

11224  
2es.  
5



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS  
DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL

## TROMBOSIS VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES Y SU DETECCION POR FIBRINOGENO 125 IODADO. PAPEL PROFILACTICO DEL DIPIRIDAMOL.

T R A B A J O

Que para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA PARA EL  
PACIENTE EN ESTADO CRITICO

P r e s e n t a  
DR. ENRIQUE OGAZ GARZA

México,

**COPIA DE TESIS CON  
FALLA EN ORIGINAL**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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

.....

## H O J A

I) INTRODUCCION.	1
II) DESARROLLO DE TROMBOSIS VENOSA Y FACTORES DE RIESGO: ESTASIS VENOSA LESION ENDOTELIAL. HIPERCOAGULABILIDAD. FIBRINOLISIS.	4 12 14
III) DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.	19
IV) DOSIFICACION DE FIBRINOGENO 125 IODADO.	26
V) MEDICION DE LA RADIOACTIVIDAD.	26
VI) INSTRUMENTACION UTILIZADA.	27
VII) TECNICA PARA EL EMPLEO DEL ANALIZADOR.	27
VIII) CRITERIOS DIAGNOSTICOS CON FIBRINOGENO MARCADO.	32
IX) FUENTE DE ERRORES.	36
X) EFICACIA DEL METODO.	36
XI) APLICACIONES CLINICAS.	37

H O J A

XII) PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.	39
XIII) CONCLUSIONES.	43
XIV) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	44

## I. INTRODUCCION

Nuestros conceptos acerca de la trombosis intravascular, son conocidas por la triada de Virchow 1858 (1); en la cual definió los factores clásicos responsables de esta condición como: - 1) Estasis venosa; 2) Lesión endotelial; 3) Incremento en la coagulabilidad de la sangre.

Sin embargo los síntomas inespecíficos, no permitieron una estimación real de la frecuencia y gravedad de esta enfermedad, hasta que reportes recientes de autopsia demostraron su gran incidencia (2). Un estudio cuidadoso de autopsia de adultos no seleccionados mostró que más de 60% de los pulmones examinados contenían émbolos antemortem y entre 50 y 80% de pacientes autopsiados en otras series (3) tuvieron evidencia de trombosis-venosa antemortem.

La importancia de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores es de proporciones endémicas, ya que existen un promedio de 150,000 muertes por año debidas a tromboembolia pulmonar en E.U.A. (4); esto incluye aproximadamente 0.2% de todos los pacientes sometidos a algún procedimiento quirúrgico.

Muchas autopsias han demostrado que la mayor parte de los casos de embolias mayores no son diagnosticadas en vida. En

una revisión de muertes por embolia pulmonar (5), Evans reportó que 80% de los émbolos se producen sin signos premonitorios. En los últimos 10 años, se ha hecho evidente que la mayoría 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 E.U.A. (4).

Con el advenimiento de la mejoría de las técnicas diagnósticas, se ha demostrado que en pacientes mayores de 40 años, sometidos a algún procedimiento quirúrgico, la incidencia de trombosis venosa de miembros inferiores, varía de 25 a 50% en estadísticas de todo el mundo (6).

Existen reportes recientes (7,8), en que posterior a cirugía de cadera con reemplazo de la misma, la trombosis de las venas de las piernas y la pélvis, puede ser detectada en 30 a 50% de los casos y embolia pulmonar en 10% de los mismos con mortalidad de 1 a 2%. Por otra parte, la incidencia de trombosis de las venas de los miembros inferiores, se eleva hasta 70% en pacientes de edad avanzada intervenidos por fracturas de cadera y en el caso de reemplazo de rodilla, la incidencia de trombosis se ha encontrado hasta en 80% de los casos intervenidos (9).

En cirugía ginecológica, la embolia pulmonar secundaria a trombosis venosa profunda de miembros inferiores, es una de -

las causas más frecuentes de muerte (10). Por otra parte es un factor agregado de mortalidad en el período anteparto. En este mismo reporte se señala que de 276 mujeres mayores de 50 años, - en quienes se realizó algún tipo de cirugía ginecológica, 17% de desarrollo trombosis venosa profunda de miembros inferiores en el postoperatorio inmediato y de estas, 60% se localizaron en las venas de las pantorillas.

Las pacientes sujetas a histerectomía abdominal o enfermedades malignas, tuvieron la más alta incidencia de trombosis venosa profunda (36%); así mismo, es importante resaltar que 33% de los trombos se detectaron entre el quinto y séptimo día postoperatorios, que es cuando generalmente se dan de alta hospitalaria y es cuando la incidencia de episodios de tromboembolia pulmonar se puede elevar hasta 20%.

A pesar de la frecuencia con que se presenta la embolia pulmonar, aún no se conoce su incidencia exacta (11), se estima que esta va en ascenso a pesar de los avances diagnóstico terapéuticos, por lo que a los pacientes con tromboembolia pulmonar no tratada les corresponde un alto índice de mortalidad; por otra parte, una vez diagnosticada y tratada, su mortalidad se reduce hasta en 50% (12).

Por lo enunciado anteriormente, se deduce la importancia de realizar el diagnóstico de trombosis venosa profunda lo más temprano posible, con el fin de limitar su extensión y prevenir la aparición de embolia pulmonar.

## II. DESARROLLO DE TROMBOSIS VENOSA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de la producción de trombosis venosa profunda de miembros inferiores está íntimamente relacionada a los factores mencionados en la tríada de Virchow: Estasis venosa; lesión endotelial e incremento en la coagulabilidad sanguínea(1).

### E S T A S I S   V E N O S A

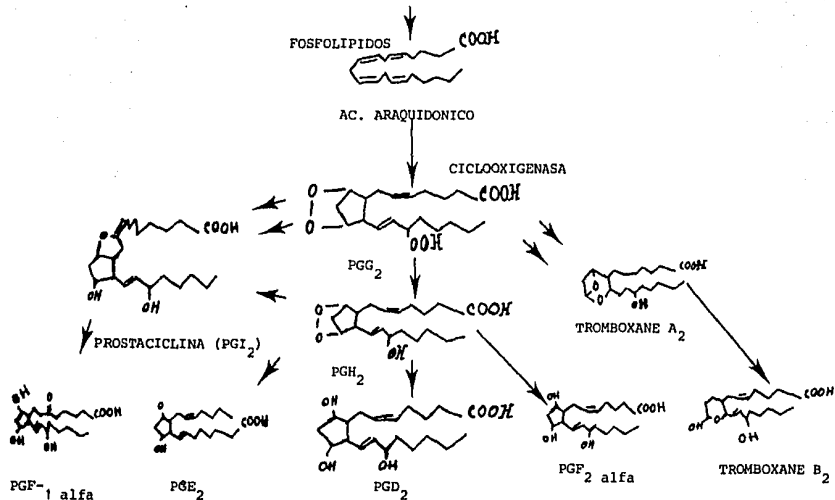
La sangre se mantiene en estado fluido merced a una serie de mecanismos de defensa. El endotelio intacto es no trombogénico y genera prostaciclina o prostaglandina I<sub>2</sub>; es además vasodilatador (14) y bloquea la unión del factor de Von Willebrand a las plaquetas. Por otra parte, constituye un sistema antagónico del Tromboxane A<sub>2</sub>, el cual favorece la agregación plaquetaria y entre ambos sistemas contribuyen a mantener la homeostasis en la coagulabilidad sanguínea (15) (FIGURA 1).

La sangre por sí misma contiene inhibidores plasmáticos, los cuales, pueden neutralizar cualquier activación de los facto



FIGURA 1. CASCADA DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

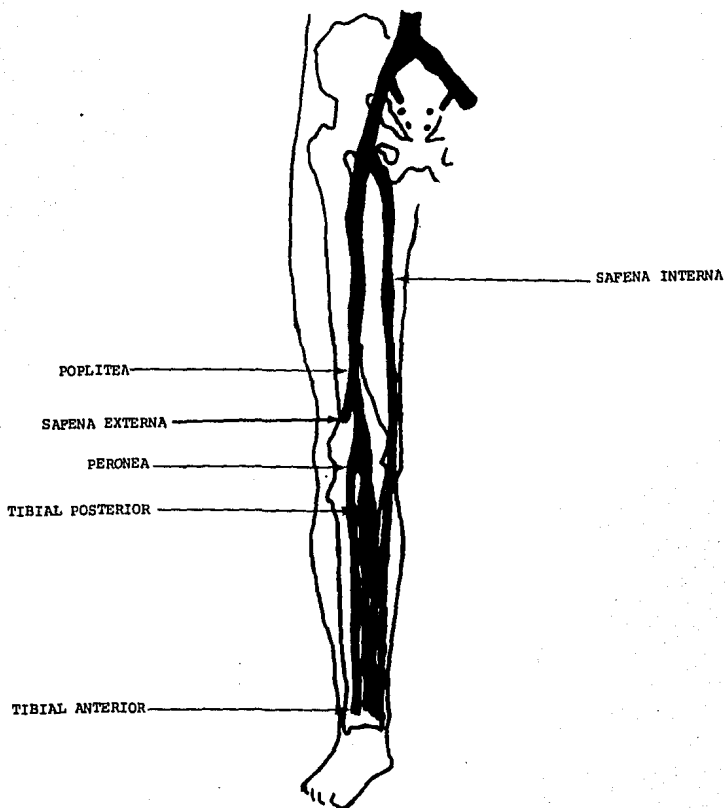


res de la coagulación en cualquier sitio donde estos se activen- (13). De los seis inhibidores conocidos, la antitrombina III es la mejor estudiada; la utilidad de la antitrombina III es referida por Nilsen y colaboradores (16), quienes, mencionan al cociente fibrinógeno/antitrombina III, como indicador del inicio de trombosis, detectado en el pre, trans y postoperatorio de pacientes en cirugía de cadera. Se refiere que los niveles de fibrinógeno significativamente más altos comparados con los niveles bajos de antitrombina III, se asocio a 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 postoperatorio inmediato.

La importancia de la estasis venosa es tal que el vaciamiento normal del sistema venoso profundo de un individuo de pue es de 5 a 30 segundos, dependiendo de su actividad (17), mientras que la permanencia en cama lo retarda de 1 a 2 minutos y posterior a cirugía puede requerir hasta 25 minutos.

El sistema venoso de las extremidades inferiores puede dividirse en dos grandes partes (FIGURA 2), el sistema venoso adyacente a los huesos y varios grupos musculares y el sistema superficial de localización subcutánea. El sistema profundo comienza en el pie y continúa en la pantorrilla como venas tibial-

FIGURA. 2.  
SISTEMA VENOSO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES



anterior, tibial posterior y venas peroneas; éstas se únen para formar la vena poplítea por detrás de la rodilla. La vena safena menor, que pertenece al sistema superficial, se localiza en la región posterior de la pantorrilla y se une a la poplítea justo arriba 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 en las extremidades inferiores justo arriba del maleolo medial. Las valvas de las venas perforantes, permiten a la sangre fluir solo hacia el sistema venoso profundo. Si se vuelven incompetentes debido a enfermedad venosa o distensión excesiva, se aprecian varicosidades en el sistema superficial y se daña el drenaje venoso de la extremidad.

Como se ha observado, algunos factores que tienden a producir estasis, incluyen: Estancia prolongada en cama; Insuficiencia venosa de miembros inferiores, edad avanzada (CUADRO I), ya que ha observado que en pacientes mayores de 40 años la incidencia postoperatoria de trombosis venosa es de 30% y en los mayores de 60 se eleva hasta 45%. Malignidad, puede incrementar el riesgo de trombosis postoperatoria hasta 40% (18) (CUADRO II). Otros factores incluyen: Insuficiencia cardíaca congestivo veno-

CUADRO I. FACTORES QUE FACILITAN EL DESARROLLO DE

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

I. ESTASIS VENOSA

- a. ESTANCIA PROLONGADA EN CAMA
- b. INSUFICIENCIA VENOSA DE MIEMBROS INFERIORES
- c. EDAD AVANZADA
- d. TRAUMATISMOS ASOCIADOS A FRACTURAS
- e. INSUFICIENCIA CARDIACA
- f. EMBARAZO
- g. OBESIDAD
- h. ESTADO DE CHOQUE
- i. ARTERIOSCLEROSIS

II. LESION ENDOTELIAL

- a. TRAUMA
- b. TROMBOFLEBITIS
- c. DIABETES MELLITUS
- d. ARTERIOSCLEROSIS

III. HIPERCOAGULABILIDAD

- a. CIRUGIA
- b. TERAPIA CON ESTROGENOS
- c. PROCESOS MALIGNOS: CA PROSTATA, PANCREAS, ETC.
- d. TABAQUISMO

CUADRO II

INCIDENCIA Y TIPOS DE NEOPLASIAS RELACIONADAS  
CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES CON  
PROCESOS MALIGNOS ES DE 20 A 60% Y LOS MAS FRECUENTES SON:

- 1o. CA. DE PROSTATA
- 2o. CA. DE PANCREAS
- 3o. CA. DE PULMON
- 4o. CARCINOMA GASTRICO
- 5o. CA. DE COLON.

sa; fracturas, embarazo, obesidad, arteriosclerosis de arterias-iliácas, poplíteas y femorales y en general el estado de choque, cualquiera que sea su etiología.

La disminución de la velocidad de la circulación sanguínea, facilita la trombosis. La trombosis que aparece en estas condiciones se denomina flebotrombosis, lo cual indica que no hay lesión inflamatoria precedente 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 (19); algunos autores opinan (20), que existe mayor riesgo de producción de embolia a partir de flebotrombosis, basado en que la unión del trombo en la flebotrombosis, a la pared del vaso, es más laxa y puede desprenderse con 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. Byrne opina que ambas enfermedades son variantes de un mismo tema (19).

#### L E S I O N   E N D O T E L I A L

En el desarrollo de trombosis venosa profunda, las lesiones endoteliales son por sí mismas un factor importante (13). El depósito de fibrina inducido por las lesiones vasculares locales, es usualmente contenido por los mecanismos compensatorios -

de fibrinolisis. Los cambios endoteliales pueden no ser confinados a las venas locales. Hay indicios de que el trauma produce incremento sistémico de la permeabilidad vascular, permitiendo una migración leucocitaria a través de las capas endoteliales y la membrana basal; a esto continúa la separación endotelial y la descamación, que contribuye a la formación de trombosis, particularmente en condiciones de estasis y en presencia de un estado de hipercoagulabilidad. Esto último pudiera explicar como una causa primaria, puede promover trombosis en la extremidad contra lateral.

#### H I P E R C O A G U L A B I L I D A D

El trauma o la cirugía son seguidas de una fase de reacción de 6 a 10 días de duración, posterior a la disección de tejidos blandos durante cirugía de cadera o rodilla (14). Se produce incremento en los niveles de fibrinógeno y factor VIII, así como disminución en los niveles de antitrombina III; pero lo más importante es la activación inmediata del factor X por la liberación de tromboplastinas de los músculos dañados y otros tejidos; ésto produce un estado de hipercoagulabilidad. El factor X o de Stuart Prower, es el punto de unión de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación y en presencia de su forma activada - junto con el calcio, la protrombina se convierte a trombina la cual reacciona a su vez con el fibrinógeno para formar fibrina (12,20).



La antitrombina III es uno de los inhibidores naturales del factor X activado y su importancia es triple: 1) Tiende a consumirse lentamente durante la fase de reacción posterior a cirugía; 2) Reduce a concentración plasmática después de la administración de anticonceptivos orales; 3) Su efecto es potencializado considerablemente por la administración de dosis pequeñas de heparina; lo cual constituye la base de la profilaxis heparínica (21).

El papel de los estrógenos en la producción de trombosis venosa profunda de miembros inferiores ha sido demostrada por Bernstein y colaboradores (1), quienes demostraron que pacientes tratadas con estrógenos antes de cualquier procedimiento quirúrgico, desarrollaron trombosis postoperatorias en 39% de las pacientes estudiadas. Concluyeron que cualquier terapia con estrógenos, debe ser completada antes de realizar cirugía ginecológica programada.

En cuanto a las diferencias entre la trombosis venosa y arterial, éstas son importantes: En la lesión arterial, el daño al endotelio de la pared expone a la colágena subíntima, con lo cual se disminuye la velocidad de tránsito de la sangre en el sitio afectado; se modifican las constantes rheológicas y se altera el equilibrio eléctrico, lo que favorece la adhesión y agregación plaquetaria en el área (16, 22).

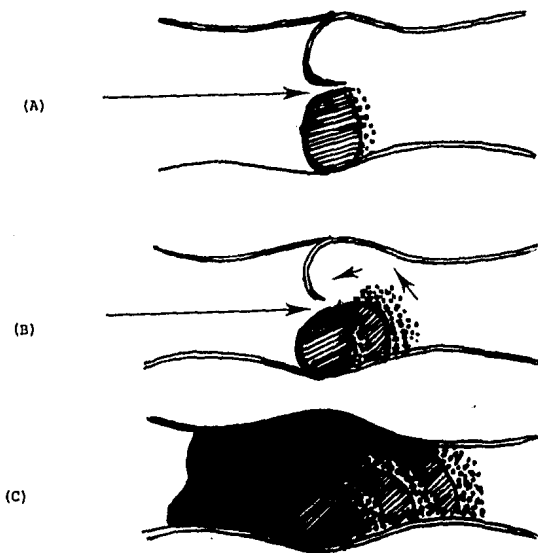
Esta es la base inicial de la formación de trombos blancos; hileras de fibrina con eritrocitos y leucocitos, se aglutinan y el coágulo prolifera en dirección del torrente sanguíneo. En la trombosis arterial el cuadro sobresaliente consiste en lesión vascular y agregación plaquetaria, mientras que el proceso de coagulación (productor de fibrina) juega un papel secundario (13).

En la trombosis venosa, agrupaciones de eritrocitos, plaquetas y leucocitos se aglutinan sobre el fonde de saco de una válvula (FIGURA 3), favorecido por la estasis sanguínea (2) y son fijadas con fibrina para formar un "nido". Sucesivas cadenas de células y fibrina, se agregan en la dirección del flujo sanguíneo para producir un trombo "rojo", pero cuando la propagación posterior obstruye el flujo venoso, ocurre trombosis retrógrada (FIGURA 4); en este caso se considera a la activación del sistema de la coagulación como primariamente responsable de la formación del coágulo venoso, mientras que el endotelio, juega un papel secundario (23).

#### F I B R I N O L I S I S

La fibrinolisis es una parte importante de los mecanismos que mantienen la sangre en estado fluido. Los activadores del plasminógeno en el endotelio vascular son liberados en res-

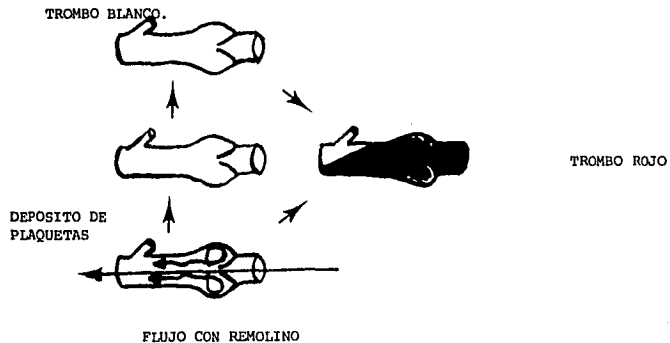
FIGURA. 3 PROPAGACION DE UN TROMBO  
 ORIGINADO EN UN SACO VALVULAR.



(A), (B) = PROPAGACION DE UN TROMBO PROFUNDO  
 CON PRECIPITACION DE CAPAS SUCEVAS

(C) = EXTENSION RETROGRADA DESPUES DE BLOQUEO  
 VENOSO POR PROPAGACION. (TOMADO DE HUME  
 Y THOMAS: VENOUS THROMBOSIS AND PULMONARY  
 EMBOLISM. CAMBRIDGE MASS. HARVARD UNIV. 1970)

FIGURA. 4 TIPOS DE EVOLUCION Y RESOLUCION DE UN TROMBO VENOSO  
(TOMADO DE SABISTON, TRATADO DE PATOLOGIA QUIRURGICA).



puesta a: Oclusión venosa, ejercicio extenuante y el uso de drogas vasoactivas. Price y colaboradores (24) encontraron que la remoción de un torniquete después de dos horas y media, produce un incremento en la actividad fibrinolítica, la cual continúa hasta cuarenta y ocho horas después de iniciada; Holford y colaboradores (25), han demostrado la importancia de la fibrinólisis en la clínica al observar una disminución de este mecanismo protector en pacientes obesas, de las cuales 50% desarrolló trombosis venosa profunda.

El sistema fibrinolítico (26), 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 por el hígado y cuyo activador se localiza en el endotelio vascular (CUADRO III).

Este sistema es frenado por las antiplasminas o por algunos medicamentos como el ácido epsilon-aminocaproico (antiactivador) o por inhibidores antiproteolíticos como el trasylol. La fibrinólisis es entonces un fenómeno postcoagulación que se define como la disolución enzimática de la fibrina y que en condiciones normales se mantiene en equilibrio con los inhibidores.

CUADRO III. ESQUEMA DE LA FIBRINOLISIS

ACTIVACION INDIRECTA

ESTREPTOCINASA



TRANSFORMA

PROACTIVADOR

ACTIVADOR

PLASMINOGENO

PLASMINA

HIDROLISIS

PRODUCTOS DE  
DEGRADACION DEL  
FIBRINOGENO (CON  
ACCION ANTICOA-  
CULANTE)

FIBRINA

ACTIVACION DIRECTA

INHIBICION INDIRECTA

INHIBIDORES NATURALES DE  
LA ACTIVACION (AC. EPSILON  
AMINOCAPROICO)

ANTI ACTIVADOR

antiplasminas bloquean a la  
plasmina.

INHIBICION DIRECTA

VON KAULLA K.N.

### III. DIAGNOSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El valor de los signos clínicos en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda ha sido discutido desde los estudios de Mc Lachlin y colaboradores (27) en 1962, en que se hace referencia a que los signos clínicos pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la trombosis venosa proximal profunda. El diagnóstico de tromboembolia pulmonar se realiza usualmente, sobre la base de una historia clínica completa en presencia de falla respiratoria acompañado de anomalías en la perfusión pulmonar. Sin embargo, muchos pacientes ancianos con estos datos, no pueden ser catalogados con un solo rastreo pulmonar efectuado. Por otra parte el diagnóstico de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, por medios clínicos es menos satisfactorio. Según Crawford (29). Los criterios clínicos de inflamación por debajo de la rodilla; Homans positivo, junto con evidencia de pirexia, taquicardia, coloración azulosa de la piel y espasmo arterial se encuentran en 10% de cirugía de cadera. Desafortunadamente este diagnóstico clínico podrá ser incorrecto en 50% de las ocasiones y aquellos signos fallar para detectar de 50 a 90% de los trombos en el sistema venoso profundo (29).

Se han desarrollado nuevos métodos de investigación para lograr un diagnóstico temprano y acertado de la trombosis venosa

de miembros inferiores, con el fin de identificarlos y de iniciar un manejo antiagregante o antitrombótico (30, 31). Se ha descrito recientemente un método para detectar la aparición de trombosis venosa, consistente en la medición de beta-tromboglobulina plasmática y urinaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda de miembros inferiores (32).

Los resultados mostraron elevación significativa de los niveles de betatromboglobulinas plasmáticas y urinarias en pacientes neuroquirúrgicos durante el transoperatorio comparados contra valores control en el preoperatorio. Se concluyó que tienen especificidad de 80 a 100% y 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.

Tanto anteriores como actuales procedimientos diagnósticos pueden ser clasificados de acuerdo al tipo de evento fisiopatológico que evalúan (1) (CUADRO IV). Todos los actuales métodos diagnósticos caen en uno de dos grupos: a) Aquellos que evalúan primariamente flujo y b) Aquellos que evalúan primariamente coagulación.

Los métodos diagnósticos enlistados en el primer grupo, miden parámetros de flujo circulatorio y la sensibilidad se rela



CUADRO IV. CATEGORIAS FISIOLÓGICAS DE LAS  
TECNICAS DIAGNOSTICAS PARA TROMBOSIS  
VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS INFERIORES.

- I. F L U J O : 1. VENOGRAFIA DE CONTRASTE RADIOOPACO  
2. VENOGRAFIA RADIOISOTOPICA  
3. ULTRASONIDO CON DOPPLER  
4. PLETISMOGRAFIA  
5. TERMOGRAFIA

- II. C O A G U L A C I O N : 1. CAPTACION CON FIBRINOGENO 125 IODADO  
2. CENTELLEOGRAFIA CON FIBRINOGENO 125 IODADO  
3. DETECCION DE PLAQUETAS MARCADAS RADIOISOTOPICAMENTE  
4. DETECCION DE PRODUCTOS ESPECIFICOS DE LA COAGULACION  
IN VITRO POR RADIOINMUNOENSAYO

ciona directamente al grado existente de anormalidades en el flujo. En el segundo grupo se relaciona a la cuantificación de sitios anormales de coagulación localizada y la sensibilidad está directamente relacionada a la tasa de depósito de fibrinógeno. - El significado bioquímico del coágulo se hace aparente, cuando no considera que a menos que el coágulo se lise rápidamente o esté casi completamente organizado, habrá depósito activo de fibrinógeno.

Dentro del primer grupo de métodos tendientes a correlacionar la utilidad clínica, destacó la venografía, que con Singer en 1980 (33), demostró una buena correlación con los signos clínicos, cuando los trombos se encontraban presentes en las grandes venas proximales.

La flebografía radioisotópica fue aparentemente la vía diagnóstica más completa; sin embargo ofrece algunas desventajas como son: Mala evaluación en cirugía ortopédica, ya que la presencia de un hematoma distorsiona la imagen o la interpretación de los resultados se hace difícil por nuestra ignorancia acerca de la incidencia de trombosis venosa en grupos comparables de pacientes no quirúrgicos o en la población general. También falla en demostrar la vena femoral y sus tributarias en 40% de los casos y no muestra todas las venas de las pantorrillas (34). Por otra parte existe el riesgo de inducir trombosis hasta en 15% o

promover su extensión cuando se encuentra presente, porque la -  
circulación inactiva produce retención del medio de contraste. -  
No es un examen repetible y es poco confiable como método de de-  
mostración.

Otros métodos de diagnóstico incluyen el detector de ul-  
trasonido de flujo (35), de mayor utilidad para venas ilíacas y  
femorales; sin embargo el tiempo empleado y el índice de error -  
observado es alto.

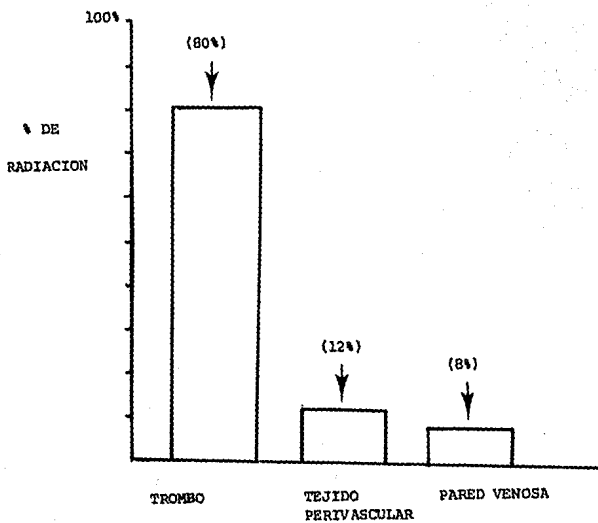
El otro procedimiento desarrollado para la detección de  
trombosis venosa profunda, nació con el deseo de encontrar el mé-  
todo más eficaz y menos invasivo posible, utilizando isótopos en  
la detección de trombosis venosa profunda, concepto que se intro-  
dujo en 1951, cuando aparecieron los primeros reportes extensos-  
sobre el uso de los radioisótopos para el estudio de la trombo-  
sis venosa profunda (36,37). Posteriormente en 1956, Mc Farlane  
(38), demostró que las proteínas iodinadas se degradaban a la -  
misma velocidad que las proteínas no marcadas; ésto llevo al con-  
cepto que el fibrinógeno marcado con iodo radiactivo, debiera -  
conducirse en la misma manera que el fibrinógeno endógeno, con -  
conversión normal a fibrina bajo la acción de la trombina. Am-  
brus y colaboradores (39), produjeron trombos radiactivos en ani-  
males de experimentación con fibrinógeno iodado  $^{131}$ , seguido de  
trombina, con los vasos ocluidos artificialmente.

En 1965 Atkins y Hawkins (40), introdujeron el fibrinógeno no iodado 125 como una alternativa al fibrinógeno 131, debido a varias ventajas: Primero que el isótopo 125 iodado emite radiación gama suave; segundo, tiene mayor vida media (60 días); tercero, define muy bien entre el trombo y el tejido circundante (FIGURA 5) debido a que el catabolismo del fibrinógeno no se ve afectado por el isótopo usado. Y por último, la radiación corporal total es menor que con iodo 131 y aunque la glándula tiroidea recibe una cantidad discretamente más alta es a tasa más baja.

Flanc en 1968 (41) y Negus (42), establecieron el valor de la detección de trombos por este método, en pacientes postoperados utilizando confirmación venográfica. Aunque en esta etapa el método fue muy complicado y el equipo muy pesado e incómodo así como caro. Este examen fue simplificado por Kakkar (43,44), el cual se llevo a cabo en un gran número de pacientes en su propia cama.

La incidencia de enfermedad tromboembólica es de proporciones epidémicas y las manifestaciones clínicas en pocas ocasiones son claras. Mientras la venografía tiene una utilidad estándar con medio de contraste iónico y no iónico (45); se concluyó que la metrizamida (no iónico) es el mejor medio de contraste para la venografía. A pesar de las limitaciones, la correlación

FIGURA.5. PORCENTAJE DE RADIACION  
CAPTADO EN 3 DIFERENTES SITIOS A-  
NATOMICOS.



de ambos métodos es de 90% (46, 47, 48).

#### IV. DOSIFICACION

La técnica modificada de captación de fibrinógeno 125 - iodado propuesta por Carl Olsson en 1979 (49), propone administrar una dosis oral de yoduro de potasio de 100 mgs, con el fin de inactivar a la glándula tiroides y evitar la acumulación del fibrinógeno 125 iodado en la glándula; posteriormente administro a la hora 100 microcuries de fibrinógeno 125 iodado, con lo cual se alcanzo aproximadamente 200 microrems en el torrente sanguíneo (5), 20 microrems en los tejidos y 5 en los riñones (51). Estas concentraciones menores a 500 microrems por año, son las aceptadas por el Consejo Británico Nacional de Protección contra la radiación (52).

#### V. MEDICION DE LA RADIATIVIDAD

Una vez que el fibrinógeno marcado ha alcanzado homogeneidad en el organismo; 30% se confina al espacio extravascular y 70% al espacio intravascular (53). Bajo condiciones normales, la tasa catabólica del fibrinógeno por 24 horas es de 15 a 20% en el espacio extravascular y de 25 a 30% para el espacio intravascular (54).

El origen de la actividad causada por la superficie del trombo depende de: 1) Del tamaño del trombo; 2) Su localización; 3) Su actividad (55). La medición de la radiactividad se puede llevar a cabo a las dos horas de administrado el fármaco, previo bloqueo de la glándula tiroides.

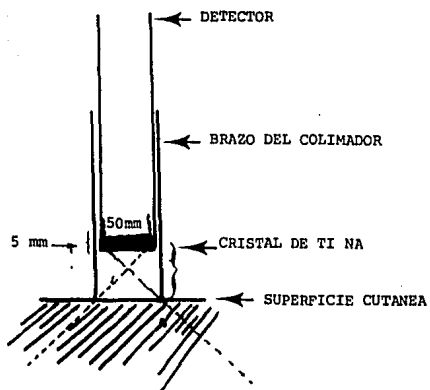
#### VI. INSTRUMENTACION UTILIZADA

El equipo utilizado para la medición de la radiactividad consiste de un monitor localizador de isótopos modelo 235 marca Pitman (56). Consiste de un sistema de detector; de un procesador con su unidad de mando. El sistema de detector está compuesto por un cristal de Ioduro de sodio, activado por talio (49) (FIGURA 6), ópticamente acoplado a un fotomultiplicador. Para la medición de la radiactividad se utiliza una escala o una tasa de medición. La ventaja de utilizar un instrumento con escala, es que la medición de la radiactividad puede proceder a un determinado número de conteos dando una medición predeterminada del índice de error.

#### VII. TECNICA PARA EL EMPLEO DEL ANALIZADOR.

La fuente de radiación del fibrinógeno iodado 125 se cuantifica con una escala, que es esencial en las variaciones

FIGURA 6. DEMOSTRACION ESQUEMATICA DE LAS  
CARACTERISTICAS DEL LENTE DEL DETECTOR.





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, seis cms por arriba de la unión esternoxifoidea. Se determina el tiempo a décima de segundo para 10 mil conteos cardíacos. El control del porcentaje se ajusta para que la lectura sea exactamente de 100%.

Cuando la máquina graba la radiactividad cardíaca como 100%, el colimador se traslada hacia las piernas; las mediciones se realizan cada 5 cms y se toma como cero la articulación de la rodilla por su cara posterior, 25 cms hacia arriba y 25 hacia abajo (57). Algunos autores sugieren en zigzag para evitar errores sistemáticos en el diagnóstico temprano, por lo menos 800 conteos en cada medición (FIGURA 7).

En cada medición de 5 cms, 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 a 15 ó 20° para minimizar la estasis venosa de las pantorrillas (FIGURA 8).

FIGURA 7. METODO DE DETERMINACION DE TROMBOSIS  
VENOSA PROFUNDA CON UN DETECTOR PORTATIL RASTREA  
DOS ISOTOPICO.

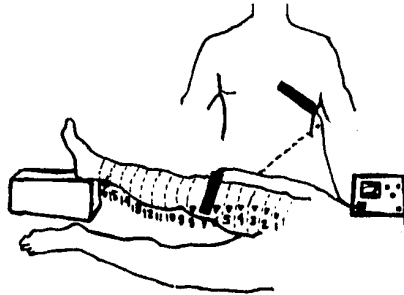


FIGURA 8. VACIAMIENTO DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES  
CON ELEVACION A  $15^{\circ}$ .



Las mediciones se realizan diariamente durante 7 días to-  
mando en cuenta, que el tiempo máximo de eliminación es de 8 -  
días.

Otros autores recomiendan (58) la elevación de las pier-  
nas a 45°; se vacían las venas en forma efectiva y las alteracio-  
nes de la acumulación del fibrinógeno iodado se reducen. (FIGURA  
9).

#### VIII. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE TROMBOSIS VENOSA .

El propósito primario consiste en determinar si existe -  
un incremento en la radiactividad de la determinada como normali-  
dad en las extremidades inferiores. De Nardo encontro como posi-  
tivas (59) (1), las mediciones siguientes: 1) Una diferencia de-  
20% entre los mismos sitios de ambas extremidades inferiores. -  
2) Una diferencia de 20% entre sitios adyacentes de la misma -  
pierna. 3) Un consistente incremento de captación mayor de 15%-  
en cualquier sitio, comparado con el mismo sitio en una observa-  
ción previa (FIGURA 10); todas estas mediciones se realizan en -  
relación con el área cardíaca que se toma como 100% y tienen que  
persistir por 24 horas.

En la mayoría de los pacientes, se refiere como infali--

FIGURA 9. ELEVACION DE LAS PIERNAS A  $45^{\circ}$  PARA  
DISMINUIR LA TURBULENCIA DEL FLUJO.

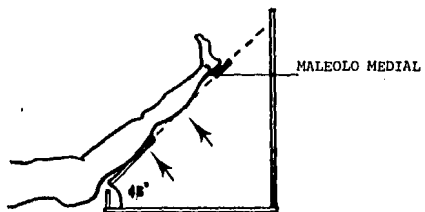
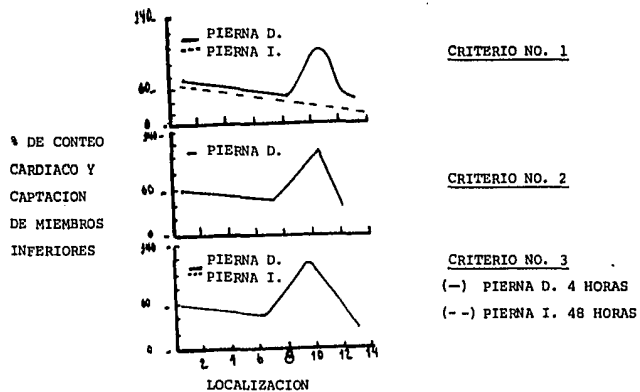


FIGURA 10. CRITERIOS PARA EL EXAMEN DE CAPTACION  
DE FIBRINOGENO 125 IODADO.



ble una elevación de 40% en adelante.

Debido a que la sensibilidad de este método es restringido a las extremidades inferiores, el significado de los estudios positivos, depende del significado clínico de los trombos desarrollados en estas áreas. Aunque estudios patológicos han demostrado que la mayoría de los émbolos provienen de la pélvis y muslos, existe evidencia clínica que sugiere fuertemente que incluso trombos pequeños 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 (53), 20% de los trombos de las pantorrillas se extienden al muslo, al mismo tiempo que se incrementa el riesgo de tromboembolia pulmonar.

Por otra parte Fossard y colaboradores (60), concluyen - que más de 90% de los trombos formados en la pantorrilla se propagan proximalmente.

La evidencia sugiere que la detección temprana de pequeños trombos en los dos tercios inferiores de las piernas es clínicamente significativa, y que el tratamiento de pacientes con estudios positivos disminuirá considerablemente la incidencia de embolia pulmonar fatal (61).

## IX. FUENTE DE ERRORES

Existen la necesidad de más de una medición precordial durante cada registro. Para evitar errores posicionales, debe marcarse el área precordial tomando como referencia. Se deben realizar lecturas tanto preoperatorias como postoperatoriamente en los pacientes quirúrgicos, para evitar las falsas positivas.

Los valores de más de 20% deben persistir por más de dos días para considerarlas como positivas (62).

## X. EFICACIA DEL METODO

Es un estudio de Morris y colaboradores (63), se refiere que 31 pacientes sometidos a rastreo con fibrinógeno 125 iodado, los resultados positivos tuvieron correlación estadística con los hallazgos de autopsia. Otros autores mencionan una excelente correlación entre la vanografía y el rastreo de miembros inferiores de 80 a 90%, lo que sugiere utilidad clínica y pronóstica en cuanto a la producción de futuros eventos de tromboembolia pulmonar (64); aunque hay otros no tan optimistas (65, 66) que recomiendan otros métodos de tipo no invasivo (67, 68).



## XI. APLICACIONES CLINICAS

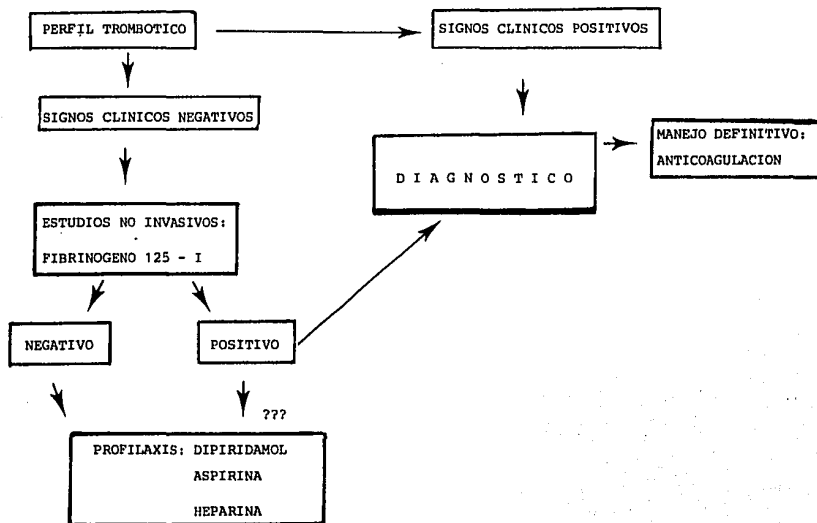
Una vez descritos los diferentes métodos diagnósticos para la detección de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores de acuerdo a las bases fisiopatológicas que evalúan, se propone un diagrama de flujo para definir una escala de decisiones en la ruta diagnóstica de trombosis venosa profunda de miembros inferiores que a su vez tiene implicaciones terapéuticas - (CUADRO V).

En cuanto a la utilización de la captación de fibrinógeno 125 iodado; la introducción de esta técnica relativamente simple; ha provisto de un metodo depurado y útil para la detección de trombosis venosa profunda y ha aumentado el ímpetu por conocer su incidencia, patogénesis, prevención y tratamiento. Su valor dentro de la cirugía general, ortopédica y ginecoobstétrica está fuera de toda duda, toda vez que su eficacia se ha demostrado en reportes anteriores (69, 70).

Estos estudios prospectivos, describen a pacientes de edad avanzada, que producen trombosis en un porcentaje que va de 25 a 30% y se desarrolla durante las primeras horas en el 50% de ellas, la mayoría de las anomalías del rastreo (89%) y se limitan a la región de las pantorrillas además que no se asocian a ningún signo clínico de trombosis. En pocos casos (10%), pue-

CUADRO V. DIAGRAMA DE FLUJO PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA



den ser detectados clínicamente. Los factores que incrementan su incidencia son: Obesidad, historia previa de tromboembolia pulmonar, malignidad, el tipo de cirugía efectuada, tipo de antibióticos profilácticos utilizados. En piernas paralizadas, la incidencia de accidentes cerebrovasculares se ha encontrado tan alto como 60% de los casos (55).

## XII. PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El rastreo de miembros inferiores con fibrinógeno iodado 125 es altamente diagnóstico así como específico y ha probado su valor en pruebas terapéuticas de tipo profiláctico.

Le Quesne y colaboradores (71), concluyen que la reducción en la incidencia de la trombosis venosa de miembros inferiores detectada por rastreo con fibrinógeno marcado con iodo 125, se acompaña de una disminución en la incidencia de tromboembolia pulmonar y recomiendan los regímenes antiestasis, como el uso del dipiridamol y la aspirina, que afectan la agregación plaquetaria y han mostrado ser efectivas en reducir la frecuencia de trombosis venosa (72). La administración conjunta de ambos medicamentos ha probado tener efecto sinérgico mayor que el de cada una por separado.

El manejo antitrombótico con anticoagulación de trombosilenciosos de las extremidades inferiores (73) ha probado su utilidad en la disminución de la incidencia de tromboembolia pulmonar. Kakkar ha estudiado esquemas de manejo con la administración de heparina profiláctica en enfermos de alto riesgo y reporto una incidencia de 5% de trombosis venosa en los pacientes tratados con este método, desde el preoperatorio (74, 75). Asimismo, de las drogas que alteran la función plaquetaria, el mecanismo de acción de la aspirina es el mejor conocido (72); actúa inhibiendo la ciclo-oxigenasa plaquetaria y no interfiere con la adhesión plaquetaria a la colágena. También inhibe la ciclooxigenación endotelial y a dosis de 300 mgs o menos, disminuye el trombozane plaquetario; a dosis más altas también disminuye los efectos de la prostaciclina. Este efecto dual de la aspirina, se ve reflejado sobre el tiempo de sangrado; ya que dosis bajas duplican el tiempo de sangrado, pero dosis mayores de 3.5 grs en una sola dosis, producen acortamiento del mismo. El acortamiento paradójico del tiempo de sangrado, sugiere que se suprimen 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 fosfofiesterasa (76), lo que hace aumentar el AMP-cíclico intracelular en presencia de algunas prostaglandinas. Secunda-

riamente a la elevación de los niveles de AMP-cíclico, se inhibe la agregación plaquetaria. Una hipótesis postula (14), que el principal modo de acción del dipiridamol puede ser la potenciación de la prostaciclina; por otra parte cuando el dipiridamol se agrega a plasma rico en plaquetas, se incrementan los efectos inhibitorios de la prostaciclina.

En circunstancias normales, las plaquetas se producen y circulan por 10 días, el mecanismo que involucra a la respuesta plaquetaria consiste en: 1) Adherencia 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 agregación plaquetaria, tromboxane A<sub>2</sub> y un inhibidor plaquetario (14).

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: Una pregunta fundamental es si los agentes antiplaquetarios son útiles después de que la lesión aterosclerótica está bien establecida o deben ser usados como prevención primaria de esta enfermedad; siempre-

existe la posibilidad de que aunque no actúen directamente sobre el trombo establecido, si contribuyan a impedir la extensión de la enfermedad.

Haran falta estudios posteriores que definan el papel profiláctico de los agentes antiagregantes plaquetarios en la clínica, y en general en los pacientes considerados por los factores antes mencionados, de alto riesgo, como son los internados en una unidad de cuidados intensivos y determinar su papel en la disminución de la incidencia de tromboembolia pulmonar.

## XIII. C O N C L U S I O N E S

- (1) LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS INFERIORES TIENE ALTA INCIDENCIA EN ENFERMOS SOMETIDOS A CUALQUIER TIPO DE STRESS.
- (2) EL DIAGNOSTICO CLINICO DE TROMBOSIS VENOSA PUEDE FALLAR HASTA EN 50%.
- (3) LA DETECCION DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA CON FIBRINOGENO - 125 IODADO TIENE ESPECIFICIDAD HASTA DE 95% DE LOS CASOS Y TIENE CORRELACION ESTADISTICA CON LA VENOGRAFIA RADIOISOTOPICA.
- (4) EXISTEN BASES QUE APOYAN LA UTILIDAD DEL MANEJO PROFILACTICO DEL DIPIRIDAMOL EN LA PREVENCION DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS INFERIORES.

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

.....



## XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-De Nardo SJ:Role of Nuclear Medicine in the detection of venous thrombosis.Clin Nuclear Med of N.A;341-365.1980
- 2.- Douss DE:The clinical significance of venous thrombosis of of the calf. Br J Surg;63:377-378. 1976
- 3.-Secker C,Walker R,Potche A:Radiology of venous thrombosis:Cu<sup>99m</sup>Tc status.Radiology.101;449-457.1971
- 4.-Borow M, Goldson H:Postoperative venous thrombosis.Evaluation of five methods of treatment.The Am J of Surg.Vol 141;540-552. Feb 1981
- 5.-Evans DS:The early diagnosis of throembolism by ultrasound. Am Surg.49;225-49. 1971
- 6.-Conn WW:Risk factors in pulmonary embolism.Surg Gynecol & - Obst;143:385-90. 1976
- 7.-Hawkins PL:Detection of venous thrombosis in the legs.Lancet; 2:1217. 1965
- 8.-Hughes RV, Morgan A,Okowonga W et al:Preoperative and posto<sub>perative</sub> deep vein thrombosis.Lancet;1:437. 1976
- 9.-Mc Kenna R,Galante J, Bachman et al:Prevention of venous throm<sub>bo</sub>embolism after total knee replacement by high-dose aspirine or intermitent calf and thigh comp<sub>ress</sub>ion.Br Med J;280:514-7 1980
- 10.-Bernstein K,Ulmstein V,Astedt B et al:Incidence of thrombosis after gynecologic surgery evaluated by an improved 125 I-fl<sub>u</sub>brinogen up take test.Acta Chir Scand;supplement.30:606-13. 1981

- 11.-Coronado MH,Chio MR, Morales CI:Determinación de la utilidad de la radiografía portátil de tórax para el diagnóstico de la embolia pulmonar en el paciente grave.Febrero 1980
- 12.-Sharma GU, Sasahara AA:Diagnosis and treatment of pulmonary embolism.Med Clin N.A;63:239. 1979
- 13.-Lowe WL:Venous thrombosis and embolism.J of Bone & Joint Surg 63-B;2:155-166. 1981
- 14.-Deykin AH:Thrombosis and antithrombotic therapy.Harrison Int Med.Up date;I:51-72. 1982
- 15.-Zurier RB:ProstaglandinsTheir potential in clinical medicine. Interstate postgraduate medical assembly.Postgraduate Medicine vol 66;3:70-80.Sept 1980
- 16.-Nilsen DW,Jeremic M,Weisert OK et al:An attempt at predicting postoperative coagulation studies in patients undergoing hip replacement.Thromb Haemost.83;4:478-84.1980
- 17.- (CCM) Pulmonary Embolism.Critical Care Medicine. Vol I.June 1979
- 18.-Le Quesne LP:Relation between deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients.N Eng J Med;291:24.1974
- 19.-Robbins SL.Tratado de patología.III Edición.Edit Int;138-43 1968
- 20.-Sabiston CD:Tratado de patología quirúrgica.Trastornos de las venas.Tomo II.Cap 49;1543-1564 . 1974
- 21.-Spebar MJ,Collins GJ, Rich NM et al:Perioperative heparin-prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with peripheral vascular disease.Am J Surg.Vol 142;642-650.Dec 1981

- 22.-Sharnoff JG,Begg JF,Breen SR:The possible indication of post operative thromboembolism by platelets counts and blood coagulation studies in the patient undergoing extensive surgery. Surg Gynecol Obst;111:469-74. 1960
- 23.-Borow M, Goldson A:Postoperative venous thrombosis.Evaluation of five methods of treatment.I;Am J surg;vol141:245-51. 1981
- 24.-Price AJ, Jones NAG, Web PJ, Kakkar VV:Do tourniquets prevent deep vein thrombosis? J Bone Joint Surg (Br);62-B:529. 1980
- 25.-Holford CP: Graded compression for preventing deep venous-thrombosis.Br J Med;2:969-70. 1976
- 26.-Villazón SA,Guevara AM, Sierra VA:Cuidados intensivos en el enfermo grave.Bases fisiopatológicas.VII edición.Edit Cont 440-46. 1979
- 27.-Mc Lachlin J,Richards T, Paterson JC:An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis.Arch Surg; 85:738-44. 1962
- 28.-Crawford WJ,Hillman F,Charnley J et al: A clinical trial of prophylactic anticoagulant therapy in elective hip surgery. Centre for hip surgery.Wrightington hospital.J Bone Joint-Surg;80:1109-1117;Aug 1981
- 29.-Salzman EW,Harris WH:Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic patients.J Bone Joint Surg (Am);58-A:903-13 1976

- 30.-Walsh J:Prevention of thrombosis after pelvic surgery.Lancet 1:614. 1972
- 31.-Ibrahim SZ,Faber RG,Le Quesne LP:The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis.Br J Surg; 64:371. 1977
- 32.-Roer AC,Han P, Turple AG: Plasma and urine beta-thromboglobulin concentration in patients with deep vein thrombosis. Blood;58(4):693-8. Oct 1980
- 33.-Singer J: Value of clinical signs in diagnosis of deep vein thrombosis.Lancet;I:1186. 1980
- 34.-De Nardo SJ; Role of nuclear detection in thrombosis.Lancet I:1180. 1980
- 35.-Day TK,Fish PJ,Kakkar VV:Detection of vein thrombosis by doppler angiography .Br J Surg;60:187-90. 1973
- 36.-Johnson G:Venous circulation in the lower half of the body. Acta Chir Scand suppl;94:161. 1951
- 37.-Payling-Wright,Osborn HSB:Effect of postoperative bed rest and early ambulation in the rate of venous blood flow.Lancet I:22. 1951
- 38.-Mc Farlane AS:Labeling of plasma proteins with radioactive iodine.Bioch J;62:125. 1956
- 39.-Ambrus JL,Back M:Radio labelled thrombi.AnnNy Acad Sci;68: 97. 1957

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 40.-Atkins P,Hawkins LA:Detection of venous thrombosis in the legs.Lancet 2:1217. 1965
- 41.-Flanc D, Kakkar VV,Clarke MB:The detection of venous thrombosis of the legs using 125 I labelled fibrinogen.Br J Surg 55:742. 1968
- 42.-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;55:835.1968
- 43.-Kakkar VV, Nicolaides,Renney JTG:124 fibrinogen test adapted for routine screening test for deep vein thrombosis.Lancet;1: 540-24: 1970
- 44.-Kakkar VV:The diagnosis of deep vein thrombosis using 125 I labelled fibrinogen test.Arch Surg;104:152. 1972
- 45.-Walters HI,Clemenson J, Browse NL,Thomas Ml:125 fibrinogen up take test following plebography of the leg.Comparison of the ionic and non ionic contrast media.Radiology;135 (3):619-21 June 1980
- 46.-De Nardo GI,De Nardo SJ:Thrombosis detection:fibrinogen counting and radionuclide venography.Clin Nucl Med;6(105):37-45. Oct 1981
- 47.-Kurt Bernstein,Ulf B, Astedt B:Occidence of thrombosis after gynecologic surgery evaluated by an improved 125 I fibrinogen up take test.Angiology.31(9):606-13.Sept 1980

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

49

- 48.-Jacobsson I, Mattson S, Bernstein X: A method for determination of the depth of thrombi after injection of fibrinogen-labelled with iodine 125. Br J Radiology; 53(631):668-72. July 1980
- 49.-Olsson CG: A modified 125 I fibrinogen technique for thrombus detection in the whole leg. Scand J clin lab invest. 39; 677-684. 1979
- 50.-Courtesy: Dr. Coleman RE. Calculation. Division of nuclear medicine and radiation sciences. Edward Mallinrodt Institute of Radiology- Washington University School of Medicine St. Louis Mo.
- 51.-National Council on Radiation Protection. Report no. 9. 1971
- 52.-Coleman RE, Krohn M, Meltzer JM: An in vivo evaluation of 125I fibrinogen labelled by four different methods. J Clin Lab Med 83; 977. 1974
- 53.-Kakkar VV: Problems of postoperative deep vein thrombosis. Ann Royal Coll Surg; 45:257. 1969
- 54.-McFarlane AS: Catabolism of iodine labelled fibrinogen. Proc Roy Soc Med; 62:1127. 1969
- 55.-Kakkar VV: Fibrinogen uptake test for detection of deep vein thrombosis. A review of current practice. Seminars in Nuclear Medicine; vol VII(3): July. 1977
- 56.-Sautter RD, DeLarson, Bhattacharyya SK: The limited utility of fibrinogen I 125 leg scanning. Arch Int Med; vol 139:148-153 Feb 1979

- 57.-Pitman;Manual para el monitor localizador de isótopos.Boehr-  
inger Igelheim. Modelo 235.Promeco de México.
- 58.-Rosengarten DS,Laird J:The effect of leg elevation on the-  
incidence of deep vein thrombosis after operation.Br J Surg  
58:182. 1971
- 59.-De Nardo GL, De Nardo SJ,Barnnett CA:Assesment of convention  
nal criteria for the early diagnosis of thrombophlebitis-  
with the 125 I fibrinogen up take test.Radiology;125 (3):765-  
768. Dec 1977
- 60.-Fossard DP, Kakkar VV,Corrigan TP:The origin of deep vein-  
thrombosis.A phlebographic study.Br J Surg;61:332. 1974
- 61.-Lahriling G,Bergstrom K,Friman L:Effect of low dose heparin  
on incidence of postoperative pulmonary embolism detected-  
by photoscanning.Lancet 1:329. 1974
- 62.-Browse NI, Clapham WF,Croft DN, et al:Diagnosis of establis  
hed deep vein thrombosis with 125 I fibrinogen up take test.  
Br Med J;325. 1971
- 63.-Morris GK, Mitchel JR, et al: Evaluation of 125 I fibrinogen  
test for venous thrombosis in patients with hip fractures:  
Comparison betwen isotope scanning and necropsy findings.  
Br Med J;1(6056):264-6.Jan 29 1977
- 64.-Escriba PA,ortega FD,Diaz M: The use of 125 I fibrinogen in  
the diagnosis of deep vein thrombosis in medical practice.Med  
clín Barc;73(10):414-18:15 Dec. 1979
- 65.-Hochein B,Endert G,Ritter H:Results of the radiofibrinogen  
test using a simple measuring technic.Reitr Orthop Traumatol  
25(7):379-82.July 1978

- 66.-Wosor NUL, Diamini A, Mikolajkov AT: Diagnosis of venous thrombosis using 125 I fibrinogen in Zambia. *Med J Zambia*; 12(3): 69-72. June-july 1978
- 67.-Hull, Hixrh, Sackett AS: Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and 125 I fibrinogen leg scanning: A less invasive approach. *Ann Int Med*. 94(1):12-5. Jan 1981
- 68.-Satianni B, Tetelman MR, Van Aman: Deep vein thrombosis following aortic surgery. prospective evaluation of fibrinogen 125 I and impedance plethysmography. *A, Surg*. 45(8):507-11. AUG 1979
- 69.-Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN: Deep vein thrombosis of the leg. Is there a high risk group?. *Am J Surg*; 120:527. 1970
- 70.-Nicolaidis AN, Kakkar VV, Freed ES: Antibiotics postoperative infections and deep venous thrombosis. *Br J Surg*; 59:303. 1972
- 71.-Le Quesne LP: The prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Surg*; 135(3):44-45. March 1978
- 72.-Renney JTG, O'Sullivan, Burke PF et al: Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamol and aspirin. *Br Med J*; 1:992. 1976
- 73.-Kakkar VV, Fried ES, Nicolaidis AV: Pulmonary embolism in stroke: Prevention by early heparinization of venous thrombosis detected by iodine 125 fibrinogen leg scans. *Arch Phys Rehabil* 61:584-7. 1980



- 74.-Kakkar VV, Corrigan T,Spinfler:Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery.Lancet;2:101. 1972
- 75.-Kakkar VV:Prevention of fatal postoperative pulmonary thromboembolism by low doses of heparin.An international trial Lancet;2:45-51. 1975
- 76.-Metha J,Metha P,Pepine CJ et al: Platelet function studies in coronary artery disease.Effect of dipyridamole.Am J Card vol 47:1111- 114. May 1981
- 77.-Tsu EC :Antiplatelet drugs in arterial thrombosis.A review. Am J Hosp Pharm;vol 35:1507.Dec 1978

.....