



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F.



11229
2es.
10

Subdirección de Enseñanza e Investigación

Curso Universitario de Especialización en Medicina
del Enfermo en Estado Crítico

**TROMBOSIS VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES.
DETECCION POR FIBRINOGENO MARCADO CON
1-125 Y LA PROFILAXIS.**

TRABAJO DE INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

P r e s e n t a

DR. ALEJANDRO PIZANA DAVILA

**Para obtener el Grado de Especialista
en Medicina del Enfermo en Estado
Crítico.**

Director de Tesis
DR. RAUL CHIO





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Página
I. Introducción	1
II. Anatomía	3
III. Factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa	8
IV. Desarrollo de trombosis venosa	11
V. Diagnóstico de trombosis venosa pro-- funda	19
VI. Dosificación del Radioisótopo	26
VII. Medición de la radioactividad	27
VIII. Instrumentación utilizada	27
IX. Técnica para el empleo del analizador	27
X. Criterios diagnósticos de trombosis - venosa con fibrinógeno marcado con - I-125	29
XI. Fuente de error del método	31
XII. Eficacia del método	33
XIII. Aplicaciones clínicas	33
XIV. Profilaxis de trombosis venosa profunda Resumen Conclusiones Bibliografía	40 42 42 43

I. INTRODUCCION

Los conceptos de la trombosis intravascular se conocen desde 1858 cuando Virchow describió los factores clásicos responsables de esta condición: estasis venosa, lesión endotelial y aumento - en la coagulabilidad de la sangre (1).

Los síntomas inespecíficos de la trombosis no han permitido - conocer con certeza la incidencia y en años recientes existen re-
portes con elevada frecuencia (2). En estos estudios de autopsia no seleccionados, más del 60% de pulmones tienen émbolos y en otras series han llegado hasta el 80% con evidencia de trombo-
sis (3,4).

La incidencia de la trombosis venosa profunda en U.S.A. se - considera alta ya que existe un promedio de 150,000 muertes por año debidas a tromboembolia pulmonar (5). Esto incluye aproxima-
damente 0.2% de todos los enfermos sometidos a procedimientos - quirúrgicos.

Se ha demostrado que la mayoría de las embolias mayores no se diagnostican en vida. En una revisión de muertes por embolia pul-
monar, Evans reportó que 80% de los émbolos se producen sin sig-
nos premonitorios. En los últimos diez años, se conoce que la ma-
yoría de las embolias pulmonares se originan en las venas de las extremidades inferiores y que cada año, ocurren 2.5 millones de trombosis venosa profunda en U.S.A. (5,6).

Con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas, se ha de-
mostrado que los enfermos mayores de 40 años sometidos a procedi-
mientos quirúrgicos, la incidencia de trombosis venosa en miem-
bros inferiores, varía del 25 al 50% en estadísticas mundiales -
(7).

En reportes recientes en cirugía de cadera con reemplazo de - la misma, la trombosis de las venas de piernas y pelvis puede de-
tectarse en el 30 al 50% de los casos y embolia pulmonar en el -
10% de los mismos con mortalidad del 1 al 2% (7,8,9). En otros,

la incidencia de trombosis de las venas de los miembros inferiores, se eleva hasta 80% en pacientes de edad avanzada intervenidos por fractura de cadera y en cirugía de reemplazo de rodilla (10). Bernstein y col. señala que de 276 mujeres mayores de 50 años, en quienes se realizó cirugía ginecológica, 17% desarrolló trombosis venosa profunda de miembros inferiores en el posoperatorio inmediato y de estas, 60% se localizaron en las venas de las pantorillas (11,12).

En histerectomía por vía abdominal o enfermedades malignas, - hubo la más alta incidencia de trombosis venosa profunda (36%). Cabe señalar que el 33% de los trombos se detectaron entre el 5° y 7° día posoperatorio que es cuando generalmente egresan del - hospital y la incidencia de tromboembolia pulmonar se puede elevar hasta el 20%.

La frecuencia de la embolia pulmonar es alta, aún no se conoce la incidencia exacta (13). Se estima que está en ascenso a - pesar de los avances terapéuticos y la tromboembolia pulmonar no tratada tiene un alto índice de mortalidad. Cuando se diagnostica y se trata, la mortalidad se reduce hasta un 50% (14).

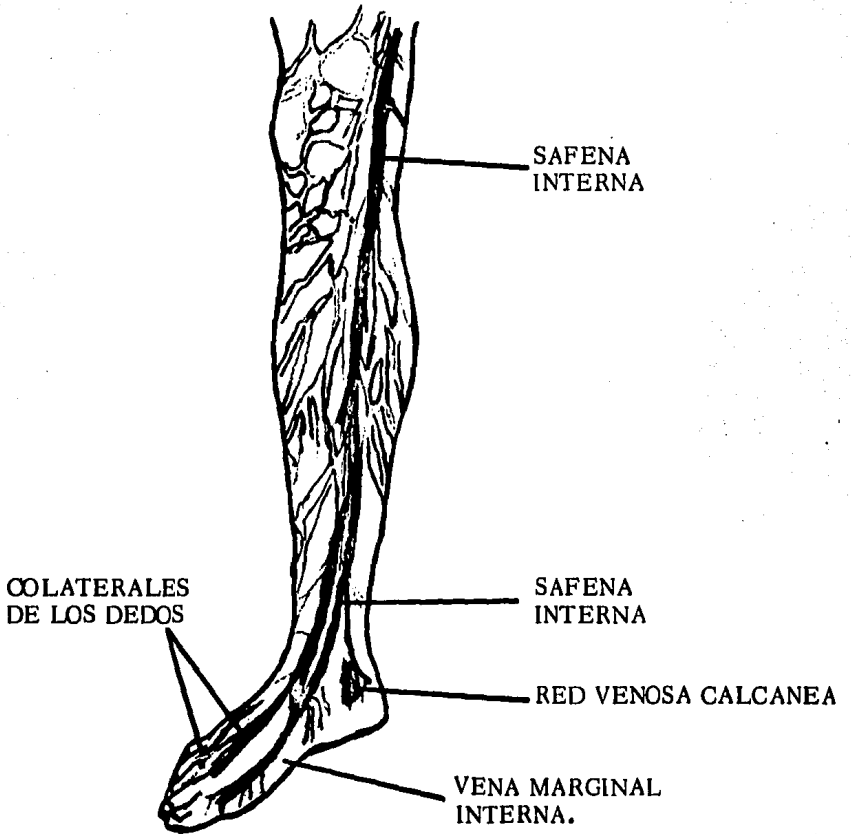
Por lo anterior, se deduce la importancia de precisar el diagnóstico de trombosis venosa profunda lo antes posible, con el - fin de limitar su extensión y prevenir la aparición de embolia - pulmonar.

II. ANATOMIA

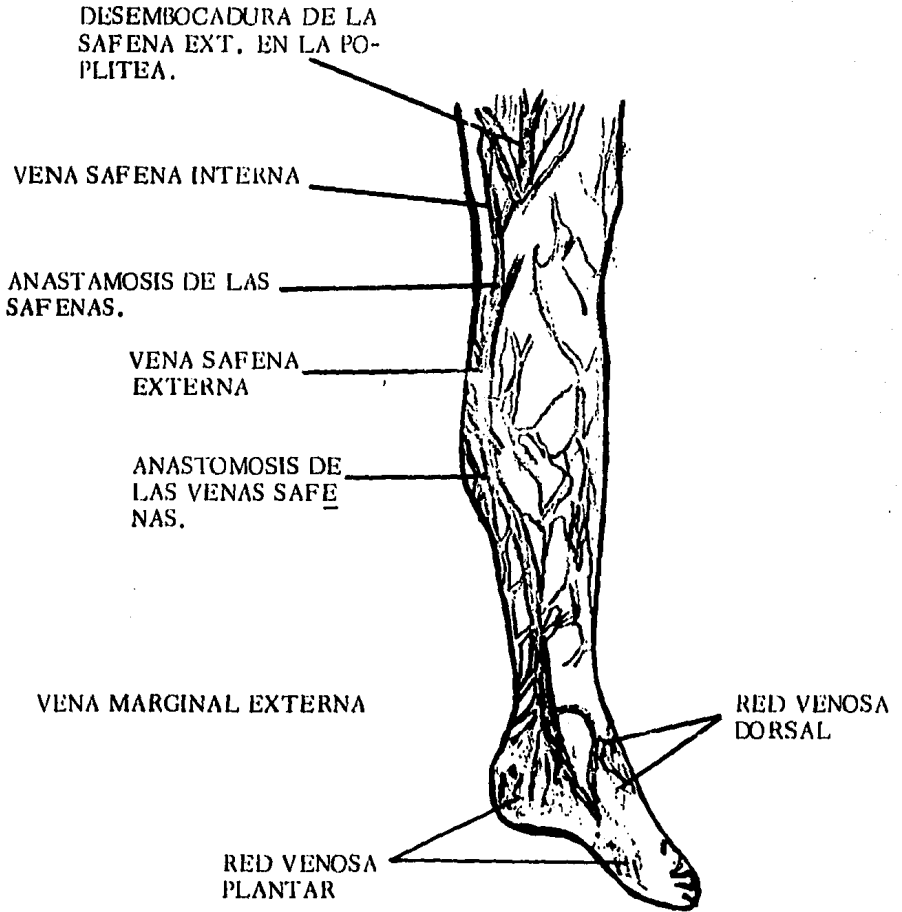
El sistema venoso de las extremidades inferiores puede dividirse en dos grandes partes. El sistema venoso adyacente a los huesos y de varios grupos musculares y el sistema superficial - localizado en tejido subcutáneo. El sistema profundo comienza - en el pie y continúa en la pantorrilla como vena tibial anterior, tibial posterior y venas peronéas que se unen para formar la vena poplítea por detrás de la rodilla. La vena femoral, continuación de la poplítea, se une por debajo de la ingle a la vena safena mayor, que es la vena superficial más grande y corre por la cara interna de las extremidades inferiores.

Algunas venas perforantes se unen al sistema profundo de las extremidades inferiores justo arriba del maleolo medial. Las - valvas de las venas perforantes permiten a la sangre circular - sólo hacia el sistema venoso profundo. Si se vuelven incompe-- tentes debido a enfermedad venosa o distensión excesiva, aparecen varicosidades en el sistema superficial y se altera el drenaje venoso de las extremidades (Figuras 1,2,3,4).

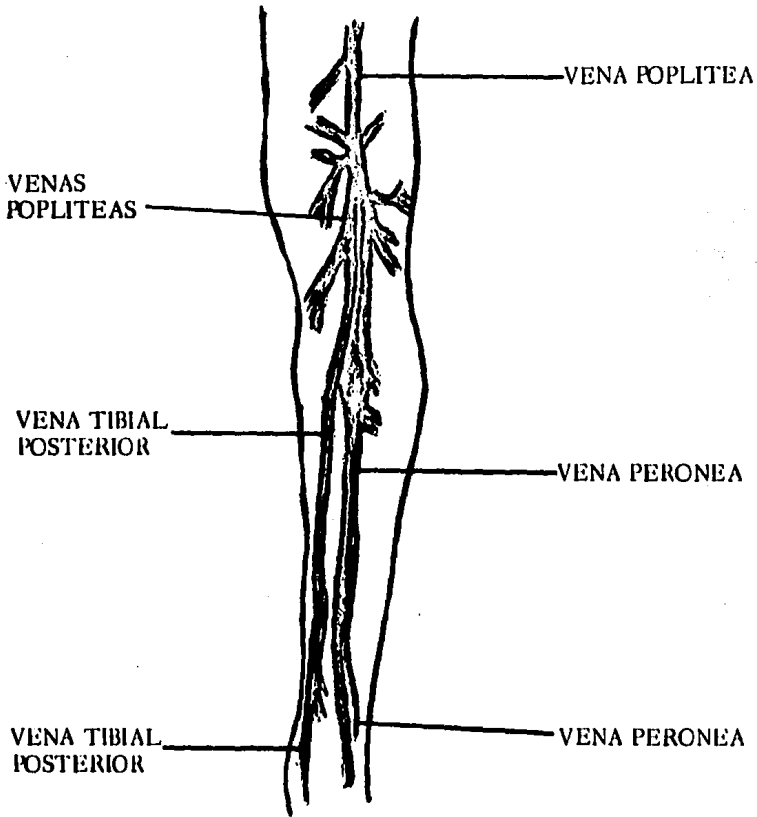
FIGURA 1



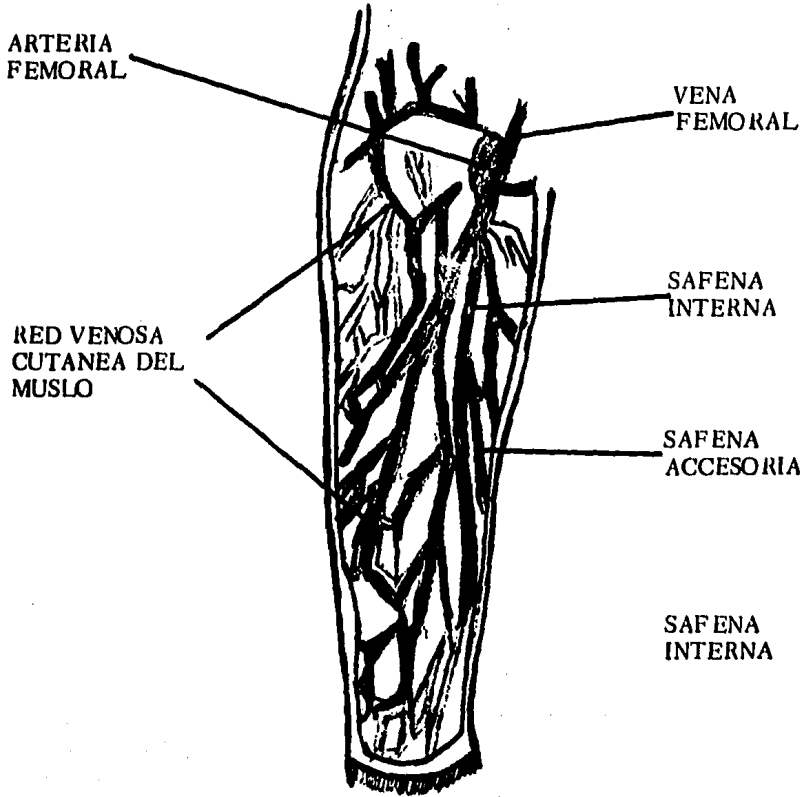
SISTEMA VENOSO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES.



SISTEMA VENOSO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES.



SISTEMA VENOSO DE EXTREMIDADES INFERIORES.



SISTEMA VENOSO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES.

III. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TROMBOSIS VENOSA

Estudios prospectivos describen que en enfermos de edad avanzada se produce trombosis entre el 25 al 30% y se desarrolla durante las primeras horas del posoperatorio en 50% de ellas. La mayoría de las anormalidades del rastreo de miembros inferiores (89%) se limitan a la región de las pantorrillas y además no se asocian a ningún signo clínico de trombosis. Sólo en el 10% de los casos se pueden detectar clínicamente. Los factores que incrementan la incidencia son: obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, malignidad, tipo de cirugía efectuada, tipo de antitrombótico profiláctico utilizado, insuficiencia cardíaca congestiva venosa, reposo en cama, fracturas, embarazo, arterioesclerosis de arterias ilíacas, poplíteas y femorales y el estado de shock (cuadro I).

En enfermos parapléjicos la incidencia de accidentes tromboembólicos pulmonares se ha encontrado tan alto como 60% de los casos (15).

Asbjorn y col. realizó un estudio en 876 enfermos para investigar si la edad y sexo juega un papel importante en la aparición de trombosis venosa profunda y concluyó que los signos y síntomas de trombosis son menos seguros en mujeres y jóvenes que en hombres y ancianos cuando la trombosis venosa profunda se sospecha clínicamente en pacientes operados (16).

Se ha observado que en enfermos mayores de 40 años la incidencia posoperatoria de trombosis venosa es del 30% y en mayores de 60 se eleva hasta 45%. Sin embargo, otros autores han reportado que enfermos quirúrgicos mayores de 40 años la incidencia es del 80%. El cáncer aumenta el riesgo de trombosis sobre todo cuando se realiza cirugía puesto que alcanza hasta el 40% (17) (cuadro II.)

CUADRO I

FACTORES QUE FACILITAN EL DESARROLLO DE
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

FACTORES

CAUSAS

1. Estasis Venosa

- a. Estancia prolongada en cama
- b. Insuficiencia venosa de miembros inferiores
- c. Edad avanzada
- d. Traumatismos asociados a fracturas
- e. Insuficiencia Cardíaca
- f. Embarazo
- g. Obesidad
- h. Shock
- i. Arterioesclerosis
- j. Infarto Agudo de Miocardio

2. Lesión Endotelial

- a. Trauma
- b. Tromboflebitis
- c. Diabetes Mellitus
- d. Arterioesclerosis

3. Hipercoagulabilidad

- a. Cirugía
- b. Terapia con estrógenos
- c. Procesos Malignos
- d. Tabaquismo

CUADRO II**NEOPLASIAS ASOCIADAS CON TROMBOSIS****VENOSA PROFUNDA**

1. Ca de Próstata
2. Ca de Pancreas
3. Ca de Pulmón
4. Ca Gástrico
5. Ca de Colon

IV. DESARROLLO DE TROMBOSIS VENOSA

La incidencia de trombosis venosa profunda de miembros inferiores está íntimamente relacionada a los factores en la tríada de Virchow: A) estasis venosa, B) lesión endotelial y C) aumento de la coagulabilidad sanguínea (1).

A) ESTASIS VENOSA:

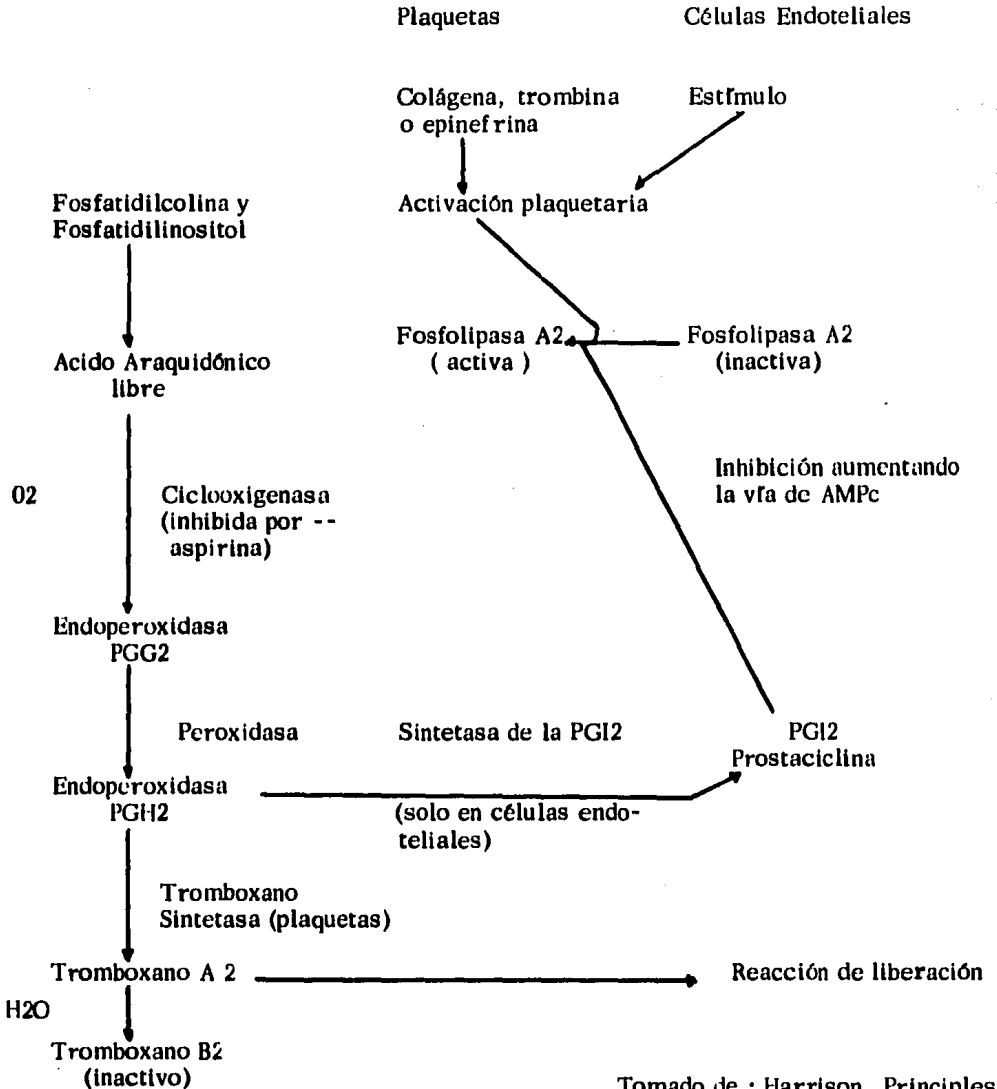
La sangre se mantiene en estado fluido merced a una serie de mecanismos. El endotelio intacto no es trombogénico y genera dos sustancias: la prostaciclina o prostaglandina I₂ y el tromboxano A₂. La primera es vasodilatadora y bloquea la unión del factor de Von Willebrand a las plaquetas. La segunda constituye un sistema antagónico que favorece la agregación plaquetaria y ambos sistemas contribuyen a mantener la homeostasis de la coagulabilidad sanguínea (18,19) (Figura 5).

La sangre contiene inhibidores plasmáticos que pueden neutralizar la activación de los factores de la coagulación a cualquier nivel donde se activen (20). De los seis inhibidores conocidos, la antitrombina III es la más estudiada. Nilsen y col. describieron un nuevo índice, el cociente fibrinógeno/antitrombina III, como indicador del inicio de trombosis, sea en el pre, trans o posoperatorio de enfermos con cirugía de cadera. Así, los niveles de fibrinógeno significativamente más altos comparados con los niveles bajos de antitrombina III, se asoció al 60% de incidencia de trombosis venosa profunda. Se concluyó que este cociente puede servir como un parámetro adicional en la predicción de trombosis venosa durante el posoperatorio inmediato (21).

El vaciamiento normal del sistema venoso profundo de un individuo se realiza de 5 a 30 segundos dependiendo de la actividad, mientras que el reposo en cama lo retarda de 1 a 2 minutos y, después de cirugía puede requerir hasta 25 minutos (22).

La disminución de la velocidad de la circulación sanguínea

GENERACION DE TROMBOXANO A₂-2 EN PLAQUETAS Y PROSTACICLINA PG_{I2} EN CELULAS ENDOTELIALES Y EFECTO SOBRE LA ACTIVACION Y LIBERACION DE LAS PLAQUETAS.



Tomado de : Harrison, Principles of Internal Med. 9a. Ed. 1980.

facilita la trombosis. La trombosis que aparece en estas condiciones se denomina flebotrombosis y significa que no hay lesión inflamatoria de la pared vascular y ocurre secundariamente a alteraciones en el flujo. La tromboflebitis consiste en la formación de trombos venosos sobre un terreno previamente inflamado - (23).

Parece que existe mayor riesgo de embolia a partir de flebotrombosis ya que la unión del trombo a la pared del vaso como en la flebotrombosis, es más lenta y puede desprenderse con más facilidad. Sin embargo, los trombos provocan reacción inflamatoria en la pared de los vasos en pocas horas, de manera que la flebotrombosis blanda se convierte en tromboflebitis (24). Según Byrne ambas enfermedades son variantes del mismo tema (23).

B) LESION ENDOTELIAL:

En el desarrollo de la trombosis venosa profunda, la lesión endotelial es uno de los factores importantes (20). El depósito de fibrina inducido por las lesiones vasculares locales, es inhibido por los mecanismos compensatorios de la fibrinólisis. Los cambios endoteliales no sólo se confinan a las venas locales. Existen indicios de que el trauma produce incremento sistémico de la permeabilidad vascular, permitiendo la migración leucocitaria a través de las capas endoteliales y la membrana basal. Después continúa la separación endotelial y la descamación, que contribuyen a la formación de los trombos, particularmente en situaciones de estasis y en presencia de hipercoagulabilidad. Esto último puede explicarse como una causa primaria que promueve trombosis en la extremidad contralateral (20).

C) HIPERCOAGULABILIDAD

El trauma o la cirugía producen alteración de la coagulación en los primeros 6 a 10 días con incremento en los niveles de fibrinógeno y factor VIII así como disminución en los niveles de -

antitrombina III (18). Inmediatamente después se activa el factor X por la liberación de tromboplastina de los músculos dañados y otros tejidos que produce hipercoagulabilidad. El factor X o de Stuart-Prower es donde coinciden las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación que en presencia de la forma activa y con calcio, la protrombina se convierte en trombina, que reacciona a su vez con el fibrinógeno para formar fibrina (14, 24).

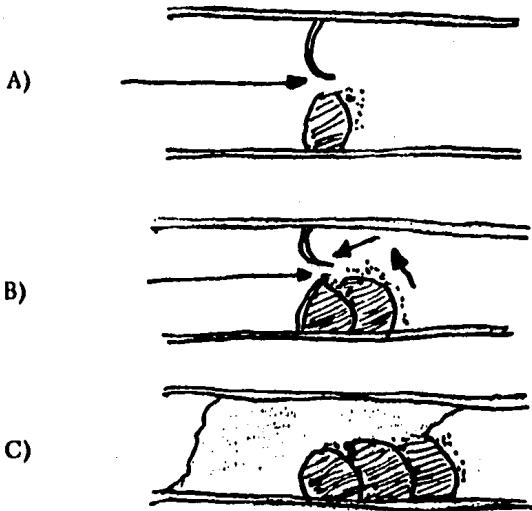
La antitrombina III es uno de los inhibidores naturales del factor X activado y tiene importancia porque: 1) se consume lentamente después de cirugía 2) disminuye su concentración plasmática con la administración de anticonceptivos orales y, 3) el efecto se potencializa con dosis pequeñas de heparina (25).

El papel de los estrógenos en la génesis de trombosis venosa profunda de miembros inferiores ha sido demostrada por Bernstein y col. quienes observaron que la prescripción de los estrógenos antes de cirugía producen trombosis posoperatorias en 39% de los casos. Concluyeron que cualquier terapia con estrógenos debe ser completada antes de realizar cirugía ginecológica programada (11).

Está bien establecida la diferencia entre la trombosis venosa y la arterial. En la lesión arterial el daño endotelial de la pared expone la colágena de la subíntima, lo cual disminuye la velocidad del flujo de la sangre en el sitio afectado. Además, modifica las constantes reológicas y altera el equilibrio eléctrico, lo que favorece la adhesión y agregación plaquetaria en el área (21,26). Esta es la base de la formación del "trombo blanco". Hileras de fibrina con eritrocitos y leucocitos se aglutinan y el coágulo prolifera en dirección del flujo sanguíneo. En la trombosis arterial destaca la lesión vascular y la agregación plaquetaria, mientras que el proceso de coagulación productor de fibrina juega un papel secundario (20).

En la trombosis venosa, los eritrocitos, plaquetas y leucocitos se aglutinan sobre el fondo del saco de una válvula (Ver figura 6), que favorecido por la estasis sanguínea se fijan con fi

PROPAGACION DE UN TROMBO ORIGIN
 NADO EN UN SACO VALVULAR.
 (TOMADO DE SABINSTON: TRATADO-
 DE PATOLOGIA QUIRURGICA).



- A), B). PROPAGACION DE UN TROMBO PROFUNDO CON PRECIPITACION DE CAPAS SUCESIVAS.
- C). EXTENSION RETROGRADA DESPUES DE BLOQUEO VENOSO POR PROPAGACION.

brina para formar un "nido". Cuando la agregación de más células y fibrina, se hace en dirección al flujo sanguíneo produce el "trombo rojo". Cuando la propagación se hace en sentido opuesto obstruye el flujo venoso y ocurre la trombosis retrógrada (Figura 7). En este caso la activación del sistema de la coagulación se considera como el factor primario responsable de la formación del coágulo venoso, mientras que el endotelio juega un papel secundario (2,5).

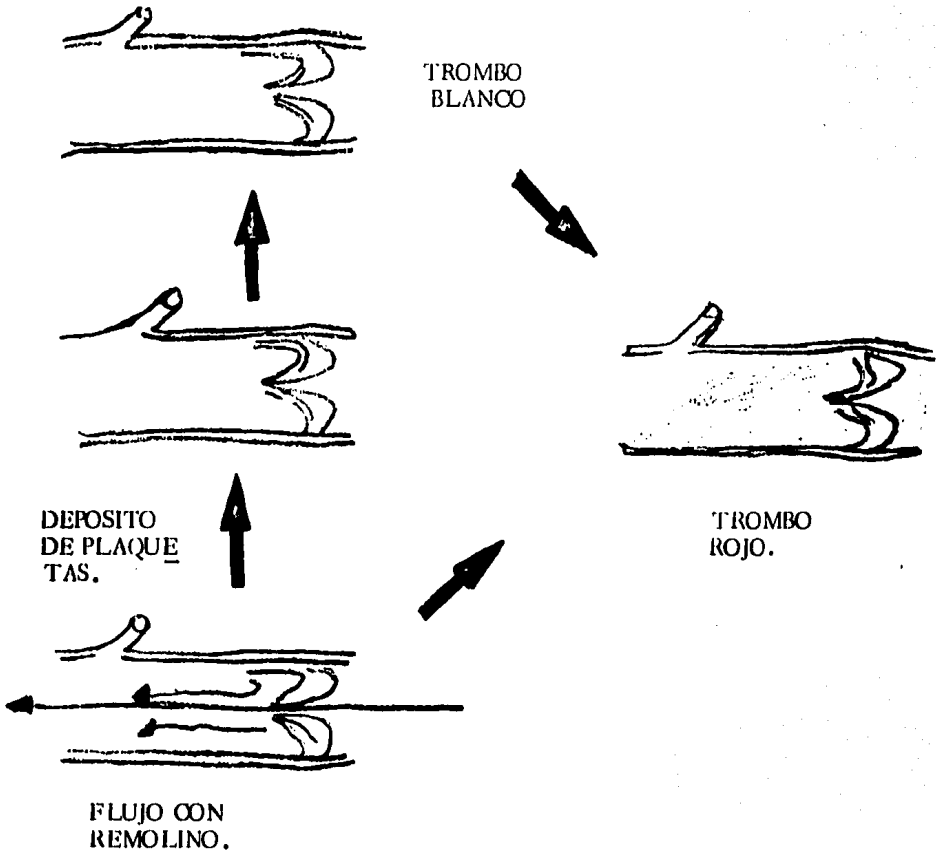
FIBRINOLISIS:

La fibrinólisis forma parte de los mecanismos que mantienen la sangre en estado líquido. La actividad fibrinolítica depende de la capacidad del organismo para movilizar los agentes fibrinolíticos endógenos de la pared de los vasos (10).

Se ha postulado que después del trauma y en particular después de la cirugía de cadera, existe una intensa actividad inicial seguida por una depresión prolongada de la fibrinólisis. Esta disminución de la capacidad fibrinolítica que ocurre durante el período posoperatorio se le conoce como paro fibrinolítico (10).

Los activadores del plasminógeno del endotelio vascular se liberan en respuesta a oclusión venosa, ejercicio extenuante y el efecto de drogas vasoactivas. Price y col. observaron que la liberación de un torniquete después de 90 minutos, produce aumento de la actividad fibrinolítica que dura hasta 48 horas (27). Holford y col. demostraron disminución de la fibrinólisis en enfermas obesas, quienes desarrollaron trombosis venosa profunda en el 50% de los casos estudiados (28).

El sistema fibrinolítico es muy semejante al de la coagulación. La función lítica corresponde a una enzima proteolítica del tipo de las proteasas, llamada plasmina que proviene de un precursor inactivo o plasminógeno, producido en el hígado y cuyo activador se localiza en el endotelio vascular (29) (Figura 8).



TIPOS DE EVOLUCION Y RESOLUCION DE UN TROMBO VENOSO (TOMADO DE SABINSTON: TRATADO DE PATOLOGIA QUIRURGICA).

SISTEMA FIBRINOLITICO

Activadores
Intrínsecos

Plasminógeno

Activadores
Extrínsecos

XII Dependientes
Proactivador 1
Proactivador 2

Hísticos
SK
UK

Antiactivador
Hísticos
Plasmático

Proactivador
Independiente
de XII

Activador Vascular
Plasmático

Plasmina

Antiplasminas
Antiplasmina Rápida
2 Macroglobulina

Fibrinógeno

Fibrina



Productos de Degradación

Escriba PA, Fisiología de la Hemostasia. Tratado de Medicina Práctica Medicine: la Serie No. 7. 1982.

El sistema es bloqueado por las antiplasminas o por algunos medicamentos como el ácido épsilon aminocaproico (anti-activador) o por inhibidores antiproteolíticos como el trasylol. La fibrinolisis es entonces un fenómeno poscoagulación que se define como la disolución enzimática de la fibrina y que en condiciones normales se mantiene en equilibrio con los inhibidores.

V. DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

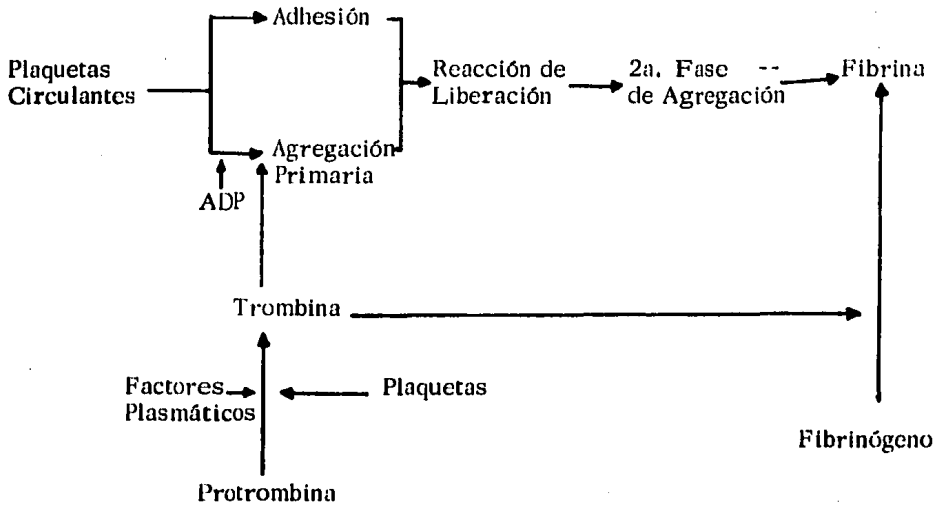
El clínico debe estar capacitado para diagnosticar y tratar los siguientes trastornos venosos: trombosis venosa profunda aguda, trombosis venosa profunda recurrente, síndrome de estasis posttrombosis, tromboflebitis superficial, venas varicosas y embolia pulmonar. Sin técnicas adecuadas son de difícil diagnóstico y algunos con frecuencia pasan desapercibidos. Aunque la arteriografía pulmonar y la venografía siguen siendo la base del diagnóstico de certeza en la enfermedad tromboembólica. Estas técnicas son de costo elevado, de cierto riesgo y de algunas molestias para el enfermo. Las técnicas no invasivas se están empleando cada vez más en el diagnóstico de la enfermedad venosa y son menos costosas (30).

El valor de los signos clínicos en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda se ha discutido desde hace mucho tiempo. McLaclín y col. en 1962 refirió que estos pueden ser de utilidad en el diagnóstico de trombosis venosa profunda (32). El diagnóstico de la embolia pulmonar se fundamenta sobre la base de antecedentes de insuficiencia cardiorespiratoria acompañada de anormalidades en la perfusión pulmonar. Sin embargo, muchos enfermos de edad avanzada tienen estos datos y el diagnóstico no puede realizarse con una sola prueba como el gammagrama pulmonar perfusorio. Por otra parte, el diagnóstico de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores es

menos satisfactorio según Crawford (32). Los criterios clínicos de inflamación por abajo de la rodilla, Homans positivo, fiebre, taquicardia, coloración azulosa de la piel y espasmo arterial se encuentran sólo en el 10% de los enfermos con cirugía de cadera. Desafortunadamente el diagnóstico puede ser incorrecto en el 50% de los casos y los signos clínicos pueden fallar en la detección en el 50 a 90% de los casos (33).

Se han desarrollado nuevas técnicas de investigación para lograr un diagnóstico temprano y correcto de la trombosis venosa de miembros inferiores, con el fin de identificarlos y de iniciar tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes para evitar sus consecuencias (34,35). Se ha descrito recientemente un método para detectar la trombosis venosa, que consiste en la medición de beta-tromboglobulina plasmática y urinaria en enfermos con alto riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda de miembros inferiores (36). Los resultados han mostrado elevación significativa de los niveles de beta-tromboglobulina plasmática y urinaria en pacientes neuroquirúrgicos durante el transoperatorio comparados con los valores control en el preoperatorio. Hasta ahora los estudios han tenido una especificidad del 80 al 100% y por otra parte, se confirma que la activación plaquetaria ocurre en la trombosis venosa, pero su valor es limitado ya que únicamente se detectan altos niveles en la fase inicial del desarrollo del trombo (Figura 9).

Owen y col. investigaron si en el desarrollo de trombosis venosa había un patrón característico en los niveles plasmáticos de fibrinopéptidos y gránulos protéticos de plaquetas alfa. Estos ensayos incluyeron el fibrinopéptido A (FPA) que refleja la formación de fibrina I por proteólisis de trombina o de fibrinógeno, el fibrinopéptido B-beta I-42 (Fibrinopéptido B) que refleja la formación de fragmentos X por proteólisis de plasmina, de fibrina I o fibrinógeno, y de beta-tromboglobulina y, el factor 4 plaquetario que refleja la liberación de gránulos plaquetarios (37).



Representación Esquemática de el papel de las Plaquetas en la -- Hemostasia.

La relación FPA/FPB es un índice de acción relativa de la trombina o la plasmina sobre el fibrinógeno. Este índice refleja una alteración sostenida en el balance de proteólisis de trombina y plasmina sobre el fibrinógeno en asociación con el desarrollo de trombosis venosa. El valor normal de esta relación es menor de 0.5 (37).

Los procedimientos diagnósticos disponibles en la actualidad determinan si existen alteraciones en el flujo o en la coagulación (1) (Cuadro III). Los métodos diagnósticos se dividen en dos grupos: a) aquellos que evalúan las alteraciones en el flujo y, b) aquellos que evalúan los trastornos de coagulación. Los métodos diagnósticos del primer grupo obtienen parámetros de flujo circulatorio y la sensibilidad se relaciona directamente al grado existente de anormalidades en el flujo. En los del segundo grupo se obtienen datos cuantitativos de localización anormal de coagulación y la sensibilidad es directamente proporcional a la tasa de depósito de fibrinógeno.

Dentro del primer grupo de métodos que correlacionan los signos clínicos, destaca la venografía. Singer en 1980 demostró una buena correlación, cuando los trombos se encuentran en las grandes venas proximales (38).

La venografía con radioisótopos que utiliza albúmina marcada con Tc99, parecía la vía diagnóstica más completa. Sin embargo, ofrece algunas desventajas como la inadecuada evaluación en cirugía ortopédica cuando existe hematoma ya que distorciona la imagen y hace difícil su interpretación. Por otra parte, en el 40% de los casos no muestra la vena femoral, las tributarias ni las venas de las pantorrillas (39). Se ha mencionado que tiene el riesgo de producir trombosis hasta en el 15%, promover su extensión cuando se encuentra formado, y puede retardar la eliminación del medio de contraste. Además no es un exámen repetible y tiene poca confiabilidad como método de demostración.

Otro método diagnóstico es el ultrasonido de flujo, que tiene mayor utilidad para las venas ilíacas y femorales. Sin embargo,

CUADRO III

CLASIFICACION DE LAS TECNICAS DIAGNOSTICAS
PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEM --
BROS INFERIORES.

Alteración Principal

Método

1. Flujo

- a. Venografía con material de --
contraste.
- b. Venografía con radioisótopos.
- c. Ultrasonido con Doppler.
- d. Pletismografía.
- e. Termografía.

2. Coagulación

- a. Captación del Fibrinógeno marcado
con Iodo 125.
- b. Centellografía con Fibrinógeno --
marcado con Iodo 125.
- c. Detección de Plaquetas marcadas -
con radioisótopos.
- d. Detección de productos específicos
de la coagulación.

el tiempo empleado y el índice de error observado es alto (40).

La pletismografía registra los cambios en el volumen de los miembros, asociado con el latido cardíaco o en respuesta a oclusión temporal del retorno venoso.

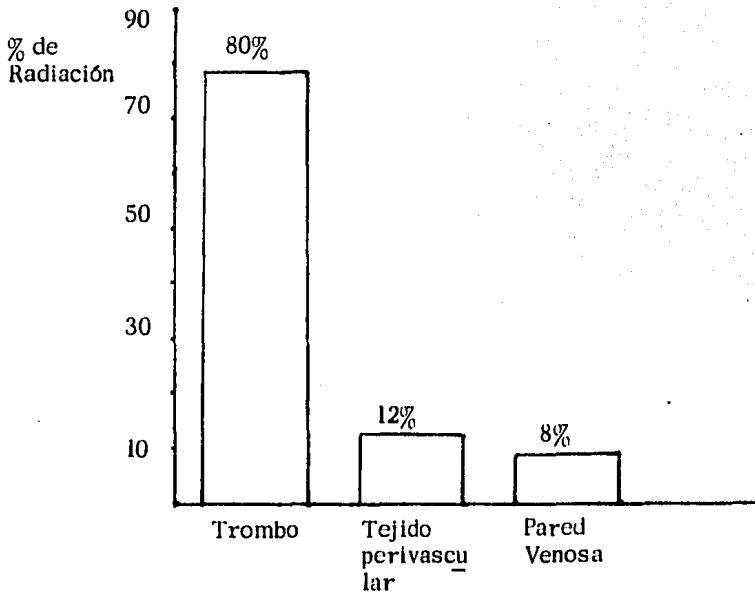
Existen tres técnicas para evaluar la enfermedad venosa: 1) pletismografía de flujo de salida venoso, 2) pletismografía de volumen venoso y 3) pletismografía de reflujo venoso (30).

Con el deseo de encontrar un método más eficaz y menos invasivo se desarrolló otro procedimiento para la detección de trombosis venosa profunda. Esto fue posible gracias al empleo de radioisótopos que se extendió y estudió ampliamente (41,42). En 1956 McFarlane demostró que las proteínas iodadas se degradan a la misma velocidad que las proteínas no marcadas. Se consideró que el fibrinógeno marcado con iodo radioactivo, se comportaba de la misma manera que el fibrinógeno endógeno con actividad normal de la fibrina por acción de la trombina (43). Ambrus y col. produjeron trombos radioactivos en animales de experimentación con fibrinógeno marcado con iodo 131 en vasos ocluidos artificialmente (44).

Atkins y Hawkins en 1965, introdujeron el fibrinógeno marcado con Iodo 125 como alternativa del fibrinógeno 131, pues ofrecía varias ventajas. El I-125 emite radiación gama suave, tiene mayor vida media (60 días), define mejor entre el trombo y el tejido periférico (Figura 10) ya que el catabolismo del fibrinógeno no se afecta por el isótopo usado. Además, la radiación corporal total es menor que con el Iodo 131 y aunque la glándula tiroidea recibe una cantidad discretamente más alta se hace a una tasa más baja (45).

Flanc y Negus en 1968, establecieron el valor de la detección de trombos por el método de fibrinógeno marcado con I-125, en enfermos posoperados y compararon los resultados con venografía de contraste (46,47). En esta etapa el método fue complicado, el equipo muy pesado y costoso. Este método fue simplificado por Kakkar quien realizó numerosos estudios a la cabecera del enfer-

FIGURA 10



PORCENTAJE DE RADIACION DE FIBRINOGENO MARCADO CON I-125 CAPTADO EN 3 DIFERENTES SITIOS ANATOMICOS.

mo (48,49).

La técnica de fibrinógeno marcado con I-125 es relativamente simple, depurado y útil para la detección de trombosis venosa - profunda y ha provocado mayor interés por conocer su incidencia, patogénesis, prevención y tratamiento. Su valor en cirugía general, ortopédica y gineco-obstétrica esta fuera de toda duda, toda vez que su eficiencia se ha demostrado en reportes anteriores (50,51).

El entendimiento de la fisiopatología de la trombosis venosa es limitada y no ha sido posible obtener pruebas útiles para -- predecir, diagnosticar y monitorizar la trombosis. Mejorando - el entendimiento de la bioquímica de la hemostasia y el desarrollo de pruebas que reflejan reacciones bioquímicas específicas, permitirán un análisis más detallado de la fisiopatología de la proteólisis del fibrinógeno y la acción plaquetaria en pacientes con trombosis (37).

VI. DOSIFICACION DEL RADIOISOTOPO.

La técnica modificada de captación de fibrinógeno marcado - con I-125 propuesta por Karl Olsson en 1979, propone administrar dos días antes del estudio una dosis total de 100 mg de - yoduro de potasio, con el fin de inactivar la glándula tiroides y evitar el acúmulo de fibrinógeno marcado con I-125 en la glán - dula (52). Se puede emplear también para este fin 100 mg de iodo - duro de sodio por vía intravenosa (37). Después, se administrarán 100 microcuries de fibrinógeno marcado con I-125, con lo - cual se alcanza aproximadamente 200 microrems en el plasma (6), 20 microrems en los tejidos y 5 en los riñones (53). Esta concentración menor de 500 microrems por año es recomendada por el Consejo Británico de Protección contra la Radiación (54).

VII. MEDICION DE LA RADIOACTIVIDAD

Cuando el fibrinógeno marcado ha alcanzado homogeneidad en el organismo, el 30% está confinado al espacio extravascular y 70% al espacio intravascular (56). En condiciones normales, la tasa catabólica de fibrinógeno en 24 horas es de 15 a 20% en el espacio extravascular y de 25 al 30% para el espacio intravascular - (56).

La actividad causada por la superficie del trombo depende: - del tamaño del trombo, la localización y grado de actividad (15). La medición de la radioactividad se realiza a las dos horas de - administrado el fármaco, previo bloqueo de la glándula tiroides (37).

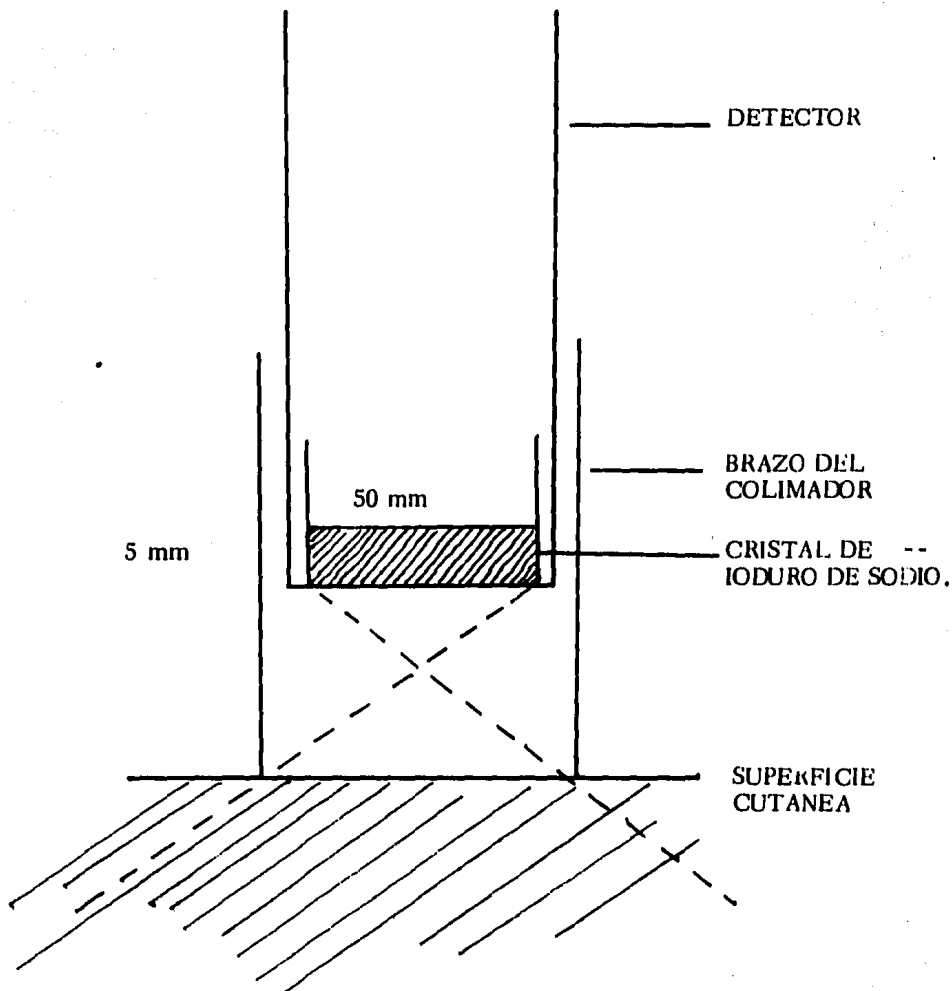
VIII. INSTRUMENTACION UTILIZADA

El equipo utilizado para la medición de la radioactividad con siste de un monitor localizador de isótopos modelo 235 marca Pitman (57). El aparato tiene un sistema detector y un procesador con unidad de mando. El detector está compuesto por un cristal de ioduro de sodio activado por talio (52) (Figura 11). Optica-- mente se encuentra acoplado a un fotomultiplicador. Para la medición de la radioactividad se utiliza una escala o tasa de medi-- ción. La ventaja de utilizar un instrumento con escala, es que la medición puede determinar un número de conteos por una medi-- ción predeterminada del índice de error.

IX. TECNICA PARA EL EMPLEO DEL ANALIZADOR.

La fuente de radiación del fibrinógeno marcado con I-125 se -

DEMOSTRACION ESQUEMATICA DE LAS CARACTERISTICAS DEL LENTE DETECTOR.



cuantifica en una escala, que es esencial en las variaciones diarias de la máquina. Para limitar la radiación de los puntos vecinos, la longitud del colimador de 180 mm, se mantiene a una - distancia de 50 mm sobre la piel.

La medición se inicia en el área precordial. Se coloca el detector sobre el borde esternal izquierdo, 6 cm por arriba de la unión esterno-xifoidea. Se determina el tiempo en décimas de segundo para 10,000 conteos cardiacos. El control del porcentaje se ajusta para que la lectura sea exactamente de 100%.

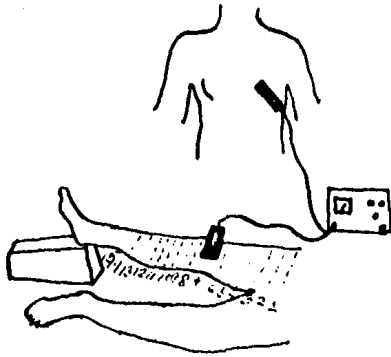
Cuando la máquina graba la radioactividad cardiaca como 100%, el colimador se traslada hacia las piernas. Las mediciones se - realizan cada 5 cm a partir de la articulación de la rodilla por su cara posterior, 25 cm hacia arriba y 25 cm hacia abajo (58). Algunos autores sugieren realizarla en "zig-zag" para evitar - errores sistemáticos en el diagnóstico temprano, por lo menos - 800 conteos en cada medición (Figura 12) (37).

En cada medición de 5 cm, el colimador se debe colocar de nuevo sobre el área precordial para comprobar la calibración a 100% con respecto al corazón. Se recomienda la elevación de las piernas en 15° ó 20° para minimizar la estasis venosa de las pantorrillas. Las mediciones se realizan diariamente durante 7 días tomando en cuenta que el tiempo máximo de eliminación es de 8 días (59).

X. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE TROMBOSIS VENOSA CON FIBRINOGENO MARCADO CON I-125.

El propósito primario consiste en determinar si existe un incremento en la radioactividad de la considerada como normal en - las extremidades inferiores. De Nardo observó como datos positivos: 1) diferencia del 20% entre los mismos sitios de ambas ex--

FIGURA 12



METODO DE DETERMINACION DE TROMBOSIS
VENOSA PROFUNDA CON UN DETECTOR POR-
TATIL DE ISOTOPOS.

tremidades inferiores, 2) diferencia del 20% entre sitios adyacentes de la extremidad, 3) incremento sostenido de mayor captación del 15% en cualquier sitio, cuando se compara con el mismo sitio de una observación previa (Figura 13). Todas estas mediciones se realizan en relación con el área precordial que se toma como 100% y tienen que persistir por 24 horas (1,60). La elevación del 40% o más se considera como definitiva e infalible.

Debido a que la sensibilidad del método se limita a las extremidades inferiores, los estudios positivos dependen del significado clínico de los trombos desarrollados en estas áreas. Aunque estudios patológicos han demostrado que la mayoría de los émbolos provienen de la pelvis y muslos, existen estudios que sugieren que incluso pequeños trombos formados en el tercio inferior del muslo y la pantorrilla se pueden propagar con cierta frecuencia y causar enfermedad central extensa. De acuerdo con Kakkar, 20% de los trombos de las pantorrillas se extienden al muslo, al mismo tiempo que aumenta el riesgo de tromboembolia pulmonar (55).

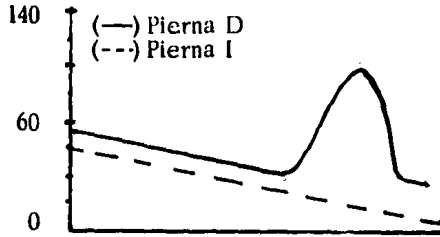
Por otra parte, Fossard y col. concluyen que más del 90% de los trombos formados en la pantorrilla se propagan proximalmente (61).

La detección temprana de pequeños trombos en los dos tercios inferiores de las piernas es significativa y el tratamiento de enfermos con estudios positivos disminuye la incidencia de embolia pulmonar fatal (62).

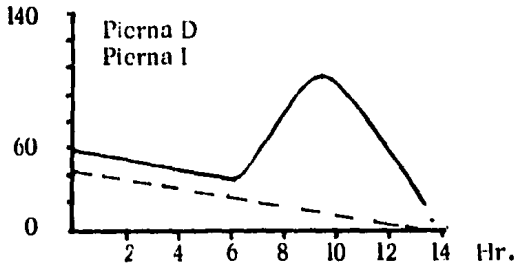
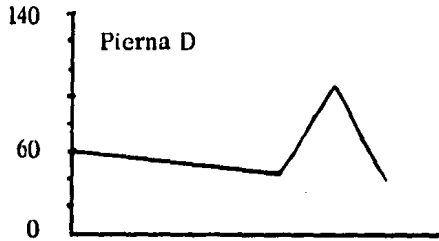
XI. FUENTE DE ERROR DEL METODO

Debe realizarse más de una medición precordial durante cada registro. Para evitar errores de posición debe señalarse el área precordial. Las lecturas se realizan tanto preoperatorias

CRITERIOS PARA EL EXAMEN
DE CAPTACION DE FIBRINOGE
NO MARCADO CON IODO 125.



% DE CONTEO
CARDIACO Y -
CAPTACION DE
MIEMBROS IN--
FERIORES.



(—) Pierna Derecha
4 Hr.
(---) Pierna Izquierda
48 Hr.

LOCALIZACION

como posoperatorias en enfermos quirúrgicos para evitar las falsas positivas (63).

XII. EFICACIA DEL METODO

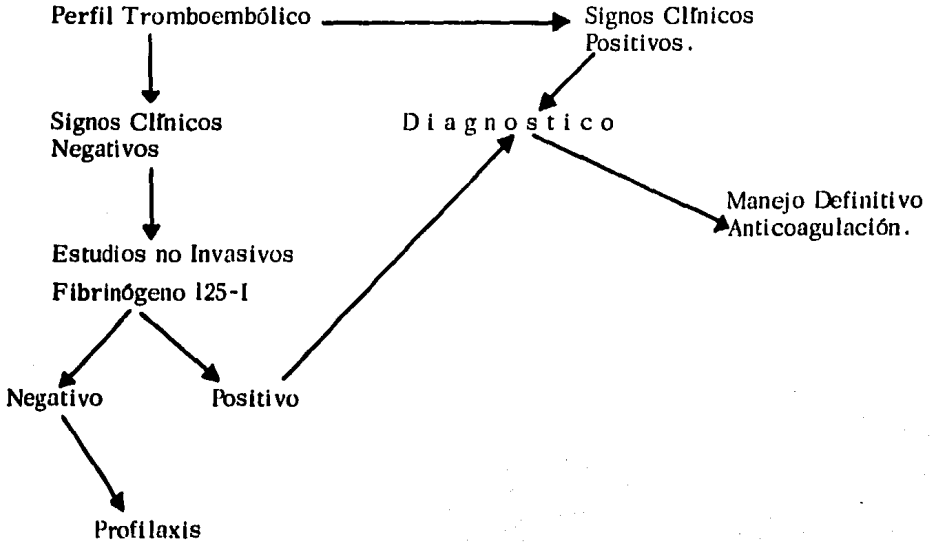
Morris y col. estudiaron 31 enfermos con rastreo de fibrinógeno no marcado con I-125 (64). Los resultados positivos tuvieron correlación estadística con los hallazgos de autopsia. Otros reportes han observado una correlación entre la venografía y el rastreo de miembros inferiores de 80 a 90%, que infiere utilidad clínica y pronóstica en relación a la producción de trombolia pulmonar (65). Sin embargo, otros estudios no han sido tan concluyentes y recomiendan otros métodos no invasivos (66,67,68,69).

Russel y col. realizaron en 270 enfermos con sospecha clínica de trombosis venosa profunda y se les realizó rastreo de miembros inferiores con fibrinógeno marcado con I-125, pletismografía por impedancia y venografía por contraste. Concluyen que el empleo de pruebas no invasivas con venografía es de alto costo - efectividad ya que en 181 enfermos (67%) de los 270 no necesitaron de cuidados en el hospital ni del empleo de anticoagulantes a largo plazo (70).

XIII. APLICACIONES CLINICAS

Se propone un diagrama de flujo para la toma de decisiones en la ruta diagnóstica de trombosis venosa profunda de miembros inferiores que a su vez tiene implicaciones terapéuticas (Figura - 14).

DIAGRAMA DE FLUJO PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.



El enfermo con perfil tromboembólico puede considerarse con datos positivos o negativos de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Cuando los datos clínicos sean negativos se realiza rastreo de miembros inferiores con fibrinógeno marcado con I-125 cuyo resultado podrá ratificar si existe o no trombosis. Si el resultado es positivo, se iniciará terapia anticoagulante.

Pero si el estudio no confirma la obstrucción, se iniciará tratamiento profiláctico.

Cuando los datos clínicos son evidentes de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, se dará manejo definitivo con anticoagulantes.

XIV. PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La tríada de Virchow descrita en 1858, ha sido usada durante más de un siglo como modelo para explicar los mecanismos involucrados en el proceso trombótico pero la interacción de estos tres factores nunca ha sido confirmada. La profilaxis de la trombosis puede realizarse de varias maneras. Algunos métodos profilácticos afectan dos o tres de los factores mencionados por Virchow (Cuadro IV), (71).

Las diferentes técnicas profilácticas pueden ser categorizadas en mecánicas o químicas (Cuadro V), (72). La ligadura de la vena cava no previene la trombosis venosa profunda pero ha sido usada en enfermos con alto riesgo para prevenir la tromboembolia pulmonar (72).

La técnica profiláctica ideal debe ser de bajo costo, efectiva y con mínimos efectos colaterales. El agente profiláctico

CUADRO IV

LA ACCION DE DIFERENTES METODOS TROMBOPROFI--
LACTICOS EN RELACION A LA TRIADA DE VIRCHOW

CAMBIOS EN LA PA-- RED DE LOS VASOS	CAMBIO EN LA COAGULACION SANGUINEA	CAMBIOS EN EL FLU-- JO SANGUINEO
Heparina	Anticoagulantes orales	Dextran
Dextran	Heparina Heparinoides Dextran	Dehidroergotamina Sistemas que promue-- van el flujo (medias -- elásticas, compresión - neumática externa)
	Inhibidores (plaqueta rios (aspirina, dipi-- ridanol)	
	Agentes Desfibrini-- zantes (Ancrod)	
	Dehidroergotamina	

Tomado de: Ljungstrom Kg: Profilaxis of postoperative thromboembolism with dextran 70. Acta Chir Scand: Supplement - 514. 1983.

CUADRO V

TECNICAS PROFILACTICAS

MECANICAS

Deambulaci3n temprana.
Elevaci3n de las piernas.
Medias El3sticas.
Ejercicio de piernas.
Estimulaci3n en pantorrillas.
Compresi3n Neum3tica externa.
Interrupci3n de la vena cava.

QUIMICAS

Warfarina
Heparina
Medicamentos Antiplaquetarios
Dextran (40 y 70)
Acido Acetil Salicilico.
Dipiridanol
Hidroxicloroquina.
Sulfipirazona y Oxifenbutazona.
Fibrinoliticos Orales:
Stanozolol
Clorhidrato de Fenformin
Dehidroergotamina

Tomado de: Russell JC. Surg Gynecol -
and Obst., 1983; 157.

ideal químico o mecánico no ha sido identificado (72,73).

Las medidas profilácticas mecánicas se asocian con malestar - del enfermo y pobre tolerancia. La enfermedad vascular periférica severa y las úlceras en piel contraindican el uso de profilaxis mecánica. Las técnicas químicas están asociadas principalmente con sangrado. En años recientes se han intentado varias - combinaciones de técnicas sin resultados definitivos (72).

Le Quesne y col. concluyen que la reducción de la trombosis - venosa de miembros inferiores detectadas por rastreo con fibrinógeno marcado con I-125, disminuye la frecuencia de tromboembolia pulmonar y recomienda los regimenes antitrombóticos como el uso de dipiridamol y la aspirina que afectan la agregación plaquetaria (74,75). La administración conjunta de ambos medicamentos - tiene efecto sinérgico mayor que el de cada uno por separado - (71, 72).

El empleo de anticoagulantes para trombos silenciosos son de utilidad para disminuir la tromboembolia pulmonar (76). Kakkar ha usado heparina profiláctica en enfermos de alto riesgo y reportó una frecuencia del 5% de trombosis venosa en los enfermos tratados así desde el preoperatorio (72,77,78).

El mecanismo de acción de la aspirina es el más conocido y - actúa inhibiendo la ciclooxigenasa plaquetaria y no interfiere - con la adhesión plaquetaria a la colágena (72,75). También inhibe la ciclooxigenación endotelial y dosis de 300 mg o menos disminuye el tromboxano plaquetario. A dosis más elevadas también disminuye los efectos de la prostaciclina. Este efecto dual de la aspirina se refleja sobre el tiempo de sangrado. En dosis bajas duplican el tiempo de sangrado pero en dosis mayores de 3.5 gr producen acortamiento del mismo.

El acortamiento paradójico del tiempo de sangrado, sugiere -- disminución de los niveles basales de prostaciclina.

El papel del dipiridamol como agente antiplaquetario permanece aún controversial. Se le conocen al menos dos propiedades. -

En las plaquetas inhibe la captación de adenin-nucleótido y la fosfodiesterasa, lo que hace aumentar el AMPc intracelular en presencia de algunas prostaglandinas (79). Secundariamente a la elevación del AMPc inhibe la agregación plaquetaria. Una hipótesis postula que el principal modo de acción del dipiridamol puede ser la potencialización de la prostaciclina. Por otra parte, cuando el dipiridamol se agrega al plasma rico en plaquetas, se incrementan los efectos inhibitorios de la prostaciclina (18).

En circunstancias normales, las plaquetas se producen y circulan por diez días, donde el mecanismo de la respuesta plaquetaria consiste en: 1) adherencias de plaquetas a la pared de los vasos, 2) reacción liberada por las plaquetas (mecanismo secretor) y 3) agregación plaquetaria inducida por ADP.

El control de la trombogénesis se basa en el balance de la concentración de la agregación plaquetaria, el tromboxano A-2 y un inhibidor plaquetario (18).

Las premisas del uso de los agentes antiagregantes plaquetarios son atractivas, pero su eficacia en clínica no ha sido plenamente demostrada.

Existen aún muchas dudas por resolver, y una de ellas es si los agentes plaquetarios son útiles después de la lesión aterosclerosa. Siempre existe la posibilidad de que aunque no actúen directamente sobre el trombo establecido, sí contribuyen a impedir la extensión de la enfermedad.

Harán falta estudios posoperatorios que definan el papel profiláctico de los agentes antiagregantes plaquetarios en la clínica, y en general en los enfermos de terapia intensiva y determinar su papel en la disminución de la incidencia de tromboembolia pulmonar.

R E S U M E N

Los conceptos de la trombosis intravascular se conocen desde 1858 cuando Virchow describió los factores clásicos responsables de esta condición: estasis venosa, lesión endotelial e incremento de la coagulabilidad de la sangre.

Los síntomas inespecíficos de la trombosis no han permitido conocer su frecuencia, existen reportes recientes con elevada incidencia.

En E.U.A. existe un promedio de 150,000 muertes por año debidas a tromboembolia pulmonar. Se ha demostrado que la mayoría de las embolias mayores no se diagnostican en vida.

La incidencia de trombosis venosa profunda de miembros inferiores en enfermos mayores de 40 años sometidos a procedimientos quirúrgicos varía del 25 al 50%.

Los factores que incrementan la incidencia son insuficiencia cardiaca congestiva venosa, reposo en cama, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, malignidad, tipo de cirugía efectuada, tipo de antitrombótico profiláctico utilizado, fracturas, embarazo, arterioesclerosis y estado de shock.

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores está íntimamente relacionada a los factores mencionados: estasis venosa, lesión endotelial y aumento de la coagulabilidad sanguínea.

La prostaglandina I₂ y el tromboxano A₂ están en equilibrio en el espacio intravascular, intervienen antagónicamente en la agregación plaquetaria y reactividad vascular.

La fibrinólisis forma parte de los mecanismos que mantienen la sangre en estado líquido y se define como fenómeno poscoagulación, por medio del cual hay disolución enzimática de la fibrina.

El diagnóstico clínico de la trombosis venosa profunda puede ser incorrecto hasta en 50% de los casos. Actualmente se han implementado nuevos métodos diagnósticos tanto de laboratorio como de gabinete los cuales en combinación alcanzan una especificidad hasta el 95%. Los métodos diagnósticos se dividen en dos -

grupos: 1) aquellos que evalúan las alteraciones en el flujo y 2) aquellos que evalúan los trastornos de coagulación. Dentro de este último destaca el fibrinógeno marcado con I-125 el cual tiene una especificidad del 95% y correlaciona estadísticamente con la venografía con radio isótopos. Este método es relativamente simple depurado y útil para la detección de trombosis venosa profunda y ha provocado mayor interés por conocer su incidencia, patogénesis, prevención y tratamiento.

La profilaxis de la trombosis venosa profunda puede realizarse de varias maneras. Las técnicas se pueden categorizar en mecánicas o químicas. No existe hasta la actualidad el agente profiláctico ideal. Harán falta ensayos clínicos más detallados para establecer el papel de los antiagregantes plaquetarios en la profilaxis de la trombosis venosa profunda.

CONCLUSIONES

- 1). La disminución de la actividad fibrinolítica en el posoperatorio inmediato juega un papel relevante en la producción de trombosis venosa profunda.
- 2). La trombosis venosa profunda de miembros inferiores tiene alta incidencia en enfermos sometidos a cualquier tipo de stress.
- 3). El diagnóstico clínico de la trombosis venosa profunda puede fallar hasta un 50% de los casos.
- 4). La detección de trombosis venosa profunda con fibrinógeno - marcado con I-125, tiene especificidad hasta de 95% de los - casos y tiene correlación estadística con la venografía de - contraste.
- 5). Existen bases que apoyan la utilidad del manejo profiláctico con antiagregantes en la prevención de trombosis venosa profunda de miembros inferiores.
- 6). No se ha identificado el agente profiláctico ideal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- De Nardo SJ. Role Of Nuclear Medicine in the detection of venous thrombosis. Clin Nuclear Med. of Na 1980 Nov, 7 (11): 341-365.
- 2.- Douss DE. The clinical significance of venous thrombosis of the calf. -- Br J Surg 1976; 63: 377-378.
- 3.- Secker C et al. Radiology of venous thrombosis: Current status Radiology 1971; 101: 449-457.
- 4.- Russel JC: Prophylaxis of posoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Surg Gynecol and Obst, 1983 July; 157: 89-104.
- 5.- Borow M, Goldson H: Postoperative venous thrombosis. Evaluation of -- five methods of treatment. The Am J Of Surg. 1981; 141: 540-542.
- 6.- Evans DS: The early diagnosis of thromboembolism by ultrasound. Am - Surg. 1971; 49: 225-249.
- 7.- Conn WW: Risk factor in pulmonary embolism. Surg Gynecol and Obst - 1976; 143: 385-390.
- 8.- Hawkins PL: Detection venous thrombosis in the legs. Lancet, 1965 -- 2:1217.
- 9.- Hughes RV et al; Preoperative and postoperative deep vein thrombosis. - Lancet, 1976; 1:437.
- 10.- McKenna R. Galante J, Bachman et al; Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirine or, intermitent - calf and thigh compression. Br Med J. 1980; 280: 514-517.
- 11.- Bernstein K et al: Incidence of thrombosis after gynecologic surgery evaluated by an improved 125 I-fibrinogen up-take test. Acta Chir Scand, Supplement 1981;20: 606-613.
- 12.- Swearing JV: Venous thrombosis during pregnancy. Am Fam Phis 1983 -- march; 27 (3): 209-212.
- 13.- Coronado MH, Chio MR, Morales CI: Determinación de la utilidad de la -- radiografía de tórax portátil para el diagnóstico de embolia pulmonar en - el paciente grave. 1980 Febrero.
- 14.- Sharma GU, Sasahara AA: Diagnosis and treatment of pulmonary embolism Med Clin Na, 1979;63: 239.
- 15.- Kakkar VV: Fibrinogen up-take test for detection of deep vein thrombosis. A review of current practice. Seminars in nuclear medicine. 1977; 7(3):
- 16.- Kierkegaard A: The significance of patients age and sex in the interpretation of signs and symptoms in clinically suspected acute deep vein thrombosis. Acta Chir Scand. 1982; 148: 355-358.
- 17.- Le Quesne LP: Relation between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients. N Eng J Med, 1974; 291: 24.
- 18.- Deykin AH: Thrombosis and antithrombotic therapy. Harrison Int Med Update 1982; 1:51-72.
- 19.- Zurier RB, Prostaglandins. Their potential in clinical medicine. Interstate postgraduate medical assembly. Postgraduate Medicine, 1980 Sep; 66(3): 70-80.
- 20.- Lowe WL, Venous thrombosis and embolism. J of Bone and Joint Surg. -- 1981; 63-B (2) : 155-166.

21. - Nilsen DW, et al. An attempt at predicting postoperative coagulation - studies in patients undergoing hip replacement. *Throm Haemost* 1980; 83(4): 478-484.
22. - CCM, Pulmonary Embolism. *Critical Care Medicine*. Vol I 1979 June.
23. - Robbins SL: *Tratado de patología*. 3a. Ed. 1968; 138; 143.
24. - Sabinston CD, *Tratado de patología quirúrgica*. *Transtornos de las ve nas*. Tomo II. 1974; 154: 1543-1564.
25. - Spebar MJ et al: Perioperative heparin-prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981 Dec; 142: 642-650.
26. - Sharnoff JG; et al. The possible indication of postoperative thromboembolism by platelets count and blood coagulation studies in the patient undergoing extensive surgery. *Surg Gynecol Obst*, 1960; 111: 469-474.
27. - Price AJ, Kakkar VV et al: Do tourniquets prevent deep vein thrombosis. *J Bone Joint Surg*, 1980; 62-B: 529.
28. - Holford CP: Graded compression for preventing deep venous thrombosis *Br J Med* 1976; 2: 969-970.
29. - Villazón SA et al, *Cuidados intensivos en el enfermo grave Bases Fisiopatológicas*. VII, 1979; 440: 446.
30. - Barnes RW: Current status of noninvasive tests in the diagnosis of venous disease. *The Surg Clin Na*. 1982 June; 62 (3): 489-500.
31. - McLachlin J et al: An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg* 1962;85: 738-744
32. - Crawford WJ et al: A clinical trial of prophylactic anticoagulant therapy in elective hip surgery. Centre for hip surgery. *J Bone Joint Surg* 1981 - Aug; 80: 1109-1117.
33. - Salzman EW, Harris WH: Prevention of venous thromboembolism in orthopedic patients. *J Bone Joint Surg (AM)* 1976; 58-A:903-913.
34. - Walsh J: Prevention of thrombosis after pelvic surgery. *Lancet* 1972; 1: - 614.
35. - Ibrahim SZ, Faber RG, Le Quesne LP: The efficacy of graduated compression stocking in the prevention of deep vein thrombosis *Br J Surg* -- 1977;64:371.
36. - Roer AC et al: Plasma and urine beta-thromboglobulin concentration in patients with deep vein thrombosis. *Blood* 1980 Oct; 58(4): 693-698.
37. - Owen J et al: Thrombin and plasmin activity and platelet activation in the development of venous thrombosis. *Blood* 1983 March; 61(3): 476-482.
38. - Singer J: Value of clinical signs in diagnosis of deep vein thrombosis. -- *Lancet* 1980; 1: 1186.
39. - De Nardo SJ: Role of nuclear detection in thrombosis. *Lancet* 1980; 1:1180.
40. - Day TK, Fish PJ, Kakkar VV: Detection of vein thrombosis by doppler -- angiography *Br J Surg* 1973; 60: 187-190.
41. - Johnson G: Venous Circulation in the lower half of the body. *Acta Chir - Scand suppl* 1951;94:161.
42. - Payling-Wright, Osborn HSB: Effect of postoperative bed rest and early ambulation in the rate of venous blood flow. *Lancet* 1:22. 1951.
43. - Mc. Farlane AS: Labeling of plasma proteins with radioactive iodine -- *Biock J*; 62; 125 . 1956.

44. - Ambrus JL, Back M: Radio labelled thrombi. *Ann Ny Acad Sci*, 1957; 68:97.
45. - Atkins P, Hawkins LA: Detection of venous thrombosis in the legs. *Lancet*, 1965; 2:1217.
46. - Flanc D, Kakkar VV, Clarke MB: The detection of venous thrombosis of the legs using 125 I labelled fibrinogen. *Br J Surg*, 1968; 55:742.
47. - Negus D, Pinto DL, Le Quesne LP: 125 I labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis and its correlation with phlebography. *Br J Surg*, 1968; 55:835.
48. - Kakkar VV, Nicolaides, Renney JTG; 124 fibrinogen Test adapted for routine screening test for deep vein thrombosis. *Lancet*, 1970; 1:540-542.
49. - Kakkar VV, The diagnosis of deep vein thrombosis using 125 I labelled fibrinogen test. *Arch Surg*, 1972; 104:152.
50. - Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN: Deep vein thrombosis of the leg. Is there a high risk group?. *Am J Surg*, 1970; 120:527.
51. - Nicolaides AN, Kakkar VV, Freed ES: Antibiotics postoperative infections and deep venous thrombosis. *Br J Surg*, 1972; 59:303.
52. - Olsson CG: A modified 125 I fibrinogen technique for thrombus detection in the whole leg. *Scand J Clin lab invest*. 1979; 39:667-84.
53. - National Council on radiation protector Report No 9, 1971.
54. - Coleman RE, Krohn M, Meltzer JM: An in vivo evaluation of 125 I fibrinogen labelled by four different methods. *J Clin Lab Med*, 1974; 83:977.
55. - Kakkar VV: Problems of postoperative deep vein thrombosis. *Ann Royal Co Surg*, 1969; 45:257.
56. - Mc Farlane AS: Catabolism of iodine labelled fibrinogen. *Proc Roy Soc Med*, 1969; 62:1127.
57. - Sautter RD, De Larson, Bhattacharyya SK: The limited utility of fibrinogen I 125 leg scanning. *Arch Int Med*, 1979; 139:148-153.
58. - Pitman; Manual para el monitor localizador de isótopos. Boehringer - Igelheim. Modelo 235 Promeco de México.
59. - Rosengarten DS, Laird J: The effect of leg elevation on the incidence of deep vein thrombosis after operation. *Br J Surg*, 1971; 58:182.
60. - De Nardo GL, De Nardo SJ, Barnett CA: Assessment of conventional criteria for the early diagnosis of thrombophlebitis with the 125 I fibrinogen uptake test. *Radiology*, 1977; 125(3):765-768.
61. - Fossard DP, Kakkar VV, Corrigan TP: The origin of deep vein thrombosis. A phlebographic study. *Br J Surg*, 1974; 61:332.
62. - Lahriling G, Bergstrom K, Friman L: Effect of low dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning. *Lancet*, 1974; 1:329.
63. - Browse NI, Clapham WF, Croft DN, et al: Diagnosis of established deep vein thrombosis with 125 I fibrinogen uptake test. *Br Med J*, 1971 325.
64. - Morris GK, Mitchel GR et al: Evaluation of 125 I fibrinogen test for venous thrombosis in patients with hip fractures: Comparison between isotope scanning and necropsy findings. *Br Med J*, 1977; 1(6056):264-266.
65. - Escriba PA, Ortega FD, Diaz M: The use of 125 I fibrinogen in the

- diagnosis of deep vein thrombosis in medical practice. *Med Clin Barc*, 1979; 73(10): 414-18:15.
- 66.- Hochein B, Endert G, Ritter H: Results of the radiofibrinogen test - using a simple measuring technic. *Reltr Orthop Traumatol*, 1978; - 25(7): 379-82.
 - 67.- Wosor NUL, Diamini A, Mikolajkov AT: Diagnosis of venous thrombo- sis using 125 I fibrinogen in Zambia. *Med. J Zambia*, 1978; 12(3) 69- 72.
 - 68.- Hull, Hirsch, Sackett AS: Replacement of venography in suspected ve- nous thrombosis by impedance plethysmography and 125 I fibrinogen leg scanning: A less invasive approach. *Ann Int Med*, 1981; 94(1):12- 15.
 - 69.- Satianni B, Tetelman MR, Van Aman: Deep vein thrombosis following aortic surgery, prospective evaluation of fibrinogen 125I and impedance plethysmography. *Ann Surg*, 1979; 45(8): 507-11.
 - 70.- Hull RD et al: The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombo- sis: A diagnostic challenge. *Circulation*, 1983; 67(4): 901-906.
 - 71.- Ljungstrom KG: Prophylaxis of postoperative thromboembolism with dextran 70. *Acta Chir Scan*, 1983; Supp 514.
 - 72.- Russell JC: Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis and pul- monary embolism. *Surg Gynecol and Obst*, 1983 157:89-104.
 - 73.- Hartman JT, Pugh JL, Smith RD et al: Cyclic sequential compression of the lower limb in prevention of deep venous thrombosis. *J Bone and Joint Surg*, 1982; 64-A(7):1059-1062.
 - 74.- Le (Quesne LP: The prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Surg*, 1978; 135(3):44-45.
 - 75.- Renney JTC, O' Sullivan, Burke PF et al: Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamol and aspirine. *Br Med J*, 1976; 1:992.
 - 76.- Kakkar VV, Fried ES, Nicolaides AV: Pulmonary embolism in stroke: Prevention by early heparinization of venous thrombosis detected by iodine 125 fibrinogen leg scann. *Arch Phys Rehabil*, 1980; 61:584-7.
 - 77.- Kakkar VV, Corrigan T, Spinfler: Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. *Lancet*, - 1972; 2:101.
 - 78.- Kakkar VV: Prevention of fatal postoperative pulmonary thromboembo- lism by low doses of heparine. *An International Trial Lancet*, 1975; 2:45-51.
 - 79.- Metha J, Metha P, Pepine CJ et al: Platelet function studies in corona- ry artery disease. Effect of dipyridamole. *Am J Card*, 1981; 47:1111- 1114.
 - 80.- Tsu S: Antiplatelet drugs in arterial thrombosis. A Review. *Am J - Hosp Phar*, 1978; 35:1507.
 - 81.- Classen JN, et al: A three-year experience with phlebography. A - A non invasive technique for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Surg*, 1982; 195 (6):800-802.
 - 82.- Lindhagen A, et al: Venous function in the leg after postoperative -- thrombosis diagnosed with 125-I fibrinogen uptake test. *Ann Surg*, 1983; 197 (2): 215-219.
 - 83.- Metz SA: Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthe- sis in Man. *The Med Clin NA*, 1981; 65 (4): 713-757.

84. - Peters SJA, et al: The incidence of deep venous thrombosis in patients with an acute myocardial infarction treated with acenocoumarol or indobufen. *Thromb Haemost*; 1982; 48 (2): 222-225.
85. - Estrera AS, et al: Massive pulmonary embolism: A complication of the technique of tourniquet ischemia. *The J of Trauma*, 1982; 22 (1): 60-62.
86. - Bounameaux H, et al: Diagnosis of deep vein thrombosis by combination of doppler ultrasound flow examination and strain gauge. plethysmography: An alternative to venography only in particular conditions despite improved accuracy of the doppler method. *Thromb Haemost*, 1982; 42 (2): 141-144.
87. - Nilsen DWT, et al: A clinical and phlebographic study of postoperative deep vein thrombosis following knee meniscus excision. *Thromb Haemost*, 1982; 47 (3): 291-292.
88. - O'Donnell JA, et al: Impedance plethysmography: Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis and arterial insufficiency. *The Am Surg*, 1983; 49: 26-30.
89. - Escriba PA, *Fisiología de la Hemostasia. Tratado de Medicina Práctica. Medicina*, 1982; 1a. Serie No. 7.
90. - Weiss HJ, *Platelet Physiology*, *N Eng. J. Med*, 1975; 293 (11): 531.
91. - Quiroz F. *Anatomía Humana. Ed. Porrúa.*