

# Fibrinólisis loco-regional como tratamiento de elección en las trombosis venosas profundas: Estudio clínico experimental\*

Pedro Magallón Ortín - Luis Riera de Cubas - Carlos Góngora Castillo - Angela López Pastor - Aurora Fernández Pavón - Enrique de Miguel - José Antonio Jiménez Cossío

Hospital «La Paz». Madrid (España)

## RESUMEN

Se efectúa un estudio experimental sobre el empleo de la fibrinólisis loco-regional en el tratamiento de las trombosis venosas profundas.

## SUMMARY

A Experimental Study with the loco-regional fibrinolysis in the Treatment of Deep Venous Thrombosis is exposed.

## Introducción

Es evidente que la enfermedad tromboembólica va adquiriendo cada vez más importancia debido por una parte a su gran incidencia y, sobre todo, a la morbimortalidad que de ella se deriva. Si a todo ello añadimos la gran repercusión que, desde el punto de vista socioeconómico, lleva consigo podemos comprender el porqué en los últimos años se han potenciado tanto las vías de investigación en cuanto a la profilaxis y el tratamiento de dicha enfermedad.

El conocimiento de la etiología, fisiopatología e historia natural de la enfermedad constituye el pilar básico de todos los logros científicos en cuanto a la terapéutica de la enfermedad tromboembólica. La Triada de **Virchow** sigue vigente, en algunos aspectos modificada en cuanto a los mecanismos etiopatogénicos de las trombosis venosas profundas (T.V.P.):

- Estado de hipercoagulabilidad.
- Estasis afectando al sector venoso.
- Actividad trombolítica insuficiente local.

**Virchow** suponía que cualquier alteración por exceso en los pará-

metros descritos inducía la aparición de una trombosis. Se ha comprobado que una alteración única no es capaz de provocar tal trombosis y que es necesario la conjunción de los tres factores para que ésta se instaure.

En la mayor parte de los casos, los factores de coagulación activados en la circulación general inducen, en los segmentos venosos cuyas condiciones hemodinámicas son favorables (estasis), una trombosis. De ahí que el trombo formado esté constituido esencialmente por fibrina, a diferencia del arterial en donde predomina el componente plaquetar ligado directamente a las alteraciones de la pared vascular y a la velocidad de circulación sanguínea.

La instauración de una trombosis venosa de extremidades inferiores es un hecho bien conocido entre nosotros, cuya incidencia aumenta con los factores de riesgo. La localización en este sector es con mucho el más frecuente y depende preferentemente de sus características hemodinámicas, en donde la estasis ocupa el primer plano: encamamiento, inmovilizaciones, intervenciones quirúrgicas, insuficiencia venosa, insuficiencia respiratoria, etc.

Actualmente se sabe que la trombosis comienza a nivel de los

\* Premio Investigación Serono: Terapia fibrinolítica en Patología Vascular.

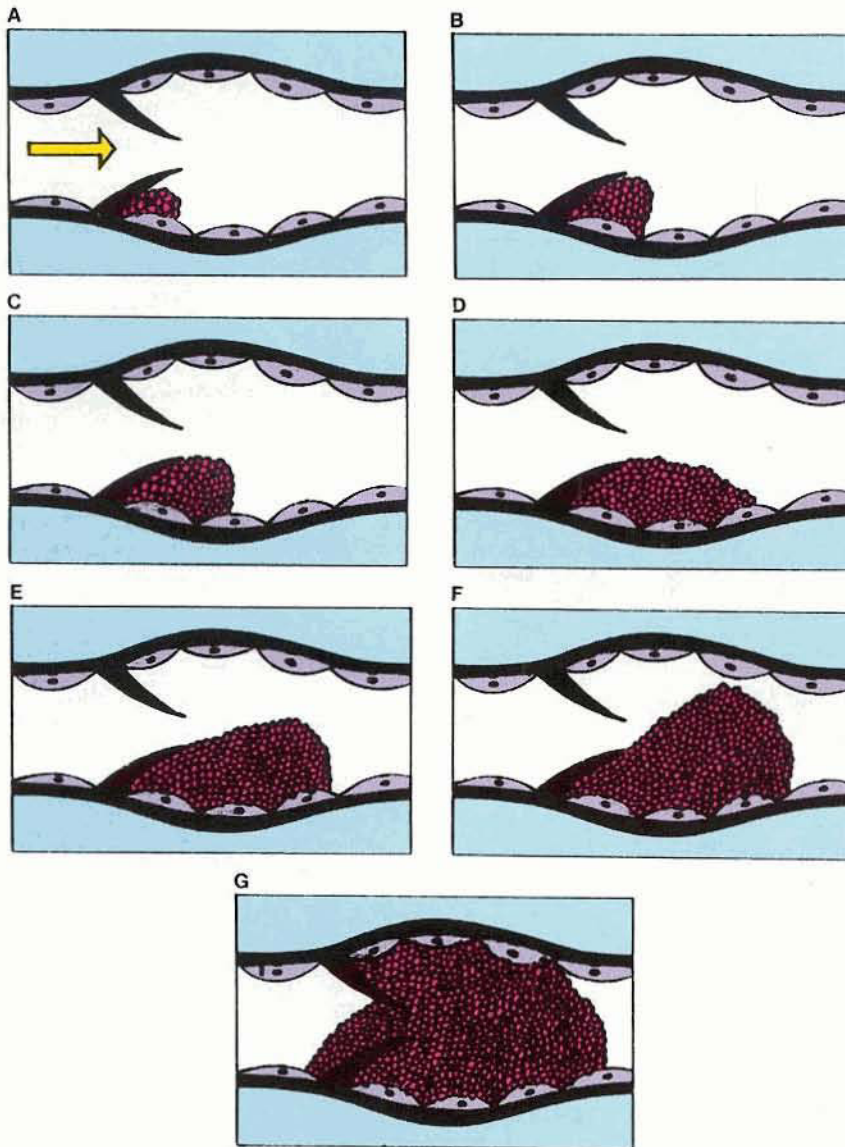


Fig. 1

bordes valvulares en donde la perturbación hemodinámica es más importante. A partir de esta localización, la aposición de capas sucesivas de fibrina condiciona la extensión de la trombosis a sectores proximales y distales (fig. 1), siendo responsable en la fase aguda de la posible embolia pulmonar y, en la fase crónica, de la destrucción valvular y por ende de la secuela postflebítica.

El tratamiento de las trombosis venosas profundas se encuentra

bastante estandarizado, aun cuando la efectividad y en algunos casos la elección de los diversos métodos terapéuticos continúan siendo motivo de discusión. Anticoagulantes, fibrinolíticos, métodos quirúrgicos y, en ocasiones, los antiagregantes plaquetarios, constituyen las posibilidades terapéuticas de elección.

El tratamiento convencional con heparina reduce en un alto porcentaje de casos tanto la extensión de los trombos y el índice de retrom-

bosis como el riesgo de embolia de pulmón, sin embargo, sólo representa un aspecto parcial del mismo, ya que no es capaz de lisar los trombos «in situ» y por lo tanto no preserva a la extremidad afectada de la secuela postflebítica futura.

Desde el punto de vista teórico, la trombectomía quirúrgica y la administración de agentes fibrinolíticos ofrecerían los mejores resultados, ya que serían capaces de eliminar los trombos intravasculares y dejar libres las válvulas venosas disminuyendo por lo tanto las complicaciones de la fase aguda (extensión proximal, distal y tromboembolismo pulmonar) y de la fase crónica (secuela postflebítica).

La utilización de las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de las T.V.P. de extremidades inferiores se encuentran limitadas actualmente a los casos de «flegmasia cerulea dolens», en donde el compromiso de la extremidad es evidente. La supresión de su utilización en la mayor parte de los Servicios de Angiología y Cirugía Vasculare es debido al riesgo quirúrgico, al riesgo de tromboembolia pulmonar intraoperatoria y al alto índice de retrombosis que lleva consigo.

La eficacia de los fibrinolíticos en el tratamiento de las T.V.P. sería indudable, ya que activarían directamente el plasminógeno transformándolo en plasmina, enzima clave de la fibrinólisis. Esto hace que la cantidad de plasmina generada por la acción de la uroquinasa sea directamente proporcional a la cantidad de ésta empleada. A diferencia del tratamiento con heparina, la lisis del trombo, «in situ», evitaría la secuela postflebítica a largo plazo dejando las válvulas venosas libres y competentes.

Sin embargo, los fibrinolíticos, por su acción serinproteasa sobre otros factores de la coagulación plasmática, hacen que se presente un efecto lítico sistémico que

puede ocasionar trastornos hemorrágicos importantes.

Lo que desde el punto de vista teórico parecía muy esperanzador, la utilización de los fibrinolíticos en el tratamiento de las T.V.P. de extremidades inferiores, no ofrece los resultados esperados:

- Angiográficamente, en la mayor parte de los casos sólo se consigue una lisis parcial. En el 25% de los casos no existe lisis evidente e incluso de encuentra una extensión proximal.
- Estadísticamente, no se puede demostrar, en comparación con el tratamiento anticoagulante, una disminución de la secuela postflebítica a largo plazo.
- Las dosis trombolíticas utilizadas inducen un estado lítico sistémico importante como premisa necesaria para licuar el trombo. Consecuencia de ello es la presencia de un elevado índice de complicaciones, algunos graves, en comparación con el tratamiento anticoagulante.

Realizando un estudio comparativo entre la utilización de trombolíticos y anticoagulación con heparina, se llega a las siguientes conclusiones (fig. 2):

#### Efectividad trombolíticos-heparina

	Trombolíticos Dosis lítica	Heparina Dosis anticoagulante
Mejoría cuadro clínico	+++	+++
Reducción incidencia T.E.P.	++	+++
Gravedad en caso T.E.P.	+	++
Disminución extensión trombo	++	+++
Prevención retrombosis	++	+++
Disminución S.P.F.	+?	—
Disminución úlcera postflebítica	++	+

Figura 2

- En la fase aguda de las trombosis venosas profundas de los miembros inferiores, tanto la heparina como los trombolíticos (utilizados a dosis terapéuticas) reducen de forma similar y significativa: Cuadro clínico; Incidencia de T.E.P.; y Extensión del trombo.
- No se ha demostrado una reducción estadísticamente significativa de la secuela postflebítica con ambos tratamientos.
- La incidencia de complicaciones leves y graves en el tratamiento fibrinolítico es aproximadamente el doble que el consecutivo a heparina (fig. 3).

de la secuela postflebítica, no demostrada estadísticamente, a expensas de aumentar significativamente el índice de morbilidad intrínseca de la fibrinólisis sistémica respecto a la anticoagulación.

#### Objetivo

Salvo escasísimas excepciones, la lisis de un coágulo formado es directamente proporcional a la cantidad de plasmina circulante y ésta a su vez del fibrinolítico administrado. Se sabe que el bajo índice de lisis de los coágulos de las T.V.P. inducida por los fibrinolíticos es debido en gran medida a la baja concentración que la plasmina alcanza a nivel de la zona trombosada

#### Riesgos inherentes al tratamiento

	Trombolíticos Dosis lítica	Heparina Dosis anticoagulante
Complicaciones leves	++	+
Complicaciones graves	++	+

Figura 3

Como reflexión final a esta introducción se puede decir que es más que cuestionable la utilización de fibrinolíticos como tratamiento de las T.V.P. de miembros inferiores en donde se persigue una reducción

si no se quiere inducir un gran estado lítico sistémico que implique un riesgo hemorrágico altísimo.

Pensando en dicha posibilidad, iniciamos en octubre de 1987 un protocolo de investigación doble, experimental y clínico, que intenta valorar la efectividad de los medicamentos trombolíticos administrados por una vía loco-regional frente a su utilización por vía sistémica, en el tratamiento de las trombosis venosas.

La utilización de dicha vía tendría dos ventajas fundamentales sobre la sistémica:

- La concentración del fibrinolítico y por lo tanto de la plasmina a nivel de la zona trombosada sería muy superior a

la conseguida por vía sistémica incluso utilizando dosis inferiores. Consecuencia de ello sería el incremento en la efectividad de la lisis del coágulo.

- Se podría utilizar unas dosis de fibrinolíticos que, siendo efectiva a nivel local, no implicasen riesgos hemorrágicos a nivel sistémico.

La urokinasa utilizada en el presente trabajo es una serinproteasa del tipo de la tripsina, compuesta por dos cadenas polipeptídicas unidas por un puente disulfuro.

Existen dos formas moleculares de la misma, una de un peso molecular de 33.000 daltons, aislada de cultivos de células renales de embriones humanos, y otra con un mayor peso molecular, 54.000 daltons, aislada a partir de orina humana.

Por tratarse de una proteína homóloga no presenta los problemas de antigenicidad ni de tipo alérgico.

Tiene un mecanismo de activación directa del plasminógeno transformándolo en plasmina, enzima clave de la fibrinólisis, a diferencia de la estreptoquinasa que necesita previamente la formación de un complejo inactivo plasminógeno-estreptoquinasa. Esto hace que la cantidad de plasmina generada por la acción de la urokinasa sea directamente proporcional a la cantidad de ésta empleada, no existiendo problemas en la dosificación de la misma.

Sin embargo, como las estreptoquinasa, no tiene especificidad por la fibrina y por lo tanto su acción serinproteasa sobre otros factores de la coagulación plasmática hace que se presente un efecto lítico sistémico, que aunque menos que el de la estreptoquinasa, quizá por su vida media más corta, puede ocasionar trastornos hemorrágicos.

## Estudio experimental

### Material y métodos

En un total de 7 perros, con un peso medio de 10,5 kg, bajo anestesia general inducida con pentotal, intubación orotraqueal y ventilación asistida se induce trombosis de ambas venas femorales utilizando la siguiente técnica: Se practica incisión de piel a nivel de ambos canales femorales. Previa disección de las venas femorales comunes y superficiales, se procede a su ligadura temporal mediante «vessel-loops» en un trayecto de aproximadamente 4 centímetros. Lesionamos la pared venosa de forma traumática con una pinza hemostática y se inyecta en el segmento aislado 5 mg de trombina y 10 mg de fibrinógeno (figs. 4-10).

A los dos días de haber inducido el trombo, practicando nueva anestesia, se retiran las ligaduras transitorias, visualizando la existencia del trombo a nivel del segmento aislado.

Veinticuatro horas más tarde se realizan de forma sistemática flebografías bilaterales con renografin, al objeto de visualizar angiográficamente la instauración del trombo y la existencia o no de vías colaterales de suplencia.

A continuación se comienza con la infusión local de uroquinasa en una de las femorales de la siguiente forma: Se inyectan 4.400 U.I. por kilo de peso, diluidos en 50 c.c. de suero fisiológico, en aproximadamente 15 minutos, continuándose posteriormente con una infusión continua a un ritmo de 1.200 U.I. por kilo de peso y hora durante 3 horas (fig. 11).

Finalizada la infusión, se realiza un nuevo estudio angiográfico para comprobar la efectividad de la uroquinasa con respecto a la resolución del trombo.

Desde el punto de vista hematológico nos interesa conocer la ac-

tividad fibrinolítica existente y su repercusión sobre la hemostasia global. Entre los parámetros estudiados que valoran la actividad fibrinolítica destacamos:

- *Tiempo de lisis de euglobulinas plasmáticas*: Valora directamente la actividad fibrinolítica (plasmina circulante).
- *Concentración de plasminógeno*: Es una prueba indirecta e inversamente proporcional a los niveles de plasmina.
- *Alfa-2-antiplasmina*: Principal inhibidor de la fibrina formada.
- *Productos de degradación del fibrinógeno/fibrina*: Son los producidos por la acción de la plasmina sobre estos dos sustratos.

Entre los parámetros que valoran el estado global de la hemostasia tenemos:

- *La actividad del complejo protrombínico (A-P) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT)*: Mide la acción fibrinolítica de la uroquinasa sobre los factores de la coagulación que intervienen en la tromboplastino-formación (VIII, VII, II y V).
- *El tiempo de trombina (TT) y el de reptilase (TR)*: Valoran la posible acción sobre el fibrinógeno.
- *Dosificación del fibrinógeno circulante* a nivel plasmático que, por ser el sustrato básico de la fibrinoformación, su destrucción puede ocasionar graves complicaciones en la hemostasia.

## Resultados

La evaluación de los resultados lo realizamos en dos aspectos diferentes: hematológico, para comprobar si las dosis utilizadas de uroquinasa inducen o no alteraciones importantes en la hemostasia que

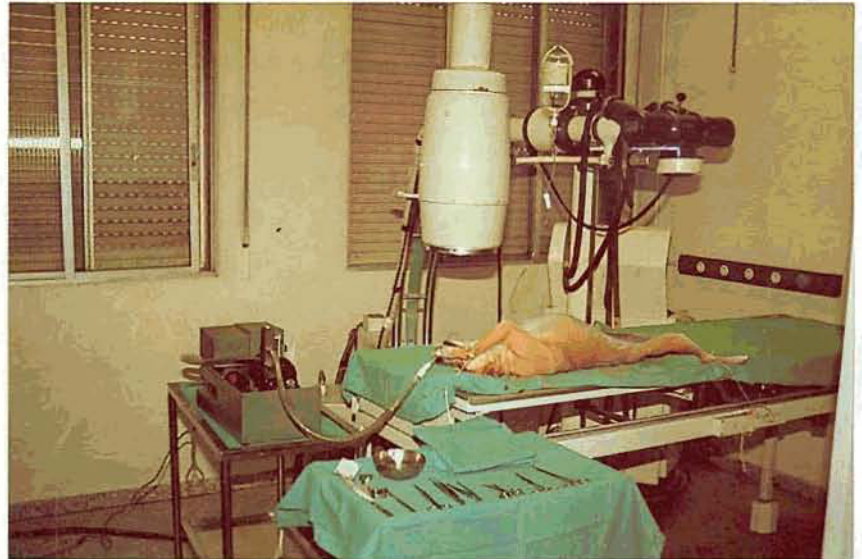


Fig. 4 - Laboratorio experimental.



Fig. 5 - Canal femoral del perro, disecado.

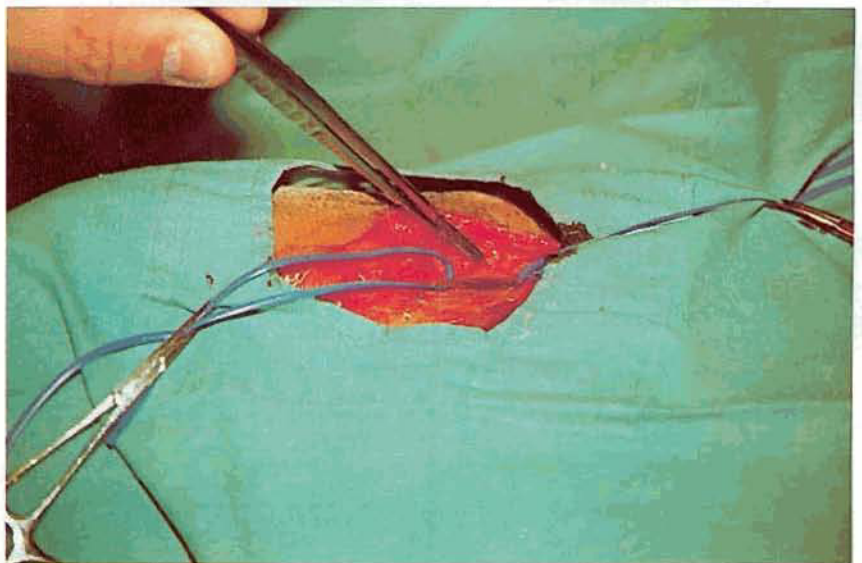


Fig. 6 - Segmento femoral aislado.

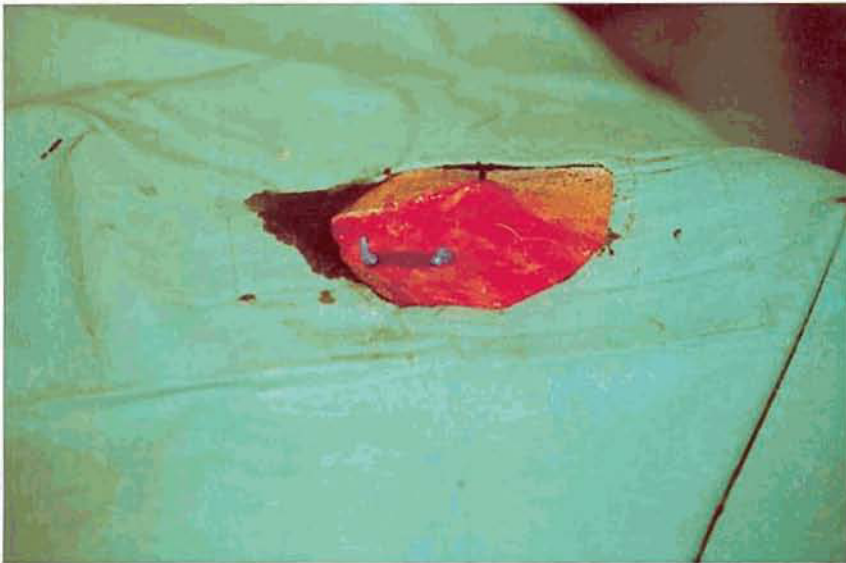


Fig. 7 - Aislamiento temporal del segmento venoso.

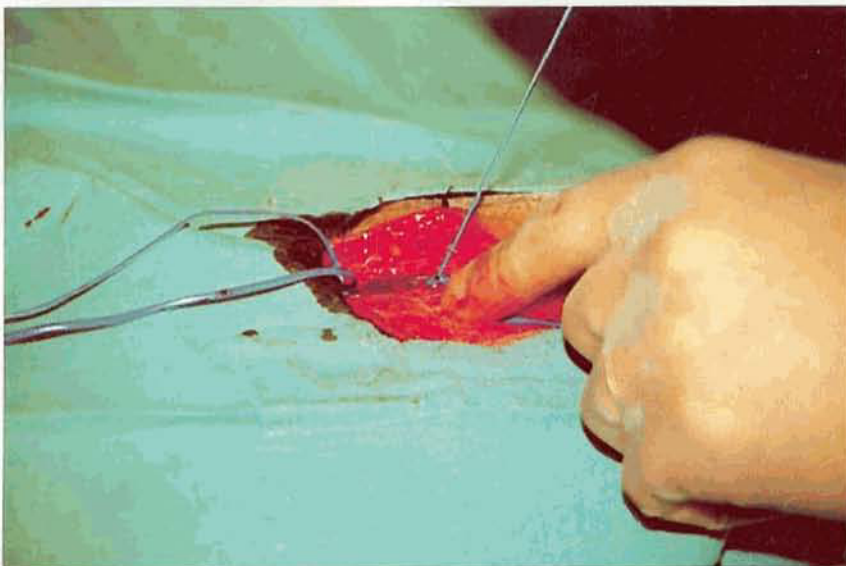


Fig. 8 - Segmento venoso aislado.

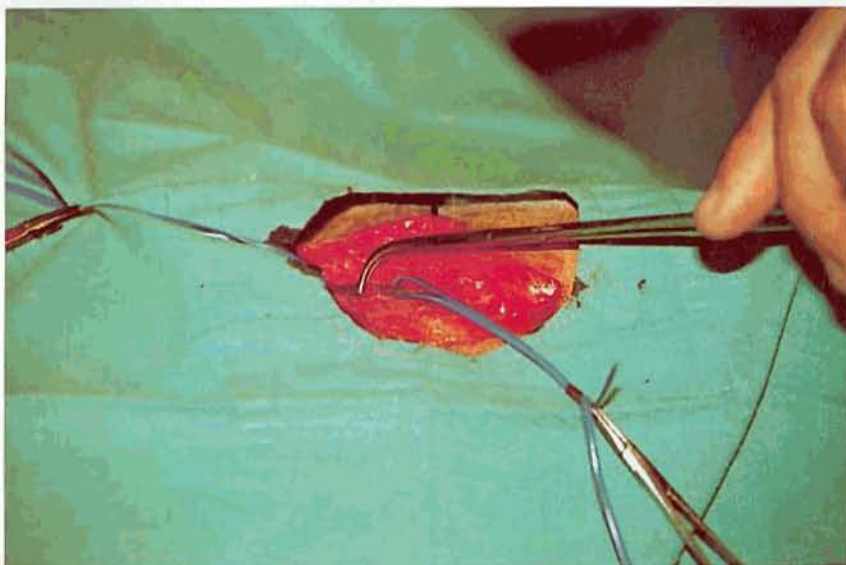


Fig. 9 - Lesión traumática por pinza.



Fig. 10 - Inyección local de fibrinogenotrombina.

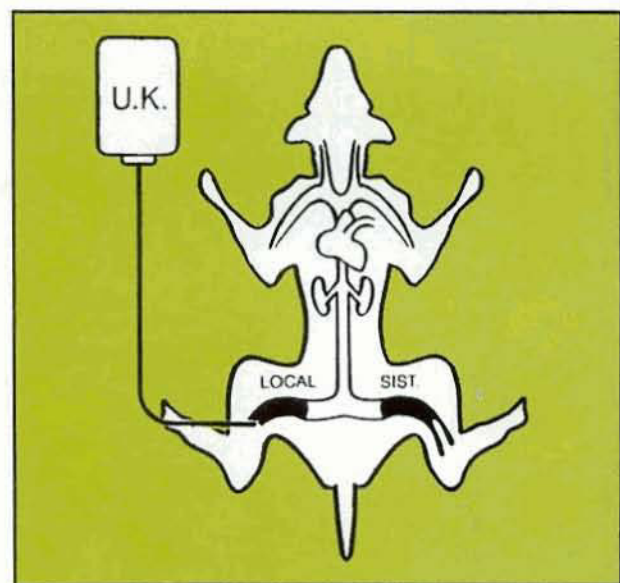


Fig. 11 - Modelo experimental.

tran una moderada actividad fibrinolítica sistémica (Tabla I), con un acortamiento del tiempo de lisis de un 50% y un descenso de la concentración del plasminógeno y el inhibidor alfa-2-antiplasmina de un 29% y un 32% como resultado directo de la plasmina circulante (Gráficos 1, 2 y 3).

La actividad lítica sistémica no ha producido alteraciones en los parámetros de la hemostasia y así (Tabla II) se ve que no existen cambios significativos en estos datos. El fibrinógeno no presentó descensos significativos, indicándonos que no se ha producido fibrinogenólisis (Gráfico 4).

## 2. Angiográficos

Los resultados se dividen en dos grupos, dependiendo de si la administración de uroquinasa fue por vía local o sistémica. Entendemos por lisis total aquella que produce una recanalización completa en el trayecto venoso trombosado experimentalmente; y por lisis parcial, aquella en que hubo recanalización pero no fue completa.

El análisis de los resultados obtenidos muestra la excelente eficacia de la uroquinasa administrada a nivel local, logrando una lisis total en el 85% de los casos (6 de 7 extremidades) siendo parcial en un caso. Estos datos contrastan de forma manifiesta con la ausencia de lisis total en todas las extremi-

puedan ocasionar complicaciones hemorrágicas; y angiográfico, que nos permitirá comprobar de una forma objetiva el grado de lisis a nivel regional en la extremidad donde hemos infundido directamente el fibrinolítico y a nivel sistémico en la extremidad contralateral.

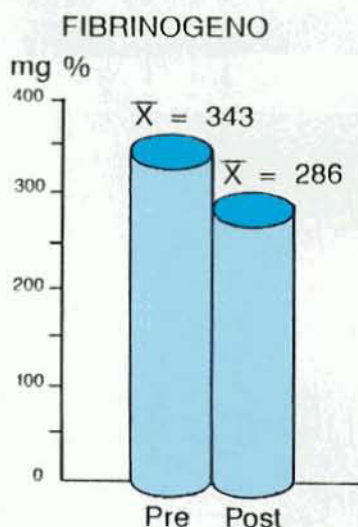
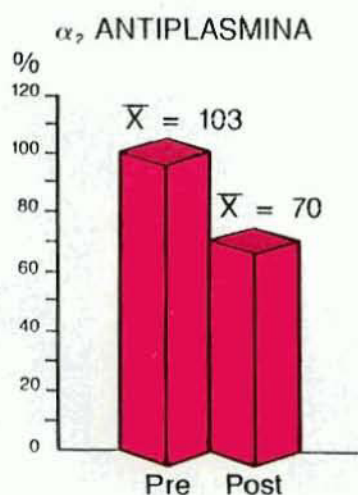
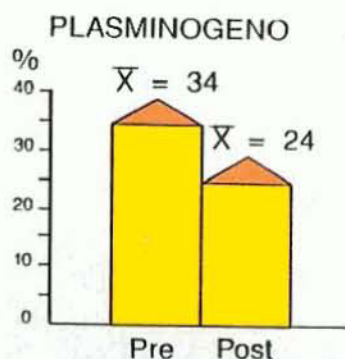
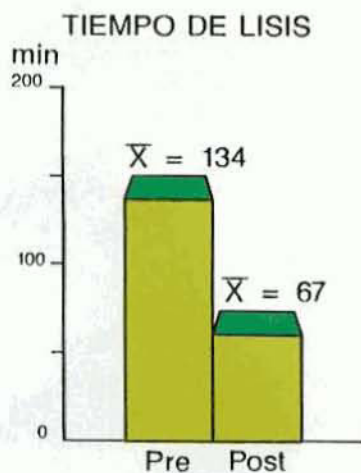
### 1. Hematológicos

Los resultados de los parámetros de la fibrinólisis estudiados mues-

Tabla I

### Actividad lítica sistémica

	T. de lisis (min) $\bar{X} \pm de$	Plasminógeno (%) $\bar{X} \pm de$	$\alpha_2$ Antiplasmina $\bar{X} \pm de$
Pretrombólisis	134 $\pm$ 30	34 $\pm$ 8	103 $\pm$ 9
Postrombólisis	67 $\pm$ 29	24 $\pm$ 6	70 $\pm$ 14
Valor de p	<0,005	<0,05	<0,001
Decremento %	50	29	32



Gráficos 1, 2, 3 y 4

Resulta evidente que, según el modelo experimental utilizado por nosotros, la infusión loco-regional de uroquinasa a dosis bajas en una extremidad con trombosis venosa, nos ofrece unos resultados excelentes logrando repermeabilidad el 85% de las extremidades. Posiblemente, la restante extremidad, en donde no se apreció una lisis total, se hubiese repermeabilizado si la duración de la infusión hubiese sido más prolongada.

También parece incuestionable que los pobres resultados obtenidos en las extremidades contralaterales, es decir, en las que el fármaco actuó por vía sistémica, son debidos a la escasa dosis administrada y, por lo tanto, a la concentración del fármaco, por lo que la plasmina sería insuficiente para lisarlo. De esta forma, la dosis necesaria para lograr una lisis total del trombo, administrado por vía sistémica, sería tan alta que, en ocasiones, el riesgo de efecto hemorrágicos secundarios pondría la vida en peligro. Independiente de las complicaciones, no se podrían alcanzar nunca las concentraciones de plasmina a nivel del trombo que se consiguen por vía local.

### Conclusiones

1. El modelo experimental demuestra la eficacia de la fibrinólisis con uroquinasa por vía local, permitiendo la resolu-

dades sometidas a infusión por vía sistémica, siendo nula en el 57% y parcial en el restante 43% (figuras 12-15).

ca efectiva así como en la duración del tratamiento.

### Discusión

Se trata de un estudio experimental preliminar en donde se valora la eficacia del tratamiento fibrinolítico con uroquinasa en las T.V.P. inducidas según el modelo experimental, utilizando dos vías de administración distintas: local y sistémica. En estudios posteriores las variables se ampliarán en cuanto a la edad del trombo y a la dosis líti-

Tabla II

### Hemostasia

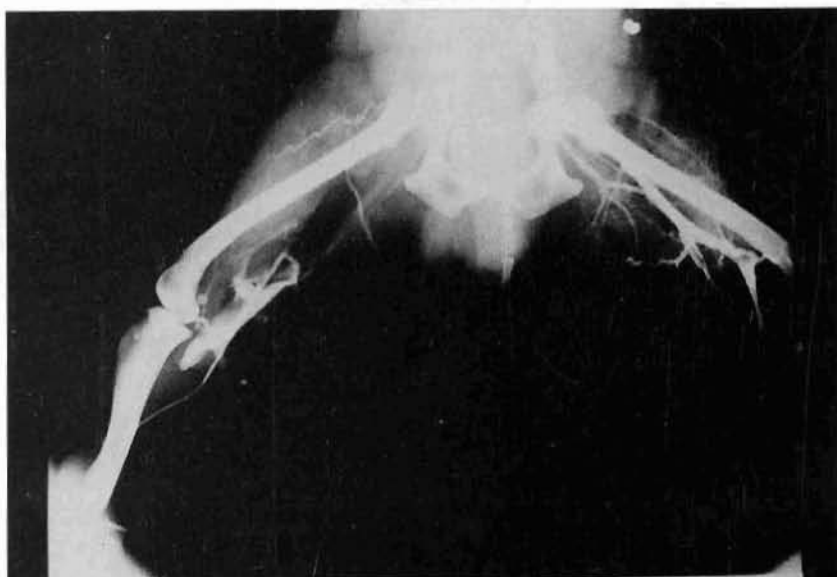
	A. Protrombina	T. Cefalina	T. de Trombina	T. de Reptilase	Fibrinógeno
	$\bar{X} \pm de$	$\bar{X} \pm de$	$\bar{X} \pm de$	$\bar{X} \pm de$	$\bar{X} \pm de$
Pretrombólisis	100 ± 10	14 ± 1,8	8,9 ± 1,3	20 ± 2,4	343 ± 55
Postrombólisis	98 ± 12	15 ± 2	9,6 ± 1	22 ± 4,9	286 ± 58
Valor de p	NS	NS	NS	NS	NS



**Fig. 12 - Lisis total V. femoral izquierda (local). Ausencia lisis V. femoral derecha (sistémica).**



**Fig. 13 - Lisis total V. femoral izquierda (local). Ausencia lisis V. femoral derecha (sistémica).**



ción del 85% de los trombos inducidos. Su utilización a la misma dosis por vía sistémica ha resultado ineficaz.

2. La dosis utilizada de 1.200 U.I. por kilogramo de peso y hora demuestra, desde el punto de vista hematológico, que no existe un estado lítico importante, más bien moderado, a nivel sistémico y por lo tanto no se aprecian efectos secundarios.

3. La utilización de la vía loco-regional para la administración de uroquinasa sería la de elección para la resolución de los trombos inducidos.

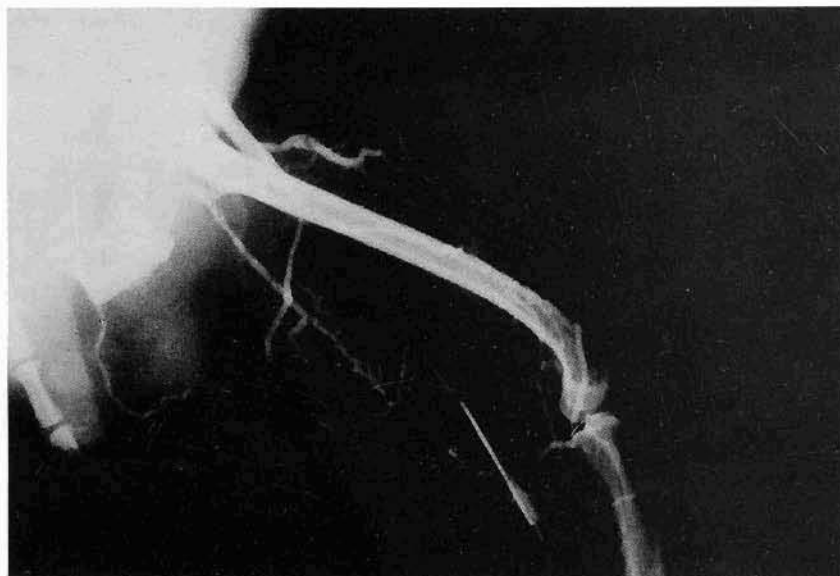
### Estudio clínico

#### Material y método

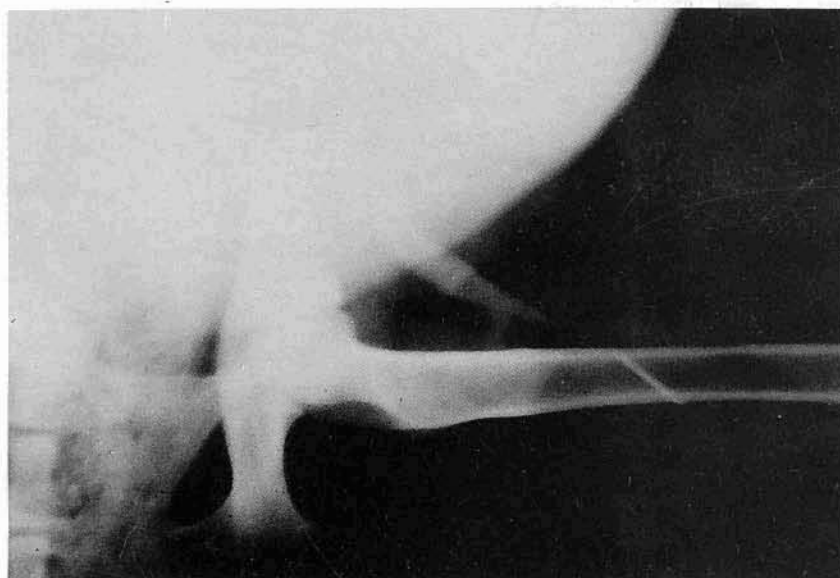
Basándonos en los resultados tan alentadores de la efectividad de la fibrinólisis local en la resolución de los trombos venosos inducidos

experimentalmente, nos planteamos la posibilidad de establecer en el tratamiento de las T.V.P. de miembros inferiores dos grupos de pacientes: a unos les sería administrada la uroquinasa por vía sistémica y al grupo restante por vía loco-regional.

Fueron excluidos de este estudio aquellos pacientes con T.V.P. que presentaban factores de riesgo importantes, a pesar de que desde el punto de vista teórico dicha dosis



**Figs. 14 y 15 -  
Recanalización completa  
trombosis V. femoral  
(vía local).**



no modificaría de forma importante el mecanismo hemostático sistémico, como puede ser hemorragia activa, úlcus activo, alteración neurológica importante, traumatismos recientes, etc. Asimismo, fueron excluidos aquellos en los que la clínica de la trombosis venosa superaba los 7 días.

El problema inicial consistió en que el fármaco administrado en las venas del dorso del pie de la extremidad afecta evitaba el sistema ve-

noso profundo (aumento de la presión por la trombosis) y derivaba todo él por el sistema venoso superficial, por lo que la vía utilizada se comportaría como sistémica no consiguiéndose el efecto, en principio deseado, de fibrinólisis loco-regional (fig. 16).

Dicha problemática se solucionó de la siguiente forma: Si nosotros utilizamos manguitos comprensivos a nivel del tobillo y del tercio superior de la pierna, de tal forma que

inutilizamos a dos niveles el sistema venoso superficial de retorno, la uroquinasa administrada en las venas del pie tendrá que seguir la vía del sistema venoso profundo, a través de las múltiples perforantes, para llegar a la circulación sistémica, encontrándose entonces relacionado directamente con el trombo, consiguiéndose de esta forma su efecto loco-regional (fig. 17).

En el período comprendido entre octubre del 87 y marzo del 88 se

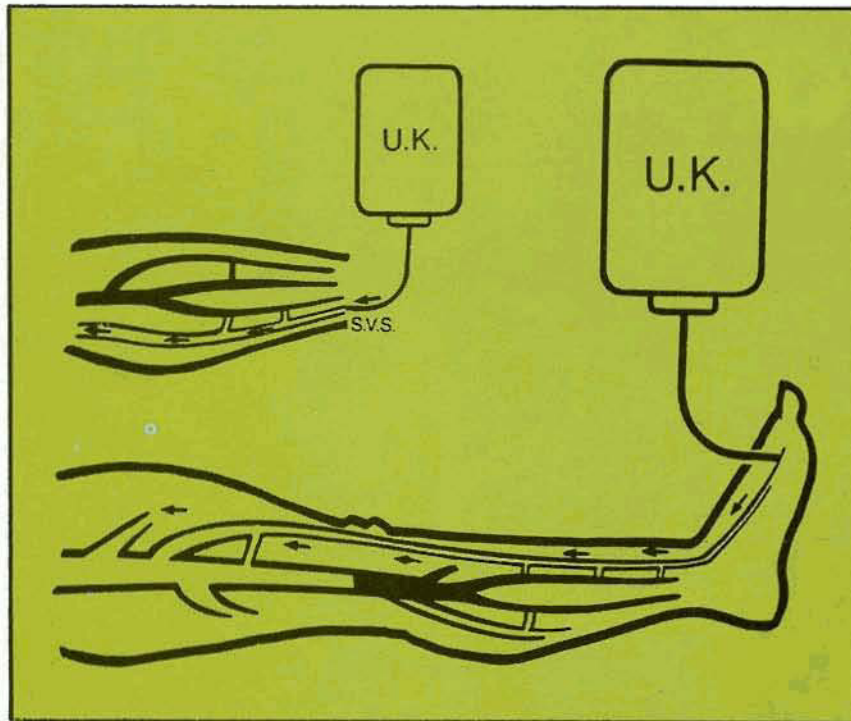


Fig. 16 - Administración loco-regional de U.K. sin compresión.

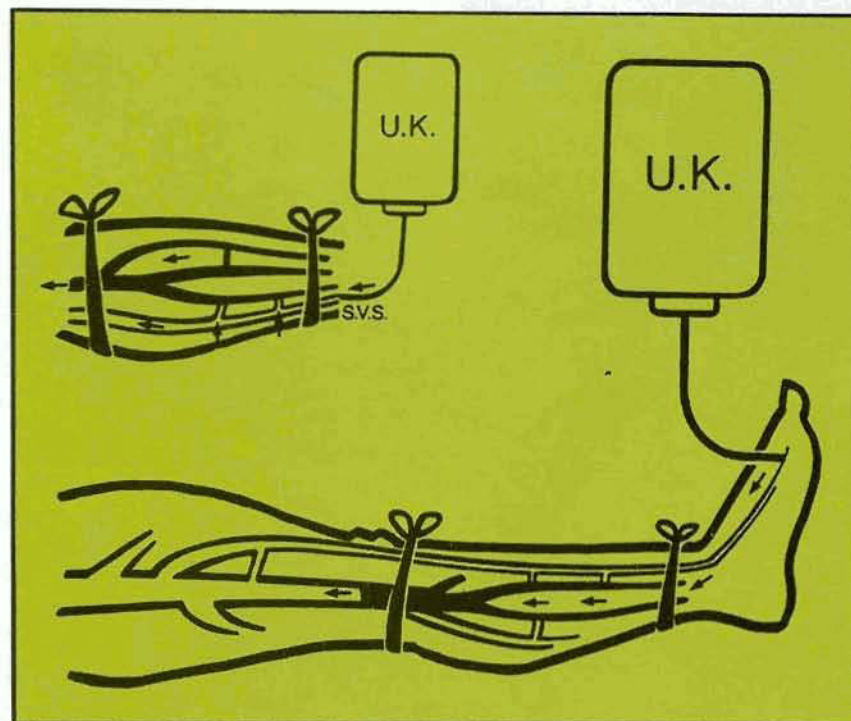


Fig. 17 - Administración loco-regional de U.K. mediante doble compresión.

protocolizaron 25 enfermos afectados de trombosis venosas profunda de miembros inferiores y se dividieron en dos grupos: el primero formado por 17 pacientes a los que se administró uroquinasa por vía sistémica; y el segundo grupo formado por 8 pacientes a quienes se administró el mismo fármaco por vía loco-regional. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la edad clínica de la trombosis y al sector afecto (Tabla III).

El primer grupo se encuentra formado por 17 pacientes con edades comprendidas entre los 28 y los 72 años, con una media de 54. El 41% (7 pacientes) correspondía al sexo femenino y el 59% (10) al masculino. Entre los antecedentes de interés más importantes destacaban las afecciones cardíacas leves y las respiratorias. Como causas etiológicas fundamentales tenemos el encamamiento, insuficiencia respiratoria crónica, intervenciones quirúrgicas y síndrome varicoso. En lo que respecta al tiempo de evolución de la propia trombosis se puede decir que desde el punto de vista clínico oscila entre 2 y 15 días, con una media de 4,5 días. El sector topográfico afectado ha sido variado: iliofemoral en el 45%, fémoro-poplíteo en el 47% y distal en el 12%.

El segundo grupo en quienes se utiliza la vía loco-regional con compresión consta de 8 pacientes cuyas edades oscilan entre los 27 y 65 años, con una media de 50. Pertenecen al sexo femenino el 62,5% y al masculino el 37,5%. La edad del trombo ofrece una media similar al grupo anterior: 4,5 días. En cuanto al sector trombosado no existía diferencias: 2 correspondían al ilio-femoral (25%), 3 al fémoro-poplíteo (37,5%) y el resto al distal.

La pauta de tratamiento ha sido la siguiente: se administra una dosis inicial de 300.000 U.I. de uro-



Figs. 18 y 19 - (pre y post). Lisis de trombosis venosa-poplitea.

quinasa (diluido en 100 c.c. de suero fisiológico), que se administra en 15 minutos a nivel de las venas del pie o del brazo según sea por vía local o sistémica. Posteriormente se continúa con una infusión per-

por vía sistémica a dosis terapéuticas según los controles de laboratorio. Se mantiene por un mínimo de 7 días y posteriormente es dado de alta con dicumarínicos.

Los controles que se llevan a

rosa de sus constantes hemostáticas y fibrinolíticas.

## Resultados

La valoración de los resultados se analizan en tres aspectos diferentes: evolución clínica, lisis de los coágulos desde el punto de vista angiográfico y detección de posibles alteraciones de las constantes hemostáticas:

### 1. Evolución clínica

Desde el punto de vista clínico, el tratamiento fibrinolítico a las dosis utilizadas asociado a medidas posturales, mejora ostensible y rápidamente la sintomatología local: disminuye el edema, el dolor en área intergemelar, el empastamiento muscular y el aumento local de temperatura.

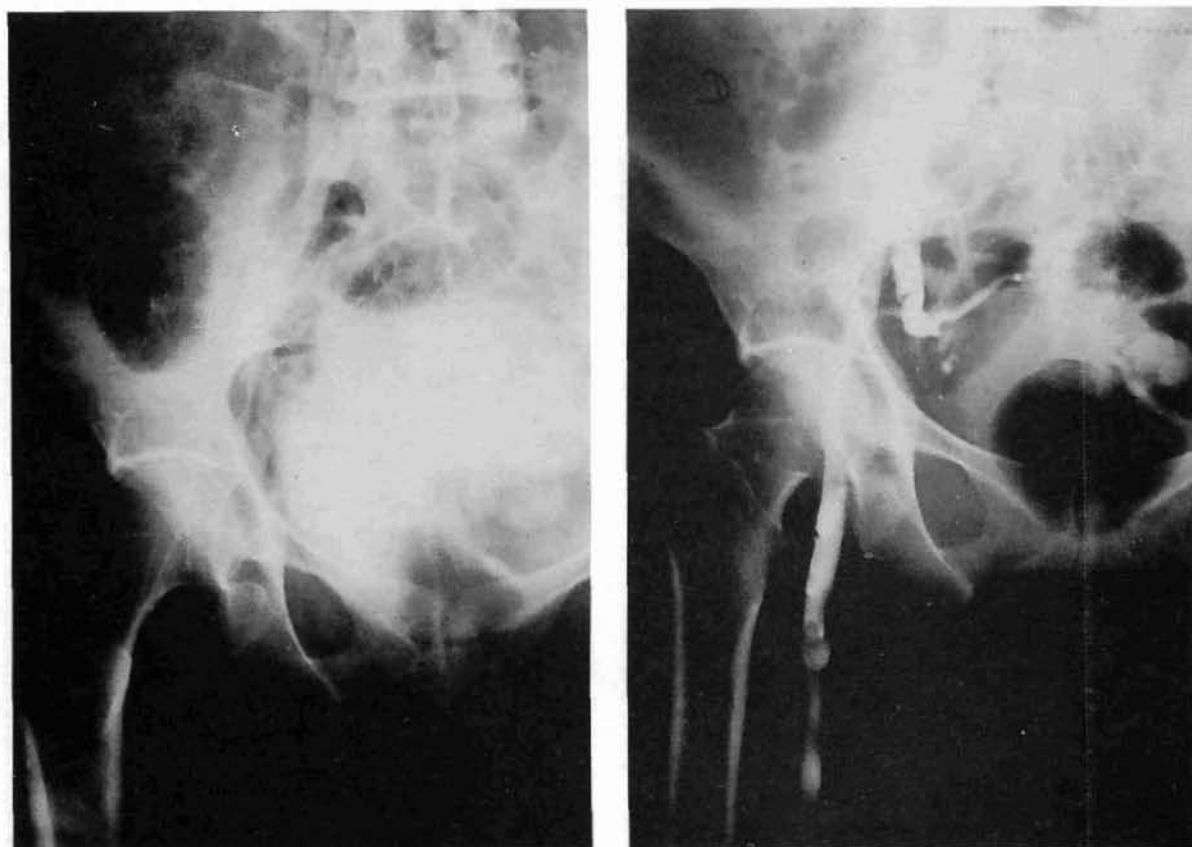
Tabla III

	Edad media (Años)	Sexo V/H	Tiempo Días	Topografía I-F/F-P/Distal	Vía
Grupo I	54	10/7	4,5	45%/41%/12%	Sist.
Grupo II	50	6/10	4,5	25%/37%/37%	Local

manente de 100.000 U.I. hora durante un período de 3 días.

Una vez finalizado el tratamiento fibrinolítico se pasa a la anticoagulación con heparina sódica

cabo son los siguientes: De forma sistemática se realizan flebografías antes de la instauración del tratamiento y después del mismo, al igual que una monitorización rigurosa



Figs. 20 y 21 - (pre y post). Lisis de trombosis venosa ilio-femoral.

## 2. Resultados flebográficos

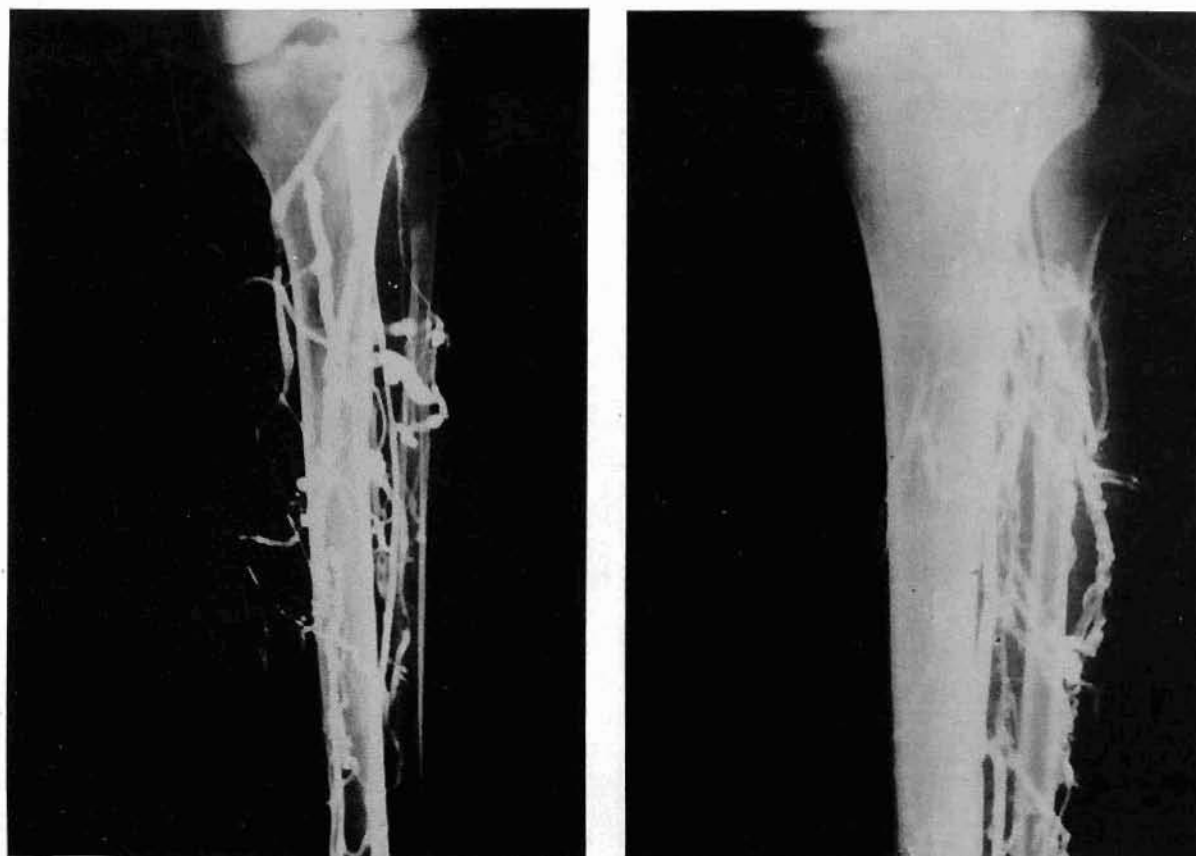
A pesar de la buena evolución clínica de las T.V.P. con el tratamiento fibrinolítico en ambos casos, nos sorprenden los resultados flebográficos: de los 17 pacientes tratados con uroquinasa por vía sistémica no se ha conseguido en ninguno de ellos una lisis total, ni aún en los casos en donde el tiempo de evolución de la trombosis era muy corto. En tan sólo 10 casos (59%) se consiguió una lisis muy parcial de los segmentos trombosados y en 7 (41%) no se evidenció signo radiológico alguno de lisis (Tabla IV).

Los resultados de la fibrinólisis en el grupo II son bien distintos: desde el punto de vista angiográfico se consigue una lisis total en todos los casos excepto en uno, es

Tabla IV

### GRUPO I

Edad	Sexo	T. evol.	Topografía	Vía adm.	Resultado (Cln.)	Resultado (Flebo)
65	H	3	I-F	Sist.	Bueno	LP
68	V	15	I-F	Sist.	Bueno	LP
59	V	3	I-F	Sist.	Bueno	LP
28	V	6	I-F	Sist.	Bueno	Nulo
45	V	2	F-P	Sist.	Bueno	LP
65	H	2	F-P	Sist.	Bueno	Nulo
57	V	4	I-F	Sist.	Bueno	Nulo
49	H	2	Distal	Sist.	Bueno	Nulo
35	V	5	F-P	Sist.	Bueno	LP
39	H	3	I-F	Sist.	Bueno	LP
64	V	5	F-P	Sist.	Bueno	LP
48	V	4	Distal	Sist.	Bueno	Nulo
59	H	2	F-P	Sist.	Bueno	LP
68	V	3	I-F	Sist.	Bueno	LP
39	H	10	I-F	Sist.	Bueno	LP
72	V	5	F-P	Sist.	Bueno	Nulo
63	H	3	F-P	Sist.	Bueno	Nulo



Figs. 22 y 23 - (pre y post). Lisis de trombosis venosa distal.

decir, en el 87,5% de los casos. En el caso que no se logró lisis el trombo no existían factores que lo

hiciesen previsible: paciente de 72 años de edad, varón con historia de T.V.P. en extremidad inferior dere-

cha de 5 días de evolución, cuya flebografía mostraba la existencia de un trombo de localización fémoro-poplítea de formación reciente. Esta falta de actividad podría ser explicada por la posible ineficacia de la anulación del sistema venoso superficial mediante los manguitos, comportándose la infusión como sistémica (Tabla V).

## GRUPO II

Tabla V

Edad	Sexo	T. evol.	Topografía	Vía adm.	Resultado (Clin.)	Resultado (Flebo)
42	V	2	F-P	Local	Bueno	LT
56	H	6	I-F	Local	Bueno	LT
62	H	2	Distal	Local	Bueno	LT*
27	V	5	F-P	Local	Bueno	LT
57	H	7	Distal	Local	Bueno	LT
39	H	7	I-F	Local	Bueno	LT
65	H	2	F-P	Local	Bueno	LT
72	V	5	F-P	Local	Bueno	Nulo
54	V	5	Distal	Local	Bueno	LT

\* Paciente con secuela postflébrica antigua con cuadro reciente de T.V.P. Imagen flebográfica: secuelas postflébricas con trombos recientes (retrombosis). Resultado del tratamiento: Lisis completa de trombos radiológicamente «frescos».

### 3. Resultados hematológicos

Los parámetros hematológicos obtenidos indica que existe una moderada actividad fibrinolítica sistémica con acortamiento del tiempo de lisis del 50% y un descenso de la concentración del plasminógeno y el inhibidor alfa-2-antiplasmina de un 32 y un 34% con respecto a los valores antes del tratamiento (Gráficos 5, 6 y 7).

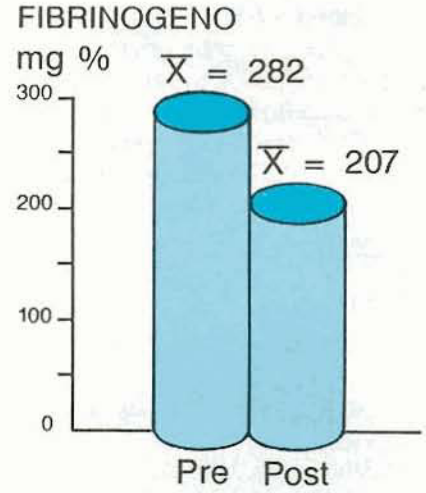
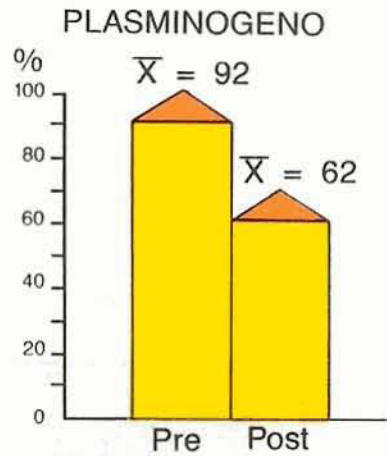
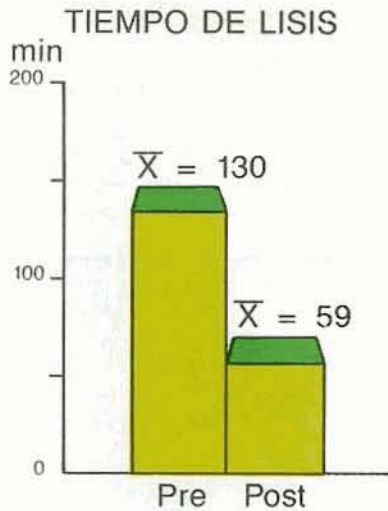


Gráfico 9

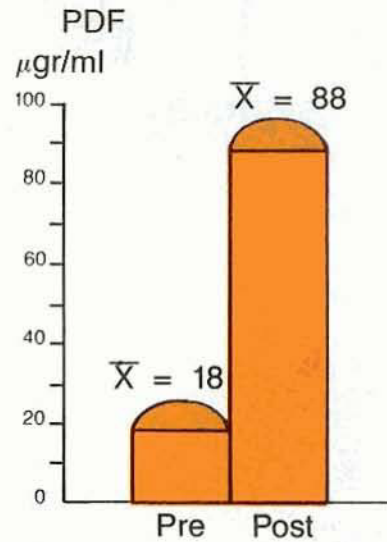
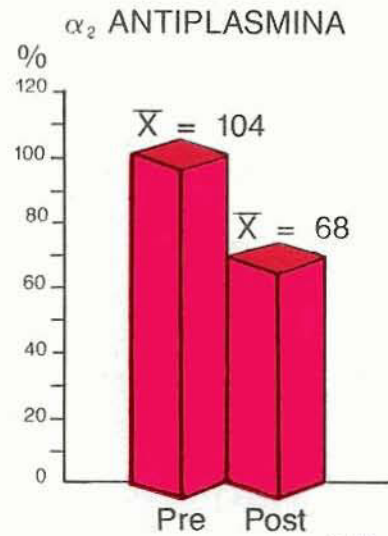
das, utilizando para ello una vía de administración loco-regional.

Comprobado desde el punto de vista estadístico ( $p < 0,001$ ), a pesar del pequeño número de casos, podemos afirmar que la utilización de la vía loco-regional en la forma descrita por nosotros es capaz de provocar una lisis total de los trombos recientes en la mayor parte de los casos.

Si se comparan los resultados obtenidos en los pacientes a los que se administró uroquinasa por vía sistémica utilizando las mismas dosis, no cabe la menor duda de que puede constituir una terapéutica de elección en este tipo de patología.

No sabemos por el momento si utilizando este protocolo lograremos lisis totales en T.V.P. con una duración de más de una semana o si se podrá reducir aún más la dosis utilizada. Tampoco podemos valorar su eficacia en cuanto a la prevención del síndrome postflebítico.

Se trata de un protocolo de investigación complejo, en donde hay que valorar su efectividad en cuanto a la edad del trombo, dosis administrada, tiempo de tratamiento y secuela postflebítica a largo plazo.



Gráficos 5, 6, 7 y 8

Los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina aumenta significativamente en los pacientes

de la hemostasia (Gráfico 8). El fibrinógeno presentó un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) por la duración del tratamiento, que en ningún caso pasó de los límites considerados como hemostáticamente peligrosos (Tabla VI y Gráfico 9).

Tabla VI  
FIBRINOGENO

Pretrombósis	282 ± 109
Postrombósis	207 ± 97
Valor de p	$p < 0,05$

tratados ( $p < 0,001$ ), pero sin modificar, como ocurría en el estudio experimental, los parámetros globales

### Discusión

Se trata de un estudio clínico formado por un número reducido de pacientes (25), en donde se intenta objetivar la eficacia de la utilización de uroquinasa en el tratamiento de las trombosis venosas profun-

Los resultados obtenidos en este estudio nos hacen ser optimistas en lo que respecta a la secuela postflebitica, pero como hemos dicho no podrá ser determinado hasta que tengamos un seguimiento a largo plazo de dichos pacientes. Igual sucede con el índice de retrombosis.

## Conclusiones

1. La utilización de uroquinasa a las dosis descritas no produce alteraciones en la hemostasia global de los pacientes que induzcan las temidas complicaciones hemorrágicas.
2. La administración de uroquinasa por vía sistémica ha resultado ineficaz, ya que no es capaz de provocar lisis total en ninguno de los pacientes.
3. La administración de uroquinasa por vía loco-regional con manguitos de compresión ha demostrado, en este estudio, ser efectiva en cuanto a la lisis total de la zona trombada.
4. El tratamiento de elección en las T.V.P. de extremidades inferiores en fase aguda lo constituiría la administración de uroquinasa a bajas dosis por vía loco-regional.
5. No está justificado el uso de trombolíticos administrados por vía sistémica a dosis lítica generalizada, basados sobre todo en el incremento de la morbomortalidad inherente a dicho tratamiento.

## Pauta preconizada por nuestro grupo para el tratamiento de las T.V.P.

1. Diagnóstico clínico lo más preciso posible.
2. Diagnóstico no invasivo:
  - Doppler.
  - Pletismografía.

3. Flebografía convencional y/o isotópica.
4. Urokinasa a «bajas dosis» vía loco-regional durante 72 horas.
5. Aplicación de manguitos de compresión a nivel del tobillo y 1/3 superior de pierna.
6. Medidas posturales y dieta laxante.
7. Anticoagulación con heparina sódica intravenosa por vía sistémica en perfusión continua a dosis terapéuticas.
8. Dicumarínicos durante 6 meses.
9. Antiagregantes plaquetarios durante 6 meses.
10. Soporte elástico externo.

## BIBLIOGRAFIA

1. COLLEN, D.; STASSEN, J. M.; BLABER, M.; WINKLER, M.; VERSTRAETE, M.: Biological and thrombolytic properties of proenzyme and active forms of human urokinase III. «Throm. Haemost.», 52 (1) 27-30, 1984, agosto 31/IMD = 8502.
2. D'ANGELO y P. M. MANNUCCI: Outcome of treatment of deep-vein thrombosis with urokinase: relationship to Dosage, duration of therapy, age of the thrombus and laboratory changes. «Throm. Haemost.» (Stuttgart), 51 (2) 236-239, 1984.
3. BONNET, J.; VERGNES, C.; LORENT, M. F.; BROTTIER, L.; BOISSEAU, M.: Double fibrinolytic treatment in deep vein thrombosis: Efficient or not? «Haemostasis», 14: 133, 1984.
4. VOLKMAR TILSNER; HEIDEMARIE LENAU: Fibrinolysis and Urokinase. «Serono Symposia». Volume 31, 1980.
5. TRUBESTEIN, BRECHT, TH. LUDWIG, M.; WILFALIS, M.; MULLER, N.: Fibrinolytic therapy with streptokinase and urokinase in deep vein thrombosis. «Haemostasis», 14: 80, 1984.
6. A cooperative Study: Urokinase pulmonary embolism trial. «J. Amer. Ass.», 214: 2163, 1970.
7. HEIMBUERGER, N.: Basic mechanism of action of streptokinase and urokinase. «Thrombolytic Therapy».
8. MATSUO, D. C.; RIJKEN y D. COLLEN: On the thrombolytic properties of human tissue plasminogen activator and urokinase. «Serono Symposium» N° 48. «Urokinase: Basic and clinical Aspects». Academic Press, London and New York, 1982.
9. COLLEN, EDY, J.; WIMAN, B.: «Discrimination between antiplasmins». Ed. Scully and Kakkar. Churchill, 1979, 238.
10. KARMODY y col.: Evaluación experimental del método óptimo de uso de la estreptoquinasa en la trombosis venosa. «Brit. J. Surg.», Vol. III, n° 4. Junio 1971.
11. KARMODY y WALKER: Evolución de los trombos venosos oclusivos experimentales. un estudio combinado histológico y flebográfico. «Brit. J. Surg.», Vol. III, n° 3. Mayo 1971.
12. BONNET, REYNAUD, COLLE, L. BROTIER, L. BENCHIMOL, BRICAUD: Effectiveness of double fibrinolytic treatments in subacute deep thrombosis of the lower limbs. «Arch. Mal. Coeur», Vol. 80 (8), 1248-53, Jul. 1987.
13. SCHEFFLER, DONECKE, DE LA HAMETTE, BERBERICH, KRAMANN, WENZEL: Use of streptokinase and urokinase in deep venous thrombosis and pulmonary embolism: indications and clinical experience. «Z. Gesamte Inn. Med.», Vol. 42 (17), 492-8, Sep. 1987.
14. HUEY, H.; MORRIS, D.; NICHOLS, M.; CONNELL, G.; FRY, D.: Low dose streptokinase thrombolysis of axillary-subclavian vein thrombosis. «Cardiovasc. Intervent. Radiol.», Vol. 10 (2), 92-5, 1987.
15. STEED, L.; TEODORI, F.; PEITZMAN, B.; MCAULEY, E.; KAPOOR, N.: Streptokinase in the treatment of subclavian vein thrombosis. «J. Vasc. Surg.», Vol. 4 (1), 28-32, Jul. 1986.
16. SCHULMAN, S.; GRANQVIST, S.; JUHLIN, A.; LOCKNER, D.: Long term sequelae of calf vein thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. «Acta. Med. Scand.», Vol. 219 (4), 349-57, 1986.
17. SEAMAN, J.; COMMON, H.; ROSCH, J.; DOTTER, T.; PORTER, M.; LINDELL, D.: Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. A randomized study. «Angiology», Vol. 27 (10), 549-56, 1976.



# CINARIZINA ALONGA

MICRONIZADA

**COMPOSICION:** Comprimidos: Cada comprimido contiene: Cinarizina (D.C.I.), 75 mg Excipiente, c.s. Gotas: Cada ml (25 gotas) contiene: Cinarizina (D.C.I.), 75 mg Sacarina sódica, 1,25 mg Excipiente, c.s.p., 1 ml. **INDICACIONES:** Tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cerebral y periférica, incluyendo claudicación intermitente, dolor en reposo y trastornos vasospásticos (jaquecas, migraña). A dosis inferiores, prevención del mareo cinético. **POSOLOGIA:** Dosis media recomendada: Adultos: 75 mg. (25 gotas o un comprimido) dos veces al día. Prevención del mareo cinético: 30 mg (10 gotas) dos horas antes de iniciar el viaje. Si es preciso, se administrarán posteriormente 15 mg (5 gotas) cada 8 horas. Modo de empleo: Mezclar las gotas de **Cinarizina Alonga** con agua y agitar hasta conseguir una suspensión homogénea. El agua pierde su transparencia y adquiere un aspecto opalescente. **CONTRAINDICACIONES:** No debe administrarse a pacientes con enfermedad de Parkinson o con sintomatología extrapiramidal. Fase aguda del ictus cerebral. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** En casos poco frecuentes pueden aparecer ligera somnolencia, molestias digestivas, fatiga y reacciones cutáneas. Se han descrito también efectos anticolinérgicos, sequedad de boca, visión borrosa, etc. **ADVERTENCIAS:** La cinarizina puede causar somnolencia por lo que deberán tener precaución las personas que deban conducir vehículos o manejen maquinaria peligrosa. La seguridad del empleo de cinarizina en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Aunque los estudios en animales de experimentación no han mostrado efectos teratogénicos, se recomienda no administrar el fármaco durante este período. Se desaconseja el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. **INTERACCIONES:** Puede potenciar el efecto sedante de los depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, etc.) así como el efecto y/o toxicidad de anticolinérgicos y anti-depresivos tricíclicos. **PRECAUCIONES:** Deberá emplearse con cuidado en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática. Si aparecieran síntomas extrapiramidales debe suspenderse inmediatamente el tratamiento. **SOBREDOSIFICACION:** No existen antidotos específicos. En caso de ingestión masiva accidental se recomienda lavado gástrico y tratamiento sintomático habitual. **PRESENTACION Y P.V.P. IVA:** Comprimidos: Caja con 30 comprimidos, 395 ptas. Gotas: Frasco con 30 ml. 428 pesetas.

Fibrinólisis loco-regional como tratamiento de elección en las trombosis venosas profundas

- SCHULMAN, S.; GRANQVIST, S.; WILMAN, B.; LOCKNER, D.: Thrombolysis and fibrinolytic parameters during heparin treatment of deep vein thrombosis. «Thromb. Res.», Vol. 39 (5), 607-12, 1985.
- MEALY, K.; SHANIK, G.: Axillary vein thrombosis local treatment with streptokinase. «Ir. Med. J.», Vol. 78 (10), 289-90, Oct. 1985.
- WIMAN, B.; LJUNGBERG, B.; CHMIELEWSKA, J.; URDEN, G.; BLOMBACK, M.: The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis. «J. Lab. Clin. Med.», Vol. 105 (2), 265-70, Feb. 1985.
- COLLEN, D.; STASSEN, M.; BLABER, M.; WINKLER, M.; VERSTRAETE, M.: Biological and thrombolytic properties of proenzyme and active forms of human urokinase. «Thromb. Haemost.», Vol. 52 (1), 27-30, 1984.
- ROBERT, D.; FOURNEL, P.; HOLLZAPFEL, L.; MERCATELLO, A.; GUERIN, C.: Local low-dose thrombolytic treatment with sequential urokinase plasminogen in deep central venous thrombosis. «Rev. Med. Interne», Vol. 5 (3), 263-7, Sep. 1984.
- DI MARCO, L.; SHEINFELD, J.; GUTIERREZ, H.; COCKETT, T.: Direct fibrinolytic therapy for renal vein thrombosis: radiographic follow up. «J. Urol.», Vol. 132 (5), 966-8, Nov. 1984.
- TRUBESTEIN, G.: Indications and implementation of fibrinolytic therapy with streptokinase and urokinase in deep venous thrombosis. «Vasa», Vol. 12, 104-13, 1984.
- LESSER, B.; SAWDYK, A.: Streptokinase for deep venous thrombosis. «Henry Ford Hosp. Med. J.», Vol. 32 (1), 75, 1984.

