

# Tromboembolia pulmonar

Dr. Mario Seoane\*

## Introducción

La circulación pulmonar, estratégicamente situada entre la sangre venosa mezclada y el sistema sanguíneo arterial, tiene la importante función, entre otras, de servir como filtro para retener partículas finas, presentes en la sangre venosa que, en la circulación arterial (p. ej. cerebral o coronaria) serían causa de serios problemas.

Los vasos pulmonares pequeños tienen capacidad para atrapar partículas que resultan de procesos naturales (fibrina, coágulos), trauma (células grasas, medula ósea), enfermedad sistémica (células neoplásicas) y procedimientos terapéuticos (burbujas gaseosas, células aglutinadas, detritus en sangre almacenada, etc.). Algunas de estas partículas producen simplemente bloqueo mecánico, otras, respuestas locales o sistémicas de naturaleza variable.

El pulmón posee mecanismos para disponer de macro o microémbolos y restablecer la permeabilidad vascular (enzimas con propiedades líticas, macrófagos y canales linfáticos disponibles). El funcionamiento adecuado de estos mecanismos promueve la conservación de la salud, su incapacidad funcional puede llevar a isquemia tisular y daño celular.

En forma análoga, la cantidad de sangre que deja al corazón por unidad de tiempo (gasto cardiaco, GC), es idéntica, salvo instantáneas diferencias, a la cantidad de sangre que el corazón recibe (retorno venoso). Esta cantidad pasa por la circulación pulmonar en aproximadamente 25 generaciones

de ramificaciones intrapulmonares que disminuyen el diámetro vascular progresivamente.

Por estas características, puede apreciarse que pocos sistemas orgánicos están mejor integrados para remover partículas u otros elementos circulantes anormales.

El embolismo pulmonar es extremadamente común y causa principal de muerte. La incidencia es variable según diferentes autores y oscila entre 6,000 y 200,000 muertes por año en los Estados Unidos,<sup>1</sup> otros<sup>2</sup> consideran que ocurren 600,000 episodios anuales, de los cuales, en el 10 por ciento de quienes lo sufren, causarán la muerte en la primera hora de instalado el episodio agudo.

Su incidencia en material de autopsia es también variable, ocurre en el 5-14 por ciento de casos con patología general, en el 23-25 por ciento de pacientes con patología terminal,<sup>3</sup> en el 30 por ciento de enfermos con cardiopatía<sup>4</sup> y en cerca del 50 por ciento de sujetos con insuficiencia cardíaca.<sup>5</sup> Contribuye a la muerte en la cuarta parte o mitad de los casos en general.

Su ocurrencia es mayor en pacientes con edad avanzada pero poblaciones infantiles también la padecen.<sup>6</sup> No parece existir predominio por sexo o raza en la población de un hospital general; sin embargo, es más frecuente en enfermos con padecimientos no quirúrgicos.<sup>7</sup>

El émbolo se localiza predominantemente en el pulmón derecho en relación de 4:1, comparativamente con el izquierdo. No hay diferencia entre lóbulos superiores e inferiores. Embolos con distintos tiempos de instalación concurren frecuentemente en el mismo espécimen, lo que sugiere la naturaleza recurrente del padecimiento.

Debido a las características del sistema

\*Cardiólogo Adscrito al Servicio de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología. México.

circulatorio, el embolismo pulmonar se inicia con el desarrollo de un trombo venoso. En la génesis de éste intervienen los factores enunciados por Virchow,<sup>8</sup> lesión vascular, estasis venosa y alteración en la coagulación, postulados que han mantenido vigencia a través de los años.

La obesidad, la diabetes, la enfermedad arterial periférica, malignidad, venas varicosas y edad avanzada, predisponen a su ocurrencia.<sup>9</sup>

Igualmente, situaciones clínicas variadas, como postoperatorios, status post-partum, trauma, quemaduras, insuficiencia cardiaca y en general cualquier condición que requiera reposo prolongado, y en las que se asocian combinaciones de estasis, alteración en la coagulación y lesión venosa, favorecen una incidencia mayor de trombosis venosa y embolismo pulmonar.

### Lesión vascular

Al ocurrir una ruptura en el endotelio vascular, las plaquetas modifican su morfología para pasar, de discos elípticos planos, a elementos redondeados atraídos por el defecto. En éste, desarrollan pseudopodos y adhesividad que permite la reparación y restablece la continuidad de la superficie endotelial. Esta fase es considerada la inicial de la agregación plaquetaria.

Debido a su capacidad metabólica y estructural, las plaquetas continúan la agregación permitiendo la liberación de sustancias almacenadas en su interior (ADP, catecolaminas, serotoninas, enzimas y prostaglandinas) que estimulan la atracción de nuevas plaquetas, el aumento en el tamaño del agregado y su estabilización. Es en esta fase cuando las tromboplastinas, también liberadas activan la "cascada metabólica" que origina la conversión de fibrinógeno a fibrina con desarrollo de un coágulo típico. El

atrapamiento en él de eritrocitos confiere la característica rojiza coloración del coágulo.<sup>9</sup>

### Estasis venosa

Se establece cuando ocurre disminución en la velocidad del flujo sanguíneo. Al igual que en el proceso de la coagulación, varias reacciones ocurren a velocidades diferentes. En sangre con flujo normal, los elementos fibrino-formadores son rápidamente removidos de la circulación por distintos mecanismos orgánicos, tisulares y plasmáticos en condiciones normales. En áreas con retardo en el flujo, estos mecanismos son inoperantes y favorecen la coagulación intravascular. La estasis, en ausencia de sustancias pro-coagulantes, sin embargo, no parece ser suficiente para producir trombosis.<sup>10</sup>

### Alteración en la coagulación

Diferentes enfoques a la interpretación de este postulado de Virchow se han mencionado. Así, se propusieron: exceso de sustancias pro-coagulantes, aumento en la actividad de los mismos y disminución en la actividad de sustancias anticoagulantes.

El exceso de pro-coagulantes se demostró en el embarazo y en estados postoperatorios.<sup>11</sup>

El aumento en la actividad de pro-coagulantes parece encontrar apoyo en estudios que demuestran que el tiempo de coagulación<sup>12</sup> y el de protrombina<sup>13</sup> se acortan y existe incremento en la adhesividad plaquetaria.<sup>14</sup>

La disminución en la actividad de sustancias anticoagulantes se ha documentado fehacientemente en la deficiencia congénita de antitrombina III. Se ha implicado también el aumento en la actividad inhibitoria de la plasmina, la enzima fibrinolítica del plasma.<sup>11</sup>

## Localización

La gran mayoría (95 por ciento) de los episodios embólicos pulmonares se originan por trombos venosos en las extremidades inferiores, particularmente localizados en las venas profundas distales a la articulación de la rodilla.<sup>15, 16</sup> Para otros autores<sup>17, 18</sup> es la región proximal a la articulación rotuliana la principalmente afectada por la formación de trombos venosos. La posibilidad de que los trombos venosos situados en regiones proximales a la rodilla sean, en ocasiones, extensión de aquéllos formados más distalmente permanece abierta y concilia la aparente discrepancia en la literatura.

El émbolo también puede originarse en otros sitios como son la pelvis —particularmente venas prostáticas—, venas superficiales de extremidades superiores, cavidades cardíacas y más raramente venas axilares o subclavias. Trombos en estas localizaciones, por el menor diámetro de las venas que los alojan, producen raramente embolismo pulmonar clínicamente detectable. En enfermos con cardiopatía previa, es el corazón un sitio importante de origen de los émbolos.<sup>5</sup>

El atribuir una localización distinta a la de los miembros inferiores no parece justificado, ya que sólo menos del 50% de los trombos venosos en éstos es detectado por clínica.<sup>1</sup> En otras palabras, la ausencia de datos clínicos compatibles con trombosis venosa de miembros inferiores no descarta que se hayan originado en este sitio.

## Clasificación

Se dividirán, de acuerdo a su importancia clínica, los efectos de la tromboembolia pulmonar en tres grupos principales. En el primero de éstos, se describirá la tromboembolia pulmonar masiva y aguda, que produce bloqueo extenso y súbito del árbol arterial pulmonar con falla ventricular derecha. En los dos grupos restantes, la oclusión no es fatal, con o sin asociación a infarto pulmonar, y la menos frecuente de émbolos pequeños y múltiples que se alojan en ramas pequeñas durante periodos largos de tiempo con producción de hipertensión arterial pulmonar.

## Embolia pulmonar masiva

Representa una emergencia clínica clásica, familiar a la mayoría de los médicos. El episodio catastrófico se asocia con el arribo de un trombo-émbolo de gran tamaño que se aloja en la bifurcación del tronco pulmonar o en una de sus ramas principales. Los resultados son primariamente dependientes de los efectos mecánicos de la obstrucción al flujo sanguíneo pulmonar.

## Manifestaciones clínicas

Requisito indispensable para un correcto diagnóstico es el tener un alto índice de sospecha, especialmente cuando el enfermo posee factores de riesgo.

Debido a la súbita disminución del gasto cardíaco por los factores mecánicos y humorales, aparecen datos de hipoperfusión tisular sistémica (colapso circulatorio), que puede comprometer al cerebro, ocasionando pérdida de la conciencia. Disnea y taquipnea, prácticamente en la totalidad de los enfermos, que conducen a hiperventilación. Es notable sin embargo, la ausencia de ortopnea en estos enfermos.

La presencia de severo dolor torácico retroesternal es común e indistinguible de aquel producido por angina de pecho (angor pectoris), para explicarlo se ha invocado un aumento agudo en el trabajo del ventrículo derecho asociado a perfusión deficiente del miocardio del mismo.

Los hallazgos de la observación del enfermo demuestran piel pálida y húmeda, por disminución de la perfusión cutánea, y cianosis central y periférica en ocasiones. La frecuencia cardíaca aumenta; se documenta hipotensión arterial proporcional a la magnitud del proceso y que guarda correlación con la gravedad en el pronóstico.

A la auscultación es frecuente encontrar tercero y cuartos ruidos en el borde izquierdo del esternón con desdoblamiento amplio del 2o. ruido pulmonar, que interesantemente puede ser de intensidad normal.

Aunque el electrocardiograma puede ser normal, pueden encontrarse desviación del eje frontal de QRS a la derecha, onda S pro-

funda en derivación I, asociada a una onda Q e inversión de la onda T en DIII. En derivaciones precordiales, la inversión de ondas T en V1-V4 y no es infrecuente la imagen de bloqueo de la rama derecha del Haz de His.

### Efectos hemodinámicos

Mientras que en el pulmón humano normal, tiene que ocluirse más de la mitad del lecho vascular arterial para que aparezca el síndrome de embolismo pulmonar masivo,<sup>19</sup> en presencia de hipertensión pulmonar preexistente (por ejemplo estenosis mitral), la oclusión de una rama primaria del tronco pulmonar tiene efectos hemodinámicos severos.

Durante el episodio agudo, es posible apreciar diferencias hemodinámicas de acuerdo al estado previo del lecho vascular pulmonar. En un estudio, la presión media de la arteria pulmonar fue de 27 mmHg. en un grupo donde la mayoría de los enfermos carecían de enfermedad cardiorespiratoria previa.<sup>20</sup> En contraste, presiones medias de la arteria pulmonar mayores de 40 mmHg no son raras en enfermos con patología pulmonar previa.<sup>21</sup>

Las presiones de la aurícula derecha y diastólica final del ventrículo derecho aumentan y el gasto cardiaco disminuye como manifestación de la incapacidad del ventrículo derecho (sin la oportunidad crónica de hipertrofiarse) para mantener el mismo flujo pulmonar ante un incremento agudo en la resistencia vascular.

Mientras que la elevación de la resistencia vascular pulmonar suele ser aceptada, los componentes de la misma permanecen en controversia. La posibilidad existe de que al componente mecánico obstructivo se una el de vasoespasmo, favorecido por la liberación de serotonina a partir de componentes del trombo-émbolo.

### Intercambio gaseoso

La anomalía en el intercambio gaseoso siempre existente tiene varios mecanismos. El aumento en la ventilación total por la

taquipnea, reduce la  $\text{PaCO}_2$ . La presencia de una porción del pulmón no perfundida pero ventilada, produce un incremento en el espacio muerto "fisiológico", o espacio muerto alveolar, que no participa en el intercambio gaseoso. El aire espirado de esta porción del pulmón contendrá mínima cantidad de bióxido de carbono mientras que en el aire proveniente de regiones respetadas, el bióxido de carbono logra llegar a equilibrio con el  $\text{PCO}_2$  de la sangre capilar. La reunión de éstos dos gases, uno con  $\text{PCO}_2$  igual a la de la sangre arterial, y otro con mínima cantidad de  $\text{CO}_2$ , hacen que en el aire espirado se encuentre una  $\text{PCO}_2$  menor que la de la sangre arterial.

La proporción de la zona ventilada y no perfundida sin embargo, tiende a disminuir por la ocurrencia de aumento en la resistencia de las vías aéreas mediado por la hipocapnea<sup>22</sup> y por la acción de sustancias constrictoras de las vías aéreas (serotonina, histamina) liberadas por el pulmón, o por el pulmón, o por el mismo émbolo.<sup>23</sup>

Otro hallazgo es la hipoxemia arterial. Esta resulta de 1) aumento en el corto-circuito veno-arterial, originado por el aporte de sangre no oxigenada a la circulación arterial, 2) del desequilibrio en la relación ventilación/perfusión (zonas ventiladas y no perfundidas o sobreperfundidas y mal ventiladas por constricción de vías aéreas secundaria a mediadores químicos), y 3) por la disminución en el GC que favorece una mayor extracción de oxígeno tisular, menor contenido del mismo en la sangre venosa mezclada, aumento en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno y por tanto una magnificación de los efectos del corto-circuito fisiológico (intrapulmonar e intracardiaco) en la sangre arterial.

En exámenes de laboratorio puede documentarse leucocitosis. La anomalía en los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (DHL) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO), no tiene valor diagnóstico en la actualidad.<sup>24</sup>

En el estudio radiológico, que puede ser

normal, es frecuente un aumento en la radio-transparencia del pulmón afectado.

La evidencia más directa la provee el angiograma pulmonar que demuestra defectos de llenado vascular distales al émbolo. Su realización tiene morbilidad mayor que en población normal. La centelleografía pulmonar ofrece también datos de ayuda diagnóstica al permitir reconocer la distribución del flujo sanguíneo pulmonar, sin embargo, en presencia de neumopatía previa que afecte la vasculatura puede ser de difícil interpretación.

El pronóstico es grave. Dos terceras partes de los enfermos mueren dentro de la primera hora de instalado el cuadro.<sup>25</sup> Si el enfermo sobrevive, el riesgo inmediato de muerte disminuye considerablemente.<sup>18</sup> La secuela final puede ser recuperación completa o grados variables de hipertensión pulmonar.

### Tratamiento

El tratamiento, médico o quirúrgico, primariamente, debe orientarse a lograr la sobrevivencia del enfermo. Entre las medidas, deben utilizarse la administración de oxígeno, analgésicos y sedantes. Se han usado agentes presores como la dopamina y el isoproterenol, aunque éste último, por sus efectos colaterales, tiende a abandonarse.

Debido a que embolizaciones sucesivas representan una amenaza potencialmente letal, si el enfermo sobrevive, el mayor objetivo del tratamiento es la prevención de la recurrencia. Para éste fin, está indicado el empleo de anticoagulantes. Por la posibilidad de que el émbolo libere sustancias vasoactivas que puedan agravar el compromiso hemodinámico, se proponen dosis iniciales elevadas (15 a 20 mil unidades IV en "bolo"), seguidas de 10 mil u. cada 4 hrs., por las siguientes 24-36 hrs. La terapia trombolítica con urokinasa y estreptokinasa ha demostrado disminuir, significativamente el tamaño del trombo y la presión media de la arteria pulmonar, en comparación con los logrados con heparina,<sup>26</sup> sin embargo, la mortalidad, morbilidad y pronóstico a largo

plazo no se modificaron comparativamente.<sup>27</sup>

La embolectomía pulmonar de urgencia, teóricamente ideal para tratar el bloqueo mecánico, tiene varios problemas que han hecho que vaya en desuso,<sup>1</sup> su mortalidad es mayor que la del tratamiento médico (57% inmediata y 11% tardía),<sup>28</sup> aunque en informes recientes estas cifras parecen haber mejorado al mejorar las técnicas quirúrgicas.<sup>29</sup>

### Tromboembolia pulmonar e infarto

Esta presentación, con o sin infarto pulmonar, representa la gran mayoría de los episodios embólicos que ocurren en situaciones hospitalarias.

### Patogenia

Sigue siendo un enigma. Aunque clínicamente se asocia con oclusión arterial pulmonar, experimentalmente su producción es difícil por ése sólo mecanismo. Mas aún, su aspecto histopatológico difiere de aquellos infartos en otros órganos por la intensa coloración rojo oscura. La explicación puede estar en relación con el aporte de oxígeno al pulmón que normalmente se logra a través de tres vías: a) el sistema arterial pulmonar, b) el bronquial y c) el de vías aéreas. La supresión de una de éstas, no sería capaz de provocar daño irreversible tisular por hipoxia o anoxia. Experimentalmente, dos de éstas tres fuentes de oxígeno deben estar comprometidas para producir infarto pulmonar, condiciones que clínicamente ocurren en quienes el flujo a través de arterias bronquiales y la ventilación pueden estar afectados simultáneamente (p. ej. bronquíticos crónicos).

No obstante, como regla, menos de la cuarta parte de los enfermos con embolia pulmonar desarrollan infarto. De existir éste, su localización en regiones basales del pulmón es lo habitual (60% por ciento a 80 por ciento de las veces).

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas clásicos son dolor pleurítico

y hemoptisis asociados en mayor o menor grado con disnea. No todos los síntomas pueden estar presentes. Los signos clásicos, cuando se encuentran, son movimientos respiratorios disminuidos, matidez auscultatoria, frote pleural y estertores crepitantes.

Radiológicamente, el área infartada produce una sombra que no tiene una forma específica. El diafragma ipsilateral se eleva y pierde movilidad. Puede existir derrame pleural.

La recuperación puede manifestarse como una sombra linear. Si no ocurre infarto pulmonar, lo habitual es que la radiografía sea interpretada como normal, lo que no excluye en forma alguna el diagnóstico.

El ECG, que también puede ser normal muestra habitualmente taquicardia sinusal. Si existe cardioneuropatía previa, se puede encontrar cualquiera de los signos ECG descritos para la embolia masiva.

Las mismas consideraciones terapéuticas son válidas en lo referente al empleo de heparínicos. La sugerencia de mantener el tratamiento anticoagulante por periodos prolongados (6 meses o más) parece justificada cuando centelloagramas pulmonares repetidos persisten mostrando defectos atribuibles al embolismo. Se practica, en forma arbitraria, la protección a largo plazo de enfermos que han tenido un episodio embólico.

#### **Tromboembolia pulmonar recurrente**

Constituye la forma más rara de presentación de este padecimiento. En ésta, los émbolos se alojan en forma repetitiva en el árbol pulmonar arterial al través de semanas o años. En esta variedad, el infarto pulmonar es poco frecuente y las embolias son rara vez de magnitud suficiente para comprometer en forma aguda al ventrículo derecho. En vez de eso, se produce una oclusión gradual del lecho vascular pulmonar que permite, en forma crónica, el desarrollo de hipertrofia del ventrículo derecho como respuesta a la hipertensión arterial pulmonar secundaria a la oclusión. La obstrucción al flujo sanguíneo pulmonar se asocia a cambios estructurales poco habituales en las dos formas

previas de tromboembolismo pulmonar y que consisten en desarrollo de hipertrofia medial, fibrosis de la capa íntima y esclerosis proximal a la oclusión.

El émbolo pulmonar recurrente, productor por esos mecanismos de hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardiaca, no tiene una localización precisa; la mayoría de las lesiones observadas en estudios necrópsicos muestran evidencia de organización del trombo que es sugestiva de que el intervalo entre el episodio inicial y el fallecimiento es frecuentemente cuestión de meses o años.

#### **Hallazgos clínicos**

A diferencia de los dos tipos de embolia pulmonar previamente descritos, éste es un proceso de principio insidioso que puede variar desde pocas semanas a varios años. El síntoma predominante es la disnea progresiva a la que se asocian hiperventilación, obvia en el reposo y desproporcionada en el ejercicio, cianosis de magnitud variable y signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva venosa e hipertensión arterial pulmonar. La onda "a" del pulso yugular puede encontrarse prominente y las características del pulso venoso ser sugestivas de insuficiencia tricuspídea funcional. El impulso sistólico del ventrículo derecho hipertrofiado es frecuentemente palpable sobre el borde izquierdo del esternón. La auscultación revela habitualmente un componente del 2o. ruido en el foco pulmonar aumentado de intensidad y no raramente asociado a un soplo sistólico eyectivo.

Los datos electrocardiográficos predominantes son aquellos que corresponden a grados variables de hipertrofia del ventrículo derecho con anomalías en la activación eléctrica del mismo.

En el estudio radiográfico, la existencia de cardiomegalia, dilatación de las ramas proximales de la arteria pulmonar y otros signos de hipertensión arterial pulmonar son frecuentes. Rara vez se informa un aumento en la radiotransparencia del parénquima pulmonar.

El estudio hemodinámico ofrece importantes datos de ayuda diagnóstica al demostrar principalmente la anormalidad en las cifras de la presión pulmonar, no infrecuentemente informadas en 60-70 mmHg. Característicamente, la presión capilar pulmonar (PCP) es normal.

Tanto la arteriografía como la centelleografía pulmonar pueden ser útiles para establecer el diagnóstico. En este respecto la arteriografía es probablemente superior en mostrar oclusión de vasos relativamente grandes. La centelleografía, por otro lado, parece tener mayor ventaja en demostrar múltiples oclusiones de vasos pequeños.

Aunque el pronóstico para el enfermo es malo, un número no despreciable de ellos pueden beneficiarse con terapia anticoagulante, que siempre debe ser intentada. □

#### Bibliografía

1. Moser, K.M.: *Am. Rev. Resp. Dis.* 115:829, 1977.
2. Dalen, J.E.: In *Pulmonary Embolism*. Ed. Dalen, J.E., Nueva York, Medcom, 1972, pp. 28-39.
3. Towbin, A.: *J.A.M.A.* 156:29, 1954.
4. Moran, T.J.: *Ann. Int. Med.* 32:949, 1947.
5. Flores, D.I.; Olvera, C.S. y Lupi, H.E.: *Arch. Inst. Cardiol., Mex.* 48:871, 1978.
6. Noonan, J.A.: In *Pulmonary Thromboembolism*, Ed. Mobbin-Uddin K. Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1975, pp. 137, 150.
7. Parker, B.M. y Smith, J.R.: *Am. J. Med.* 24: 402, 1958.
8. Virchow, R.L.K.: *Medicin. Frankfurt, Meidinger Sohn u Comp.* pp. 285, 294-296.
9. Weiss, H.J.: *N. Engl. J. Med.* 293:531, 1975.
10. Hewson, W.: In *Experimental Inquiries*. I. London, F. Cadell. 1771.
11. Rattnoff, O.D. y Botti, R.E.: In *Pulmonary Embolic Disease*, Ed. Sasahara A.A. and Stein, M. Grunne and Stratton, 1965 pp. 25-26
12. Gardikas, C. Tsakayannis, E. y Thomopoulos, D.: *Acta Hemat.* 21:129, 1959.
13. Brambel, C.E. y Loker, F.F. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 53:218, 1943.
14. Moolten, S.E.; Vroman, L.; Vroman, G.M.S. y Goodman, B.: *Arch. Int. Med.* 84:667, 1949.
15. Mc Lachlin, A.D. y Patterson, J.: *Surg. Gynecol. Obstet.* 93:1, 1951.
16. Kakkar, V.V.; Howe, C.T.; Flanc, C. y Clark, M.B.: *Lancet* 2:230, 1969.
17. Marshall, R.: *Pulmonary Embolism*. Springfield, Ill. Thomas, 1965.
18. Gray, F.D.: *Pulmonary Embolism*. Henry Kimpton, 1966.
19. Harris, P.; Segel, N. y Bishop, J.M.: *Cardiovasc. Res.* 2:73, 1968.
20. Miller, G.A.H. y Sutton, G.C.: *Brit. Heart J.* 32:518, 1970.
21. Leland, O.S. y Sasahara, A.A.: In *Pulmonary Embolic Disease*, Ed. Sasahara, A.A. y Stein, M. Grunne and Stratton, 1965, pp. 110.
22. Severinghaus, J.W.; Swenson, E.W.; Finley, T.N.; Lategola, M.T. y Williams, J.: *J. Appl. Physiol.* 16:53, 1961.
23. Thomas, D.; Stein, M.; Tanabe, G.; Rege, V. y Wessler, S.: *Am. J. Physiol.* 206:1207, 1964.
24. Cordley, E.L.: *J.A.M.A.* 207:1327, 1969.
25. Gorham, L.W.: *Arch. Int. Med.* 108:8, 1961.
26. Tibbut, D.A.; Davis, J.A.; Anderson, J.A.; Fletcher, E.W.L.; Hamill, J.; Holt, J.M.; Lea Thomas, M.; Lee, G. de J.; Miller, G.A.H.; Sharp, A.A. y Sutton, G.C.: *Brit. Med. J.* 1: 343, 1974.
27. Urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial: A national cooperative study. *J.A.M.A.* 229:1606, 1974.
28. Cross, F.S. y Mowlem, A.: *Circulation (suppl. 2)* 35:86, 1967.
29. Miller, G.A.H.; Sutton, G.C.; Kerr, I.H.; Gibson, R.V. y Honey, M.: *Brit. Med. J.* 2:681, 1971.
30. Mc Ginn, S. y White, P.D.: *J.A.M.A.* 104: 1473, 1935.
31. Lupi, H.E.; Dumont, C.; Tejada, V.M.: *Chest* 68:281, 1975.