

Caracterización clínico-epidemiológica del tromboembolismo pulmonar en autopsias del Instituto de Medicina Legal de Medellín 2010-2020

Clinical-epidemiological characterization of pulmonary embolism in autopsies of the Medellín Institute of Legal Medicine 2010-2020

Jorge Iván Pareja-Pineda ^a, Sara Londoño-Betancur ^b, Jaiberth Antonio Cardona-Arias ^c

- a. Forensic doctor. National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences - Medellín. Medicine Professor Legal, Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-1606>
- b. Medical student. Universidad Cooperativa of Colombia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9880-6015>
- c. Master in Epidemiology. Head Professor, Universidad of Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-929X>

DOI: 10.22517/25395203.24886

Resumen

Introducción: A pesar de disponer de métodos diagnósticos y terapéuticos eficaces, el tromboembolismo pulmonar (TEP) es una afección que a lo largo de décadas ha causado una elevada morbilidad y mortalidad.

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas y anato-mo-patológicas de los diagnósticos de TEP en cadáveres que ingresaron por muerte súbita al Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Medellín 2010-2020.

Métodos: Estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva, formada por los casos que ingresaron al Instituto de Medicina Legal por muerte súbita con causa de muerte por establecer, diagnosticados con TEP. Los análisis se realizaron con frecuencias y medidas de resumen en SPSS 27.0.

Resultados: Entre 46097 necropsias médico legales realizadas en el período estudiado, 164 casos (0,36 %) corresponden a TEP. La edad media fue 57,0±19,3 años y 51,2% mujeres. El 57,9% fue muerte natural, en 37,2% se presentó trauma y 36,0% otro evento circulatorio. En la mayoría de los casos, el deceso ocurrió en la vivienda (47,0%) y la vía pública (25,6%). En la trombosis, 45,1% fue de la arteria pulmonar (trombo cabalgado); 34,8% de arterias pulmonares intraparenquimatosas y 52,4% de los fallecidos presen-

taron trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

Conclusión: El TEP es una importante causa de muerte en pacientes intra y extrahospitalarios, a pesar de los métodos diagnósticos, farmacológicos y no farmacológicos existentes para su prevención. La realización de un mayor número de autopsias clínicas permitirá revelar el verdadero impacto en nuestro medio de esta complicación y mejorar la calidad en el cuidado de los pacientes.

Palabras clave: Embolia pulmonar, autopsia, muerte súbita, embolia.

Abstract

Introduction: Pulmonary embolism (PE) is a medical complication that has caused high morbidity and mortality for a long time despite having highly effective diagnostic and therapeutic methods for treating it.

Objective: To describe the clinical-epidemiological and anatomopathological characteristics of the diagnosis of PE in corpses that were ingressed in the National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences of Medellín due to sudden death between the period 2010-2020.

Methods: This is a descriptive cohort study carried out through the analysis of sudden death cases with cause of death to be established that were admitted at the Institute. Additionally, a diagnosis of PE was conducted on them and the analyzes were performed with frequencies and summary measures of SPSS 27.0.

Results: From 46.097 legal-medical autopsies of the period studied, 164 cases (0.36%) corresponded to PE. The mean age was 57.0 ± 19.3 years and 51.2% were women. A percentage of 57.9% were natural deaths, 37.2% had trauma, and 36.0% presented another circulatory event. The highest proportion of deaths occurred in living places (47.0%) and public roads (25.6%). In terms of thrombosis, 45.1% occurred in the pulmonary artery, 34.8% in intraparenchymal pulmonary arteries, and 52.4% of the deceased had deep vein thrombosis of the lower limbs.

Conclusion: PE is a recurrent cause of death in intra-hospital and out-of-hospital patients despite the existing diagnostic, pharmacological

« *This is a descriptive cohort study carried out through the analysis of sudden death cases with cause of death to be established that were admitted at the Institute.* »

«Su estudio generalmente se realiza cuando se presentan hallazgos clínicos o antecedentes de condiciones predisponentes de alto riesgo como obesidad ...»



and non-pharmacological methods for its prevention. Carrying out a greater number of clinical autopsies will reveal the true impact of this complication in our environment and improve the quality of patient care.

Keywords: Pulmonary embolism, autopsy, sudden death, embolism.

Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una forma común y potencialmente letal del tromboembolismo venoso (TEV). La mayoría de los pacientes mueren por esta afección, generalmente, dentro de la primera hora del evento, con una letalidad cercana al 10%. La tasa de mortalidad del TEP diagnosticado y tratado varía del 3 al 8%, pero aumenta a aproximadamente el 30% en el TEP no tratado. En los Estados Unidos, afecta anualmente entre 500.000 a 600.000 personas y es una causa primaria o secundaria de muerte en 150.000 a 200.000 de estos individuos (1).

La condición a menudo se sospecha en pacientes que presentan disnea, taquipnea o dolor torácico inexplicables, cuadro clínico indiferenciable en múltiples patologías (1,2). Su estudio generalmente se realiza cuando se presentan hallazgos clínicos o antecedentes de condiciones predisponentes de alto riesgo como obesidad, inmovilización, trauma, cirugías recientes, embarazo, malignidad, tabaquismo, anticonceptivos orales o terapias de reemplazo hormonal, y antecedentes de embolia pulmonar o un trastorno de hipercoagulabilidad. Sin embargo, 30% de los pacientes con embolia pulmonar no tienen factores desencadenantes detectables, aunque resulta útil indicar que la edad media de los pacientes con este evento oscila entre 56 y 66 años (1,3,4,5,6). Además, la literatura ha señalado que para los casos relacionados con trauma, el mayor aumento de incidencia ocurre alrededor de una o dos semanas después de la lesión; pero en otros casos no existe relación con el tiempo y su presentación puede ser insidiosa y súbita (7).

A pesar de la detección e intervención de múltiples factores de riesgo, incluyendo el uso intensivo de la profilaxis para trombosis venosa profunda con heparinas, los dispositivos de compresión neumática o las medidas de gradiente de presión, el TEP continúa siendo una de las complicaciones más temidas y difíciles de diagnosticar en pacientes que reciben atención médica en alguna institución de salud (8), debido a sus amplios diagnósticos dife-

renciales y la débil sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas (2,9). Dentro de la valoración inicial, se realiza un pretest (escala de Wells) que combina antecedentes del paciente con signos y síntomas presentes, luego se utilizan pruebas diagnósticas para descartar otras enfermedades con síntomas similares, entre las que se encuentran la gasometría arterial, el electrocardiograma y la radiografía simple de tórax. También se emplea en su diagnóstico el dímero-D, esta es una prueba de gran sensibilidad en pacientes que padecen TEV, pero poco específica. La prueba de referencia es la arteriografía pulmonar (2,9,10).

Debido a la disminución en la práctica de autopsias clínicas (probablemente por la confianza de los médicos en las imágenes diagnósticas y pruebas de laboratorio, pese a sus limitaciones de especificidad), esta enfermedad no se reconoce como la causa de la muerte en la mayoría de desenlaces fatales generados por la misma, como consecuencia en un gran número de los casos se desconoce a fondo la causa de la muerte (11). Incluso, una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Science Direct, Google Scholar, Proquest y Embase, mediante las palabras clave “Pulmonary thrombo-embolism, Epidemiology, clínico-pathological correlation, autopsy” sólo permitió el hallazgo de 32 artículos y pocos se relacionaban directamente con el tema de esta investigación.

Al respecto, Micallef considera que la disminución en la práctica de autopsias clínicas no permite realizar estudios que arrojen estadísticas precisas sobre la tasa de mortalidad por TEP debido a que su diagnóstico clínico sigue siendo inespecífico (11). Por su parte, el grupo de Nagamalesh realizó diagnóstico de TEP por tomografía computarizada a 31 pacientes hospitalizados y brindó recomendaciones sobre su manejo (1) mientras que el grupo de Hansma realizó un estudio de los trombos hallados en 238 autopsias, analizando sus características macroscópicas y microscópicas en las categorías de antemortem, postmortem y trombo agónico, los cuales ayudan a esclarecer el mecanismo de muerte (12). Finalmente, el grupo de Carrillo clarificó la secuencia diagnóstica del TEP, analizando las principales herramientas diagnósticas, clínicas, analíticas y de imagen, haciendo especial énfasis en los principios que rigen la medicina basada en la evidencia (2).

« De los casos iniciales se excluyeron 15 en los cuales las necropsias no cumplían con los requisitos para el diagnóstico de TEP, es decir no se precisaban descripciones claras ... »

El recorrido del estado de la cuestión anterior ilustra el escaso número de investigaciones que se han realizado de manera reciente sobre el TEP, por dicha razón se realizó este estudio con el objetivo de describir las principales características clínicas, epidemiológicas y anatomopatológicas del TEP en autopsias médico-legales en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Medellín entre los años 2010 y 2020. Esta investigación es importante dado el bajo número de necropsias clínicas que se desarrollan en la actualidad por la confianza de muchos médicos en las imágenes diagnósticas y pruebas de laboratorio, a pesar de su baja exactitud diagnóstica y la persistencia de discrepancias clínico-patológicas para el diagnóstico, entre otros aspectos que requieren aumentar la investigación en este campo (11,13).

Métodos

Tipo de estudio: Descriptivo de una cohorte retrospectiva.

Población de estudio: Total de necropsias (46097) del Instituto de Medicina Legal- Medellín realizadas en el período 2010-2020. Del total de necropsias, se encontraron con diagnóstico post mortem de TEP 164 casos. Dado que se incluyó la totalidad de sujetos, no aplican los conceptos de muestra ni muestreo. Todos los informes de necropsia fueron revisados. De los casos iniciales se excluyeron 15 en los cuales las necropsias no cumplían con los requisitos para el diagnóstico de TEP, es decir no se precisaban descripciones claras ni hallazgos que condujeran al diagnóstico, no incluyeron la exploración de las arterias pulmonares, no hicieron una identificación del trombo y omitieron buscar su origen, que por lo general se encuentra en los miembros inferiores. Se incluyeron todos los casos con antecedentes de hospitalización, tratamiento previo al desenlace fatal, enfermedad tromboembólica de base y cirugías previas porque estas condiciones son importantes para la presentación de la enfermedad y el análisis posterior de los resultados del presente trabajo.

Recolección de la información: La fuente de información fue secundaria, consistente en la base de datos del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, sede Medellín, donde se consignan la información generada por las necropsias médico legales realizadas, Sistema de Identificación Registro Desaparecidos y Cadáveres (SIRDEC), en esta plataforma los médicos-legistas vierten toda la información relacionada con variables como datos de identificación del occiso, manera y causa de muerte, resúmenes

de historia clínica y los hallazgos de necropsia. El Instituto realiza control de calidad de dichos informes periciales mediante una revisión por pares para contar con visto bueno para su posterior impresión y envío a las autoridades judiciales.

Control de sesgos: El sesgo de selección se controló incluyendo la totalidad de sujetos que cumplieron los criterios de elegibilidad, el control de sesgos de información lo realiza personal profesional de medicina legal con estrategias como la auditoria de las necropsias mediante revisión del 100 % de los informes. Para el control de sesgos en la extracción de datos desde la fuente secundaria se realizó doble digitación y verificación lógica.

Plan de análisis: La edad (única variable continua) se describió con media, desviación estándar, rango intercuartil y rango; las demás variables fueron categóricas y se describieron con frecuencias absolutas (n) y relativas (%). La base de datos y los análisis se realizaron en SPSS 27.0.

Aspectos éticos: Se aplicaron los principios de la Declaración de Helsinki, la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, se cumplieron las directrices de medicina legal para garantizar que el uso de la información era exclusivamente para fines investigativos y que los análisis se basan en datos que no contienen información que pueda conducir a la identificación de cada caso, dado que un profesional de medicina legal entrega un archivo cegado (sin datos de identificación de los casos).

Resultados

La edad promedio de la población de estudio fue $57,0 \pm 19,3$ años, con un 50% de los datos centrales entre 42-72 años y rango entre 10 y 92. En los municipios del área metropolitana 9 eran de Bello, 3 de Itagüí y 3 de envigado, los demás municipios incluyeron Amagá (n=2), El Retiro (n=2), Rionegro (n=2), Apartadó (n=2), San Pedro de los Milagros (n=1), Ciudad Bolívar (n=1) y San Roque (n=1). En otras características sociodemográficas, se destacó que la mayoría eran mujeres, casados, con estudios de secundaria y dedicados a ocupaciones clasificadas por la OIT como elementales, tales como albañil, reciclador u otros (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de la población de estudio

Variables sociodemográficas		n	%
Municipio de la necropsia	Medellín	138	84,1
	Otros del área metropolitana	15	9,2
	Otros de Antioquia	11	6,7
Sexo	Mujer	84	51,2
	Hombre	80	48,8
Estado civil	Casado - Unión libre	78	47,6
	Soltero	52	31,7
	Viudo	23	14,0
	Separado	11	6,7
Nivel educativo	Ninguno	19	11,5
	Primaria	65	39,6
	Secundaria	66	40,2
	Superior	14	8,5
Ocupación	Ocupaciones elementales	51	31,1
	Ama de casa	38	23,2
	Independiente	17	10,4
	Pensionado	21	12,8
	Desempleado	20	12,2
	Estudiante	6	3,7
	Profesional	11	6,7

En los sujetos de estudio, 57,9% registró muerte por causas naturales y el porcentaje restante por causas violentas, en dichas causas fue más frecuente la presencia de trauma y eventos del sistema circulatorio; los principales lugares en que ocurrió el hecho fueron la vivienda, la vía pública y centros hospitalarios (Tabla 2).

«En los sujetos de estudio, 57,9% registró muerte por causas naturales y el porcentaje restante por causas violentas, en dichas causas fue más frecuente la presencia de trauma ...»



Tabla 2. Distribución de los casos según forma, causa y lugar de muerte

Caracterización de los casos de muerte		N	%
Manera de muerte	Natural	95	57,9
	Violenta - Accidental	34	20,7
	Accidente de transporte	22	13,4
	Homicidio	8	4,9
	Violenta (sin tipología)	4	2,4
	Suicidio	1	0,6
Causa de muerte	Trauma general	61	37,2
	Otros eventos del sistema circulatorio	59	36,0
	Cáncer	3	1,8
	Otros	12	7,3
	Sin especificar	29	17,7
Escenario de los hechos	Vivienda	77	47,0
	Vía pública	42	25,6
	Hospitalarios	16	9,7
	Finca	3	1,8
	Terminales de pasajeros	2	1,2
	Bares	1	0,6
	Hogares infantiles y geriátricos	1	0,6
	Hospedajes	1	0,6
	Hospicios	1	0,6
	Mina	1	0,6
	Otros - Sin especificar	19	11,6

Respecto a los traumas, la mayoría de sujetos no registró y los más frecuentes fueron el múltiple y el de miembros inferiores; se presentó un 25% de sujetos con hospitalización previa, 15,9% con tratamientos médicos y menos del 10% con antecedentes quirúrgicos. Se presentó un 45,1% de trombosis arterial pulmonar (trombo cabalgado) y en 34,8 % se registraron trombos en arterias pulmonares segmentarias. El 52,4% de los fallecidos presentaban trombosis venosa profunda de miembros inferiores y en venas iliacas 4,3 % (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas de la población de estudio

Características clínicas		n	%
Diagnóstico topográfico	Sin trauma	87	53,0
	Politrauma	21	12,8
	Miembros inferiores	29	17,7
	Tórax	15	9,1
	Cabeza	7	4,3
	Pelvis	5	3,0
Hospitalización y tratamientos	Hospitalización	41	25,0
	Tratamientos	26	15,9
Antecedentes quirúrgicos recientes	Safenectomía	4	2,4
	Cirugía de cadera	3	1,8
	Abdominoplastia	3	1,8
	Liposucción	2	1,2
	Mamoplastia	1	0,6
	Bariátrica	1	0,6
	Laparoscopica	1	0,6
Caracterización de las trombosis	Trombosis arterias pulmonares segmentarias	57	34,8
	Trombosis arterial pulmonar	74	45,1
	Trombosis venosa profunda	86	52,4
	Trombos pulmonares arteria derecha o izquierda	32	19,5
	Trombos venas iliacas	7	4,3

Discusión

Durante el período comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2020 se realizaron 46097 necropsias médico legales en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses con sede en la ciudad de Medellín, de las cuales únicamente 164 casos (0,36 %) correspondían a TEP como diagnóstico de causa de muerte, lo cual resulta divergente frente a estudios previos en este campo. En un estudio retrospectivo de 24 años (1972-1995) con 16466 necropsias la frecuencia de TEP fue 4,7 % (14); Alikham y colaboradores en su estudio retrospectivo entre 1991-2000 reportaron una frecuencia de 3,9% en 6833 unidades (15); Sweet y cols entre 2002-2012, de un total de 982 casos el 11 % fue diagnosticado como TEP (16); el grupo de Mobilia en 1999-2009, de 10288 estudiados el 1,25% correspondió a TEP (17).

Los resultados de los estudios anteriores son muy superiores a los encontrados en el presente estudio, pero es importante señalar que a excepción del estudio de Mobilia en el Instituto de Medicina Legal Milán, Italia, los demás trabajos fueron realizados con información recolectada de centros hospitalarios donde realizaron autopsias clínicas, lo que explica el alto número de casos presentes. Por lo tanto, el gran número de muertes violentas atendidas en nuestra institución frente al de muertes en estudio por muerte súbita, hacen que la cifra parezca inferior, pero en realidad no lo es, porque en proporción se relaciona con el hallazgo de Mobilia y cols.

En este orden de ideas, el hecho que en el actual estudio se haya encontrado que un 57,9% de las muertes llevadas a autopsia fueron súbitas cuya manera de muerte fue natural y un 36% con enfermedad cardíaca de base, permite explicar que el TEP como causa de muerte por fuera del trauma es relevante en su presentación, lo cual es coherente con lo señalado en diferentes estudios en autopsias clínicas (14-16, 18,19,20).

Por otro lado, un 13,4% de las muertes encontradas en el presente estudio tenían relación con accidentes de transporte, mientras que muchos de los trabajos consultados agrupaban el trauma como un solo concepto (17,18), lo cual permite observar una variable común en Medellín-Colombia que ha de ser tenida en cuenta por las complicaciones del politrauma y la presentación del TEP en cualquiera de las etapas de hospitalización.

La edad promedio de los fallecidos para este estudio fue de 57,0 años con una proporción similar de hombres y mujeres, variables que no presentaron diferencias relevantes con los trabajos encontrados,(14,15,16,17,18,19) a excepción del estudio de Kakkar y cols donde su grupo analizado presentaba una edad media de 47 años.(20) Ninguno de los trabajos anteriores, (14,15,16,17, 19, 20) tuvieron en cuenta el escenario de los hechos para su análisis sólo en un estudio se permitieron señalar como casos intra o extra-hospitalarios,(18) lo anterior se debió a que la gran mayoría de los estudios se llevó a cabo con pacientes hospitalizados, pero en el presente estudio por tratarse de muertes súbitas con diagnóstico por establecer, las cifras donde la vivienda (47,0 %) fue el sitio donde más se produjeron decesos, seguido por la vía pública (25,6 %) y los centros hospitalarios (9,7%), sugieren la relación entre muerte súbita por TEP y su letalidad, además pone en alerta en los casos donde hubo hospitalización para evitar su aparición como desencadenante de la muerte, pues en muchos casos los pacientes fueron dados de alta sin contemplar el diagnóstico como complicación.

«El hallazgo de trombosis venosa profunda en miembros inferiores fue de un 52,4 % muy similar al hallazgo de otros ...»



Los antecedentes quirúrgicos hallados en el presente estudio, correlacionados con los estudios previos, son importantes porque mientras en aquellos predominan las cirugías llevadas a cabo por traumatismos de tipo ortopédico u otras similares (14, 15, 17, 18, 21), en Medellín las más referidas (aunque en una proporción baja) se relacionaron con cirugías estéticas, las cuales se han incrementado en la última década en la ciudad y pone en alerta tener en cuenta los estados de coagulación previa de los pacientes y la realización de exámenes relacionados como TP, TPT, dímero D, por ejemplo.

Con respecto a pacientes que requirieron hospitalización (25,0 %) en este estudio, un 15,9 % recibieron tratamiento para la prevención de la formación de trombos y aun así sobrevino la muerte por TEP, lo cual está acorde con los trabajos revisados (16, 22,23,24,25) , lo que permite sospechar que la presentación de TEP, aun en pacientes con terapia antitrombótica, sigue siendo una constante o evento de alta prevalencia para la cual deben aumentarse los esfuerzos por realizar un manejo oportuno; al tiempo que se deben incrementar medidas para reducir su presentación, pues las existentes no han sido suficientes.

El hallazgo de trombosis venosa profunda en miembros inferiores fue de un 52,4 % muy similar al hallazgo de otros autores (25,26); respecto a los trombos cabalgados (situados entre las arterias pulmonares derecha e izquierda) el hallazgo se presentó en un 52,4 % , muy cercanos a los hallazgos de Golin y cols 68 % (14),e inferior a Nakkar y cols. 10,69 %(20),y acorde a la revisión hecha por Ro y cols(25). Por tanto, la sospecha y oportunidad en el diagnóstico de TEP es de suma importancia dentro del manejo de los grupos con riesgo de presentar la complicación.

El presente estudio permitió observar la presentación de TEP a través de muertes súbitas que llegaron a necropsia médico legal con el fin de establecer un diagnóstico de causa de muerte y por lo tanto se traduce en una limitación, pues sería importante contrastarlo con las autopsias clínicas realizadas en los diferentes centros hospitalarios, hecho que en la actualidad ha disminuido sustancialmente, pero que sería de mucha importancia para este tipo de estudios.

A pesar de los métodos diagnósticos presentes en el arsenal de la práctica clínica y la aplicación tromboproláptica en los pacientes hospitalizados,

el tromboembolismo sigue siendo una enfermedad de gran letalidad y se debe tener presente su sospecha entre los grupos de riesgo y es de suma importancia realizar autopsias para evitar que la causa final de la muerte se diluya en otros trastornos fisiopatológicos y el espectro de esta compleja afección se invisibilice.

Conclusión: El TEP es una importante causa de muerte en pacientes intra y extrahospitalarios, a pesar de los métodos diagnósticos, farmacológicos y no farmacológicos existentes para su prevención. La realización de un mayor número de autopsias clínicas permitirá revelar el verdadero impacto en nuestro medio de esta complicación y mejorar la calidad en el cuidado de los pacientes.

Financiamiento: Autofinanciada.

Conflictos de interés: Ningún autor declara conflictos de interés.

Correspondencia electrónica: jipareja@medicinalegal.gov.co

Referencias

1. Nagamalesh UM, Prakash VS, Naidu KCK, Sarthak S, Hegde AV, Abhinay T. Acute pulmonary thromboembolism: Epidemiology, predictors, and long-term outcome - A single center experience. *Indian Heart J.* 2017;69(2):160-164. doi:10.1016/j.ihj.2016.08.010.
2. Carrillo Alcaraz A, Martínez AL, Solano FJS. Diagnóstico de la embolia pulmonar. El punto de vista del médico clínico. *SERAM.* 2017; 59(2):166-176. doi: 10.1016/j.rx.2016.10.002.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):445-453. doi:10.1001/archinte.159.5.
4. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117(13):1711-1716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-815. doi:10.1001/archinte.160.6.809.
7. Lau G. Pulmonary thromboembolism is not uncommon-results and implications of a five year study of 116 necropsies. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24(3):356-65.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart.* 1997;77(4):346-349. doi:10.1136/hrt.77.4.346.
9. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998;113(2):499-504. doi: 10.1378/chest.113.2.499.
10. McRae S. Pulmonary embolism. *Aust Fam Physician.* 2010;39(7):462-466.

11. Micallef MJ. The autopsy and diagnosis of pulmonary thrombo-embolism. *Forensic Sci Med Pathol.* 2018;14(2):241-243. doi:10.1007/s12024-018-9950-5.
12. Hansma P, Powers S, Diaz F, Li W. Agonal Thrombi at Autopsy. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015;36(3):141-144. doi:10.1097/PAF.000000000000162.
13. Gibson TN, Shirley SE, Escoffery CT, Reid M. Discrepancies between clinical and postmortem diagnoses in Jamaica: a study from the University Hospital of the West Indies. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):980-985. doi:10.1136/jcp.2004.016246.
14. Golin V, Sprovieri SR, Bedrikow R, Salles MJ. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2002;120(4):105-8. doi: 10.1590/s1516-31802002000400003. PMID: 12436156.
15. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-7. doi: 10.1136/jcp.2003.013581.
16. Sweet PH 3rd, Armstrong T, Chen J, Masliah E, Witucki P. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center. *JRSM Short Rep.* 2013;4(9):2042533313489824. doi: 10.1177/2042533313489824.
17. Mobilia F, Casali MB, Gallieni M, Genovese UR. Lethal pulmonary thromboembolism: an autopsy-based study on a rare but legally relevant event. *Med Sci Law.* 2014;54(2):78-83. doi: 10.1177/0025802413496408.
18. Gong DY, Liu XF, Huang FJ. Clinical feature analysis of fatal pulmonary thromboembolism: experiences from 41 autopsy-confirmed cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(5):701-6.
19. Spiliopoulou C, Papadodima S, Kotakidis N, Koutselinis A. Clinical Diagnoses and Autopsy Findings A Retrospective Analysis of 252 Cases in Greece. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129 (2): 210-214.
20. Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14(2):159-67. doi: 10.1177/1076029607308389.
21. Burón Fernández M. R., Pintor Holguín E., Mínguez García P., Nuevo González J. A., Puche Paniagua J. J., Gómez Sánchez-Biezma C. et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados entre 1994-2000: serie de autopsia. *An. Med. Interna (Madrid).* 2006; 23(7):317-320.
22. Mansueto G, Costa D, Capasso E, Varavallo F, Brunitto G, Caserta R, Esposito S, Niola M, Sardu C, Marfella R, Napoli C, Paternoster M. The dating of thrombus organization in cases of pulmonary embolism: an autopsy study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):250. doi: 10.1186/s12872-019-1219-8.
23. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest.* 2001;120(3):791-5. doi: 10.1378/chest.120.3.791.
24. Berlot G, Calderan C, Vergolini A, Bianchi M, Viviani M, Bussani R, Torelli L, Lucangelo U. Pulmonary embolism in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis: a clinical-pathologic study. *J Crit Care.* 2011;26(1):28-33. doi: 10.1016/j.jcrr.2010.04.004.
25. Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Fukunaga T. Pulmonary thromboembolism: overview and update from medicolegal aspects. *Leg Med (Tokyo).* 2008;10(2):57-71. doi: 10.1016/j.legalmed.2007.09.003.
26. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82(4):203-5. doi: 10.1177/014107688908200407.