

TERAPEUTICA INTRA-ARTERIAL CON ALFA-QUIMOTRIPSINA EN LA ARTERIOESCLEROSIS OBLITERANTE*

E. ALTUNA DEL VALLE y J. MONSERRAT CAVALLER

*Departamento de Angiología del Instituto Policlínico
Barcelona (España)*

Desde que en 1933, KUNITZ y NORTHRUP, identificaron y aislaron el Alfa-quimotripsina, hasta la actualidad, dicho enzima ha encontrado múltiples aplicaciones en terapéutica.

Las principales son: En Reumatología, para el tratamiento de la periartritis escapulohumeral (BARCELÓ). En Oftalmología, para la práctica de la zonulolisis enzimática. En Audiocirugía, para prevenir la anquilosis de la cadena osicular, tras las timpanoplastias y fenestraciones. En Cirugía abdominal, para evitar la formación de adherencias en peritoneo y el edema de boca anastomótica. En Cirugía ortopédica, como profiláctico de adherencias postoperatorias en plastias de tendones, artrolisis y artroplastias y para facilitar la lisis de coágulos que dificultan el postoperatorio.

Fundándose en la propiedad que tienen los fermentos proteolíticos de producir la digestión de tejidos necrosados y comprobado que disuelven los coágulos de sangre «in vitro» e «in vivo», se pensó en un principio en la posibilidad de utilizar dichos fermentos en la trombosis y embolia arterial. Algunos autores llevaron a cabo experiencias con Tripsina, que tuvieron que abandonar debido a que dicho fermento modifica los componentes plasmáticos y puede dar lugar a la formación de trombos.

Al tener conocimiento de que el Alfa-quimotripsina se diferencia fundamentalmente de la Tripsina en que no produce ninguna alteración de las descriptas, nos ha llevado a efectuar unos ensayos administrándola por inyección intraarterial, intentando producir la trombolisis o trombectomía enzimática en pacientes afectos de arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores en fase de isquemia avanzada. En algunos casos hemos asociado la novocaína con el fin de obtener la acción coadyuvante espasmolítica.

El concepto de acción proteolítica se fundamenta en que tiene la propiedad de desintegrar las proteínas a nivel de los enlaces que unen a los aminoácidos aromáticos (tirosina, alanina, triptófano), además de metionina, nor leucina y nor valina. Como recordaremos, una proteína es una

* Comunicación de las VI Jornadas de la Sociedad Española de Angiología, Torremolinos (Málaga), 1960.

macromolécula formada por gran número de aminoácidos. Esta acción proteolítica del Alfa-quimotripsina se pone de manifiesto en cuanto se aplica sobre un tejido necrosado; al cabo de un tiempo se ha conseguido la lisis total o parcial del mismo, sin afectar en absoluto los tejidos sanos.

Cuando se administra por vía parenteral, la acción proteolítica se consigue por activación de los fermentos proteolíticos y fibrinolíticos circulantes en los medios orgánicos.

Al hablar de acción fibrinolítica nos referimos a su poder lítico sobre la fibrina. Está al alcance de todos los clínicos comprobar esta acción «*in vitro*». Basta para ello someter un coágulo de sangre a 37º en una solución concentrada de Alfa-quimotripsina. Progresivamente observaremos que el coágulo va perdiendo su consistencia y termina por licuarse. Lógicamente, estos resultados no son análogos cuando la experiencia se efectúa «*in vivo*», debido a que en la sangre existen factores antifibrinolíticos que antagonizan la acción del enzima, motivo por el cual es preciso, a veces, prolongar el tratamiento.

El fermento circulante en la sangre es la fibrolisina y su antagonista la antifibrinolisisina. Con el Alfa-quimotripsina se activa la acción de la fibrinolisisina y, además, se inhibe la antifibrinolisisina.

El tratamiento debe instituirse precozmente, con el fin de no dar tiempo a que el coágulo se organice, ya que la acción óptima del Alfa-quimotripsina se manifiesta preferentemente sobre los substratos anhísticos.

Otra comprobación clínica que demuestra la acción digestiva del Alfa-quimotripsina en los coágulos sanguíneos es cuando se aplica, mediante infiltración «*in situ*», en hematomas postraumáticos que datan de mucho tiempo.

Haciendo una comparación entre el Alfa-quimotripsina y la Heparina, vemos que la primera está dotada de intensa acción fibrinolítica que no modifica los valores de protrombina, no dando por lo tanto fenómenos hemorrágicos y produce la lisis del coágulo sin desprenderlo de la pared; en cambio, la heparina puede detener el desarrollo del trombo, pero no lisiarlo.

Método. — El Alfa-quimotripsina empleado (QUIMOTRASE P.E.V.Y.A.), se presenta en forma cristalizada y liofilizada, a la dosis de 5 y 50 mg.

La dosis de Alfa-quimotripsina que hemos utilizado, por vía intraarterial, han sido progresivas, comenzando siempre con 5 mg. en la primera y 10 mg. en la segunda. En las siguientes, se han incrementado las dosis hasta alcanzar un máximo, en algunos casos, de 50 mg. por inyección. El intervalo de aplicación ha sido cada 3 días, aproximadamente, y el número total de inyecciones ha fluctuado entre 3 y 12. En uno de nuestros pacientes se inyectaron 50 mg. de Alfa-quimotripsina, a días alternos, con un total de 12 inyecciones intra-arteriales.

En un caso de embolia pulmonar, motivada por una tromboflebitis, administramos una dosis de choque de 100 mg. endovenosos, continuando después por espacio de 8 días con una inyección endovenosa de 50 mg. cada 4 horas.

Hemos estimado conveniente aplicar, como dosis de sostenimiento, inyecciones diarias de 10 mg. por vía intramuscular, como tratamiento complementario para producir la lisis de posibles trombos arteriolares.

Material y resultados. — Hemos tratado 15 pacientes, de los cuales tres tenían claudicación intermitente, 10 presentaban dolor continuo, 5 tenían gangrena, 4 úlceras isquémicas y 5 eran diabéticos.

El resultado del tratamiento con Alfa-quimotripsina en estos pacientes ha sido: mejoría de los 3 casos de claudicación intermitente; en cuanto al dolor continuo, 4 han experimentado desaparición del dolor, 2 han aliviado y en 4 no hemos observado variación. En los casos de gangrena, en 4 conseguimos limitarla y sólo uno tuvo que ser amputado. Las 4 úlceras isquémicas quedaron curadas.

En uno de los pacientes que presentaban un índice oscilométrico supramaleolar de cero y negatividad de la pedia y de la tibial posterior, al finalizar el tratamiento presentó un índice oscilométrico de 2 1/2 y positividad de la pedia, la cual indica la posibilidad de recanalización de la vía troncular.

No hemos observado ningún efecto secundario, a excepción de elevaciones de temperatura, debido a que como consecuencia de la digestión de las proteínas que produce el Alfa-quimotripsina se liberan derivados histaminoideos en mayor o menor cuantía, según la idiosincrasia del enfermo, que al absorberse pueden ocasionar dichas elevaciones térmicas.

Este fenómeno ha sido observado por algunos autores al inyectar dosis de Alfa-quimotripsina en un coágulo intraarticular. Al cabo de unas pocas horas se produce una hipertermia que, por lo general, desaparece en el término de unas 24 a 48 horas.

CONCLUSIONES.

Estudiada la acción fibrinolítica del Alfa-quimotripsina, hemos ensayado esta terapéutica, administrándola por vía intra-arterial, observando:

- 1.^o — Buena tolerancia del producto, incluso a dosis altas y en todos los pacientes diabéticos.
- 2.^o — Coadyuva en la limitación de la gangrena.
- 3.^o — Aumento del índice oscilométrico, que en un paciente ha pasado de 0 a 2 1/2 en región supramaleolar.
- 4.^o — Mejoría manifiesta de las úlceras isquémicas.
- 5.^o — Confirmada la efectividad de la terapéutica enzimática en la arteriosclerosis obliterante, cabe presumir que la misma tendría una acción preventiva en aquellos pacientes con arteriosclerosis incipiente, a los efectos de evitar la aparición de fenómenos oclusivos graves.

RESUMEN

Tras un breve resumen histórico y químico los autores realizan un estudio de la aplicación del alfa-quimotripsina en terapéutica vascular. A modo de nota previa exponen los resultados conseguidos en el tratamiento con este producto de algunos casos de arteriosclerosis obliterante de los miembros inferiores.

SUMMARY

The authors studies the administration of alfa-chymotrypsine in vascular treatment. Preliminary results obtained by the intraarterial administration of this product to patients suffering arteriosclerosis obliterans of the lower limbs are reported.