

Tratamiento fibrinolítico versus tratamiento fibrinolítico más procedimiento asociado en la isquemia aguda. Estudio retrospectivo

Thrombolysis versus thrombolysis and additional procedure in acute peripheral arterial occlusion. Retrospective trial

J. A. Torres - C. Gandarias - J. Haurie - J. Ocaña - A. Chinchilla - A. Utrilla -
E. Puras - E. Aracil - S. Ayala - C. Bernal - M. Lasso - C. Cuesta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
(Jefe de Servicio: L. Alonso-Castrillo y Aladrén)
Hospital Ramón y Cajal
Madrid (España)

tramos como factor condicionante negativo, en cuanto a permeabilidad a largo plazo, a la diabetes.

Palabras clave: Trombolisis; isquemia arterial aguda; Uroquinasa; rtPA.

RESUMEN

Se estudia retrospectivamente a los pacientes ingresados por isquemia aguda tratados con fibrinólisis intraarterial con rtPA o uroquinasa. Se divide a estos pacientes en dos grupos, grupo A: integrado por aquellos a los que sólo se pautó fibrinolíticos, y grupo B: aquellos a los que además se realizó algún otro procedimiento, bien percutáneo, bien quirúrgico. Se analizan las diferencias entre amputación mayor e isquemia recurrente entre los dos grupos citados. Asimismo analizamos las diferencias entre los dos tipos de fibrinolítico a largo plazo (18 meses) y la influencia de los factores de riesgo en los resultados. Se realiza el análisis estadístico mediante χ^2 . La lisis del trombo global fue del 75% (92 pacientes). La mortalidad fue de 1,6%. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de retrombosis ni de amputaciones entre el grupo A y el B ($p < 0,05$). Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto al número de amputaciones ($p < 0,05$) en función del fibrinolítico empleado. La diabetes fue el único factor estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en cuanto al n.º de amputaciones.

Como conclusiones, obtenemos que el empleo exclusivo del tratamiento fibrinolítico, cuando las características de la lesión o del enfermo así lo indiquen, es satisfactorio; que no existe diferencia significativa en cuanto al tipo de fibrinolítico empleado; que la utilización previa del fibrinolítico en estos pacientes evitó el procedimiento quirúrgico a un 46% y precisó de una técnica quirúrgica o percutánea de menor envergadura en un 27,8% de los pacientes inicialmente tratados; y que sólo encon-

SUMMARY

Retrospective trial of patients with thrombolysis with rtPA or urokinase. The patients were divided into two groups: group A, success with no additional therapy; and group B, thrombolysis and any additional therapy. The study sought the differences among amputation, morbidity and recurrent ischemic between the two groups and between the fibrinolytic used. Initial lysis was established in 92 (75%). Mortality was 1.6%. No statistically significative differences were seen relation to the number of rethrombosis and amputations between A and B groups ($p < 0.05$). Likewise, there were no significative differences in relation to the number of amputations ($p < 0.05$) according to the fibrinolytic used. The diabetes was the only statistically significative factor ($p < 0.05$) in relation to number of amputations.

The conclusions were: The sole use of the thrombolytic treatment, when the lesion or patients characteristics advise so, is satisfactory. No significative difference exists in relation to the type of thrombolytic used. The previous use of the thrombolytic in those patients avoided the surgical procedure in 46%, and made necessary a minor surgical or percutaneous procedure in 27.8% of the patients previously treated. We have only found as a conditionant negative factor for long term permeability the diabetes.

Key words: Thrombolysis; acute arterial occlusion; urokinase; rtPA.

Introducción

La tasa de mortalidad elevada (8-25%) y la tasa de amputaciones alta (5-33%), derivadas del tratamiento de la isquemia arterial aguda mediante tromboembolotomía con balón (1, 2, 3), hizo que desde que *Dotter*, en 1974, introdujera el uso de fibrinolíticos para su tratamiento, éstos hayan sido usados de forma creciente, tanto en la trombosis de arteria nativa como de bypass previo y en embolias. Además, ha influido en su auge los buenos resultados publicados, la probabilidad de evitar o minimizar los procedimientos quirúrgicos y la capacidad para disolver trombos de vasos distales (4, 5, 6).

Sin embargo, hay pocos trabajos publicados que comparen los resultados a largo plazo entre aquellos pacientes que fueron tratados exclusivamente con fibrinolíticos, frente aquellos en los que además se asoció algún otro tipo de procedimiento, bien percutáneo, bien quirúrgico (6, 7, 8, 9, 10). El objetivo de nuestro trabajo será éste. Paralelamente, comparamos los resultados entre los dos tipos de fibrinolíticos que empleamos.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo sobre aquellos pacientes que ingresaron en nuestro Centro por isquemia aguda (IAA), así como algún caso de embolia, fundamentalmente embolias distales, que fueron tratados inicialmente con fibrinolíticos. El período de estudio va desde enero de 1988 hasta junio de 1996.

Los criterios de selección para iniciar tratamiento fibrinolítico fueron: isquemia menor de 30 días, estar en

un estadio I o II de isquemia según los criterios de «Ad Hoc Committee on Reporting Standards de la Society of Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery/North American Chapter» (11), y que no existiera contraindicación para ello (Tabla I).

Después del diagnóstico arteriográfico se situó un catéter intraarterial dentro del trombo o próximo a él. A continuación y por decisión no aleatoria del cirujano vascular se pautó el fibrinolítico, bien uroquinasa (UK), bien rtPA.

La pauta de fibrinolítico que empleamos con UK fue inicialmente a dosis bajas (100.000 u./h) en perfusión continua, pero pronto pasamos a usar la pauta modificada de *McNamara y Fischer* (12), al observar fracasos en la lisis del trombo. Así, la pauta en los últimos 7 años es de un bolo de 250.000 u. seguidas de 4.000 u./Kg/hora durante 6 horas. Con el rtPA utilizamos la dosis de 0,1 mgr/Kg/hora durante 3 horas, pauta que nace de lo reportado por *Risius y Graor* (13) y de las conclusiones obtenidas en la experiencia y estudios en nuestro Centro. No heparinizamos simultáneamente por vía sistémica, pues consideramos que aumenta el riesgo de hemorragia, pero sí inmediatamente después de finalizar la fibrinólisis.

Durante el tratamiento el paciente queda en dieta absoluta y se monitoriza su tensión arterial. Hacemos control hematológico exhaustivo (hemoglobina, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de cefalina, tiempo de trombina, fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno) a la mitad del tratamiento y al finalizar el mismo. Asimismo, hacemos un seguimiento del enfermo con examen físico de la extremidad durante el tratamiento y un control arteriográfico al finalizar. No repetimos la pauta más de tres veces ni tampoco la man-

Contraindicación para fibrinólisis

- Hemorragia activa
- ACVA reciente (≤ 2 meses)
- Proceso intracraneal conocido
- Cirugía Mayor o traumatismo previo reciente
- Trombo en ventrículo izquierdo
- Úlcus activo
- HTA incontrolada ($>170/110$), pese a drogas

Tabla I

Epidemiología		
	GRUPO A	GRUPO B
Total	56	66
Varones	48	60
Mujeres	8	6
Edad media	63	61
Diabetes	16	20
Tabaquismo	34	38
HTA	18	12
Dislipemia	6	6
Cardiopatía	10	20
Úlcus	10	4

Tabla II

tenemos más de 48 horas, puesto que aumenta el riesgo de hemorragia con poca probabilidad de conseguir la lisis del trombo.

El tratamiento fibrinolítico lo suspendimos cuando la cifra de fibrinógeno descendía de 100 mgrs/dl o aparecían complicaciones mayores (hemorragia cerebral, hemorragia por punto del catéter incohercible o hemorragia digestiva que originase la bajada en dos puntos de su hemoglobina) o la isquemia progresaba hacia el grado de irreversibilidad o cuando la lisis del trombo era óptima.

La necesidad de otro procedimiento asociado nace, bien por el fracaso o la suspensión de la fibrinólisis, bien por objetivar lesiones en la arteriografía responsables del cuadro isquémico. El tipo de procedimiento asociado fue decidido por el cirujano vascular y/o el radiólogo intervencionista, en su caso.

En este estudio se han analizado 122 pacientes sometidos a fibrinólisis. Se dividieron en dos grupos: Grupo A, si sólo recibieron fibrinólisis y Grupo B, si además se le asoció un procedimiento quirúrgico o percutáneo.

El grupo A lo formaban 56 pacientes, compuesto por 48 hombres y 8 mujeres y con edades comprendidas entre 33 y 81 años (media: 63). El grupo B estaba forma-

do por 66 pacientes, con 60 hombres y 6 mujeres y con edades entre 28 y 84 años (media: 61) (Tabla II). Como se ve en esta tabla, ambos grupos eran homogéneos, tanto en factores epidemiológicos como en factores de riesgo vascular.

En la Tabla III vemos la localización y origen de la trombolisis, llamando la atención que en el sector femoropoplíteo y en trombosis de bypass hubo más pacientes que precisaron cirugía. Y, también, que muy pocos pacientes con embolia fueron tratados, puesto que habitualmente los manejamos mediante tromboembolectomía con balón.

Respecto al tipo de fibrinolítico empleado, se utilizó en 70 pacientes la UK (28 grupo A y 42 grupo B) y en 52 pacientes el rtPA (28 grupo A y 24 grupo B).

Analizamos la morbilidad de la fibrinólisis y las diferencias entre amputación mayor e isquemia recurrente entre los dos grupos citados, o sea entre los sometidos en exclusiva a fibrinólisis frente aquellos a los que además se hizo otro procedimiento. Asimismo analizamos las diferencias entre los dos tipos de fibrinolíticos empleados y la influencia de los factores de riesgo vascular en los resultados. Realizamos el análisis estadístico mediante X^2 a largo plazo (18 meses).

	GRUPO A	GRUPO B
LOCALIZACIÓN		
Suprainguinal	14	15
Femoropoplíteo	22	35
Distal	19	16
M. Superior	1	
CAUSA		
Embolia	8	2
Art. Nativa	36	32
Bypass	14	32

Tabla III

Resultados

De los 122 pacientes, 70 fueron tratados con UK consiguiéndose la lisis del trombo en una media de 9 horas (6-18 horas), mientras que 52 fueron tratados con rtPA con una media de tratamiento de 4,5 horas (3, 4, 5, 7, 8, 9, 14). La lisis del trombo efectiva, total o parcial, se logró en 50 pacientes con UK (71,4%) y en 42 con rtPA (80%), no existiendo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Respecto a las complicaciones del tratamiento, se produjeron dos exitus (1,6%), uno con cada fibrinolítico y ambos por hemorragia cerebral y en la segunda sesión de fibrinolítico. Aparecieron cinco hemorragias digestivas (4,1%) y en 16 pacientes hubo hemorragia por el punto de cateterismo (13,1%). Asimismo hubo tres pseudoaneurismas que fueron tratados por compresión guiada por Eco-Doppler. Como consecuencia inmediata de la fibrinólisis hubo que realizar amputación sobre tres pacientes (dos con UK y uno con rtPA).

Los procedimientos asociados en el grupo B fueron: en 12 pacientes procedimiento percutáneo (angioplastia o colocación de STENT); en 22 un procedimiento quirúrgico menor (angioplastia, trombectomía) y en 32 un procedimiento mayor (bypass). En este grupo, pese al procedimiento asociado, 13 pacientes sufrieron amputación. Si sumamos estas 13 a las 3 del grupo A obtenemos un total de 16 amputaciones (13,1%) en el primer ingreso.

Se estudió la evolución de los pacientes a los 18 meses, habiéndose producido una pérdida de 8 en el seguimiento, pertenecientes al grupo A.

Analizamos la permeabilidad y el número de amputaciones. Así, en el grupo A hubo 13 retrombosis (28,2%) y 3 amputaciones (6,5%), mientras que en el B hubo 16 retrombosis (24,2%) y 4 amputaciones (6%), lo que no mostraba diferencias significativas ($p < 0,05$).

Asimismo, analizamos el número de amputaciones globales según el fibrinolítico empleado, encontrándonos con 17 con la UK (27,1%) y 6 con el rtPA (12,2%), no existiendo diferencias significativas ($p < 0,05$).

Por último, analizamos la influencia de los factores de riesgo en los resultados a largo plazo, tanto en permeabilidad como amputación, encontrando sólo asociación negativa estadísticamente significativa con la diabetes. Así, hubo 12 amputaciones sobre 3 diabéticos (36,3%) frente 11 en los no diabéticos (13,9%). No obstante, esta asociación no influía en la lisis primera del trombo por el fibrinolítico.

Discusión

Desde la introducción de la fibrinólisis intraarterial existe controversia sobre qué terapia, si fibrinólisis o cirugía es el tratamiento óptimo en la IAA. No obstante, el uso de fibrinólisis intraarterial ha revelado, en las diversas publicaciones, un efecto favorable con resultados de permeabilidad que oscilan entre el 59% en la serie *McNamara* y *Bomberger* (15) hasta el 79% de la serie publicada por *Sullivan* y alt. (14), con tasas de amputación y mortalidad bajas. Varios trabajos han comparado los resultados entre fibrinolíticos y procedimiento quirúrgico como tratamiento inicial de la IAA (1, 16, 17, 18, 19), estando algunos de estos trabajos prospectivos aún en curso, como el estudio de *STILE* (20).

Sin embargo, poco se ha publicado sobre la evolución y las diferencias en los resultados entre los pacientes a los que se aplicaron sólo fibrinolíticos y a los que además se aplicó otro procedimiento, si exceptuamos el publicado por *Faggioli* y alt. (19), que mostraba la necesidad de cirugía asociada para lograr buena permeabilidad a largo plazo. Por ello nos planteamos realizar este estudio.

En nuestro Centro utilizamos habitualmente el tratamiento fibrinolítico en trombosis sobre arteria nativa, bypass previo, y en algún caso de embolia, en la ausencia de contraindicación específica. Constatamos peores resultados al principio, cuando se usaban pautas de UK a bajas dosis, siendo los resultados en los últimos años, con UK a dosis altas y el rtPA, muy favorables. Ello explica quizás el mayor número de amputaciones sufridas en los tratados con UK. Nuestros resultados no difieren, en las complicaciones, mortalidad y permeabilidad, de otros publicados (8, 19, 21, 22). Así, la lisis fue efectiva en el 71,4% con UK y el 80% con rtPA con una mortalidad del 1,6% y una tasa de amputación del 13,1%. Nosotros seguimos utilizando indistintamente ambos fibrinolíticos.

Una de las ventajas del uso de los fibrinolíticos es la capacidad de evitar o minimizar el procedimiento quirúrgico necesario para conseguir la vascularización. En nuestra serie se evitó la cirugía a un 46% de los tratados y se requirió una técnica de menor envergadura en un 27,5%. Estos resultados son quizás mejores a los reseñados en otros trabajos (8, 9, 20), en los que evitan la cirugía entre un 20 y un 33%.

Conclusiones

1. El empleo exclusivo del tratamiento fibrinolítico, cuando las características de la lesión y del enfermo lo indiquen, es satisfactorio puesto que la tasa de retrombosis y de permeabilidad a largo plazo es equivalente a cuando, además, se usa un procedimiento asociado.
2. No existen diferencias significativas en cuanto al tipo de fibrinolítico empleado aunque sí en cuanto al número de horas requeridas para conseguir la lisis (es menor con el rtPA).
3. El empleo de fibrinolíticos evitó la cirugía hasta en un 46% de los casos y precisó de una técnica quirúrgica menor hasta en un 27,8%, en nuestros pacientes.
4. El único factor condicionante negativo, en cuanto a permeabilidad, es la diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. OURIEL, K.; SHORTELL, C. K.; DEWEESE, J. A.; GREEN, R. M.; FRANCIS, C. W.; AZODO, M. V., et al.: A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 1994; 19:1021-30.
2. BLAISDELL, F. W.; STEELE, M.; ALLEN, R. E.: Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery*, 1978; 84:822-34.
3. ABBOT, W. M.; MALONEY, R. D.; ME CABE, C. C., et al.: Arterial embolism a 44 year perspective. *Am. J. Surg.*, 1982; 143:460-4.
4. DOTTER, C. T.; ROSCH, J.; SEAMAN, A. J.: Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology*, 1974; 111:31-7.
5. McNAMARA, T. O.; BOMBERGER, R. A.; MERCHANT, R. E.: Intra-arterial urokinase as the initial therapy for acutely ischemic lower limbs. *Circulation*, 1991; 83 (Suppl1):I-106-119.
6. McNAMARA, T. O.: Role of thrombolysis in peripheral arterial occlusion. *Am. J. Med.*, 1987; 83 (Suppl 2A):6-10.
7. GRAOR, R. A.; RISIUS, B.; YOUNG, J. R., et al.: Thrombolysis of peripheral arterial bypass grafts: surgical thrombectomy compared with thrombolysis. A preliminary report. *J. Vasc. Surg.*, 1988; 7:347-55.
8. BELKIN, M.; DONALDSON, M. C.; WHITTEMORE, A. D.; POLAK, J. F.; GRASSI, C. J.; HARRINGTON, D. P., et al.: Observations on the use of thrombolytic agents for thrombolytic occlusion of infrainguinal vein grafts. *J. Vasc. Surg.*, 1990; 11:289-96.
9. GARDINER, G. A.; HARRINGTON, D. P.; KOLTUN, W.; WHITTEMORE, A.; MANNICK, J. A.; LEVIN, D. C.: Salvage of occluded bypass means of thrombolysis. *J. Vasc. Surg.*, 1989; 9:426-31.
10. SULLIVAN, R.; GARDINER, G. A.; KANDARPA, K.; et al.: Efficacy of thrombolysis in infrainguinal bypass grafts. *Circulation*, 1991; 83 (Suppl 1):cb:99-105.
11. Ad Hoc Committee on Reporting Standards, SVS/NAISCUS. RUTHERFORD, R. B.; PRESTON FLANIGAN, D.; GUPTA, S. K.; et al.: Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 1986; 4:80-94.
12. McNAMARA, T. O.; FISCHER, J. R.: Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high dose urokinase. *AJR*, 1985; 144: 769-75.
13. RISIUS, B.; GRAOR, R. A.; GEISINGER, M. A.; et al.: Recombinant human tissue-type plasminogen activator for thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. *Radiology*, 1986; 160:183.
14. BELKIN, M.; BELKIN, B.; BUCKMAN, C. A.; STRAUB, J. J.; LOWE, R.: Intra-arterial fibrinolytic therapy: efficacy of streptokinase vs urokinase. *Arch. Surg.*, 1986; 121: 769-73.
15. McNAMARA, T. O.; BOMBERGER, R. A.: Factors affecting initial and 6-month patency rates after intraarterial thrombolysis with high dose urokinase. *Am J. Surg.*, 1986; 152:709-12.
16. HOCH, J. R.; TULLIS, M. J.; ACHER, C. W.; BEISEY, D. M.; CRUMMY, A. B.; McDERMOTT, J. C., et al.: Thrombolysis versus surgery as the initial management for native artery occlusion. Efficacy, safety and cost. *Surgery*, 1994; 116:649-57.
17. SHORTELL, C. K.; OURIEL, K.: Thrombolysis in acute peripheral arterial occlusion: predictors of immediate success. *Ann. Vasc. Surg.*, 1994; 8:59-65.
18. FAGGIOLI, G. L.; RICOTTA, J. J.: Thrombolytic therapy for lower extremity arterial occlusion. *Ann. Vasc. Surg.*, 1993; 7:297-302.
19. FAGGIOLI, G.; PEER, R. M.; PADRINI, I.; DI PAOLA MO; UPSUM, J. A.; D'ADDATO, M.; et al.: Failure of Throm-

- bolytic therapy to improve long-term vascular patency. *J. Vasc. Surg.*, 1994; 19:289-97.
20. The STILE Investigators. Results of a Prospective Randomized Trial Evaluating Surgery versus Thrombolysis for ischemia of the Lower Extremity. *Ann. of Surg.*, 1994; 220:251-268.
21. CRAGG, A. H.; SMITH, T. P.; CORSON, J. D.; et al.: Two urokinase dose regiments in native arterial and graft occlusions initial results of a prospective, randomized clinical trial. *Radiology*, 1991; 178:681-6.
22. DACEY, L. J.; DOWN, R. W.; MCDANIEL, M. D.; WALSH, D. B.; ZWOLAK, R. M.; CRONENWETT, J. L.: Cost-effectiveness of intra-arterial thrombolytic therapy. *Arch. Surg.*, 1988; 123:1218-23.