

Linfedema idiopático de los miembros inferiores

Experiencia personal

H. GARRIDO-GARCIA, J. A. DE DIEGO-CARMONA y A. DE LA FUENTE-PERUCHO

Cátedra de Patología Quirúrgica II (Prof. Alfonso de la Fuente Chaos).

Facultad de Medicina de Madrid (España)

Sinonimia: Linfedema primario (no inflamatorio) (1, 2). Linfedema idiopático. Linfedema de origen desconocido (7). Linfedema espontáneo (23).

El conocimiento del linfedema ha sido oscuro, hasta que la aplicación de nuevos métodos de diagnóstico (linfografía, isótopos radioactivos, etc.) han hecho la luz en terreno tan litigioso.

La linfografía permite establecer una clasificación anatómica (10, 11, 12) del linfedema idiopático que facilita un sólido punto de partida para su estudio fisiopatológico e iniciar, con ciertas reservas, una terapéutica en algunos casos etiológica o, cuando menos, sobre fundamentos fisiopatológicos que lentamente van dando sus frutos.

Hemos permanecido temerosos en la terapéutica hasta que el desarrollo de la nueva metodología diagnóstica nos va permitiendo la correcta etiquetación de las distintas formas clínicas. Solamente así se pueden establecer propiamente las indicaciones quirúrgicas y la valoración de los resultados.

Clasificación del linfedema idiopático

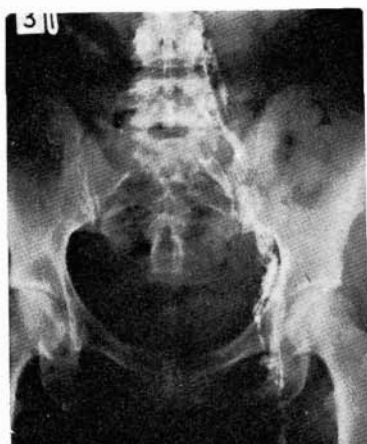
Kinmonth (10, 11, 12) en 1957 correlaciona sus hallazgos linfográficos sobre la base de la clasificación de **Allen** (1, 2) de 1934, que aun siendo la más correcta en cuanto a ordenación de las observaciones clínicas no encierra asimismo toda la verdad.

Linfedema idiopático o primitivo:

1. Linfedema precoz (antes de los 35 años de edad).
2. Linfedema tarda (después de los 35 años de edad).
3. Linfedema congénito:
 - a) hereditario o familiar: 1. enfermedad de Milroy.
2. enfermedad de Nonne-Meige.
 - b) simple.

Linfedema precoz: Es el aumento de volumen de los miembros inferiores que aparece de forma espontánea y sin causa conocida, antes de los 35 años de edad, en la mayoría de los casos entre los 9 y 25 años. El 87 % de la serie de **Allen** y más del 70 % para **Kinmonth** son mujeres, con predominio en el miembro inferior izquierdo. En su inicio el paciente observa, por lo general, entumecimiento alrededor del pie y del tobillo, haciéndose más pronunciado en los largos períodos de actividad, durante la menstruación y en las épocas de calor.

Linfedema tarda: Semejante al anterior, pero de aparición por encima de



los 35 años de edad. La frecuencia de esta forma clínica es baja (12 % en los casos de **Kinmonth**).

Linfedema congénito: Existen dos tipos, simple y hereditario.

El linfedema congénito simple afecta a un solo miembro de la familia y aparece ya desde el nacimiento.

El linfedema congénito hereditario afecta a un número suficiente de parientes, lo que permite achacar la responsabilidad del proceso a una alteración genética. Se conoce como enfermedad de Milroy cuando aparece desde el nacimiento; y como enfermedad de Nonne-Meige cuando se presenta en la pubertad y en la que se supone un substrato anatomopatológico.

Reconociendo brevemente los fundamentos clínicos de esta clasificación, la linfografía permite clasificarlos según los aspectos anatómicos que ésta ofrece, lo que como veremos cambia de modo radical la confusa imagen que ofrecía la clasificación clínica de **Allen** y la aclara.

Linfedema idiopático o primitivo, según la clasificación anatómica de Kinmonth:

- | | |
|-------------------------------------|------|
| 1. Aplasia | 14 % |
| 2. Hipoplasia | 55 % |
| 3. Dilataciones varicosas | 24 % |
| 4. Reflujo dérmico | 6 % |

Aplasia de los troncos linfáticos (14 %): No se observan en absoluto troncos linfáticos en el área explorada. Después de la inyección subcutánea bilateral de Patent Blue entre los dedos no es inusual observar la diseminación del colorante en el plexo dérmico del dorso del pie, extendiéndose a veces al tobillo o más allá. En la exploración quirúrgica del dorso del pie o en la parte anterior del maléolo interno se demuestra la presencia de un plexo de finos vasos linfáticos muy difíciles de canalizar, así como la ausencia de auténticos troncos linfáticos. La aplasia se presenta en casos de linfedema precoz o congénito (simple o hereditario).

FIG. 1. Caso II. Linfografías extremidad inferior izquierda: Se visualiza un único vaso en pierna y muslo hasta ganglios inguinales; redes linfáticas pélvico-aórticas compatibles con la normalidad. Diagnóstico: Linfedema precoz con hipoplasia de los troncos linfáticos.

Caso clínico I: R.S.T., enferma de 19 años de edad. Hace cinco años comienza con edemas maleolares vespertinos en pierna izquierda, que al año se hace bilateral. Esta hinchazón de las piernas aumenta con el calor y la menstruación, no produciendo cambios en la coloración ni trastornos tróficos. Los estudios practicados revelan la inexistencia de datos patológicos. Por el contrario, la linfografía evidencia telangiectasias linfáticas subcutáneas, sin que quepa definir elemento alguno que se caracterice por su estructura de tronco linfático. Esta enferma con bloqueo linfático, en la que el colorante no progresó más allá del punto de inyección salvo su difusión a través del tejido graso, en especial en la sinovial de los tendones, fue catalogada dentro del grupo del linfedema precoz (Allen) por aplasia de troncos linfáticos (Kinmonth).

Hipoplasia de troncos linfáticos (55 %): Se caracteriza por la escasez de troncos linfáticos en número y tamaño. En la exploración del pie y del tobillo, al realizar la linfografía, los vasos linfáticos tienen las características antes citadas. Por lo habitual se observa la progresión del Patent Blue por el plexo dérmico. Las radiografías demuestran escasos troncos, uno o dos, que ascienden por la pierna y el muslo; y con frecuencia reflujo dérmico (Dermal back Flow). La hipoplasia puede localizarse en el pie o generalizarse a todo el miembro inferiores.

Caso clínico II: G.F.A., enferma de 32 años de edad. Desde hace quince años presenta edema en ambas piernas, más evidente en maléolos. Aumenta con las temperaturas elevadas y en los períodos premenstruales; disminuyendo con el reposo, la posición horizontal de las piernas y con los diuréticos, aunque de forma pasajera. La exploración de ambas extremidades inferiores puso de manifiesto un aumento del diámetro de las mismas, más acusado en el pie y tercio inferior de la pierna; ausencia de fovea a la presión digital; coloración normal; inexistencia de trastornos tróficos. La linfografía demuestra una amplia difusión del Patent Blue por el tejido celular subcutáneo en el dorso de los pies. Se logra canalizar un linfático de pequeño calibre en el pie izquierdo, sin que pueda localizarse alguno en el derecho. La radiografía practicada tras la inyección de 9 c.c. de lipiodol ultrafluido más un c.c. del mismo marcado con I^{131} (100 mc) demuestra un único vaso en la pierna y en el muslo izquierdo. La gráfica del paso de isótopo a sangre es plana con lentificación de la llegada del mismo a ganglios inguinales. Por último, la absorción de Au-198 coloidal tras la inyección subcutánea en el dorso de ambos pies es menor del 10 % a las veinticuatro horas. Son estos tres parámetros los que nos permitieron diagnosticar a la enferma de linfedema precoz con hipoplasia de los troncos linfáticos (fig. 1).

Caso clínico III: J.C.A., enfermo de 43 años de edad. Desde los tres años presenta edema duro en extremidad inferior izquierda, de progresión lenta, no acompañado en momento alguno de cambios de coloración, temperatura o del trofismo; mejorando con el decúbito y elevación de la extremidad. Continuó así desde entonces, con la interferencia de 19 intervenciones sobre dicha extremidad, de las cuales carecemos de informe, sin que modificaran la sintomatología.

Hace cuatro años, brusca aparición de zonas eritematosas en la misma extremidad, con descamación posterior. Este cuadro se repite a los pocos días de ingreso en nuestra clínica. La linfografía del miembro inferior izquierdo puso de manifiesto la existencia de un vaso linfático enormemente dilatado en el dorso

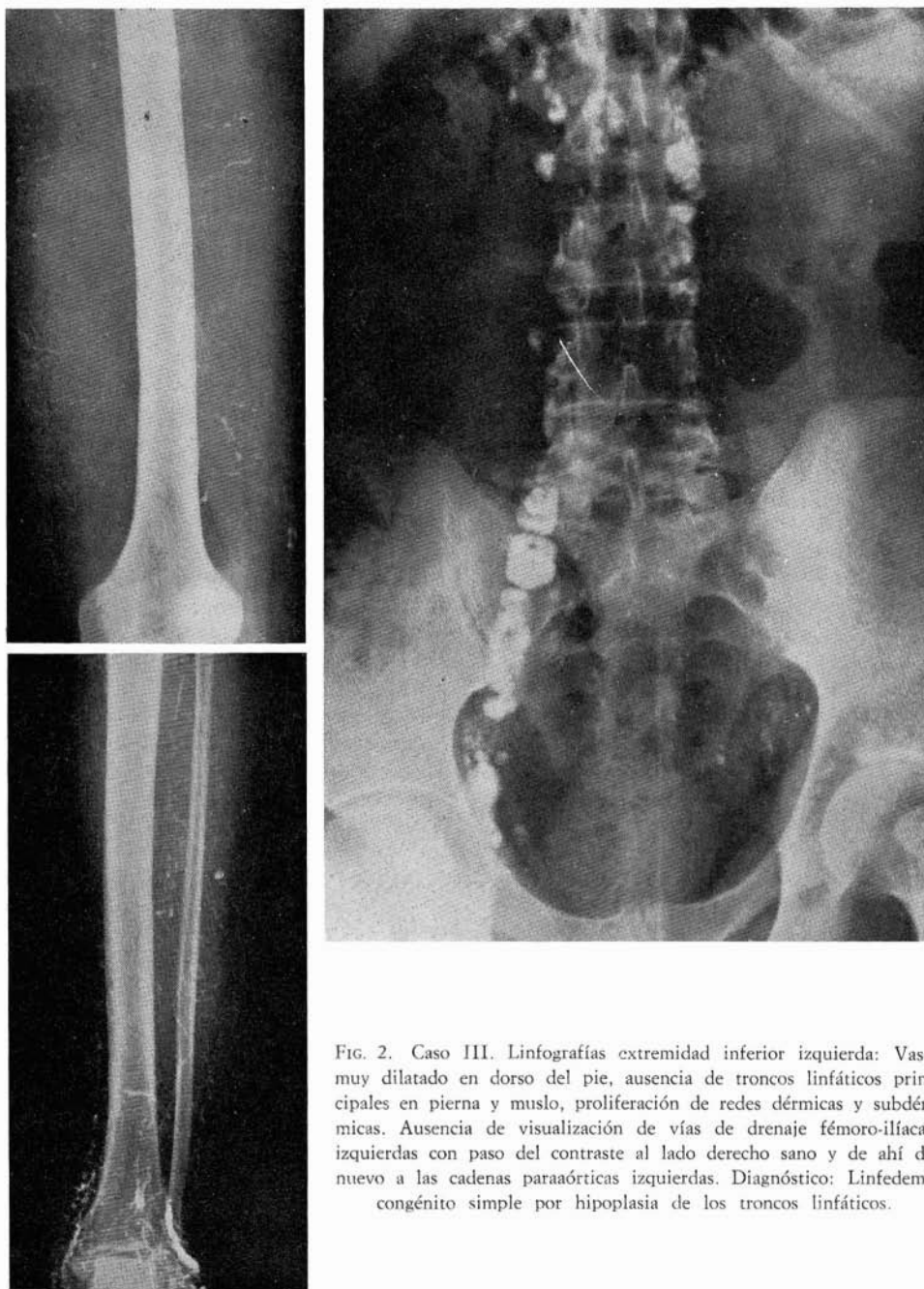
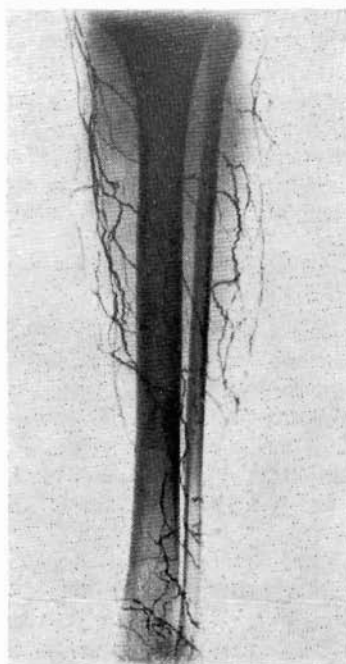


FIG. 2. Caso III. Linfografías extremidad inferior izquierda: Vaso muy dilatado en dorso del pie, ausencia de troncos linfáticos principales en pierna y muslo, proliferación de redes dérmicas y subdérmicas. Ausencia de visualización de vías de drenaje fémoro-ilíacas izquierdas con paso del contraste al lado derecho sano y de ahí de nuevo a las cadenas paraaórticas izquierdas. Diagnóstico: Linfedema congénito simple por hipoplasia de los troncos linfáticos.



del pie y, en las radiografías practicadas, la lentitud de progresión del contraste que persiste en la pierna y en el muslo a las veinticuatro horas, así como la proliferación de redes dérmicas y subdérmicas a todo lo largo de la extremidad, sin que se llegara a visualizar a estos niveles tronco linfático principal alguno, posiblemente a causa de los 19 actos quirúrgicos sufridos. Otro hecho a destacar es la visualización del territorio ganglionar fémoro-iliaco derecho habiendo inyectado el contraste exclusivamente en la pierna izquierda. Esto nos induce a pensar en que, además de la hipoplasia de los troncos linfáticos de la extremidad, coexista hipoplasia de las vías de drenaje fémoro-iliacas izquierdas, induciendo la proliferación de las de drenaje contralateral.

Este enfermo lo diagnosticamos de linfedema congénito simple por hipoplasia de los troncos linfáticos (fig. 2).

Caso clínico IV: M. C. P., enfermo de 35 años de edad. Desde los veinte años presenta edema duro de la extremidad inferior izquierda, edema que no cede con los tratamientos habituales y que va en aumento hasta la actualidad. La linfografía nos revela la presencia de una amplia red dérmica en la pierna y un único tronco linfático de drenaje en el muslo (fig. 3).

Dilataciones varicosas (24 %): Los linfáticos se observan con dilataciones segmentarias o generalizadas y tortuosidades. La insuficiencia valvular se demuestra por linfografía retrógrada (10, 11, 12), así como por la aparición de circulación colateral, reflujo dérmico (Dermal back flow) o comunicantes entre el sistema subdérmico y el sistema profundo (experiencia personal). En estos casos es fácil practicar la linfografía por la dilatación de los linfáticos, si bien son en extremo frágiles.

Complicación destacada de esta forma clínica es la aparición de reflujo quíloso a los miembros inferiores, ascitis quíloso, quílotórax, quíloria, fístulas linfáticas en miembros inferiores, etc.

FIG. 3. Caso IV. Linfografías extremidad inferior izquierda: Amplia red dérmica en pierna, con ausencia de troncos principales; único tronco de drenaje en muslo.

Caso clínico V: R. G. C., enferma de 18 años de edad. Desde hace cuatro años nota, coincidiendo con la menarquia, aumento del diámetro de caderas, muslos y piernas, de forma simétrica y progresiva. En la exploración es evidente el aumento de volumen de las extremidades inferiores, sin que la presión digital produzca fovea. Tras la inyección subcutánea en dorso de ambos pies de una dosis de Au-198 coloidal, la dispersión a las veinticuatro horas fue del 32.3 %. La linfografía, previa canalización de troncos linfáticos de ambos pies, pone de manifiesto amplias dilataciones varicosas linfáticas de modo fundamental en territorios inguinal, ilíaco y paraaórtico, tortuosidades múltiples y amplia circulación colateral, así como un área de reflujo dérmico en el tercio inferior del muslo derecho y, como complemento a lo ya descrito por **Kinmonth**, presencia de una comunicación entre el sistema subdérmico y el profundo a nivel del tercio inferior de la pierna derecha, que rellena el ganglio poplíteo (fig. 4).

Reflujo de troncos subdérmicos o profundos a redes dérmicas (6 %): Los linfáticos dérmicos corren el fino plexo capilar carentes de valvas a través del tejido celular subcutáneo, orientándose en último término hacia los troncos principales subdérmicos valvulados. En el individuo normal no se aprecia reflujo desde los troncos subdérmicos al plexo dérmico, ya sea del Patent Blue ya del lipiodol.

Es frecuente observar el plexo dérmico en las formas aplásicas o hipoplásicas de los troncos subdérmicos; sin embargo, no podríamos denominarlo propiamente reflujo en estos casos, sino circulación colateral dérmica de derivación.

En las dilataciones varicosas, el relleno de contraste del pleno dérmico corresponde más a un fenómeno de reflujo hacia dicho plexo desde los troncos principales por insuficiencia valvular que a una circulación dérmica de derivación como en los casos anteriores.

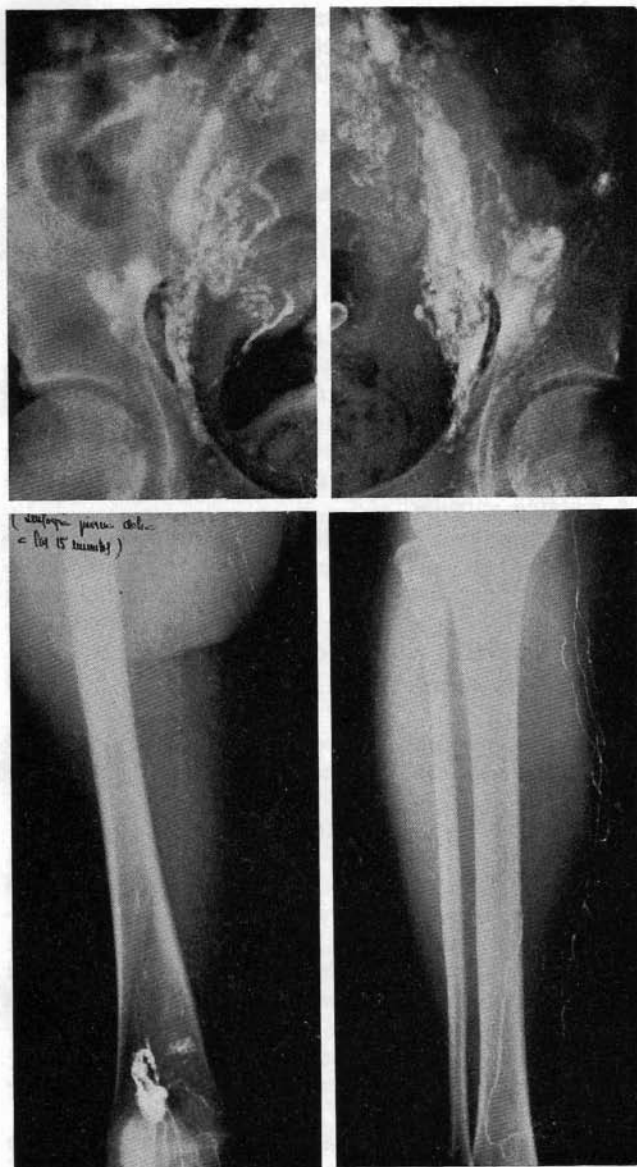
Otra forma clínica es la denominada escuetamente reflujo dérmico (Dermal back flow), en la que aparecen imágenes del plexo dérmico sin anomalías aparentes en los troncos principales. A pesar de la ausencia de hallazgos, la interpretación correcta sería la de la existencia de linfáticos con incompetencia valvular localizada, o estancamiento u obstrucción por encima de la zona de reflujo dérmico.

Fisiopatología del linfedema idiopático

Starling (19, 20, 21, 22), después de extensos estudios, establece en 1909, el intercambio de fluidos entre plasma y linfa. Afirmación fundamental en su concepto era la de que las grandes moléculas proteicas no pasaban a través de la membrana capilar. Esta hipótesis establecía que el intercambio de fluidos entre el espacio capilar y el intersticial era gobernado por la relación entre presión oncótica de las proteínas plasmáticas, que mantenían en fluido dentro del capilar, y la presión sanguínea. La diferencia entre las dos fue denominada presión de filtración.

Starling consideraba los linfáticos como un sistema de compensación o válvula de seguridad cuando la circulación se encontraba sobrecargada.

Drinquer (8) discute en 1946 la hipótesis de **Starling**, manteniendo que las proteínas filtran continuamente fuera del torrente sanguíneo y que el nivel de



proteínas plasmáticas era mantenido sólo gracias a un retorno eficiente de linfa.

Empleando albumina marcada (25), con I^{131} se pudo demostrar en 1951 de manera terminante que las proteínas plasmáticas salen de los capilares con un intercambio diario de más del 50 % del total del volumen de plasma sanguíneo. Por ello, podríamos concluir que la albumina sale continuamente y en gran cantidad de la circulación. Considerando que no puede ser reabsorbida por los capilares, su retorno dependerá por entero del sistema linfático.

Las causas posibles de fracaso de un retorno linfático eficiente podrían esquematizarse de la siguiente forma (3, 4, 5):

1. Presión más alta en el lecho capilar, por incremento de la presión arterial o alta presión venosa.

A este respecto se consideran las observaciones de **Calnan** en la participación de la obstrucción venosa en la etiología del linfedema procox, observaciones que expondremos más extensamente al tratar

FIG. 4. Caso V. Linfografías extremidad inferior derecha: Comunicación entre los sistemas subdérmico y profundo en tercio inferior de pierna, ganglio poplíteo relleno a través del sistema profundo, área de reflujo dérmico en tercio inferior de muslo. Dilataciones varicosas en territorio fémoro-ilíaco de ambos lados.

del predominio del linfedema en el miembro inferior izquierdo.

2. Aumento de permeabilidad de la pared capilar. Las medidas de los grados de filtración capilar en la pierna normal y en la linfedematosa no proporcionan diferencias valorables (13).

3. La albumina puede atravesar con lentitud el espacio tisular entre el capilar y el linfático.

4. La absorción de albumina por el linfático puede ser más lenta de lo normal.

No existe evidencia experimental que confirme o refute los tres últimos apartados (3, 4, 5).

6. Las válvulas de los linfáticos de los troncos principales pueden ser incompetentes. Existe hoy demostración clara de este aserto. La multiplicidad de válvulas en los troncos linfáticos sugiere que un mecanismo oncótico pudiera ser la causa del curso anterógrado de la linfa: si la albúmina penetra selectivamente en un linfático, su presencia facilitará la penetración de agua en dicho segmento, lo que se traducirá en un aumento de volumen, encontrando acomodo dentro del sistema linfático mediante un movimiento anterógrado de la linfa evitando su reflujo mediante un sistema valvular.

7. Flujo lento en los troncos linfáticos, por aplasia, hipoplasia u obstrucción. A este respecto se introduce en un vaso linfático del dorso del pie de un individuo normal una dosis de albúmina, lipiodol o macroagregados marcados con I radioactivo. Evidentemente éste avanzara hasta la estación linfática inguinal con mayor rapidez que en un enfermo con linfedema primario.

Mecanismos de compensación que aparecen en el sistema linfático en el linfedema primario.

1.º Reflujo dérmico o circulación colateral a través del plexo dérmico (Dermal back flow). No nos extendemos en este punto por existir aclaraciones anteriores al respecto.

2.º Comunicaciones linfo-linfáticas entre el sistema subdérmico y el profundo.

Es en 1781 cuando se refiere por primera vez que un linfático penetra la fascia profunda a nivel del tercio medio del muslo y se anastomosa a los linfáticos profundos (**Mascagni**). Más tarde se ve que, aunque tales anastomosis son posibles, también son muy raras (**Rouvière**, 1938). Posteriormente, dichas comunicantes se encuentran en poliartritis, arteriosclerosis y sobre focos de fractura, mediante demostración linfográfica (15). De igual modo se han encontrado en casos de síndrome de Turner (9), en piezas de amputación en un extenso epiteloma superficial de Marjolin (6), así como después de linfadenectomía de la región inguinal (24).

En el linfedema primario se encuentran tales anastomosis en pacientes con hipoplasia linfática (9). Se considera que estas anastomosis incompetentes entre el sistema superficial y el profundo actuarían como venas perforantes incompetentes en la génesis de varices linfáticas, argumentando que podrían curarse algunos linfedemas primarios mediante la ligadura de estas comunicantes insuficientes (15), hecho que negamos por la experiencia del caso clínico presentado en el que la comunicante insuficiente se observa más bien como conse-

cuencia de varices linfáticas de predominio en los territorios ilio-pélvicos. Nosotros encontramos estas anastomosis asociadas a varices linfáticas.

Fístulas linfovenosas.

Este apartado es, de por sí, un punto de litigio y su desarrollo exigiría excesivo espacio. Al mismo tiempo, otro de nuestros trabajos intenta exponer una revisión de la literatura así como nuestra experiencia personal. No obstante, en lo que se refiere exclusivamente al linfedema primario, debemos resaltar dos aspectos.

1.º No existen en nuestra experiencia fístulas linfovenosas a nivel de la pierna o del muslo en el individuo normal ni en el linfedema primario.

2.º La operación de Nielubowicz (16), establecimiento de anastomosis linfovenosas ganglio-vena, nos parece una operación fisiopatológicamente inconsecuente con los conocimientos actuales sobre el linfedema primario.

Estas afirmaciones se apoyan en las exploraciones con isótopos radioactivos realizadas en múltiples enfermos de nuestra clínica. Una dosis mínima de lipiodol, albúmina o macroagregados proteicos marcados con I^{131} introducidos en un vaso linfático del dorso del pie, registrando en región inguinal y sobre área de proyección cardíaca, nos ha permitido observar que hasta después de alcanzar los ganglios linfáticos no se obtiene registro en área cardíaca, lo que se traduce en una ausencia de fístulas linfo-venosas en la pierna y en el muslo tanto en el individuo normal como en el linfedematoso primario. Al mismo tiempo, el flujo a través de un sistema hipoplásico sufre, como es lógico pensar, un marcado enlentecimiento en el recorrido pierna-muslo.

La presencia de fístulas linfo-venosas a nivel de las cadenas ganglionares inguinales, ilíacas y paraórticas se demuestra por el aumento brusco, mantenido y progresivo del número de cuentas en el registro situado en el área cardíaca, lo que nos permite afirmar la presencia de las mismas en escaso número en el individuo normal, si bien muy marcadas en algunos casos con patología tumoral.

En el linfedema primario, aunque no lo hemos demostrado, creemos que se ajusta a este patrón. En conclusión: ¿Por qué establecer anastomosis linfo-venosas cuando en mayor o menor proporción existen preformadas anatómicamente? ¿Por qué establecer fístulas linfo-venosas cuando en el linfedema primario la patología se centra en una reducción del flujo por hipoplasia o aplasia de los troncos linfáticos a nivel de muslo-pierna y cuando la linfa alcanza la región inguinal la apariencia es compatible con la normalidad?

Además de estos aspectos generales del linfedema primario, todavía queda oscura la interpretación de algunos hechos clínicos: edad de aparición, predominio del sexo femenino y localización.

Edad de aparición: El 65 % de los casos de Allen fue entre los 9 y los 25 años. Antes de los 35 en el 80 % de los casos de Kinmonth. El que la mayoría de casos de linfedema primario precoz se origine en la pubertad y adolescencia obliga a pensar en que existirán cambios fisiológicos, ya que las alteraciones anatómicas existentes son semejantes antes y después del linfedema. Escasos troncos linfáticos permiten mantener un estado de compensación du-

rante largos períodos de la vida, a pesar de embarazos, deporte, etc., y sin causa conocida se descompensa el drenaje linfático. ¿Por qué?

Predominio femenino: Según diferentes autores, el predominio del linfedema primario en la mujer (1, 2, 10, 11, 12, 19, 3, 4) es del 87 %, 74 %, 91 % 88 %.

Guyten estudió la relación presión-volumen en perros y demostró que, en tanto la presión hidrostática tisular es negativa, un incremento de presión de un mmHg determina escasos cambios en el volumen del miembro. Una vez alcanzada la región de presiones positivas se observa un considerable incremento de la «compliance» del tejido, de tal forma que un gran aumento de volumen del flujo origina un cambio pequeño en la presión del fluido intersticial. Sólo cuando el volumen del miembro se duplica la «compliance» del tejido se reduce hasta un punto tal en que un incremento dado en volumen del miembro produce un incremento proporcional en la presión tisular.

Estos hechos son aplicables sólo al individuo normal, pues en el linfedematoso el incremento en tejido fibroso reducirá de manera considerable la «compliance» del tejido de tal forma que un aumento del volumen del fluido tisular corresponderá a un incremento mayor de presión que en el normal.

En el hombre normal la presión hidrostática del tejido subcutáneo es alrededor de 7 mmHg mayor que en la mujer normal (**Emmet**). Si se parte del supuesto de que no tienen porqué existir diferencias en la presión intravascular o presión oncótica, este hallazgo sugiere que pequeñas elevaciones en la presión venosa serían origen de edema en la mujer, mientras que en el hombre carecerían de efecto.

Otro factor coadyuvante en la mujer es que la presión tisular en el tejido subcutáneo es menor que la del músculo, lo que facilita el flujo por este tejido subcutáneo haciéndolo más lábil.

Estas razones justificarían el predominio del linfedema en el sexo femenino.

Localización: Según **Calnan** y colaboradores el 80 % de los edemas primarios se localizan en el miembro inferior izquierdo, incluyendo las formas bilaterales. A este respecto, el siguiente factor parece ser el responsable: un aumento de presión venosa en la vena ilíaca izquierda, por quedar comprimida entre la arteria ilíaca común derecha y el cuerpo de la V.^a vértebra lumbar.

Otras muchas incógnitas se irán presentando y resolviendo en el futuro. No obstante, nosotros hemos querido presentar el estado actual de nuestros conocimientos sobre un problema tan debatido como el del linfedema primario sobre hipótesis demostradas con hechos de la experimentación.

RESUMEN

La linfografía permite establecer una clasificación anatómica del linfedema idiopático, un punto de partida para su estudio fisiopatológico e iniciar en algunos casos una terapéutica etiológica. Se estudian los casos por aplasia e hipoplasia, las dilataciones linfáticas varicosas y los reflujos dérmicos, presentando casos demostrativos. Se analiza la fisiopatología del linfedema idiopático en re-

lación con las teorías de Starling, Drinquer y Calnan, resumiendo las causas de posible fracaso del retorno linfático eficiente y los mecanismos de compensación. Por último, se trata de las fistulas linfovenosas en relación con el linfedema primario y la operación de Nielubowicz; terminando con algunos aspectos oscuros, tales la edad de aparición, predominio del sexo femenino y localización.

SUMMARY

Lymphography permits to make an anatomical classification of idiopathic lymphedema and in some cases provides the basis for its physiopathologic study and ethiologic treatment.

Aplasia and hypoplasia, varicous lymphatic dilatations and dermic reflux are studied as ethiological factors and demonstrative cases are presented. Starling, Drinquer and Calnan physiopathologic theories are discussed.

Causes of failure of lymphatic return and compensatory mechanisms are summarized. Lymphovenous fistulae are studied in relation to primary lymphedema and the operation of Nielubowicz is considered. Finally, some unknown factors as age, female sex predominance and location are exposed.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen, E. V.: «Archs. Intern. Med.», 54:606, 1934.
2. Allen, E. V.; Barker, N. W.; Hines, R. A.: «Peripheral Vascular Diseases», Saunders C.º, Philadelphia, 1964.
3. Calnan, J.: «Br. J. Plast. Surg.» 21:32, 1968.
4. Calnan, J. S.; Kormitz, S.; Pentecost, B. L.; Shillingford, J. P.; Steiner, R. E.: «Br. Med. J.», 2:221, 1964.
5. Crockett, D. J.: «Br. J. Plast. Surg.», 18:12, 1965.
6. De Takats, G. y Evey, M. H.: «Angiology», 1:73, 1960.
7. Drinquer, C. K.: «Ann. N. Y. Acad. Sc.», 46:807, 1946.
8. Gough, M. H.: «Br. J. Surg.», 53:917, 1966.
9. Kinmonth, J. B.: «Surgical Progress», ed. E. R. Carling and J. P. Ross, Butterworth, Inc. Washington, D. C., 1952.
10. Kinmonth, J. B.: «Ann Roy. Coll. Surgeons, England», 15:30, 1954.
11. Kinmonth, J. B.; Harper, R. K.; Taylor, G. U.: «J. Bact. Radiol.», 65:13, 1955.
12. Kirk, R. M.: «Clin Sc.», 27:363, 1964.
13. Larson, D. L.; Coers, C. R.; Doyle, J. E.; Rapperport, A. S.; Kloeckner, R.; Lewis, S. R.: «Plastic and Reconstructive Surgery», 38:293, 1966.
14. Malek, P.; Belan, A.; Kocandrie, V. L.: «J. Cardiovasc. Surg.», 5:686, 1964.
15. Nielubowicz, J. y Olzowski, W.: «World Med.», 90: sept., 1966.
16. Rivero, O. R.; Calnan, J. S.; Reis, N. D.; Mercurius, Taylor, L.: «Br. J. Plast. Surg.», 20:124, 1967.
17. Shirger, A.; Harrison, E. G.; Janes, J. M.: «J. A. M. A.», 189:14, 1962.
18. Starling, E. H.: «J. Physiol.», London, 16:224, 1894.
19. Starling, E. H.: «J. Physiol.», London, 17:30, 1895.
20. Starling, E. H.: «J. Physiol.», 19:312, 1896.
21. Starling, E. H.: «Fluids of the Body», London, Constable, 1938.
22. Telford, E. H. y Simmonds, H. T.: «Brit. J. Surg.», 25:765, 1938.
23. Wallace, S.; Jackson, L.; Dodd, D. G.; Greening, R. R.: «Am. J. Roentg.», 91:1187, 1964.
24. Wasserman, K. y Mayerson, H. S.: «Am. J. Physiol.», 165:15, 1951.