

Fibrinolisis en flebología y angiología (*)

E. SZIRMAI

Dept. of Internal Medicine y Dept. of Biochemistry, College of Medicine and Surgery,
Des Moines, Iowa (Estados Unidos)

Dentro del ciclo de estas conferencias me ha correspondido hablarles no sólo sobre las relaciones entre fibrinolisis y coagulación sanguínea, sino también de algunos aspectos clínicos de la trombolisis y fibrinolisis.

Entre «trombolisis» y «fibrinolisis» no existen diferencias esenciales. No obstante, basándonos en motivos de orden práctico, se ha impuesto cada vez más su separación. Para enfocarlo clínicamente utilizaremos hoy el concepto de «trombolisis». La «fibrinolisis» es un proceso relativo al substrato, definido *in vitro*, como también lo describen **Astrup, Gross, Szirmai** y otros. Esto es aún más fácil de comprender, puesto que sabemos que los trombos de coagulación, es decir los trombos existentes esencialmente de fibrina, son accesibles a esta lisis, mientras que los trombocitos o la porción trombocítica de los llamados trombos mixtos sucumben mediante plasmina u otros fermentos proteolíticos muy por debajo de la alteración. Tales cuestiones sobre la lisis se pueden redactar con substancias fibrinolíticas, según **Gross, Graul, Stundeshagen, Merking y Schwick**, mediante yodo radioactivo (I^{131}) de estreptoquinasa marcada, y observar con el autoradiograma del coágulo. Un autor holandés ha marcado la fibrina con yodo radioactivo, según informa **Dechers**, y ha observado de esta forma la fibrinolisis.

El concepto de «fibrinolisis» se confunde a menudo con el de fibrinogenolisis. Sin embargo, se tiene que insistir en que la diátesis hemorrágica de la que nos ocupamos en clínica no procede de una lisis de la fibrina ya formada sino de una alteración proteolítica del fibrinógeno coagulable.

Como médico consultor he visto, en casos graves de operaciones y partos, que además del fibrinógeno existen otras importantes proteínas plasmáticas fisiológicamente coagulables, como el factor V solo o con el factor VII. Pero en casos extremos puede sobrevenir también un derrumamiento proteolítico de la coagulación sanguínea.

Goethe dijo que la historia de una ciencia es la ciencia en sí misma. Por consiguiente, nosotros tenemos también que conocer algo sobre la historia de la fibrinolisis.

Ya en un escrito de **Hipócrates** en el siglo IV a. C. se especifica

(*) Conferencia pronunciada el 25-X-65 en la Sociedad Brasileira de Angiología, Río de Janeiro (Brasil). Original en español.

que cuando se agita la sangre de un animal sacrificado permanece líquida. Muy posteriormente, en el siglo XVII se observó la consistencia líquida de la sangre cuando no coagula (crisis-fibrinolítica) (**Malpighi**, 1628-1694; **Denis**, 1838). No obstante, el nombre proviene de **Dastre** (1883). Más tarde **Nolf** (1905) y **Opie** (1911) escriben sobre la proteasa del suero, **Tillet** (1933) sobre un agente fibrinolítico en estreptococos, **Milestone** (1941) sobre un agente activo indirecto, **Christensen** (1945) sobre un plasma zimógeno = plasminógeno, **Innerfield** (1950) de la tripsina, **Tillet** (1955) de la estreptoquinasa por vía endovenosa, **Clifton** (1957) entre otros, de la plasmina endovenosa. **Seegers** inyecta «trombina E». De ahí se infiere que junto a la plasmina (o activadores del plasminógeno) se emplearon o se emplean varias proteasas, como los llamamos «trombolíticos directos».

Tillet fue el primero que en el año 1933 hizo en América la observación de que los filtrados de ciertos estreptococos hemolíticos pueden disolver el coágulo hemático humano. La investigación intensiva de estas cuestiones se inició, empero, a partir de 1945. La fibrinolisis así como sus inhibidores pueden verse esquematizados en la Tabla I.

Después de los primeros esquemas publicados por mí para representar la coagulación sanguínea y la clasificación de las diátesis hemorrágicas y su terapéutica, en la Tabla I se expone un nuevo esquema que revisa el proceso fibrinolítico. Este proceso comprende diferentes fases: En una prefase se forman diversos activadores e inhibidores. En la primera fase de la fibrinolisis se activa la profibrinolisinina. En la segunda se forma fibrinolisinina. Y en la tercera tiene lugar la trombolisis.

Entre los activadores hay que considerar substancias fisiológicamente activas y otras, extrañas al organismo, aplicables terapéuticamente. Según los datos de **Feissly**, el polibrene también parece ser un activador de la fibrinolisis.

Los inhibidores de la fibrinolisis se dividen deanáloga manera en inhibidores fisiológicos y antídotos terapéuticos. Al segundo grupo pertenecen el ácido epsilon-aminocapronico, inhibidor de la soja, cisteína y mercaptoetacolamina. Hay aún poca experiencia clínica de las substancias últimamente citadas.

Del mismo modo que en la coagulación, en el curso de la fibrinolisis se forma un fermento proteolítico. El enzima descrito como trombina divide la molécula de fibrinógeno (en la coagulación), separando un pequeño fragmento, el fibrinopéptido (**Koller**). El fermento de la fibrinolisis, la fibrinolisinina, divide la fibrina en varios polipéptidos. Ambos fermentos proteolíticos se forman en el plasma a partir de un estado previo merced a la acción de un activador tisular y/o hemático.

Para la metódica de la determinación de la fibrinolisis nos remitimos a la literatura. Diferentes particularidades del esquema que aquí ofrecemos ya han sido discutidas en otro lugar.

Vamos a renunciar aquí a detalles expuestos en muchas publicaciones y a informar con brevedad de los datos fundamentales concernientes a la fibrinolisis terapéutica.

TABLA I

Esquema de la fibrinolisis según SZIRMAI (1961)

Prefase: Activación sobre la proact.	1. Fase: Activación de profibrinina	2. Fase: Formación de fibrinolisisina	3. Fase: La trombolisis
Proactivador	Profibrinolisisina inactiva = plasminógeno	Fibrinolisisina = plasmina	Lactoglobulina, Caseína
I. Activador de tejidos (fibrinoquinasa de tejidos)	= activador		Hormona: ACTH y STH
II. Activador sanguíneo termolábil (uroquinasa de orina humana, leche, lágrimas)			Trombolisis
Pirexal. Adrenalina SK + SD, cloroformo. Antidiabéticos; tolbutamida carbamida, entre otros (ac- tivación indirecta de la fibrinolisis mediante pire- xal, ácido nicotínico, áci- do nicotínico + heparina)		Activación directa de la fi- brinolisis: Lisoquinasa Estreptoquinasa Estrafiloquinasa Uroquinasa Polibrene	Fibrinógeno Fibrina Factor V y VIII Protrombina
Activadores Activadores terapéuticos fisiológicos			
Factores positivos de la fibrinolisis			Antifibrinolisisina (Antiplasmina)
Factores negativos de la fibrinolisis. Inhibidores (= freno de la fibrinolisis)			Inhibidor del páncreas (= efecto antifibrinolítico)
Inhibidores Antidotoes terapéuticos fisiológicos			Cohn Fr. IV-1, IV-4, V. ACTH, Cortisona? Prednisolona?
			Inhibidor de los granos de soja
			Ácido E-aminocaprónico (Antiplasmina + Antiplasmina)
			Sulfato de protamina, Tripsina
			Kunitz inhibidor de Zinc, Cu

LA PRACTICA DEL TRATAMIENTO FIBRINOLITICO

La terapéutica fibrinolítica puede realizarse por vía **local** o **parenteral**.

En esta terapéutica, en particular la parenteral, hay que tener en cuenta: 1.º los preparados (según el mecanismo de acción); 2.º la dosificación activa y su control; 3.º las indicaciones reconocidas hoy día; 4.º las contraindicaciones; y 5.º los efectos secundarios, es especial las hemorragias y su tratamiento con antagonistas de la fibrinolisinina.

TERAPEUTICA FIBRINOLITICA LOCAL. Ha sido relegada hoy día a un plano secundario. No obstante, en casos de cepas resistentes en extremo, como *Proteus*, *Pyocyanus* y otras en las que los antibióticos fracasan, se aplica a menudo la terapéutica fibrinolítica con estreptoquinasa (**Ti-*llet***) u otro extracto de estreptococos, la estreptodornasa (abreviatura de estrepto-desoxirribonucleasa). Las substancias líticas de los estreptococos que actúan frente a las reacciones inflamatorias del organismo, como la formación de fibrina y la emigración leucocitaria, hacen posible una infiltración difusa de los tejidos. Así, la estreptoquinasa y la estreptodornasa vienen siendo empleadas desde hace once años en la limpieza de heridas, en la meningitis purulenta, en el hemotorax, en el espiema, etc., con buen éxito.

Como señala **F. Koller**, para evitar fracasos es importante tener en cuenta los siguientes puntos de vista. En caso de procesos pleurales donde no se consiga éxito hay que pensar en trozos de gasa, etc. Asimismo es posible que se trate de mucoproteínas, tejidos fibrosos, colágeno, etc., que no pueden ser disueltos por la estreptoquinasa o dornasa. También hay que cuidar que el enzima llegue realmente al foco patológico. Por tanto es importante aspira y repetir la instilación a las veinticuatro horas de realizado un tratamiento con fibrinolisinina.

TERAPEUTICA PARENTERAL. Los experimentos en animales tampon han dado resultados concordantes. De antemano hay que tener en cuenta la cuestión de porqué la sangre de ciertos animales reacciona mucho menos a estos enzimas que la sangre humana. La de cerdo y la de cerdo no lo hace en absoluto.

Los primeros preparados no estaban lo bastante purificados y ocasionalmente al ser administrados por vía parenteral en el hombre reacciones febriles y «shock». Pero a medida de que se pusieron a disposición de los clínicos preparados cada vez más puros (de ello informan principalmente **A. P. Fletscher** y **A. J. Johnson** y, más tarde, entre otros **H. S. Engler**, **P. H. Christopher**, **W. Moretz**, **Moser** y **M. Kenneth**, **Scheffer**, **Albert**, **I. Imael** y **L. Harold**) el tratamiento intravenoso (inyección e infusión) de las trombosis y embolias pudo ser llevado a cabo perfectamente.

En la administración intramuscular, sublingual o sea peroral, los autores (**Fischbacher**) no han observado mucho efecto. Incluso el buen resultado de **Innerfield**, citado por **Koller**, en inflamaciones no hubo de alcanzarse. La terapéutica intravenosa con fibrinógeno es un nuevo camino en el tratamiento de las trombosis. No debe reemplazar los anticoagu-

lantes sino llenar las lagunas que éstos dejan; no deben aplicarse a la profilaxis de las trombosis y embolias, como los preparados de dicumarina o de fenilindadiona, ni utilizarse para impedir el ulterior desarrollo de un trombo, como la heparina, sino realmente disolverlo con ayuda de los enzimas activadores hemáticos, también administrables por vía endovenosa. Este sistema enzimático fibrinolítico, según **E. G. Jung y F. Duckert** y nosotros, no sólo actúa sobre la fibrina o fibrinógeno sino que también inactiva los factores plasmáticos VIII y en pequeña proporción la protrombina. Por medio de la proteólisis del fibrinógeno purificado se forma como producto resultante de la división molecular una antitrombina rápidamente activa. La formación de esta antitrombina VI es también, según **Deutsch**, de gran importancia en la terapéutica fibrinolítica.

La valoración de la terapéutica fibrinolítica y las experiencias obtenidas han sido ya publicadas en diferentes lugares. Aquí queremos solamente mencionar una de las últimas experiencias de **R. Gross, W. Harti, G. Kloss y B. Rahn**, así como las aportaciones nuestras y del Symposium sobre estreptasa de la Behring Werke en 1964.

I. PREPARADOS:

Al tratar de los preparados a emplear como activadores del sistema fibrinolítico por vía venosa en la terapéutica de las trombosis y embolias no vamos a ocuparnos de los nombres de los preparados de las casas de productos farmacéuticos sino de los mecanismos de acción.

Así, pues, vamos a distinguir entre: A) Preparados directos *in vivo* e *in vitro* y B) Agentes fibrinolíticos indirectos.

A) Substancias activas directamente:

Como sabemos hasta la fecha hemos hallado dos substancias activas de modo «directo» para la mencionada aplicación: a) la estreptoquinasa, activador del sistema fibrinolítico y cuyo producto final es b) la plasmina activa, o sea la fibrinolisina, que se obtiene del plasma humano con ayuda de la estreptoquinasa.

Los nuevos preparados de fibrinolisina contienen todavía estreptoquinasa, aunque el grado de pureza es muy superior y las reacciones febriles mucho más raras y menos peligrosas que antes. Sigue, por el contrario, presentándose la formación de anticuerpos (antiestreptoquinasa).

La orina humana normal contiene también un activador de la fibrinolisina, la uroquinasa. Las investigaciones sobre esta cuestión están aún en curso (**Koller, Fonio, nosotros y otros**). Según **Norman y Hill** aún no puede decirse nada definitivo sobre la posibilidad de utilización de la uroquinasa, aplicada ya en casos aislados con fines terapéuticos.

B) Substancias fibrinolíticas indirectamente activas:

No tienen actividad alguna *in vitro*. Pero, *in vivo*, a través de un mecanismo desconocido, originan una actividad del sistema fibrinolítico. A este

apartado pertenecen entre otros: el ácido nicotínico; la adrenalina; los lipopolisacáridos de ciertas bacterias, como el Pirexal, obtenido de *Salmonella equi*; los antidiabéticos orales Tolbutamida y Carbutamida, cuyos efectos han sido investigados por **Eichenberger, Schmidhauser-Kopp, He-win, Friesay y Westphal, Fearnley**.

Dado que la aplicación de los preparados fibrinolíticos activos de modo indirecto carece por el momento de importancia práctica, no estimamos preciso entrar en detalles sobre ellos. Por el contrario, numerosos autores recomiendan la terapéutica con ácido nicotínico para la activación del sistema fibrinolítico orgánico a causa de su efectividad, nula peligrosidad de manejo y buena tolerancia, por lo que merece entrar en la clínica práctica.

Entre los preparados de ácido nicotínico ensayado quisiera aludir a un producto, el Solvosal, que junto al ácido nicotínico activador de la fibrinolisis contiene algunas substancias que simultáneamente refuerzan la pared capilar y normalizan el tono y la permeabilidad de los vasos; en particular la forma «fuerte» que junto a dosis elevadas de ácido nicotínico y de rutina contiene también 1.000 U.I. de heparina por cada 5 c.c. Esta adición refuerza el efecto anticoagulante y activador de la fibrinolisis del ácido nicotínico de modo considerable. A la vez, por medio de la heparina alejamos con certeza el riesgo de una recidiva de la trombosis y la hipercoagulación provocada por las altas dosis de nicotínico queda evitada o compensada. Hay que resaltar que esta terapéutica carece de peligro y nos permite prescindir de los controles de laboratorio.

II. DOSIFICACION:

Al cabo de un tratamiento con estreptoquinasa la tolerancia es distinta y puede elevarse fuertemente. Por ello es necesario determinar la dosis individual al principio del tratamiento (**Szirmai, Marx, Jürgens, Sieger, 1955-1965**).

Para la determinación de la dosis individual hay diferentes métodos, como el «test» de las placas de Astrup, de Müllertz, el método de Marbert, Witte y Dirnberger, etc., según **Fischbacher y Koller**. Pero los métodos tromboelastográficos son los mejores para esta finalidad.

El método es como sigue: en la cubeta del tromboelastógrafo se colocan 0.23 ml. de plasma oxalatado. A ello se añade la solución de estreptoquinasa (p.e. 10 unidades) y se pone enseguida en marcha la coagulación por adición de calcio. Si la fibrinolisis no es tan intensa como para que el fibrinógeno se destruya en su mayor parte, se forma seguidamente un coágulo. El tromboelastograma muestra forma de pera. Por adición de diferentes concentraciones de estreptoquinasa (bastan tres cubetas, es decir, tres concentraciones) se puede determinar cuántas unidades de estreptoquinasa son necesarias para llevar a cabo la fluidificación del coágulo en diez minutos. A esta cifra **Fischbacher** la denomina «tolerancia estreptoquinásica». Cabe esperar que para el plasma total sean necesarias unas 10.000 veces más de unidades (el cálculo se refirió a

una cubeta con 0.23 ml.). Pero la experiencia ha demostrado que esta dosis de estreptoquinasa no basta en el vivo para obtener un grado de fibrinolisis análogo al de la cubeta. La «tolerancia estreptoquinásica» debe ser multiplicada por 30.000 y no por 10.000 si queremos dar una dosis terapéutica efectiva. La determinación de esta dosis inicial por un investigador entrenado exige, contada la extracción, unos 20 minutos. Por el contrario, el método de las placas informa sobre la dosis terapéutica al cabo de varias horas.

La determinación de esta dosis individual antes del tratamiento es importante. Según **Scherry** y colaboradores, alrededor del 5 % de la población muestra tener una importante cantidad de antiestreptoquinasa. Según **Koller** y colaboradores, esta tolerancia puede variar entre 2 y 76 U., pudiendo ascender hasta 720 U. después de un tratamiento estreptoquinásico (**Fischbacher**). Antes de la coagulación se necesita más estreptoquinasa que después de ésta para conseguir la fluidificación.

Si nos preguntamos cuánto tiempo hay que mantener el tratamiento, podemos decir que en cada caso es distinto y que en cada enfermo hay que hacer un tratamiento individualizado. No hablaremos aquí de los distintos datos relativos a esta cuestión, tanto prácticos como teóricos. La experiencia ha demostrado, empero, que los resultados clínicos son mejores cuando la administración de estreptoquinasa se continúa durante un tiempo más bien largo, sobre las doce horas o, según **Scherry** y colaboradores, hasta las treinta y dos horas. Las dosis pueden ser marcadamente reducidas en relación con la inicial, por ejemplo, sobre las 50.000 U., pero no por debajo de las 20.000 - 30.000 U. Una recidiva trombótica debe ser ante todo evitada. Por lo tanto la terapéutica fibrinolítica se ha de complementar con anticoagulantes orales. **Gross, Hartl, Kloss** y **Rahn**, en Alemania, distinguen entre tolerancia y resultados clínicos. Tras sus experiencias clínicas con las dosis medias más corrientes aplicadas, 40.000 - 100.000 U. de fibrinolisinina por infusión, la eficacia es aún excelente. Infundieron por término medio 40.000 U. en 400 - 500 ml. de glucosa o de solución salina apirógena. Cuando así lo exigió el estado circulatorio, infundieron a pequeñas dosis 200 - 250 ml. en cuatro o cinco horas hasta una dosis total de 200.000 - 300.000 U. diarias. La duración media del tratamiento fue de seis días y no más de cinco a seis infusiones, pues con la creciente antigüedad del trombo la lisis se hace más difícil y el peligro de una sensibilización es real. **Gross, Hartl, Kloss** y **Rahn**, realizan las siguientes investigaciones de la fisiología de la coagulación al comienzo y al término de la infusión y en parte durante la misma: Tromboelastografía según Hartert, tiempo de tromboplastina, determinación del factor V, determinación del fibrinógeno, tiempo de lisis euglobulinica, tiempo de coagulación de la trombina y «test» de la placa de fibrina de Astrup y Müllertz. En algunos enfermos se estudiaron también los títulos de antiestreptoquinasa y de antiestreptolisina. Es muy importante el «test» de resistencia a la estreptasa, según el trabajo del Symposium Behring.

Hay muchos datos sobre los resultados de la terapéutica fibrinolítica en diferentes trombosis y embolias, por ejemplo, en tromboflebitis profundas - flebotrombosis, embolia pulmonar, trombosis cerebral, oclusiones arteriales periféricas, embolias mesentéricas, trombosis de senos, trombosis de la arteria retiniana, trombosis coronaria, tromboflebitis superficiales y otras. Así, en el n.º 10, 224, 1959, de la revista «Angiology» figuran doce tratamientos de doce autores; y también figuran en el Symposium Behring-Werke.

Es muy importante mencionar junto a la Varidasa la inmejorable fibrinolisisina Lyovac. Esta última se prepara por la activación de una determinada fracción del plasma humano mediante estreptoquinasa. El plasma sanguíneo es fraccionado por el método del etanol de Cohn. Una Unidad MSD de fibrinolisisina Lyovac es la cantidad capaz de disolver un cáogulo de 5 mg. de peso en diez minutos bajo condiciones constantes de pH, temperatura y concentración.

La fibrinolisisina Lyovac es recomendada por el autor para el tratamiento de trombosis venosas, embolias pulmonares y trombosis arteriales. Las anomalías de la coagulación son raras si, como la firma advierte, el Lyovac es administrado a dosis adecuadas. El preparado es estéril, liofilizado en frascos de 100 ml. Cada frasco contiene 50.000 unidades MSD. Hay que disolver añadiendo al frasco 25 ml. de agua estéril o de glucosa al 5 %. La solución salina no es recomendable. La agitación no es de aconsejar. Los autores recomiendan una dosis normal de fibrinolisisina Lyovac de 50.000 U. MSD (un frasco) o de 100.00 U. (dos frascos) por hora en infusión intravenosa permanente durante una a seis horas, según las necesidades, esto es alrededor de 50.000 - 600.000 U. MSD por día.

La tendencia hemorrágica y la carencia de fibrinógeno es contraindicación para el tratamiento fibrinolítico.

En este tratamiento son posibles diversos fenómenos acompañantes.

Es muy importante mencionar también el producto SP-54 alemán. Al igual que los polianiones endógenos, el SP-54 activa el potencial fibrinolítico. Su acción ya es óptima a bajas concentraciones, pero sin sobrepasar por ello los límites fisiológicos. Incrementa el metabolismo de las masas extra e intravasculares de fibrina (= trombolisis). Aun con dosis muy pequeñas moviliza las infiltraciones lipoídicas, activa la fibrinolisis y trombolisis y las lipoproteínas.

El Merinax es un poliéster sulfúrico de pentosano obtenido sintéticamente por degradación y esterificación de xilanos naturales. Desde el comienzo de los ensayos clínicos en 1956, han sido estudiados hasta la fecha en muchos millares de pacientes, tanto en Alemania, España, Francia, Portugal, Suiza y otros países, los datos concernientes a efectividad y tolerancia del preparado. Las apreciaciones y juicios de prestigiosos clínicos e investigadores descubrieron y abrieron para el SP-54 o Merinax perspectivas terapéuticas fundamentalmente nuevas en el tratamiento de las trombosis, de la arteriosclerosis, etc. No se observaron modificaciones dignas de mención del fibrinógeno, de la retracción, de los

trombocitos, de la resistencia capilar o del tiempo de sangría, pese a un prolongado tratamiento intermitente durante seis a ocho semanas.

Como se deduce de los datos mencionados, el preparado tiene un efecto fibrinolítico muy bueno y de éxito curativo. Yo trabajo desde hace unos diez años con el SP-54, pero también diferentes especialistas han conseguido similares buenas experiencias prácticas con este producto en enfermedades arteriales y venosas.

El SP-54 es de buenos efectos en trombosis, embolias e incluso en arteriosclerosis, dislipidemias e hiperlipemias, lo que ha sido confirmado experimentalmente. Recientes trabajos experimentales y clínicos han corroborado por completo las esperanzas. Junto al artículo de **Sandritter** y colaboradores, quizás ya conocidos por ustedes, puedo exponerles hoy algunas investigaciones experimentales en animales y referencias sobre resultados clínicos en distintas formas de trombosis. Quizás estén ustedes interesados en conocer lo que **Deutsch** ha determinado en Viena, entre sus numerosos estudios sobre la efectividad del preparado. Basándose en exploraciones comparadas por medio de gran número de métodos más o menos usuales, pudo comprobar de modo notorio y por más de seis horas, término medio, el efecto activador fibrinolítico persistente de la inyección endovenosa, intramuscular y subcutánea.

Hemos de agradecer a **E. S. Olsen**, del Instituto Carlsberg de Copenhague, su valiosísimo y fundamental trabajo. En su monografía, recientemente publicada, confirma en principio no sólo la actividad fibrinolítica de la heparina y heparinoides sino que llega, además, a la conclusión de que estos polianiones sulfatados, por sus propiedades físicas, juegan un papel decisivo en la regulación del potencial fisiológico fibrinolítico en el organismo.

Teniendo esto en cuenta me gustaría indicarles las nuevas aportaciones, suficientemente aclaratorias de **Lewis** y colaboradores. En sus investigaciones este grupo confirmó experimentalmente en animales el comportamiento intravascular de trombos artificiales sometidos a pequeñas dosis de heparina. Estas pequeñas dosis desarrollan un efecto trombolítico intenso antes que grandes infusiones de distintos preparados de fermentos. Transitoriamente dieron lugar a reacciones paradójicas en los «test» de fibrinolisis realizados *in vitro* con fibrinógeno vacuno desnaturizado y marcado radioactivamente. Estos autores confirman así, también, en toda su extensión, la antigua tesis sobre la problemática de los diferentes métodos exploratorios para la inducción retrospectiva sobre las relaciones *en vivo*.

En las trombosis agudas de las venas profundas de las piernas se obtuvo por lo general, en pocos días, una disminución de los signos y síntomas por la supresión de la obliteración y de la estasis venosa. En algunos procesos recientes se comprobó el curso abortivo en sólo veinticuatro a cuarenta y ocho horas. Los controles necesarios demuestran estadísticamente una ausencia de síndrome posttrombótico gracias a la trombolisis en el estado inicial del proceso agudo.

De 165 trombosis de la vena femoral, el 65 % regresaron de forma absoluta o considerable en tres o cuatro días. Sólo 9 pacientes (6 %) se mostraron refractarios al tratamiento. La frecuencia de complicaciones embólicas (5 %, del cual el 2 % letales), es comparativamente mucho menor que en el tratamiento de 143 trombosis de análoga localización y gravedad tratadas con anticoagulantes (8 %, del cual 3 % letales).

Exitos similares fueron observados en trombosis de las venas del brazo, axila y pelvis. Formas tórpidas de tromboflebitis curaron sin tendencia a recaídas.

En las trombosis agudas de los vasos retinianos pudo confirmarse por oftalmoscopía la recanalización total o parcial. En aproximadamente el 50 % de los enfermos se consiguió al sexto día una reducción de las alteraciones secundarias del fondo de ojo. En una serie de 10 enfermos con trombosis de la vena central y ramificaciones venosas de la retina, en 9 la revascularización se hizo objetiva mediante el oftalmoscopio, en 8 de los cuales la capacidad visual mejoró de modo considerable.

En las trombosis coronarias agudas se observó un curso favorable en un 40 % de los casos, y una marcada persistencia en la mejoría de la insuficiencia en alrededor del 70 %. En un caso de infarto de pared anterior se observó un curso abortivo evidente.

En 52 casos de trombosis cerebrales agudas quedó demostrada la tendencia a la curación, significativamente más favorable comparada con un grupo control tratado sintomáticamente. Cabe destacar una más rápida recuperación del conocimiento y una remisión en menor tiempo de las manifestaciones de déficit en los centros motores.

De 8 enfermos con infarto mesentérico agudo consecutivo a intervención quirúrgica, fallecieron los 4 no tratados, mientras que los medicados con Merinax (SP-54) curaron después de un período libre de complicaciones.

En las embolias periféricas (brazos y piernas) se comprobó una evolución espectacular, restableciéndose una irrigación funcionalmente suficiente, interrumpiéndose la necrobiosis progresiva y declinando la distrofia reversible. De igual modo se han hecho algunas observaciones individuales muy alentadoras en la oclusión embólica de la arteria central de la retina.

De un total de pacientes con embolia pulmonar aguda masiva tratados con Merinax (SP-54) reaccionaron con regresión absoluta de los síntomas clínicos el 80 %, en el curso de tres a cuatro días, con marcada mejoría de estados gravísimos por lo general a las pocas inyecciones. El tratamiento reduce la mortalidad al 5 %. Las imágenes radiológicas revelaron signos evidentes de recuperación de la zona infartada.

Existen comprobaciones estadísticas muy concluyentes sobre la activación y reactivación del potencial fibrinolítico (100 mg. día) en la profilaxia postoperatoria frente a complicaciones trombóticas y embólicas.

III. INDICACIONES DE LA TERAPEUTICA FIBRINOLITICA

Según nuestros conocimientos actuales las indicaciones de la terapéutica fibrinolítica se dan en los siguientes casos:

a) En todas las trombosis venosas agudas. Muchos autores nos informan de que en muchos casos de trombosis de las venas del brazo o de la pierna se disuelven los trombos y se recupera la circulación a través de la luz vascular.

b) En las embolias pulmonares recientes.

c) En las trombosis y embolias arteriales. Pero en éstas, como advierte **Killer** y otros autores, no sólo es importante la antigüedad del trombo sino también la necrosis consecutiva al infarto. Por ejemplo, la oclusión vascular en el cerebro conduce a daños irreversibles al cabo de pocos minutos; la oclusión coronaria, al cabo de dos horas; y la de las arterias de las extremidades, a las seis horas. Despues de este plazo el infarto no es influenciable, incluso en el caso de que el trombo fuera aún soluble. Pero como indica **Ruegsegger** (citado por **Koller**), en el territorio periférico del infarto hay microtrombos por disolver y de lograrlo se podría reducir la extensión del infarto.

La terapéutica fibrinolítica puede iniciarse en el infarto algunas horas después del comienzo del dolor. Según **Ambus** y colaboradores, **Fischbacher**, **Fletscher**, **Alkjaersig** y **Scherry**, las indicaciones en las trombosis arteriales y embolias son bastante estrechas.

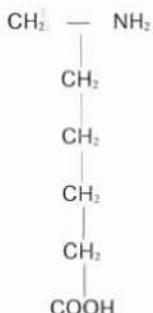
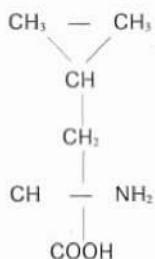
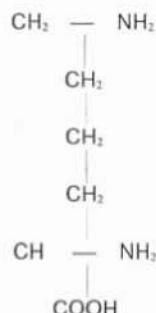
A continuación quisiera exponerles los efectos secundarios, en especial hemorragias, y su tratamiento con antagonistas de la fibrinolisis.

La fibrinolisis terapéutica, moderno tratamiento de las trombosis y embolias, es relativamente inocua (**Koller**). Como se deduce de las contraindicaciones, el tratamiento sólo puede tener un serio efecto secundario: la hemorragia. Otros efectos secundarios, como fiebre alta, son inofensivos y aparecen rara vez. A dosis terapéuticas desaparece el fibrinógeno, como en la afibrinogenemia, pero el factor V, el factor VIII (AHG) y la trombina disminuyen escasamente, como tampoco son dignos de mención los trombocitos. En caso de que a pesar de todas las medidas se produzca hemorragia, tenemos a nuestra disposición el antagonista de la fibrinolisis, el ácido E-aminocaprónico, que a dosis de 30 gramos «per os» o varios gramos endovenosos cohíbe la hemorragia en pocos minutos.

El ácido E-aminocaprónico se puede considerar en vanguardia como activador y en segunda línea como antifibrinolisisa. El mecanismo de actuación corresponde, según varios autores, a una probable inhibición competitiva. El ácido E-aminocaprónico (fig. 1) es un aminoácido fisiológico. Esto fue descubierto por investigadores japoneses y descrito por primera vez por **T. Abe** y **K. Hayasaki** y **T. Abe** y **K. Sato**. En Europa han informado, entre otros, **P. De Nicola**, **F. Soardi**, **A. Gibelli**, **F. Koller** y **E. Szirmai**. Junto al ácido E-aminocaprónico y algunos aminoácidos emparentados nosotros hemos informado del inhibidor del páncreas (Trasylol) e inhibidor del grano de soja como infusiones de fibrinolisisa, a tra-

Fig. 1

Ácido E-aminocaprónico

Ácido A-Amino-
laocaprónico
= leucinaÁcido A-E-diamino-
caprónico = lisina

Similitud entre antagonistas de fibrinolisis: ácido E-aminocaprónico, leucina y lisina

vérs de **D. L. Kline, S. Scherry, A. P. Fletscher, R. Cross, W. Hartl, G. Kloss y B. Rahn**, de los efectos secundarios en las infusiones de fibrinolisis. Sobre escalofríos, cafaleas, dolores articulares, agitación y malestar, **A. J. Johnson, A. P. Fletscher, McCurthy y W. C. Tillett** han observado un paralelismo entre la fiebre y el descenso de la presión arterial. Las experiencias de los autores demuestran una buena terapéutica vigilada de la fibrinolisis, un riesgo insignificante de hemorragia, como en los anticoagulantes; a pesar de ello, se insiste en que la trombolisis mediante fibrinógeno no es al mismo tiempo una profilaxis de la trombosis. Por esto algunos autores combinan el tratamiento fibrinolítico, bajo minucioso control de la coagulación, con anticoagulantes (heparina, heparinoides, entre otros) (**P. A. Fletscher, S. Scherry, N. Aljaersig, F. E. Smyrriots**).

Por último, desearía decir como disculpa que se han escrito muchos y buenos libros y trabajos sobre la fibrinolisis, por lo que es comprensible que yo en una conferencia sólo pueda dar un resumen.

RESUMEN

El autor trata del moderno tratamiento trombolítico en las trombosis y embolias venosas y arteriales mediante la fibrinolisis terapéutica. Menciona los preparados locales y parenterales, dosificación, control, indicaciones y contraindicaciones, efectos secundarios y antagonistas de la fibrinolisis en hemorragias y complicaciones.

SUMMARY

Treatment of arterial and venous thrombosis and embolism by means of modern fibrinolytic agents is reviewed. Drugs, parenterally and locally administered, are studied. Dosage, control, indications and contraindications are commented. Side-effects and antagonists of fibrinolysis in haemorrhages are discussed.