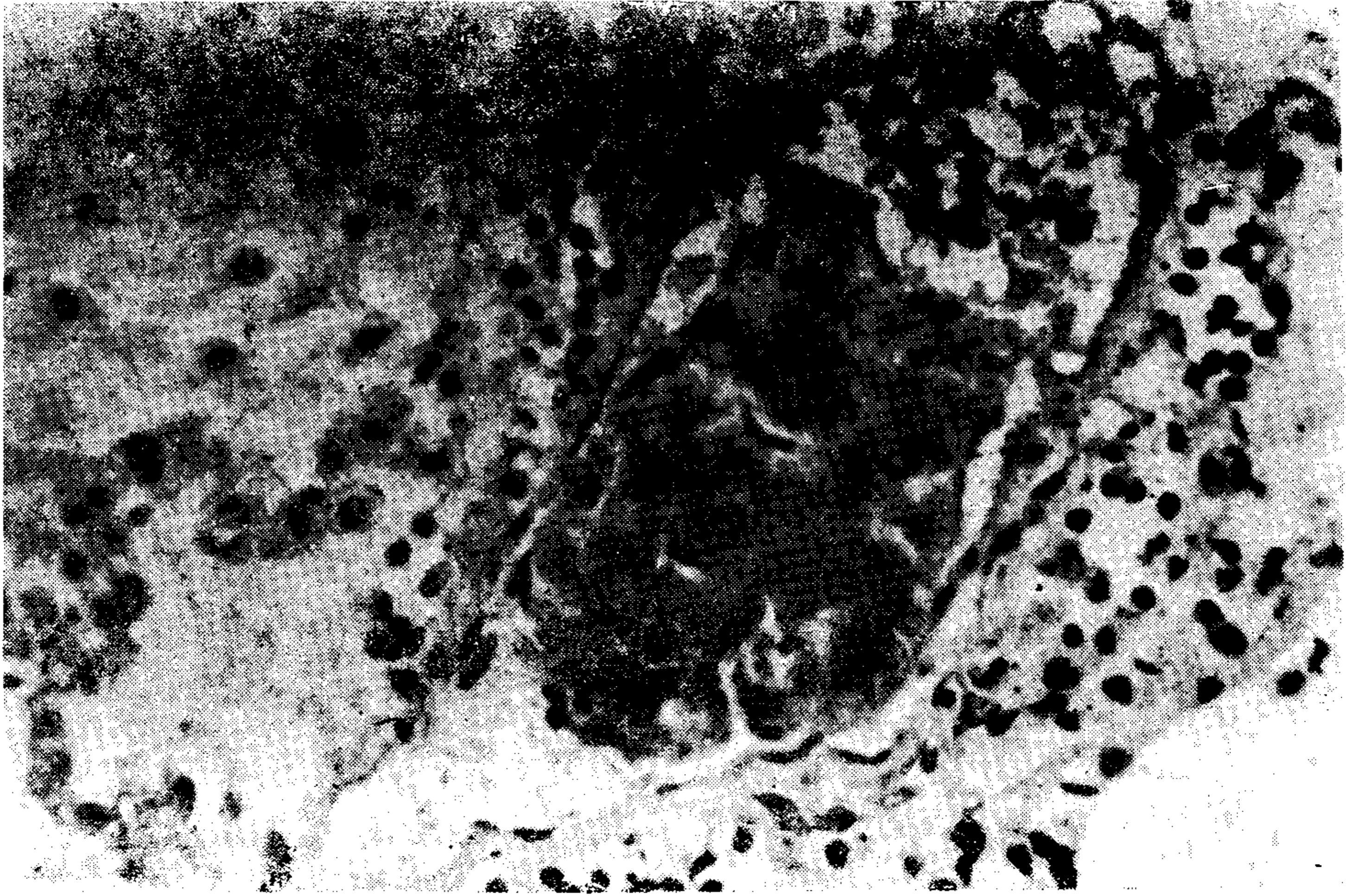
MATERIAL Y METODO

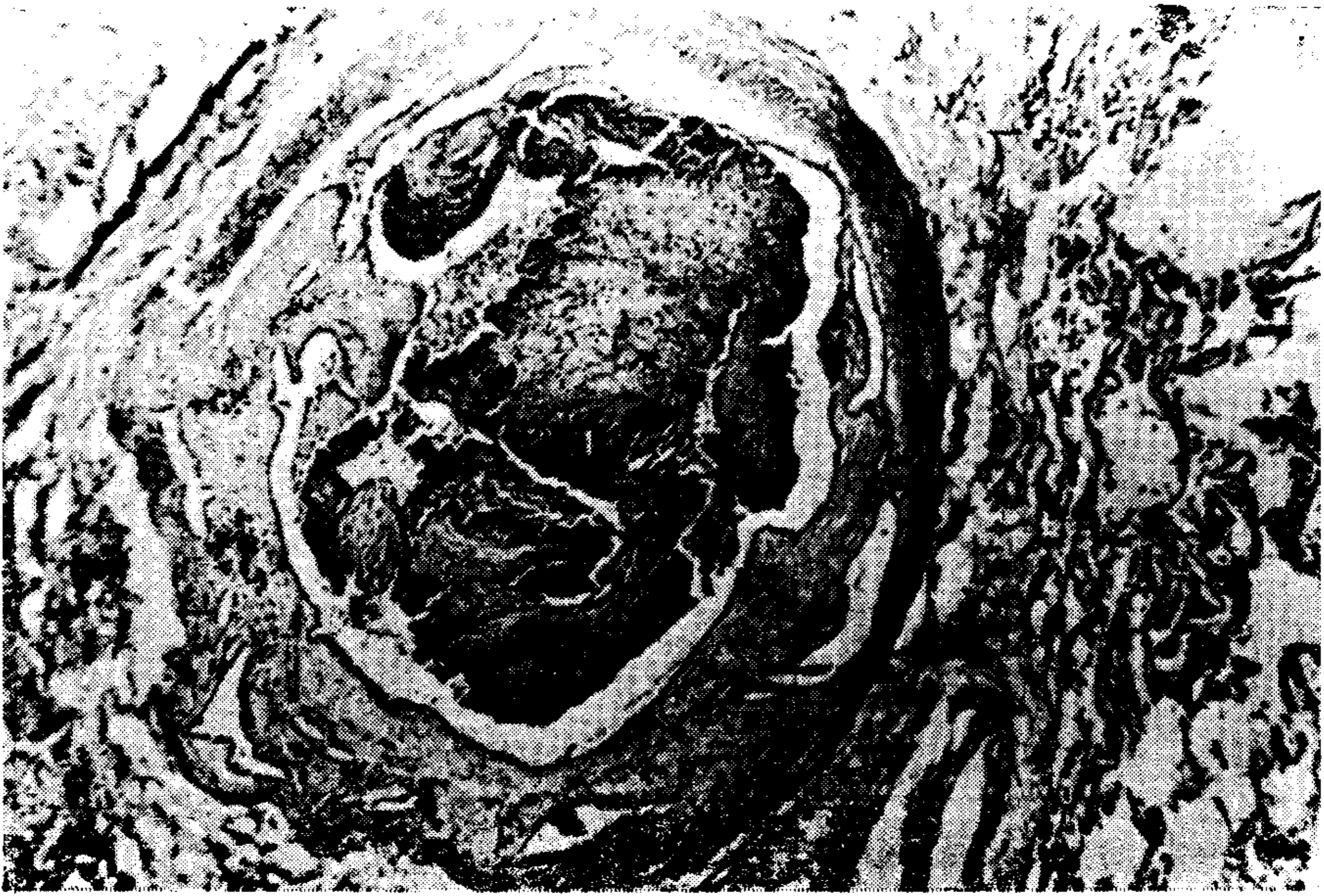
Se analizaron los protocolos de autopsia de mil pacientes, hallándose 140 casos con TEPA. Las autopsias se efectuaron en forma completa. Los pulmones se estudiaron previa insuflación en formol al 15%, y de ellos se hizo una detallada descripción macroscópica, tomándose de las zonas lesionadas y de otras aparentemente sanas muestras que se incluyeron en parafina; los cortes se colorearon con hematoxilina-eosina, obteniéndose un promedio de siete a ocho preparados pulmonares por autopsia. Se completó dicho estudio con alguna de las siguientes coloraciones especiales: tricrómicro de Masson, Gomori para fibras elásticas, PAS, Foot para fibras reticulares y hematoxilina fosfotúngstica para fibrina.

Todos los preparados fueron vistos por uno de los autores y se determinó el tamaño de los vasos ocluidos mediante un micrómetro ocular Zeiss. Con la mayor precisión posible se analizó la localización de émbolos en los distintos sectores del árbol arterial pulmonar, detallando su presencia en el tronco de la arteria pulmonar, sus dos ramas principales, las arterias lobares, las segmentarias de primero, segundo y tercer orden, y las arterias menores no especialmente identificadas por el patólogo. Se estableció si existían infartos hemorrágicos asociados, si los émbolos e infartos eran únicos o múltiples, sus características anatómicas, si se hallaban en distintas etapas evolutivas, si se acompañaban de derrame pleural, y cuál era su localización y frecuencia relativa en los distintos lóbulos pulmonares.

La edad del émbolo se consignó de acuerdo con la siguiente clasificación que coincide con el criterio de la mayoría de los autores que tratan sobre el tema (5, 6): A) Embolos recientes (aproximadamente de uno a tres días), cuando no se constató reacción entre el endotelio y el trombo, hallándose fibrina, plaquetas y leucocitos sin alte-

ración (fig. 1). B- Embolos de edad intermedia (aproximadamente de tres a veinte días), si se demostró penetración de brotes endoteliales, áreas de hialinización central, leucocitos picnóticos, fragmentación y retracción del trombo con posible endotelización de la superficie del mismo, y necrosis del endotelio del vaso (fig. 2). C) Embolos an-





tiguos u organizados (de más de veinte días), si se constató fibroplasia o evidencia de tejido conectivo joven, con o sin recanalización, y a veces con cristales de colesterol y/o hemosiderina (fig. 3).

Finalmente se determinó en cuántos casos, a juzgar por la magnitud anatómica del TEPA y por las manifestaciones clínicas referidas en la historia, la enfermedad tromboembólica fue causa importante o determinante de la muerte. Y en este sentido se tuvo en cuenta la aparición de muerte súbita, disnea, ansiedad, iniciación o aumento de insuficiencia cardíaca derecha, cianosis o ictericia, cuadro de shock, desarrollo de arritmias, etc.; siempre y cuando que estas manifestaciones coincidieran con el momento evolutivo de la enfermedad, según la edad de los émbolos constatada en la autopsia.

RESULTADOS

La incidencia de TEPA en nuestra serie fue de 14 % (140 casos en mil autopsias). En los casos con TEPA la edad media fue 50 ± 16 años, y la incidencia de varones 61 %. Los enfermos de edad avanzada, mayores de 60 años, constituyeron un grupo importante, que alcanzó el 39 % de los casos con TEPA; y la frecuencia en ellos del sexo masculino fue bastante similar a la registrada en el total de casos con embolia (66 %).

Como se ve en la tabla, en los 140 enfermos estudiados, la anatomía patológica demostró que el TEPA era con mucho más frecuencia múltiple (90 %) que único (10 %) y que la mayor parte de las veces existían émbolos en distintos períodos evolutivos (64 %), lo que indica la reiteración del embolismo.

La incidencia de casos con infarto pulmonar asociado a la embolia llegó al 65 %, siendo éstos también con más frecuencia múltiples (65 %) que únicos (35 %). Ello puede verse en la tabla I y II; y en esta última se observa que la localización habitual de los infartos ocurrió en los lóbulos inferiores del pulmón, más en el derecho (64 %) que en el izquierdo (48 %). La localización en los lóbulos superior y medio derechos fue similar (31 %), mientras que resultó mucho menos afectado el lóbulo superior izquierdo (16 %).

De los 91 pacientes con infarto pulmonar, 5 presentaron excavación de la lesión parenquimatosa (5 %). En 2 la infección secundaria fue la causa de la abscedación, y en los 3 restantes no se encontró esta etiología, atribuyéndose la cavitación a necrosis tisular.

Sólo en forma ocasional se constató derrame pleural en ausencia de infarto hemorrágico (4 %), y cuando ello ocurrió siem-

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LA EMBOLIA

| | | Nº de casos | % |
|----------|-------------------------|-------------|-----|
| EMBOLIAS | INCIDENCIA | 140 | 100 |
| | MULTIPLE | 126 | 90 |
| | UNICA | 14 | 10 |
| | CON IGUAL EVOLUCION | 50 | 36 |
| | CON DISTINTA EVOLUCION | 90 | 64 |
| | CON INFARTO HEMORRAGICO | 91 | 65 |

TABLA II

CARACTERISTICAS DEL INFARTO

| | | Nº de casos | % |
|------------|---------------------------|-------------|-----|
| INCIDENCIA | | 91 | 100 |
| MULTIPLE | | 59 | 65 |
| UNICO | | 32 | 35 |
| UBICACION | LOBULO INFERIOR DERECHO | 58 | 64 |
| | LOBULO INFERIOR IZQUIERDO | 44 | 48 |
| | LOBULO SUPERIOR DERECHO | 28 | 31 |
| | LOBULO SUPERIOR IZQUIERDO | 15 | 16 |
| | LOBULO MEDIO DERECHO | 28 | 31 |

pre existió alguna otra causa capaz de justificarlo en especial insuficiencia cardíaca. Por el contrario, la presencia de franco derrame pleural, con gran frecuencia hemorrágico, se observó en 29 % de los casos con infarto pulmonar.

Los enfermos con infarto hemorrágico presentaron con frecuencia significativamente mayor (81 %, $p < 0,01$) un TEPA cuya magnitud anatómica justificaba la muerte.

Al estudiar el total de los 140 casos con TEPA se aceptó que el mismo, a juzgar por las evidencias anatómicas y el cuadro clínico, fue causa importante o determinante de muerte en 74 %. En el 20 % se lo consideró masivo, entendiéndose por tal la oclusión mecánica brusca y simultánea de más del 60 % del árbol arterial pulmonar. En numerosas oportunidades, si bien el lecho arterial pareció alcanzar tal reducción, la necropsia demostró que los émbolos se hallaban en distintos períodos evolutivos, indicando la reiteración de los episodios a través del tiempo. Sólo en una oportunidad no

existió correlación entre las manifestaciones clínicas, que sugerían TEPA importante, y la magnitud de la oclusión constatada en la necropsia.

El territorio pulmonar con más frecuencia comprometido por los émbolos fue el correspondiente a las arterias de primero, segundo y tercer orden, hallándose ocupada por lo menos una de ellas en 81 % de los casos (tabla III). En segundo lugar figura el territorio de las ramas menores no especialmente identificadas por el patólogo (50%). Había émbolos en el territorio de las ramas lobares en 21 %; oclusión de por lo menos una de las dos ramas principales en 18 %; y se encontró un émbolo en el tronco de la arteria pulmonar en 4 %.

El mismo orden de frecuencia se observó al analizar por separado los casos con y sin infarto hemorrágico asociado. Pero, como se ve en la tabla III, en el grupo con infarto la incidencia de oclusión de las arterias segmentarias fue aún mayor ($p < 0,001$). En el grupo sin infarto fue mayor la inci-

dencia de émbolos en todos los otros territorios; alcanzando significación estadística su mayor ocurrencia en el tronco y en las arterias lobares ($p < 0,05$).

En más de la mitad de las autopsias estudiadas (51 %) se interpretó que la embolia, única o múltiple, se hallaba limitada a un solo territorio arterial pulmonar (tabla IV). Ello se evidenció en 42 % de las embolias de ramas segmentarias y en 23 % de las de ramas menores; y se constató con menor frecuencia en las obstrucciones de vasos más importantes: en 17 % de las oclusiones del tronco, 16 % de las ramas principales y 7 % de las lobares.

En las embolias del tronco de la arteria pulmonar lo más común fue su coincidencia con embolias en ramas segmentarias (83 % de las veces), y fue menos habitual su asociación con émbolos en ramas menores (33 %), lobares (17 %) o principales (17 %). En el único paciente con obstrucción simultánea del tronco y las dos ramas principales se comprobó la presencia de un gran émbolo en Y, que ocupaba toda la extensión de los vasos mencionados.

En las embolias de las ramas principales la asociación más común fue con obstruc-

ciones de las ramas segmentarias (62% de las veces y lobares (52 %), siendo menos constante el compromiso de ramas menores (38 %). En 18 de los 21 pacientes con émbolos en el territorio de las ramas principales (86 %) se hallaba comprometida una sola de las mismas (en 10 la derecha y en 8 la izquierda), mientras que en 3 lo estaban las dos ramas. En uno de estos tres casos, como se dijo, el émbolo ocupaba también el tronco de la pulmonar.

En la embolia de ramas lobares, como ya se mencionó, fue excepcional (7 %) que no existiese émbolos en otros territorios. Con gran frecuencia ello sucedió en ramas segmentarias (66 %) y menores (49 %), y con menos constancia en las ramas principales (27 %), o en el tronco (10 %). El pulmón derecho se hallaba afectado con más frecuencia que el izquierdo (32 y 24 oportunidades respectivamente). Lo más habitual fue la obstrucción de una sola rama lobar derecha (15 casos); la oclusión bilateral y múltiple (12 casos); y la oclusión de una sola rama lobar izquierda (6 casos).

En las embolias de ramas segmentarias de primero, segundo y tercer orden ya se destacó la alta incidencia de casos en los que dicho territorio fue el único afectado. Cuan-

TABLA III

TERRITORIO ARTERIAL PULMONAR COMPROMETIDO

| | | Con infarto (91 casos) | Sin infarto (49 casos) | Total (140 casos) |
|--------------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|
| TRONCO DE LA PULMONAR | $p < 0,05$ | 1 (1 %) | 5 (10 %) | 6 (4 %) |
| R. PRINCIPALES | | 12 (13 %) | 13 (27 %) | 25 (18 %) |
| R. LOBARES | $p < 0,01$ | 14 (15 %) | 16 (33 %) | 30 (21 %) |
| R. SEGMENTARIAS DE 1ª, 2ª y 3ª | $p < 0,001$ | 82 (90 %) | 31 (63 %) | 113 (81 %) |
| R. MENORES | | 42 (46 %) | 28 (57 %) | 70 (50 %) |

TABLA IV

EMBOLOS LOCALIZADOS EN UN SOLO TERRITORIO ARTERIAL PULMONAR

Setenta y un casos (51% del total de enfermos)

| | | |
|----------------|-----------------|-------------------|
| TRONCO | 1 caso (17 %) | (Total 6 casos) |
| R. PRINCIPAL | 4 casos (16 %) | (Total 25 casos) |
| R. LOBAR | 2 casos (7 %) | (Total 30 casos) |
| R. SEGMENTARIA | 47 casos (42 %) | (Total 113 casos) |
| R. MENOR | 16 casos (23 %) | (Total 70 casos) |

do otros territorios se hallaron también involucrados, la asociación más frecuente fue de émbolos en arterias menores (46 % de las veces) y lobares (24 %); siendo más rara la demostración de émbolos en arterias principales (12 %) o en el tronco (4 %).

En las embolias de ramas menores, no especialmente identificadas por el patólogo, fue muy común la existencia de émbolos también en las ramas segmentarias (72 % de las veces); con cierta frecuencia se los halló en ramas lobares (28 %); y rara vez en las principales (11 %) o en el tronco de la pulmonar (3 %).

Por último, las asociaciones más frecuentes de territorios ocupados por el TEPA fueron: a) Arterias segmentarias y menores (51 casos); b) Arterias segmentarias y lobares (27 casos); c) Arterias menores y lobares (20 casos); d) Arterias segmentarias y principales (13 casos); e) Arterias lobares y principales (11 casos); f) Arterias segmentarias, lobares y principales (10 casos).

DISCUSION

La incidencia de TEPA en nuestra serie (14 %) figura entre las más altas referidas por autores que analizan el total de autopsias de rutina de hospitales generales. (1, 5, 7) Estas cifras se elevan mucho en las instituciones destinadas al cuidado de ancianos y enfermos crónicos, (8) y sobrepasan el 30 % de las necropsias de pacientes con afección cardiovascular, (9) y hasta el 50 % y 75 % de las efectuadas en sujetos con insuficiencia cardíaca crónica. (8, 10)

Pero al emplear técnicas especiales de autopsia, distintas de las de rutina, como el relleno del árbol arterial pulmonar, los cortes seriados del pulmón y la angiografía post-mortem, el diagnóstico se hace aún con mayor frecuencia. (7, 11) Lo mismo ocurre si determinados hechos anatómicos, como la presencia de bandas y anillos fibrosos intraarteriales, son considerados suficiente testimonio de TEPA anterior. (5, 12, 14) Este último criterio es, sin embargo, discutible, y las técnicas más complejas recién citadas pueden dar lugar a errores de interpretación u observación por parte del patólogo. (7, 11)

En general se admite que en la enfermedad tromboembólica pulmonar el sexo no desempeña un papel etiopatogénico de funda-

mental importancia; e independientemente de la influencia del embarazo, postparto y uso de anticonceptivos, algunos han referido un leve predominio en varones, sobre todo en grupos menores de 50 años. (15, 16) La aparente confirmación de esto en nuestra casuística se ve desvirtuada porque en el total de las mil autopsias analizadas también fue mayor, y con igual incidencia, el número de varones. Pero sí se confirman apreciaciones previas de que el TEPA es patrimonio de la edad media y, sobre todo, avanzada de la vida (15) Su ocurrencia en la niñez, sin embargo, parece menos excepcional de lo habitualmente admitido, destacándose su frecuente asociación con síndrome nefrótico y su dificultad diagnóstica. (17)

También coincidimos con otros autores (5, 11) en que es mucho más frecuente el TEPA múltiple que el único, y que la mayor parte de las veces existen émbolos en distintos períodos evolutivos, lo que indica la reiteración del embolismo. De esto se deduce que el episodio embólico, aún el que lleva a la muerte súbita, es raramente único, y que la pesquisa de embolias previas, con frecuencia de escasa repercusión clínica, es importante para prevenir, mediante el tratamiento adecuado, la repetición del cuadro y su desenlace fatal.

El predominio de los infartos en lóbulos inferiores, sobre todo el derecho, es un hecho conocido en la literatura y atribuido, en parte, a la dirección anatómica de las arterias pulmonares y a modificaciones funcionales de los vasos vinculados a los movimientos respiratorios. (18, 19)

La embolia pulmonar no necesariamente ocasiona la aparición de un infarto en el territorio correspondiente. (14) Tiende a admitirse que sólo uno de cada diez émbolos enclavados en el pulmón se acompaña de dicha manifestación anatómica. (5, 14) Pero es muy importante recalcar que los individuos con enfermedad tromboembólica presentan, la mayor parte de las veces, por lo menos un infarto de pulmón. (1, 20) En nuestra serie, como se dijo, esto ocurrió en 65 % de los casos. Y tales resultados indican, por un lado que la mayor parte de los pacientes evidencian un embolismo múltiple; y por otro, y fundamentalmente, que tienen con gran frecuencia las condiciones previas requeridas para el desarrollo del infarto. Dichas condiciones son: a) la estasis pulmo-

nar (por congestión venosa pasiva, hipoventilación pulmonar o infección local); b) la insuficiencia de la circulación bronquial compensadora, afectada por causas anatómicas o funcionales, como el shock, y c) la oclusión completa de arterias, sobre todo de tamaño mediano. (21) Al respecto, cabe hacer notar que 90 % del total de nuestros casos tenían TEPA múltiple, que 56 % se hallaban en insuficiencia cardíaca previa, y que 41 % desarrollaron cuadro de shock luego del episodio embólico.

Es conveniente recordar la importancia del concepto de "infarto incompleto", descrito ya en 1940 por Hampton y Castleman, (22) lesión parenquimatosa que evoluciona hacia la restitución "ad integrum" sin experimentar necrosis. Esta entidad anatomoclínica se debería a la insuficiencia parcial y temporaria de la circulación bronquial compensadora, capaz de determinar cambios del parénquima que no llevan a la muerte celular, y que se diferencian del infarto completo también por la brevedad de su evolución. En el momento actual tiende a creerse que el infarto incompleto es más la regla que la excepción. (22, 23)

Nuestros resultados reafirman sin lugar a duda la opinión de quienes admiten que la causa fundamental de la hipertensión pulmonar en el TEPA es la obstrucción mecánica del lecho arterial pulmonar, y que, por el contrario, el vasoespasmo reflejo secundario al enclavamiento de émbolos en ramas elásticas menores, arterias musculares o arteriolas desempeñaría un papel secundario o nulo. (24, 25) También concuerdan con las afirmaciones de Dumnill, (14) en el sentido de que el territorio afectado por el TEPA con más frecuencia es el de las arterias elásticas de hasta 1 mm. de diámetro, y contradicen lo referido por Chrétien (11) y por Widimsky (19) en cuanto a que la mayor parte de los émbolos afectan las arterias musculares de 0,1 a 1 mm. Este último autor, así como Smith (5) sostienen la relativa menor frecuencia con que las arteriolas pulmonares se ven comprometidas por la enfermedad tromboembólica. Por otra parte, también confirmamos opiniones previas (5) sobre la importancia que en el desarrollo del infarto hemorrágico tienen las obstrucciones completas de arterias pulmonares de tamaño intermedio.

Asimismo, como corolario de este trabajo puede deducirse que los vasos preferentemente ocluidos en el TEPA no son los de mayor tamaño, sino las arterias segmentarias de primero, segundo y tercer orden, y luego las arterias de diámetro aún menor. Que el compromiso simultáneo de arterias segmentarias y menores es habitual, pero que con frecuencia uno de estos territorios, en particular el de las segmentarias es el único afectado. Que también es bastante frecuente la coexistencia de oclusiones en arterias segmentarias y lobares, o arterias menores y lobares; mientras que es poco habitual la localización única de émbolos en el tronco de la pulmonar, en sus dos ramas principales y, sobre todo, en las arterias lobares, por lo que estos vasos pueden considerarse como de pasaje en la mayor parte de los episodios de TEPA. (26)

Existe la posibilidad de que, en parte, los hallazgos necrópsicos puedan ser consecuencia de la disgregación de émbolos enclavados previamente en arterias de tamaño mayor. Tales émbolos se ven, sin duda, sometidos al impacto mecánico de la corriente sanguínea, capaz de fragmentarlos y enclavarlos en vasos distales, así como a la acción precoz del sistema fibrinolítico. Pero estas consideraciones son insuficientes, a nuestro juicio, para invalidar en la gran mayoría de los casos las evidencias aportadas por la anatomía patológica.

SUMMARY

AUTOPSY FINDINGS IN ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM

A review of 1000 autopsy cases from a general medical center showed that acute pulmonary thromboembolism (TEPA) is a frequent finding (14 %). There is a clinical and hemodynamic correlation of embolism with the anatomical extension of the lesions (74 %). TEPA occurs also frequently in a massive way (20 %). This reaffirms the concept that mechanic obstruction and not arterial vasoconstriction is the main reason for pulmonary hypertension.

Multiple emboli are much more common than single embolus (90% against 10 %) and generally demonstrate different evolutive periods (64 %), underlining thereby the reiterative tendency of the disease and the importance of an early detection. Emboli are more frequently located at the 1st., 2nd. and 3rd. order segmentary branches, particularly if hemorrhagic infarcts are present; they also ap-

pear in small branches and in lobar vessels, main and pulmonary trunk but with less frequency. The simultaneously and more often affected areas were as follows: 1) segmentary and small arteries, 2) segmentary and lobars and last 3) the small and lobars.

The incidence of associated hemorrhagic infarct is high in this group of patients (65 %), multiple episodes also appearing more commonly (65 %); these are closely related to the cardiac failure anteceding the TEPA episode. Its predominant location in the lower lobules, in particular the right one and the possibility of excavation is confirmed (5 %).

BIBLIOGRAFIA

- Mordeglia, F.; Ríos, J.; Dutrey, D. y Bengolea, A.: Estudio anatomoclínico del tromboembolismo pulmonar en pacientes con y sin infarto de pulmón asociado. *Medicina*, 25: 360, 1965.
- Gandulla, L.; Mordeglia, F. y Gil, M.: Importancia del electrocardiograma en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo. Estudio de 75 casos con comprobación necrópsica. *Medicina*, 33: 266, 1973.
- Mundt, G.; Mordeglia, F.; Gandulla, L. y Gil, M.: Valor de la radiografía simple de tórax en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo. Estudio de 96 casos con comprobación necrópsica. *Medicina*, 33: 536, 1973.
- Mordeglia, F.; Gandulla, L. y Gil, M.: Tromboembolismo pulmonar y neoplasias malignas. *Arch. Arg. Tisiol. y Neumonología*, 45: 7, 1972.
- Smith, G.; Dexter, L. y Damming, G.: Post-mortem quantitative studies in pulmonary embolic disease. En: Sasahara, A. y Stein, M. (Eds.): *Pulmonary Embolic Disease*. New York. Grune and Straton, 1965.
- Irniger, W.: Histologic age determination of thrombi and emboli. *Arch. Path. Anat.*, 336: 220, 1963.
- Morrell, M. y Dunnill, M.: The post-mortem incidence of pulmonary embolism in hospital population. *Brit. J. Surg.*, 55: 347, 1969.
- Towbin, A.: Pulmonary embolism: Incidence and significance. *J.A.M.A.*, 156: 209, 1954.
- Lenègre, J. y Neel, J.: Embolies pulmonaires sans infarctus. *Arch. Mal. Coeur*, 43: 385, 1950.
- Hodgmon, C. y Good, A.: Pulmonary embolism and infarction. *Med. Clin. North Amer.*, 48: 977, 1964.
- Chrétien, J.: Etude anatomo-pathologique des embolies pulmonaires. En: Chiche, P. (Ed.): *La mala-*
- die thromboembolique pulmonaire*. París. L'Expansion Scientifique Française, 1969.
- Freiman, D.: Pathological observations on experimental and human thromboembolism. En: Sasahara, A. y Stein, M. (Eds.): *Pulmonary Embolic Disease*. New York. Grune and Straton, 1965.
- Freiman, D.; Suyemoto, J. y Wessler, S.: Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *New Engl. J. Med.*, 272: 1278, 1965.
- Dunnill, M.: The pathology of pulmonary embolism. *Bull. Physio-path. resp.*, 6: 7, 1970.
- Carlotti, J.; Hardy, I.; Linton, R. y White, P.: Pulmonary embolism in medical patients. *J.A.M.A.*, 134: 1447, 1947.
- Lahoz, F.; Sastre, A.; Ferreiro, M.; Oliva, M.; Navarro, V.; Pérez Guerrero, J. y Marín, F.: Estudio anatomoclínico de nuestra casuística de embolismos pulmonares. *Rev. Clín. Esp.*, 117: 133, 1970.
- Soloff, F. y Rodman, T.: Acute pulmonary embolism. *Amer. Heart J.*, 74: 710, 1967.
- Williams, J.; Wilcox, W.: Pulmonary embolism. *Amer. J. Roentgenol.*, 89: 333, 1963.
- Widimsky, J.: The mechanism of pulmonary hypertension in pulmonary embolism. *Bull. Physio-path. resp.*, 6: 147, 1970.
- Mordeglia, F.; Bastaroli, J. y Gandulla, L.: Hechos fisiopatológicos de importancia en el tromboembolismo pulmonar agudo. *Semana Méd.*, 131: 1353, 1967.
- Parker, B. y Smith, J.: Pulmonary embolism and infarction. *Amer. J. Med.*, 24: 402, 1958.
- Hampton, A. y Castleman, B.: Correlation of post-mortem chest teleroentgenograms with the autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction. *Am. J. Roentgenol.*, 43: 305, 1940.
- Dexter, L. y Smith, G.: Quantitative studies of pulmonary embolism. *Amer. J. Med. Sc.*, 247: 641, 1964.
- Knisely, W.; Wallace, J.; Maheley, M.; Salterwhite, W.: Evidence including in vivo observations suggesting mechanical blockade rather than reflex vasospasm as the cause of death in pulmonary embolization. *Amer. Heart J.*, 54: 483, 1957.
- Parker, B. y Oker, V.: Pathogenesis of acute pulmonary hypertension following pulmonary embolism in unanesthetized dogs. *Clin. Res.*, 10: 178, 1962.
- Mordeglia, F.; Gandulla, L.; Bertorello, M.; O'Flaherty, E. y Gil, M.: Tromboembolismo pulmonar agudo. Estudio de 140 casos con comprobación necrópsica. *Medicina* (en prensa).