

Evaluación de los métodos para identificar la tromboembolia pulmonar

DR. DANIEL HERNÁNDEZ LÓPEZ *
DR. FRANCISCO F. PERAZA AMADOR **
DRA. OLGA SALAZAR HERNÁNDEZ ***
DR. JUAN LÓPEZ SILVA ****
DR. ERNESTO REYNOSO ZÚÑIGA *****

INTRODUCCIÓN

LA tromboembolia pulmonar es una entidad clínica de presentación polimorfa, puede aparecer desde un cuadro clínico muy aparatoso que termina con la vida en unos minutos, hasta ser tan leve que pasa desapercibido. Algunos pacientes son diagnosticados a largo plazo por los signos de hipertensión pulmonar que han quedado como secuela y otros solamente en el estudio de necropsia^{1,2}. Este episodio se presenta en pacientes adultos o seniles durante el postoperatorio inmediato o tardío y en pacientes ginecoobstétricas con infecciones uterinas o partos distócicos, si bien existen otros factores de riesgo que ocurren con

menos frecuencia³. En el material de necropsia, esta entidad constituye una de las principales causas de muerte intrahospitalaria^{4,5}.

El objetivo de este trabajo preliminar, es establecer la correlación de los diferentes estudios clínicos y paraclínicos, para determinar cuál debe ser empleado con mayor frecuencia o cuál debe ser el estudio "rastreador" de la embolia pulmonar para obtener el diagnóstico de certeza de manera temprana; establecer una secuencia lógica de estudio de los pacientes con tromboembolia pulmonar para obtener el diagnóstico de certeza con premura e iniciar el tratamiento médico o quirúrgico tempranamente,

* Médico del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Médico Residente del Servicio de Cirugía General, Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Médico del Servicio de Radioisótopos del Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**** Médico del Servicio de Angiología del Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

***** Médico del Servicio de Hematología del Hospital General, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

lo que mejorará el pronóstico de la morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 12 pacientes, que en el lapso de siete meses, ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. De ellos, 10 fueron mujeres y dos hombres, las edades variaron entre 25 y 90 años con edad promedio de 27 años. Cinco de los pacientes se encontraban en el periodo postoperatorio de cirugía ginecológica y del aparato digestivo, dos en el puerperio inmediato y una cursaba con embarazo de cinco meses. De los 12 pacientes estudiados fallecieron cuatro, dos de ellos dentro de las primeras 24 horas y los otros en el cuarto

y décimo día después de instalado el cuadro.

Después del estudio clínico de los pacientes y con el diagnóstico presuncional de tromboembolia, se efectuaron los siguientes estudios paraclínicos: determinación de deshidrogenasa láctica (DHL), transaminasas (TGO y TGP), plaquetas, electrocardiograma, teleradiografía de tórax, gases en sangre, gammagrama pulmonar y en algunos casos flebografía o angiografía pulmonar.

RESULTADOS

El síntoma más importante fue la disnea, seguida por el dolor pleural; de los signos, la taquicardia y la taquipnea, seguidos por hipertensión venosa (75 por ciento) e hipotensión y cianosis (50 por ciento), según se muestra en el cuadro I. El 42 por ciento

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n-12)

Datos clínicos y estudios	Casos (menos de 25 por ciento)	Casos (25 a 50 por ciento)	Casos (más de 50 por ciento)	Total	Por ciento
Gammagrama pulmonar	2	7	3	12	100
Disnea	0	9	3	12	100
Dolor pleural	0	9	3	11	91
Tos	1	2	1	4	25
Taquicardia (70-90)	2	(90-130) 7	(+140) 3	12	100
Taquipnea (20-28)	1	(25-30) 8	(+30) 3	11	91
Frote pleural	1	0	0	1	8
Estertores crepitantes	1	2	1	4	25
Cianosis	0	3	3	6	50
Hipotensión	0	3	3	6	50
Galope	0	0	2	2	16
Hemoptisis	1	0	0	0	8
Deshidrogenasa láctica (501-700)	2	(701-1000) 8	(+1000) 2	12	100
paO ₂ mm.Hg. (50-55)	1	(40-49) 8	(—40) 3	12	100
Angiografía pulmonar (4)	0	1	3	4	100
Fallecieron	0	2	2	4	25

Se dividieron los pacientes en tres grupos de acuerdo a la extensión del gammagrama pulmonar en menos de 25 por ciento entre 25 y 50 por ciento más del 50 por ciento del material radioactivo.

CUADRO I

tuvo signos clínicos evidentes de tromboflebitis.

De los estudios de laboratorio, el 100 por ciento de los pacientes tuvo valores de DHL superiores a 700 U., y en el 15 por ciento superiores a 1000 U.

En el periodo agudo, en el 100 por ciento la determinación de PaO_2 tuvo hipoxemia menor a 50 mm. de Hg. que en el 25 por ciento fue menor a 30 mm. Hg. Desde el punto de vista electrocardiográfico, el 83 por ciento presentó los tres datos típicos del *cor pulmonale* agudo: S1-Q3-T3, el 58 por ciento desviación del AQRS a la derecha; 11 de los pacientes tuvieron gammagrama pulmonar positivo y a la paciente que no se le practicó fue debido a su corta evolución hacia la muerte. Los resultados se observan en el cuadro II y están dispuestos de acuerdo a la magnitud de la superficie hipocaptante; la severidad de esta correlacionó con la severidad del cuadro clínico.

Los signos radiológicos del tórax más frecuentes fueron: el abombamiento o rectificación del cono de la pulmonar (90 por ciento); aumento de la radiolucidez con avascularidad de la zona afectada y dilatación de la aurícula derecha (figura 1). En la arteriografía efectuada a cuatro pacientes, los hallazgos confirman lo encontrado en el gammagrama pulmonar y el porcentaje de obstrucción de la circulación pulmonar fue similar; en tres de estos pacientes se obtuvieron cifras elevadas de presión arterial pulmonar, uno de 60, otro de 38 y uno más de 36 mm. de Hg; las presiones ventriculares también estuvieron tan elevadas como la pulmonar, y la presión en cuña fue de 14.8 y 0 mm. de Hg.

DISCUSIÓN

La tromboembolia pulmonar sigue siendo en nuestros días un problema de diag-

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (n-12)

Estudios	Casos	Por ciento
Gradiente alveolocapilar más de 30 mm.Hg. (O_2 21 por ciento)	12	100
Onda pulmonar (menos 0.25 mV)	3	25
S1, Q3, T3	10	83
Desviación AQRS a la derecha	7	58
Bloqueo incompleto de rama derecha del has His.	3	25
Segmento S-T positivo	3	25
Segmento S-T negativo	5	41
Presión venosa central más de 12 cmH_2O	5	41
Hipertensión circuito menor (n-4) más de 30 mm.Hg.	3	75
Flebogammagrama miembros inferiores positivo (n-7)	6	85
Flebografía de miembros inferiores positiva (n-3)	3	100
Abombamiento del cono de la pulmonar	11	91
Congestión de los hilos	10	83
Aumento de la radiolucidez con avascularidad	4	38
Crecimiento de aurícula derecha	6	50
Infarto pulmonar previo	2	..

CUADRO II

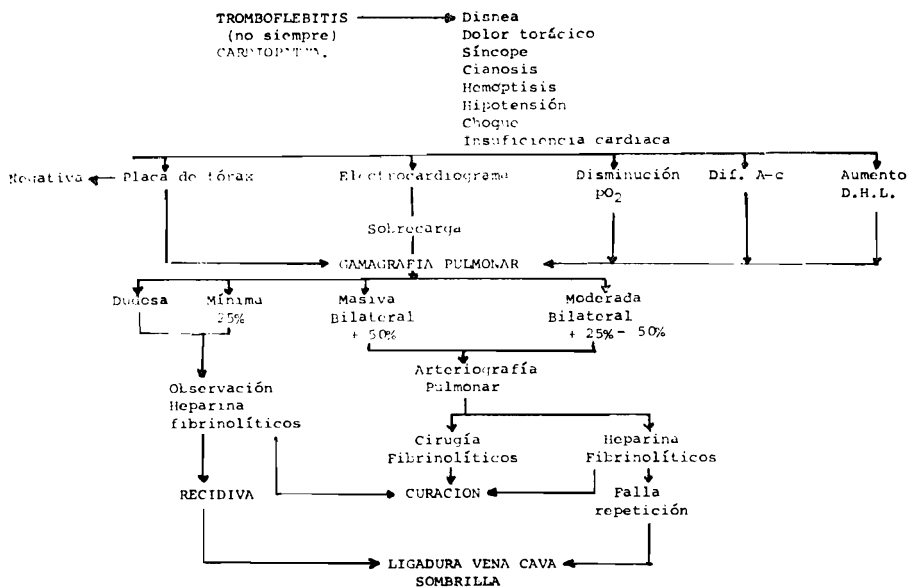


FIG. 1. Angiografía pulmonar en donde se observa un trombo ocluyendo gran parte de la rama derecha de la arteria pulmonar y ausencia de llenado con material de contraste en vértice y base pulmonar derechos. A la derecha el gammagrama pulmonar del mismo paciente correlaciona con la ausencia de perfusión del área pulmonar embolizada. Ver pág. 37.

nóstico y de conducta terapéutica, unas veces porque no sospechamos su presencia y otras porque la sintomatología es mínima y pasa desapercibida: algunos de estos casos tienen embolización mínima y repetida, sin embargo, aún estos casos deben ser descubiertos y tratados oportunamente, ya que a largo plazo originarán secuelas como hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca en mayor o menor grado^{6,7}. La disnea y la taquipnea ocurren en casi todos los pacientes, lo súbito de su presentación debe hacer sospechar en el desarrollo de tromboembolia; en su mecanismo de producción interviene la estimulación refleja sobre receptores yuxtacapilares o "J"⁸, un signo de mayor significación diagnóstica de la embolia pulmonar moderada o masiva es el dolor pleural; pero lo que realmente tra-

duce la oclusión masiva de una rama gruesa de la arteria pulmonar, es hipotensión arterial o choque^{9,10}.

Como otros autores^{11,12}, no encontramos correlación entre la hipoxemia arterial (PaO_2) y la superficie pulmonar ocluida, ni con los hallazgos electrocardiográficos. El gradiente alveolocapilar con aire ambiente es elevado, probablemente la causa es el desequilibrio en la relación ventilación/perfusión, no solamente por el área ocluida, ya que participan en gran parte la presencia de venoconstricción pulmonar, edema pulmonar intersticial y broncoconstricción por la secreción de sustancias como la histamina y quininas^{13,14,15}.

La determinación de enzimas tiene un valor inespecífico^{1,16,17} y su elevación depende de la destrucción tisular pulmonar,

las cifras de más de 1000 U no se asociaron con las oclusiones arteriales más extensas.

Los hallazgos de las radiografías simples de tórax son inespecíficos y con un 15 por ciento de obstrucción pueden hacerse aparentes, todos ellos son secundarios a la hipertensión pulmonar, como el abombamiento o rectificación de la arteria pulmonar^{3, 18, 19}; otros hallazgos poco conocidos son las zonas de avascularidad con hiperclaridad del área afectada, mientras que otras zonas, por el reacomodo de flujo, quedan hiperperfundidas y hacen más ostensibles las ramas pulmonares; cuando hay falla ventricular derecha, también se puede observar dilatación del ventrículo y de la aurícula derecha, con presión venosa central alta, particularmente si la presión de la arteria pulmonar es mayor a 30 mm. de Hg.

Son clásicos los signos electrocardiográficos de "cor agudo" desde que los describió McGinn²⁰, (S1, Q3, T3) y para que éstos se presenten debe haber una hipertensión pulmonar importante, por esta razón los cambios electrocardiográficos pueden estar ausentes en muchos casos de tromboembolia pulmonar, comprobados por otros medios. Otros signos que completan el criterio de hipertensión pulmonar son el AQRS a la derecha, inversión de onda T en precordiales derechas, onda "p" pulmonar, bloqueo variable de la rama derecha o de la conducción auriculo-ventricular; el principal interés del ECG es poder distinguir entre un infarto agudo del miocardio en evolución y una tromboembolia pulmonar^{21, 22}.

De las observaciones que hemos reunido, podemos concluir que si un paciente postoperado, de cualquier edad, o un paciente anciano en reposo prolongado o una pa-

ciente sometida a algún tratamiento ginecoobstétrico, presentan dolor torácico o disnea súbita sin causa aparente, debemos y estamos obligados a descartar o confirmar la presencia de tromboembolia pulmonar, con mayor razón si está asociada a hipotensión o choque. Para confirmar el diagnóstico podemos utilizar la carta descriptiva de manejo de la figura 2, que en forma secuencial y escalonada propone los estudios que han de realizarse. El gammagrama pulmonar constituye el mejor método de rastreo²³ y simultáneamente podemos calcular el porcentaje de obstrucción, por las áreas sin captación; de su análisis podemos hacer la decisión de pasar al siguiente paso, que es la angiografía pulmonar, con el fin de confirmar la extensión del área obstruida, pero sobre todo saber si la obstrucción es de troncos gruesos en cuyo caso, la tromboendarterectomía debe ser de urgencia²⁴; pero si es de vasos pequeños y numerosos, el tratamiento sobre el área pulmonar es médico y de apoyo organofuncional con ventilación mecánica y anticoagulantes^{4, 5, 12, 18}, la siguiente decisión que se debe de tomar es si se hace ligadura de la vena cava inferior o se coloca una sombrilla en esta vena^{12, 24}. Siempre que sospechamos la tromboembolia, realizamos gammagrafía pulmonar, pero para aprovechar la estancia en el Servicio de Radioisótopos se practica flebogammagrama de miembros inferiores, con macroagregados de albúmina y se rastrea su detención en forma de acúmulos que señalarán los sitios de obstrucción venosa, e inmediatamente después se realiza el gammagrama pulmonar con el mismo método de macroagregados de albúmina.

En el periodo de estabilización clínica, en cuatro pacientes se realizó flebografía

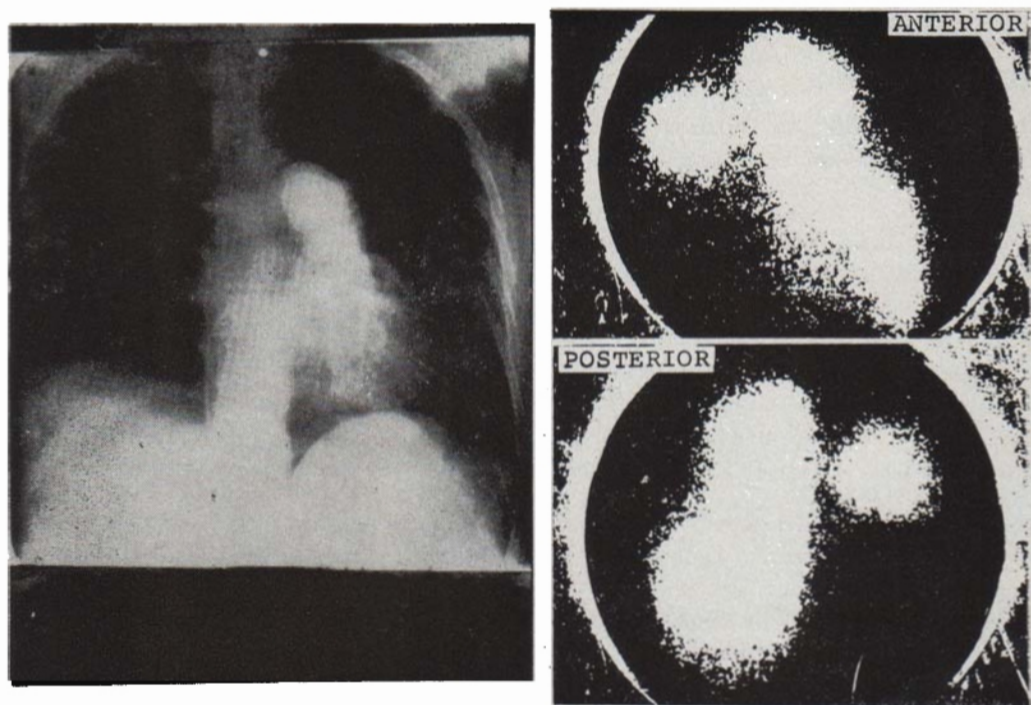


FIG. 2. Carta descriptiva para el manejo del paciente con tromboembolia pulmonar.

de miembros inferiores y se confirmaron los sitios de trombosis venosa, sin embargo, consideramos que este estudio tiene un valor más académico que práctico en la toma de decisiones de manejo en la tromboembolia pulmonar, pero es útil cuando se piensa hacer ligadura de vena cava o colocar un filtro en ella; en tres pacientes se encontraron diferentes sitios de trombosis venosa en ambos sistemas venosos de los miembros inferiores, en uno incluía trombosis de la vena ilíaca izquierda y en otro, trombosis única en el hueso poplíteo derecho.

Los anticoagulantes han sido empleados por más de 35 años y en la mayoría de los estudios clínicos, se puede apreciar una reducción en la frecuencia de la trombosis y sus complicaciones tromboembólicas, siem-

pre y cuando las dosis y el control sean adecuados. La heparina fue el primer anticoagulante empleado y recientemente se ha evaluado su efectividad terapéutica en dosis bajas, que no prolongan el tiempo de trombina²⁵. En los últimos años se han ensayado nuevos agentes antitrombóticos: estreptoquinasa, uroquinasa, arvin, dextrán y drogas antiagregantes.

Diversos estudios clínicos han mostrado una reducción significativa de la trombosis venosa, en pacientes que recibieron 10,000 a 15,000 unidades de heparina por vía subcutánea^{26,27}. Asimismo, también se ha demostrado que dosis bajas de heparina tienen un efecto potente inhibidor sobre el factor Xa y que de ello depende su acción antitrombótica^{26,28}. Esta modalidad tera-

péutica (dosis bajas) se reserva para casos que aún no tienen evidencia de trombosis (estados preoperatorios y postoperatorios).

La administración de heparina en casos de embolia pulmonar, se plantea en dos situaciones:

1. Cuando la sospecha de tromboembolia se ha establecido exclusivamente sobre bases clínicas, se indica de inmediato una "dosis media" de 500 U/Kg./día en 250 ml. de solución salina fisiológica, fraccionando la dosis total cada seis horas en goteo continuo. Este sistema requiere de control por laboratorio (T.T. y T.P.T.) diariamente.

2. Cuando hay evidencia más objetiva de tromboembolia pulmonar (angiografía o gammagrama pulmonar), se recurre a una dosis "alta", que oscila de 50,000 a 80,000 U de heparina en las primeras 24 horas, para después volver a los lineamientos del inciso 1. Estas dosis deben estar reservadas para casos con tromboembolismo "florido", acompañado de insuficiencia cardíaca o choque. Las dosis pueden ser administradas de manera intermitente directa, cada cuatro a seis horas y requieren el mismo control que el inciso 1, desde el punto de vista de laboratorio.

Se ha sugerido que se requieren dosis altas de heparina para inactivar la trombina acumulada, después de lo cual la dosis necesaria es menor²⁹. También se han invocado dosis altas de heparina para prevenir la acumulación de plaquetas sobre los trombos frescos y con ello revertir la broncoconstricción que acompaña al embolismo pulmonar, tanto en el hombre como en los animales³⁰.

Las pruebas de laboratorio que se emplean para el control de la heparina, en ri-

gor, sólo deben tener el objetivo de poner en evidencia, *in vitro*, el efecto biológico de dicho anticoagulante. Los grados de alteración en las pruebas de laboratorio (tiempo de trombina y tiempo parcial de tromboplastina, sólo deben servir para mostrar sus efectos acumulativos; las principales causas de sobredosis y riesgo de hemorragia son la insuficiencia renal hepática y la trombocitopenia intensa por depleción del factor 4 plaquetario (antiheparina).

La hipertensión pulmonar es un hecho común y explica la falla ventricular derecha, sin embargo, esta hipertensión pulmonar no se debe totalmente a la embolia, pues se ha demostrado experimentalmente un componente importante de vasoconstricción¹⁵ no detectable en la angiografía. En animales denervados la hipertensión pulmonar se obtiene hasta que se logra un 50 por ciento de obstrucción mecánica y la presión pulmonar arterial no es mayor a 40 mm.Hg, por lo que además de la vasoconstricción simpática por hipoxia, se tiene evidencia de una severa vasoconstricción pulmonar por serotonina liberada por las plaquetas que forman el trombo^{14,15,30}. Algunos autores sugieren el uso de vasoconstrictores²⁴, pero éstos si bien pueden elevar transitoriamente la presión arterial, potencialmente aumentarán la vasoconstricción pulmonar. Desde 1971 en nuestro Hospital³¹ se emplea un betaadrenérgico con acción vasodilatadora específica sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos³² en enfermos con edema pulmonar agudo, crisis hipertensiva³¹ y choque³³. Juzgamos que en los casos con presión pulmonar mayor a 30 mm.Hg. medida a través de un catéter de Swan Ganz, es necesario yugular la vasoconstricción pulmonar producida por

quininas y empleamos isoxuprina, disolviendo 20 mg. en 200 ml. de solución glucosada al 5 por ciento que se administra a 10 gotas por minuto; si no hay descenso de la presión pulmonar ni de la presión diastólica sistémica, se aumenta a 15 y 20 gotas por minuto; en los casos en donde la presión pulmonar no es mayor a los 30 mm.Hg. se deja a 10 gotas por minuto. En uno de nuestros casos la presión pulmonar bajó de 56 mm.Hg. a 36 mm.Hg. en un plazo de una hora con gran mejoría clínica y en otro, de 37 a 25 mm.Hg.

La embolectomía quirúrgica es un método de tratamiento de gran valor pero limitado a los pacientes con émbolos en el tronco o ramas principales de la pulmonar, con recurrencias inmediatas o cuando la insuficiencia cardíaca o choque no ceden a las medidas terapéuticas de apoyo, desgraciadamente en dichos pacientes los eventos son rápidos y mueren en pocas horas como sucedió en uno de nuestros casos.

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica es una complicación frecuente en los enfermos hospitalizados con factores de riesgo, a pesar de lo cual el diagnóstico con frecuencia pasa desapercibido, motivo por el cual es necesario encontrar medios de identificación diagnóstica rápida, fáciles y sin complicaciones.

Se realizó la evaluación de los métodos diagnósticos de la enfermedad tromboembólica aplicados a 12 pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General del Centro Médico la Raza del Instituto

Mexicano del Seguro Social. El diagnóstico no se pudo basar exclusivamente en signos clínicos, la trombosis venosa en más del 50 por ciento de los pacientes no presentó síntomas. Los síntomas torácicos no son específicos pero fueron sugestivos cuando estuvieron presentes. La radiografía de tórax y los estudios bioquímicos dan poca información y son inespecíficos. Los signos electrocardiográficos secundarios a la hipertensión pulmonar y sobrecarga del ventrículo derecho más comunes son: S-1, Q-3, T-3, con AQRS a la derecha positivos en el 83 por ciento; el gammagrama pulmonar es positivo en el 100 por ciento, con este estudio se puede evaluar el área vascular afectada de acuerdo a la superficie hipocaptante de medio radioactivo y sirve para seleccionar el enfermo que requiere angiografía pulmonar; en ocasiones con este método es difícil distinguir entre un bloqueo de ramas principales o ramas secundarias, por lo que el método más exacto, pero invasivo sofisticado y no libre de complicaciones es la angiografía pulmonar. La angiografía pulmonar es un estudio de gran valor cuando se trata de seleccionar al paciente quirúrgico del no quirúrgico.

En nuestra opinión, como la de otros autores, el tratamiento médico que ha disminuido la morbilidad es el uso de la heparina, cuando es empleada a dosis de 500 U. por Kg. por día; por su efecto antitrombínico y antiagregador plaquetario impide la liberación de quininas plaquetarias y tiene además actividad fibrinolítica. La sobredosis de heparina se puede manifestar por hematuria o sangrado gastrointestinal, o por las heridas, pero cede fácilmente a la suspensión de la heparina, la que cuatro horas después debe volver a

reiniciarse. Este tratamiento se sostiene durante ocho días y después se usan anticoagulantes tipo cumarínicos y antiagregadores

plaquetarios por tres a cuatro meses. En el futuro el fibrinolítico de mayor uso será la uroquinasa.

BIBLIOGRAFIA

1. Hemodynamic results of therapy. The urokinase pulmonary-embolism trial. *Circulation* 47. Supl. 2, 51; 1973.
2. MADDEN, J. L.; HUME, M.: *Venous thromboembolism: prevention and treatment*. Appleton Century Crofts, New York, 1976, pág. 104.
3. FLEISCHNER, F. G.: *Pulmonary embolism*. Clin. Radiol. 13:169, 1962.
4. KEVIN, M.; MCINTYRE, M.D. y SASAHARA, A. A.: *Pulmonary thromboembolism*. Current concepts. *Advances of Internal Medicine*, Year Book, Chicago, 1972.
5. HARVEY, R.; ENSON, Y. y FERRER, M. I.: *A reconsideration of the origin of pulmonary hypertension*. Chest. 59:82, 1971.
6. MOSER, K. M., STEIN, M.: *Pulmonary thromboembolism*. *Advances of Internal Medicine*, Year Book, Chicago, 1973.
7. SASAHARA, A. A.: *Pulmonary vascular response to thromboembolism*. Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 36:55, 1967.
8. GUZ, A. y TRENCHARD, D. W.: *The role of nonmyelinated vagal afferent fibers from the lungs in the genesis of tachypnea in the rabbit*. J. Physiol. 213:345, 1971.
9. DALEN, J. E.: *Cardiovascular responses to experimental pulmonary embolism*. Am. J. Cardiol. 20:3, 1967.
10. BRANDFONBRENER, M.; TURINO, G. M. y HIMMELSTEIN, A.: *Effects of occlusion of one pulmonary artery on pulmonary circulation in man*. Fed. Proc. 17:19, 1958.
11. VEREERSTRAEATEN, J.; SCHONTENS, A. y TOMDROFF, J.: *Value of measurement of alveolar arterial gradient of pCO₂ compared to pulmonary scan in diagnosis of thromboembolic pulmonary disease*. Thorax 28:306, 1973.
12. STEIN, M.: *Pulmonary embolization*. Proceedings 15th annual symposium on critical care medicine, Las Vegas, Nevada, 1977, pág. 132.
13. MILLS, J. E.; SLICK, H. y WIDDICOMBE, J. G.: *The role of lung irritant receptors in respiratory responses to multiple pulmonary embolism anaphylaxis and histamine induced bronchoconstriction*. J. Physiol. 203:337, 1969.
14. CLARK, S. W.; GRAF, P. D. y NADEL, J. A.: *In vivo visualization of small airway constriction after pulmonary microembolism in cats and dogs*. J. App. Physiol. 29:646, 1970.
15. COMROE, J. H. JR.; VAN LINGEN, B. y STROUD, R. C.: *Reflex and direct cardiopulmonary effects of 5-OH tryptamine (serotonine): Their possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis*. Am. J. Physiol. 173:379, 1960.
16. SZUCS, M. M.; BROOKS, H. L. y GROSSMAN, W.: *Diagnostic sensitivity of laboratory in acute pulmonary embolism*. Ann. of Intern. Med. 74:161, 1971.
17. MILLER, G. A. y SUTTON, G. C.: *Acute massive pulmonary embolism clinical and hemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary angiography*. Brit. Heart J. 32:518, 1970.
18. C. MACCOLLISTER, E.: *Thromboembolism disease: Prophylaxis and treatment*. Crit. Care Med. 4:62, 1976.
19. WALSH, P. N.; GREENSPAN, R. H. y SIMON, M.: *An angiographic severity index for pulmonary embolism. The urokinase pulmonary embolism trial*. Circulation 47 suppl. 2, 101, 1973.
20. MCGINN, S. y WHITE, P. D.: *Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. Its clinical recognition*. J.A.M.A. 104:1473, 1935.
21. CHATTERJEE, K.; SUTTON, G. C. y MILLER, G. A. H.: *Right ventricular endocardial potential in acute massive pulmonary embolism*. Brit. Heart J. 34:271, 1972.
22. MCINTYRE, K. M.; SASAHARA, A. A. y LITTMAN, D.: *Relation of the electrocardiogram to hemodynamic alterations in pulmonary embolism*. Am. J. Cardiol. 30:205, 1972.
23. MCINTYRE, K. M.; SASAHARA, A. A.; MACLEAN, L. O.; SHIBATA, H. R.; MCLEAN A.P.H.; SKINNER, G. B. y GUTELIUS, J. R.: *Pulmonary embolism: the value of bedside scanning, angiography and pulmonary embolectomy*. Can. Med. Assoc. 97:991, 1967.
24. POLLAK, E. M.; SPARKS, F. C. y BARKER, W. F.: *Pulmonary embolism: An appraisal of therapy in 516 cases*. Arch. Surg. 107:66, 1973.
25. SHARNOFF, J. G. y DE BLASIO, G.: *Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis*. Lancet 2:669, 1971.
26. KAKKAR, V. V.; FIELD, E. S.; NOCOLAIDES, A. N.; FLUTE, P. T., WESSLER, S. y YINT, T.:

- Low dose of heparin in prevention of deep vein thrombosis.* Lancet 2:669, 1971.
27. WILLIAM, H. T.: *Prevention of postoperative deep vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin.* Lancet 2:950, 1971.
28. KAKKAR, V. V.; CORRIGAN, J.; SPINDLER, S.; FOSSARD, P. T.; FLUTE, R. Y WESSLER, S.: *Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery.* Lancet 2:101, 1972.
29. GUREWICH, V. Y THOMAS, D. P.: *Pathogenesis of venous thrombosis in relation to its prevention by dextran heparin.* J. Lab. Med. 66: 604, 1965.
30. THOMAS, D. P.; GUREWICH, V. Y ASHFORD, T. D.: *Platelet adherence in thromboembolism in relation to the pathogenesis and treatment of pulmonary embolism.* New Engl. J. Med. 274: 953, 1966.
31. BOJORGES, B. R.; BOJORGES, B. R. Y CALVILLO, J. M.: *Tratamiento de la crisis hipertensiva con edema agudo pulmonar a base de isoxsuprina o fentolamina.* Arch. Inst. Nal. de Cardiol. Mex. 49:95, 1974.
32. GAINDL, F. G.; SAMUELS, S. S.: *A new vasodilator and antispasmodic agent isoxsuprine hydrochloride.* Angiology 10: 4, 1960.
33. CRUZ, M. E. Y HERNÁNDEZ, L. D.: *Uso de isoxsuprina en el manejo del choque.* II Reunión Nacional de Terapia Intensiva. México, 1975.