

Eficacia trombolítica de la asociación Lis-plasminógeno y Urokinasa: estudios en animales de experimentación y en el hombre

J. Latorre* - J. Foncuberta** - A. Rosendo*** - J. Elez**

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
y Servicio de Hematología del

Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de Vigo.
(España)

RESUMEN

En la fase experimental, la asociación lis-pg y UK ocasionan una trombólisis próxima al 62,5%. Dicha trombólisis se acompaña de una importante activación del sistema fibrinolítico, con disminución del fibrinógeno ($0,37 \pm 0,2$ gr./l.) e incremento de los PDF/Fg. ($120,5 \pm 30$ ng/ml). Este estado trombolítico sistémico ocasionó moderadas complicaciones hemorrágicas en los animales de experimentación.

En la fase de estudios en humanos, diez pacientes afectados de Trombosis Venosa Profunda (TVP) proximal de las extremidades inferiores fueron tratados con diferentes pautas de Lis-Plasminógeno (Lis-plg) seguido de Uroquinasa (UK). En el grupo I, 6 pacientes fueron tratados con Lis-plg (150μ kat) y UK (1.200 U.I./kg/h. durante 12 horas) a lo largo de 3 días; en 4 casos se obtuvo una lisis del trombo prácticamente total. En uno de estos casos el paciente presentaba una trombosis de una antigüedad aproximada de 16 días. En el grupo II, 2 pacientes fueron tratados con Lis-plg (150μ kat) seguido de UK (500 U.I./kg/h durante 12 horas) a lo largo de 3 días; en este grupo no se observó ningún cambio en el tamaño de la trombosis. En el grupo III, compuesto también por 2 pacientes, se administró Lis-plg (15μ kat) durante 12 horas y a continuación se administró UK (600 U.I./Kg. durante 20 minutos) esta pauta se repitió durante 2 días consecutivos. En este grupo tampoco se observaron cambios en el tamaño de la trombosis. En 2 pacientes del grupo I fue necesario suspender el tratamiento por complicaciones hemorrágicas graves.

En el grupo I se observó una rápida y pronunciada caída de los niveles basales de fibrinógeno (50-70%) y plasminógeno (40%). En el grupo II los descensos del fibrinógeno (20%) fueron más moderados y en el grupo III la disminución del fibrinógeno fue gradual pero significativa al final del tratamiento.

De estos resultados preliminares concluimos que la administración de Lis-plg, seguida de UK, ocasiona un incremento de la actividad fibrinolítica, pero simultáneamente incrementa el riesgo de complicaciones hemo-

Introducción

A raíz de los resultados experimentales previos obtenidos por nuestro grupo y publicados en esta misma revista (1), decidimos utilizar la asociación lis-plasminógeno (Lis-Pg) y Uroquinasa (UK) en el tratamiento de trombosis venosas profundas (TVP) experimentales y posteriormente en el hombre.

La decisión de utilizar UK como agente inductor de la fibrinólisis fue debido al hecho de que este producto posee una acción trombolítica dosis dependiente. Asimismo, produce menos alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis que la Estreptoquinasa (SK) (2) y produce menos efectos indeseables y probablemente menos complicaciones hemorrágicas que la SK (3). Por el contrario, la UK es un producto mucho más caro que la SK.

Por otro lado, al menos bajo el punto de vista teórico, la utilización combinada de Lis-Pg y UK presenta otras ventajas adicionales. Así, es sabido que la UK, en sistemas purificados y también en el plasma, transforma 20 veces más rápidamente el Lis-Pg en lis-plamina que no al glu-plasminógeno (4). Este hecho

* Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de la Sta. Cruz y de San Pablo. Barcelona.

** Servicio de Hematología. Hospital de la Sta. Cruz y de San Pablo. (Barcelona).

*** Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de Vigo.

rrágicas. Este hecho probablemente es debido a que la administración exógena de Lis-plg provoca un incremento de los niveles circulantes de plasminógeno, más que una absorción específica sobre la superficie del trombo.

SUMMARY

During animal experimental phase, lis-pg combined with UK produced a thrombolysis of about a 62,5%. This effect is accompanied by an important fibrinolytic system activation, a decrease in fibrinogen levels ($0,37 \pm 0,2$ gr/l) and an increase PDF/Fg ($120,5 \pm 30$ ng/ml). Such thrombolytic stage produced diversal hemorrhagic complications in experimental animals.

During human clinical trial stage, then patients with Deep Venous Thrombosis (DVT) at proximal lower limbs level were submitted to diversal treatment protocols with Lis-Plasminogen (Lis-plg) and Urokinase (UK).

After preliminary outcomes we can conclude that administration of Lis-plg followed by UK increases the fibrinolytic activity but also increases the risk of hemorrhagic complications. This second effect is not probably caused by an specific absorption on the thrombo surface, but by an increase of circulating plasminogen levels Lis-plg exogenous-induced.

puede aportar un incremento de la actividad fibrinolítica cuando ambas sustancias se utilizan de forma combinada, máxime cuando el Lis-Pg utilizado es de procedencia de placenta humana y tiene un alto contenido ($\geq 70\%$) en formas parcialmente degradadas de plasminógeno (5). En diversos estudios previos (6, 7, 8) se ha sugerido que la asociación de Lis-Pg con SK o UK puede ser útil en el tratamiento de TVP, embolias pulmonares y trombosis arteriales periféricas.

En última instancia el objetivo de este tratamiento combinado es producir un enriquecimiento del trombo con Lis-Pg exógeno y, posteriormente, lograr «in situ» su activación en lis-plasmina, con un agente trombolítico como la UK con escasas repercusiones sobre la coagulación y la fibrinólisis plasmática.

En concreto, en el presente trabajo, en una primera fase, se pretende tratar con la asociación Lis-Pg y UK trombosis venosas experimentales de 3 días de antigüedad.

Posteriormente, en función de los resultados obtenidos en la fase experimental, dicho tratamiento se utilizará en TVP en humanos.

Material y métodos

A) Trombosis experimental

Para esta fase experimental se utilizaron perros de raza «beagle», de un peso medio de 9-12 Kg. A un lote de 12 perros se les practicó una TVP (femoral) mediante la técnica descrita por **Dupe** (9) y modificada por nuestro grupo (1). La formación del trombo experimental se realizó según la técnica previamente descrita, añadiendo 5μ Ci ($9-12 \times 10^4$ cpm) de fibrinógeno marcado con 125 Iodo (10).

Una vez realizado el trombo experimental, al cabo de tres días se inició el tratamiento trombolítico. Antes de iniciar dicho tratamiento se comprobó, mediante un detector externo de radioactividad, la presencia del trombo en la zona donde se había producido. Por una vena periférica, en la pierna contralateral donde se había producido la trombosis, se administraron 15 katals de lis-plasminógeno (Substrene, Inst Choag, Paris) disueltos en 50 c.c. de suero fisiológico, durante 2 horas en una bomba de perfusión continua. Posteriormente, se esperaron 3 horas sin administrar ninguna medicación y a continuación se inyectó Uro-

kinasa a la dosis de 2.000 U.I/Kg/h. durante 12 horas consecutivas. Una vez finalizado el tratamiento trombolítico, a los animales se les inyectó una dosis de 2.500 U.I de Heparina cálcica (Rovi) por vía subcutánea y 12 horas después se procedió a la extracción quirúrgica del trombo residual.

La eficacia del tratamiento trombolítico se evaluó mediante la disminución o desaparición de la radioactividad inicial.

Asimismo, se efectuó una inspección visual de la zona donde se había producido la trombosis con el objeto de verificar la disminución o progresión de la trombosis inicial.

Los trombos extraídos fueron introducidos en 10 c.c. de suero fisiológico y se procedió a la lectura de la radioactividad residual mediante un contador gamma para 125 Iodo (Intertechnique Compteur Gamma C.G. 4000). Todos los resultados fueron expresados en tanto por ciento de disminución de la radioactividad inicial.

Con la finalidad de observar las modificaciones de la coagulación y de la fibrinólisis inducidas por el tratamiento trombolítico, a todos los animales se les efectuó una extracción de sangre antes de inducir la trombosis experimental, a las 6 horas de haber iniciado el tratamiento con UK y a las 12 horas de haber finalizado el mismo. En todas las muestras extraídas se valoraron los siguientes parámetros: fibrinógeno (Von Clauss), activadores de plasminógeno mediante placas de fibrina, productos de degradación del fibrinógeno/fibrina (PDF) mediante el Kit comercial (Wellcome, England), plasminógeno (Pg) y α_2 antiplasmina (α_2 AP) mediante métodos amidolíticos utilizando el sustrato cromogénico s-2251 (Kabi, Stokholm, Sweden).

B) Trombólisis en humanos

Fueron admitidos en el presente

estudio 10 pacientes con TVP diagnosticada mediante flebografía; asimismo, fueron excluidos aquellos que presentaban una edad superior a los 70 años. El grupo de enfermos estaba configurado por 8 mujeres y 2 varones. Las edades extremas fueron entre 24 y 65 años. La antigüedad del trombo, estimada por criterios clínicos de TVP, fue como sigue: en 4 pacientes inferior a 4 días, en 5 pacientes entre 5 y 10 días y en un paciente superior a 10 días.

Los 10 pacientes fueron divididos en 3 grupos y sometidos a protocolos diferentes, según el siguiente esquema:

GRUPO I: Se incluyeron 6 pacientes, a quienes se practicó la siguiente pauta terapéutica: Infusión intravenosa de lis-plasminógeno 150 μ Kat disueltos en 150 ml. de solución salina fisiológica, durante un período de dos horas. Posteriormente (3 horas más tarde), se administró urokinasa a dosis de choque de 150.000 U.I., seguida por una dosis de mantenimiento de 1.200 U.I./Kg/h. durante 12 horas.

Estas mismas dosis de lis-plasminógeno y UK fueron administradas diariamente durante los siguientes dos días.

GRUPO II: Se incluyeron 2 pacientes bajo el siguiente patrón terapéutico: Infusión de lis-plasminógeno 150 μ Kat. en un período de dos horas, seguido 10 horas más tarde por la administración de UK en dosis de choque de 75.000 U.I. y dosis de mantenimiento de 500 U.I./Kg/h. durante 12 horas.

Estas mismas dosis de lis-plasminógeno y UK fueron administradas diariamente en los dos días siguientes.

GRUPO III: Se incluyeron 2 pacientes, siendo sometidos al siguiente patrón terapéutico: Infusión de lis-plasminógeno 15 μ Kat

Tabla I

Nº animal	Peso (Kg)	Dosis totales UK (U.I.)	% Trombólisis
1	9,8	240.000	63,5
2	11,2	264.000	57,8
3	10,5	252.000	73,3
4	8,8	211.000	64,8
5	12,2	292.000	59,8
6	10,8	264.000	71,2
7	11,7	280.000	73,8
8	9,2	220.000	55,2
9	11,5	276.000	66,3
10	13,2	316.000	52,1
11	10,7	256.000	47,8
12	9,7	232.000	65,3
Media	10,7	257,583	62,5
Desviación Standard	1,2	30,284	8,2

Tabla II

	Antes inducción de trombosis (media \pm DS)	A 6 h. inicio tratamiento UK (media \pm DS)	A 12 h. del final del tratamiento (media \pm DS)
Fibrinógeno (gr/l)	1,7 \pm 0,7	0,37 \pm 0,27	0,95 \pm 0,4
PDF (μ g/ml)	5,0 \pm 2,5	120 \pm 30	40,3 \pm 20
Plasminógeno (%)	62,8 \pm 12,3	27,2 \pm 18,2	48,6 \pm 18,1
α 2 antiplasmina (%)	87,6 \pm 10,5	16,7 \pm 6,2	53,2 \pm 12,3
Activadores plasminógeno (mm ²)	210,3 \pm 93,2	837 \pm 125	535 \pm 110

disueltos en 10 ml. de suero salino fisiológico, administrados en un período de 5 minutos.

Esto fue seguido inmediatamente por la infusión de UK 600 U.I./Kg durante 20 minutos. Las mismas dosis de lis-plasminógeno y UK fueron administrados continuamente durante 12 horas y repetidos al día siguiente.

En los tres grupos y al final del patrón terapéutico correspondiente se inició tratamiento con heparina sódica intravenosa a dosis anticoagulantes, siendo reemplazada por anticoagulantes orales 8-10 días más tarde.

En todos los pacientes se practicó un estudio flebográfico previo al inicio y otro al final del tratamiento.

La valoración de los resultados fleboográficos obtenidos tras el tratamiento con lis-plasminógeno y UK, se basó en los siguientes parámetros: lisis completa (desobstrucción completa del segmento venoso trombosado), lisis parcial (definida como un 50% de repermeabilización de los vasos ocluidos, pero existiendo trombo residual) y sin cambios (no modificaciones en la flebografía posttratamiento en la relación a la pretratamiento). Todos los pacientes fueron sometidos a controles ambulatorios periódicos cada seis meses durante los 3 años siguientes a la finalización del tratamiento.

Los controles de laboratorio se efectuaron inmediatamente antes de entrar en el estudio, después de la administración de UK y a las 6 horas de haber administrado la misma. Las muestras de sangre fueron extraídas en citrato trisódico al 3,8%, centrifugadas a 4.000 g. durante 20 minutos y el plasma pobre en plaquetas fue conservado a -20°C hasta la realización de los diferentes parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

El fibrinógeno fue determinado por el método de Von Clauss, los productos de degradación del fibrinó-

geno/fibrina (PDF) fueron realizados mediante un Kit comercial (Wellcome, England), el plasminógeno (Pg) y la $\alpha 2$ antiplasmina (AP) fueron evaluados por métodos amidolíticos utilizando el sustrato cromogénico S-2251 (Kabi, Stockholm, Sweden).

Asimismo la $\alpha 2$ macroglobulina ($\alpha 2$ macro) también se realizó por sustratos cromogénicos.

Resultados

A) Fase experimental

Los resultados de la eficacia del tratamiento combinado con lis-plasminógeno y UK en los 12 perros «beagles» se exponen en la tabla I.

Como puede apreciarse en la mencionada tabla, la eficacia trombolítica de la asociación lis-plasminógeno más uroquinasa fue de un 62%, aproximadamente. No obstante, es posible que esta eficacia no sea absolutamente real, ya que en las detecciones externas de radioactividad, efectuadas durante los 3 días antes de iniciar el tratamiento, se observó una disminución de la radioactividad aproximadamente de un 15%. Asimismo, en 4 animales pudo observarse una compli-

cación hemorrágica muy moderada por la zona donde se había producido la trombosis experimental.

Las modificaciones de la coagulación y la fibrinólisis inducidas por el tratamiento trombolítico utilizado se expresan en la tabla II.

Estos resultados biológicos sugieren que la administración combinada de Lis-Pg y UK produce una intensa activación del sistema fibrinolítico con disminución del fibrinógeno, incremento de los PDF, disminución intensa de la $\alpha 2$ antiplasmina e incremento de activadores del plasminógeno. Los cuatro casos de ligera complicación hemorrágica, por la herida quirúrgica de inducción de la trombosis experimental, no pudieron correlacionarse con niveles más bajos de fibrinógeno que el resto de animales.

B) Fase de estudio en humanos

Las características clínicas, así como los resultados fleboográficos de los pacientes del grupo I se expresan en la tabla III.

Como puede apreciarse en dicha tabla, en 2 pacientes las flebográficas posttratamiento no mostraron cambios respecto a las del pretratamiento. En dos pacientes se obtuvo

Tabla III

Pacientes y resultados fleboográficos del Grupo I

Pacientes	Sexo	Edad	Localización de la T.V.P. por flebografía	Antigüedad aproximada de la T.V.P.	Resultados fleboográficos
1	V	29	Axilo-subclavio derecha	6 días	NULA
2	H	37	Global extremidad inferior derecha	16 días	Desobstrucción total
3	H	60	Global extremidad inferior izquierda	3 días	NULA
4	H	63	Fémoro-poplíteo y distal derecha	8 días	Desobstrucción parcial*
5	H	65	Fémoro-poplíteo izquierda	5 días	Desobstrucción total
6	H	63	Global extremidad inferior derecha	3 días	Desobstrucción parcial*

* Se suspendió el protocolo por complicaciones hemorrágicas.

Tabla IV
Pacientes y resultados flebográficos del Grupo II

Pacientes	Sexo	Edad	Localización de la T.V.P. por flebografía	Antigüedad aproximada de la T.V.P.	Resultados flebográficos
1	H	31	Fémoro-poplítea derecha	2 días	NULA
2	H	63	Global extremidad inferior izquierda	6 días	NULA

Tabla V
Pacientes y resultados flebográficos del Grupo III

Pacientes	Sexo	Edad	Localización de la T.V.P. por flebografía	Antigüedad aproximada de la T.V.P.	Resultados flebográficos
1	H	35	Ilio-fémoro-poplítea derecha	10 días	NULA
2	V	55	Ilio-fémoro-poplítea izquierda	3 días	NULA*

* Se completa lisis con 100.000 UI/h/72 h. de SK.

una desobstrucción total (lisis completa). Debe de destacarse que uno de ellos presentaba una TVP global de extremidad inferior derecha de 16 días de evolución. Los dos restantes pacientes presentaron una lisis parcial, pero en ellos el tratamiento fue suspendido por complicaciones hemorrágicas (dos casos de hematuria).

En relación a la evolución clínica durante el período de seguimiento (3 años), debemos destacar que los dos pacientes con desobstrucción total permanecen asintomáticos. Los dos pacientes con lisis parcial presentan una secuela discreta postflebótica que sólo precisa contención elástica. Por contra, en los dos pacientes en los que el tratamiento no fue efectivo, el síndrome postrombótico fue importante, precisando contención elástica y tratamiento médico concomitante.

En la tabla IV se presentan las características y los resultados flebo-

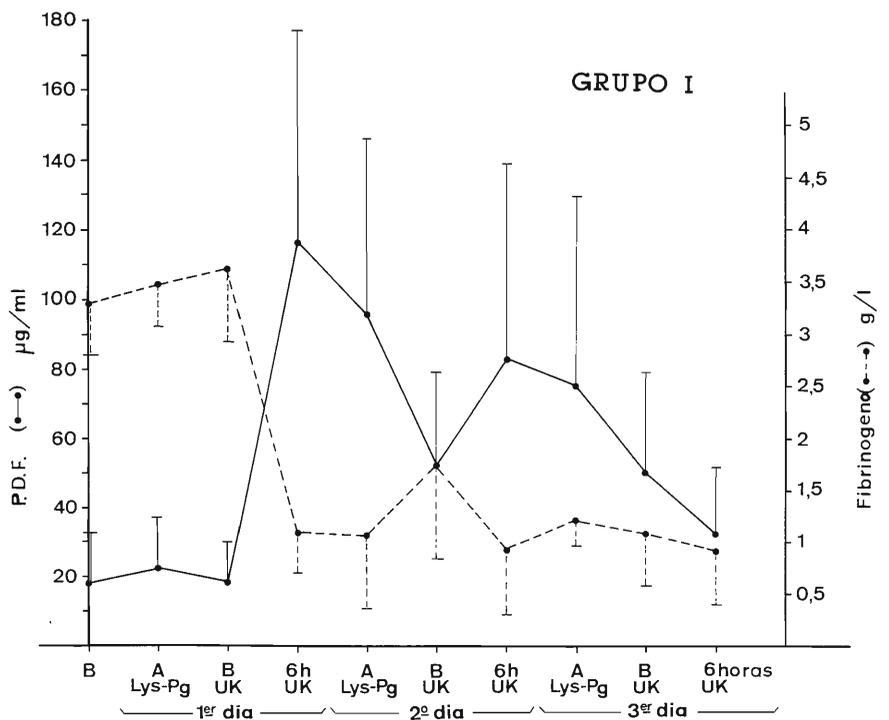


Fig. 1

Tabla VI

Test	1º día de tratamiento				2º día de tratamiento			3º día de tratamiento		
	Pretratamiento	Después Lis-Pg.	Antes UK	A 6 h. de UK	Después Lis-Pg.	Antes UK	A 6 h. de UK	Después Lis-Pg.	Antes UK	A 6 h. de UK
Pg. (%)	101,5 ± 8,72	120,5 ± 3,8	125,5 ± 34,9	56,7 ± 9,43	65,1 ± 16,9	66,1 ± 20,7	36,2 ± 11,4	52,6 ± 12,7	49,5 ± 9,9	36 ± 12,6
α ₂ Ap (%)	85,8 ± 12,4	76,3 ± 23,1	70,6 ± 21,2	1,3 ± 2,9	14,8 ± 11,3	29 ± 21,2	5,75 ± 9,9	12 ± 10,2	7,75 ± 4,9	1,75 ± 3,03
α ₂ Macro (%)	104,4 ± 21,48	113,6 ± 20	103 ± 26,2	92,4 ± 21,7	90,5 ± 31,2	80 ± 28,7	97,7 ± 21,3	73,2 ± 33,2	64,2 ± 25,2	79,5 ± 31,5

Evolución del plasminógeno (Pg.), α₂ antiplasmina (α₂ AP) y α₂ macroglobulina (α₂ Macro) durante el tratamiento en los pacientes del GRUPO I.

gráficos de los pacientes del grupo II.

Tal como queda reflejado, en ambos pacientes la respuesta a la terapéutica empleada fue nula, no existiendo modificaciones en la flebografía postratamiento con respecto a la pretratamiento. En cuanto a la evolución clínica durante el período de control, estos pacientes desarrollaron un importante síndrome postrombótico.

Por último, en la tabla V se presentan los resultados flebográficos de los pacientes incluidos en el grupo III.

La respuesta terapéutica en ambos pacientes fue nula, no existiendo modificaciones en la flebografía postratamiento. No se presentó ningún tipo de complicaciones durante el tratamiento. La paciente con trombosis ílio-fémoro-poplítea de 3 días de evolución fue tratada, al finalizar

el correspondiente protocolo, con SK a la dosis de 100.000 UI/h/72 h, apreciándose una lisis total en una segunda flebografía de comprobación. Clínicamente, durante el período de control, esta paciente desarrolló un discreto síndrome postrombótico que sólo requirió contención elástica. Por el contrario, la otra paciente desarrolló un importante síndrome postrombótico.

Pruebas de laboratorio

Todos los pacientes del grupo I mostraron una respuesta biológica similar a la terapéutica trombolítica. En la figura 1 se puede apreciar un marcado descenso del fibrinógeno llegando al tercer día de tratamiento a las cifras de 0,91 ± 0,53 g/l. Paralelamente se apreció un incremento muy importante de los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina (PDF) llegando a valores de 116 ± 61,55 µg/ml a las seis horas de tratamiento con UK.

En la tabla VI se presentan los resultados del plasminógeno, α₂ antiplasmina y α₂ macroglobulina a lo largo de todo el tratamiento.

Como era de esperar los niveles de α₂ macro prácticamente no se modificó, solamente al tercer día descendió a unos niveles próximos al 65%.

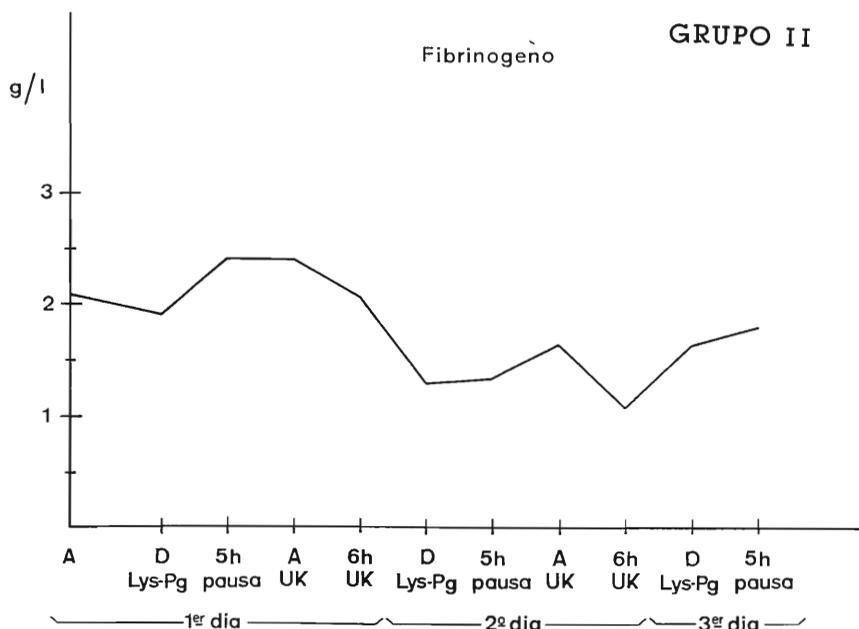


Fig. 2

La actividad lítica sistémica atribuible a la plasmina fue observada en todo el tratamiento. En dos pacientes los niveles de fibrinógeno permanecieron por encima de 1 g/l. En esos pacientes no se observaron cambios en las flebografías posttratamiento en comparación con las flebografías pretratamiento.

En el grupo II los dos pacientes incluidos no siguieron el patrón reseñado para los pacientes del grupo I. En este grupo II, después de la administración inicial de Lis-Pg y UK, los niveles de Pg sólo cayeron un 20% por debajo del nivel pretratamiento (Figura 2). Sin embargo, la α_2 AP descendió a niveles prácticamente del 10% a las 6 h. de tratamiento con UK. Los niveles de fibrinógeno en este grupo II se modificaron muy levemente, en ninguno de los dos casos los valores descendieron de 1 g/l. (Figura 3).

En el grupo III, durante las 12 primeras horas de tratamiento con Lis-Pg y UK, se observó un descenso discreto en los niveles de Pg, α AP y fibrinógeno (Figuras 4, 5, 6 respectivamente). Sin embargo, en las doce horas siguientes los niveles de fibrinógeno y 2 AP descendieron por debajo de 1 g/l. y un 10%, respectivamente.

Discusión

En la fase experimental los resultados del tratamiento combinado con Lis-Pg y UK son moderados y no superiores a los obtenidos con SK o UK en humanos (11).

Las alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis inducidas en los animales de experimentación por este tipo de tratamiento son considerables y en todo caso superiores a los obtenidos con UK sola (12). Estos datos dan apoyo a la hipótesis de que, en trombos relativamente frescos, el Lis-Pg aportado de forma exógena no se incorpora al trombo. Como consecuencia de este hecho, el plasminógeno permanece cir-

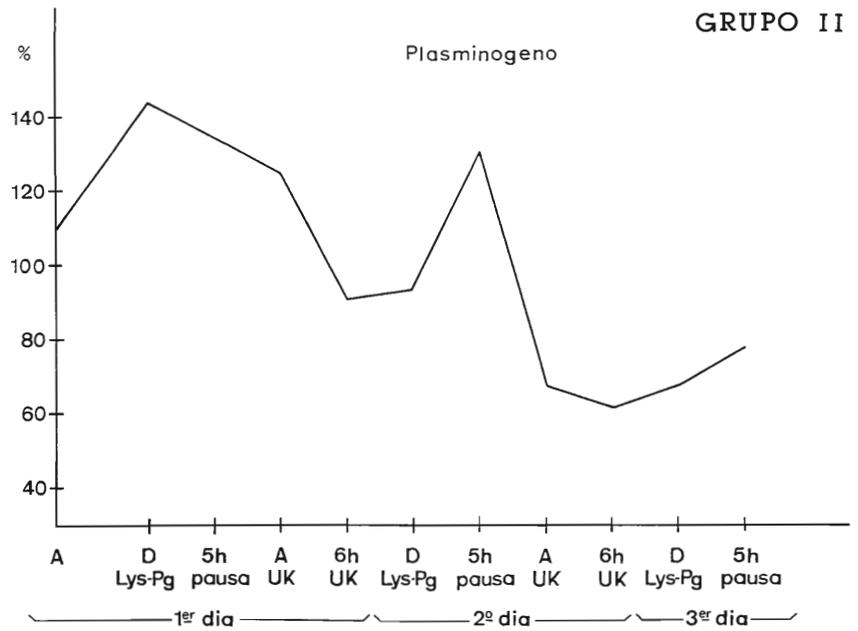


Fig. 3

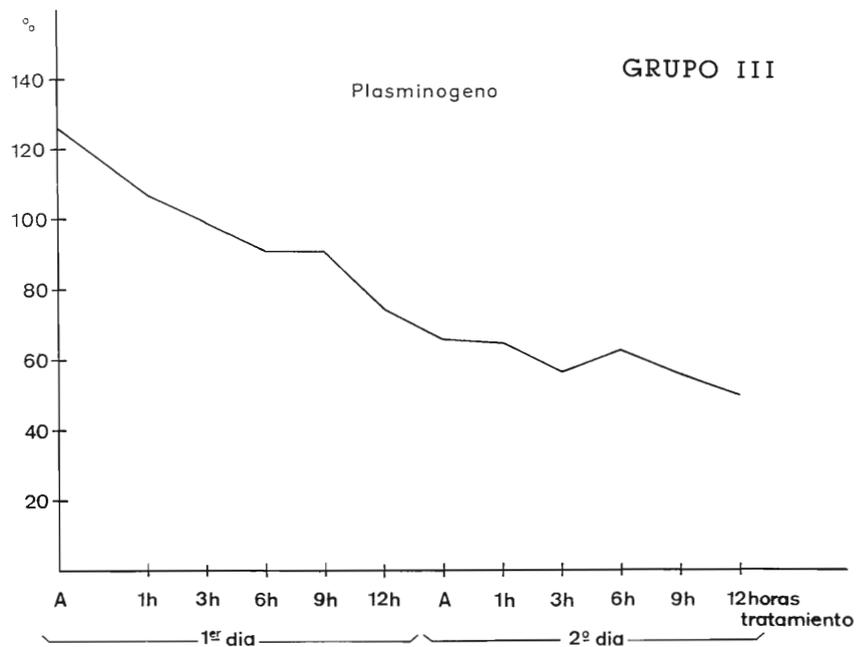


Fig. 4

culante y es activado por la UK. Esta activación sistémica del Lis-Pg aportado daría lugar a una importante generación de plasmina, la cual sería responsable de la dismi-

nución de la α_2 AP y del fibrinógeno.

En los estudios en humanos, para obviar esta importante activación de la fibrinólisis sistémica, se dismi-

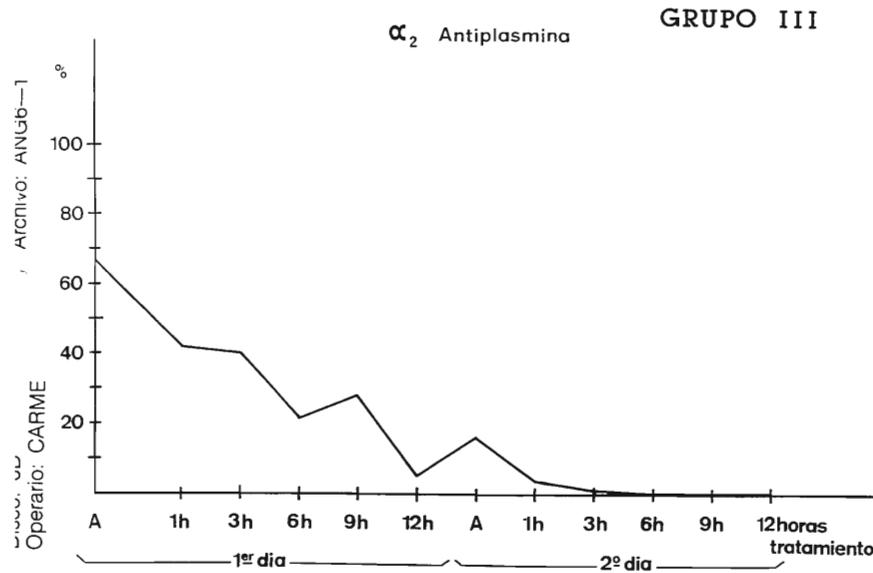


Fig. 5

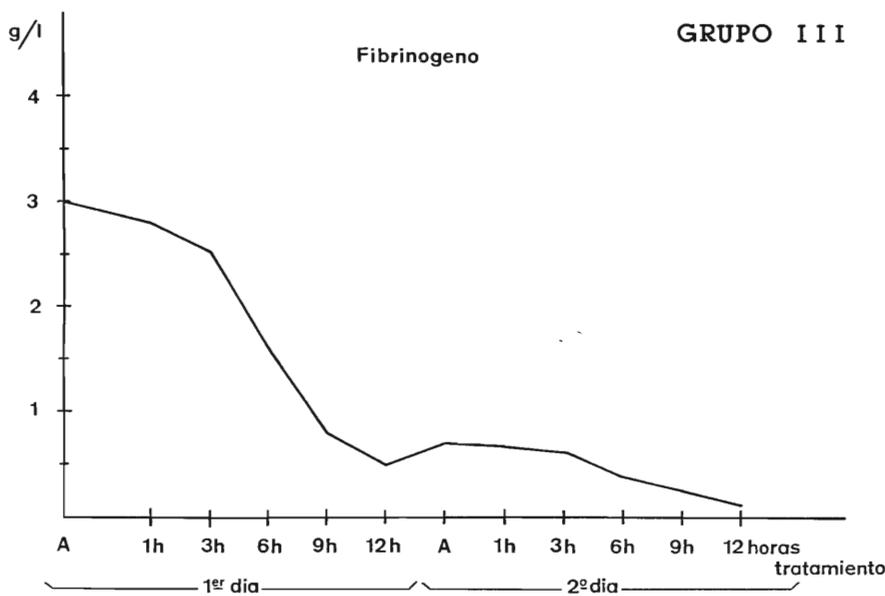


Fig. 6

tes fue inferior a 1 gr/l. y las PDF/pdf superiores a 100 μ g/ml. Estos datos, si bien no se han podido correlacionar con un incremento de las complicaciones hemorrágicas, la mayoría de autores (13) estiman que influyen determinadamente.

En el grupo II, usamos dosis bajas de UK en un intento de mantener la eficacia y una menor activación de la fibrinólisis sistémica, ya que la vida media de lis-plasminógeno es de por lo menos 0,8 días (14); la UK fue administrada 10 h. después de la infusión de lis-plasminógeno en un intento de asegurar la fijación de este trombo. Sin embargo ninguno de los trombos fue lisado. Sólo se produjo una pequeña generación de plasmina, la cual fue casi totalmente neutralizada por α_2 AP, y por lo tanto sólo se produjo un discreto estado lítico. Estos resultados sugieren que la fijación de lis-plasminógeno al trombo es insuficiente para obtener una lisis valorable, lo que es indispensable para producir un intenso «status» fibrinolítico.

En el grupo III, las infusiones repetidas de lis-plasminógeno fueron necesarias en un intento de incrementar su concentración en el trombo. La UK fue administrada en dosis similar al primer grupo, sin la dosis de ataque, durante dos días. Este régimen terapéutico se acompañó de una tardía pero intensa y persistente activación de la fibrinólisis sistémica, debida a los relativamente altos niveles de plasminógeno circulante durante el tratamiento; sin embargo ninguno de los trombos fue lisado. Una más larga duración de este esquema terapéutico, probablemente habría producido una lisis completa.

Estos resultados encontrados por nuestro grupo son similares a los obtenidos por otros autores utilizando la combinación de lis-plasminógeno y UK o SK. Así, **Griguer** (7) utilizó la combinación de lis-plasminógeno

nuyeron las dosis de UK a la mitad (grupo I) y a un tercio (grupos II y III) de las habitualmente utilizadas. En el grupo I esta pauta terapéutica ocasionó una importante lisis del trombo en la mayoría de pacientes. No obstante aparecieron dos casos de complicaciones hemorrágicas

graves que obligaron a la interrupción del tratamiento. Probablemente, dichas complicaciones hemorrágicas estaban en relación con las importantes modificaciones de la coagulación y la fibrinólisis detectadas en estos pacientes. En efecto, la media de fibrinógeno en estos pacien-

y UK en el tratamiento de embolismos pulmonares de más de 4 días de antigüedad. Los resultados de este grupo (51% de lisis) confirmaron que este tipo de tratamiento era más eficaz que la UK sola. Estos resultados fueron confirmados por **Ellis** (8) y en embolismos pulmonares submasivos de más de 5 días de antigüedad de los síntomas.

En el caso de la TVP existen resultados discrepantes. Así mientras **Askaa** (15) no encuentra ningún tipo de superioridad de la combinación lis-plasminógeno/SK frente a la SK sola, **Kakkar** (6) demuestra que la asociación lis-plasminógeno/SK es superior a la SK sola.

Este último autor señala también que las complicaciones hemorrágicas fueron más importantes en el grupo SK/plasminógeno que en el grupo de SK sola. Asimismo, dichas complicaciones fueron acompañadas de una importante disminución del fibrinógeno en el grupo tratado con la asociación lis-plasminógeno/SK.

En **conclusión**, creemos que la eficacia de este tipo de tratamiento está más en relación con la dosis de UK administrada y con el estado lítico sistémico producido, que no con la fijación del lis-plasminógeno a la fibrina y la posible fibrinólisis local. Así, pues, la infusión de lis-plasminógeno parece ser que no ocasiona un enriquecimiento considerable del trombo, y su aporte parece ser importante para generar una mayor cantidad de plasmina circulante.

Este tipo de tratamiento quizás estaría indicado en TVP o embolismos

pulmonares de varios días de evolución, ya que en estas trombosis relativamente antiguas los trombolíticos convencionales se han mostrado ineficaces.

BIBLIOGRAFIA

1. FONTCUBERTA, J., LATORRE, J., ROSENDO, A., ELEZ, I.: Estudio sobre la deplección e incorporación de plasminógeno en una trombosis venosa experimental. «*Angiología*», 5: 159-166, 1960.
2. Thrombolytic therapy in thrombosis: A National Institute of Health Consensus Development Conference. «*Ann Intern Med*», 93: 141-144, 1980.
3. DUCKERT, F.: Thrombolytic therapy. «*Sem Throm Hemost*», 10: 87-103, 1984.
4. COLLEN, D. On the regulation and control of fibrinolysis. «*Thromb Haemost*», 43: 77-89, 1980.
5. LORMEAU, JC., CHOAY, J., GOULAY, J., SACHÉ, E., VAIREL, EG.: Purification et propriétés des plasminogènes extraits du placenta humain. «*Ann Pharm Franç*», 34: 287-296, 1976.
6. KAKKAR, VV., SAGAR, S., LEWIS, M.: Treatment of deep-vein thrombosis with intermittent streptokinase and plasminogen infusion. «*Lancet*», II: 674-676, 1975.
7. GRIGUER, P., CHARBONNIER, B., LATOUR, F., FAUCHIER, JP., BROCHIER, M.: Plasminogen and moderate doses of urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. «*Angiology*», 30: 1-12, 1979.
8. ELLIS, DA., NEVILLE, E., HALL, RJC.: Subacute massive pulmonary embolism treated with plasminogen and streptokinase. «*Thorax*», 38: 903-907, 1983.
9. DUPE, RJ., ENGLISH, PD., SMITH, RAG., and GREEN, J.: Acyl-enzymes as thrombolytic agents in dog models of venous thrombosis and pulmonary embolism. «*Thromb Haemostasis*», 51 (2): 248-253, 1984.
10. COLLEN, D.: Plasminogen and prothrombin metabolism in man. Thesis. Faculty of Medicine. University of Leuven, Belgium, 1974.
11. GOLDBABER, SZ., BURING, JE., LIPNICK, RJ., HENNEKENS, CH.: Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. «*Am J Med*», 76: 393-397, 1984.
12. D'ANGELO, A., MANUCCI, P. M.: Outcome of treatment of deep-vein thrombosis with urokinase: relationship to dosage duration of therapy, age of the thrombus and laboratory changes. «*Thromb. Haemostas*», 51: 236-239, 1984.
13. ASTEDT, B., ROBERTSON, B., HAEGER, K.: Experience with standardized streptokinase therapy of deep venous thrombosis. «*Surg Gynecol Obstet*», 139: 387-388, 1974.
14. COLLEN, D., VERSTRAETE, M.: Molecular biology of human plasminogen. II Metabolism in physiological and some pathological conditions in man. «*Thromb*» Diath Haemorrh», 34: 403-408, 1975.
15. ASKAAA, S., KRUSE-BLINKENBERG, HO.: A comparative randomized trial of continuous streptokinase versus intermittent plasminogen and streptokinase in the treatment of acute deep vein thrombosis. En: Davidson JF, Bachmann, F., Bouvier, CA., Kruithol, EKO (eds) «*Progress in fibrinolysis*», Churchill Livingstone, 6: 482-486, 1983.