

Fibrinólisis loco-regional con urokinasa en el tratamiento de las trombosis venosas profundas

E. Tovar Martín* - M. Marini** - P. Díaz Pardeiro* - S. Martínez Caamaño* - J. M. Castro Pérez**
A. Gayoso* - A. Beraza Milicua**

Hospital «Juan Canalejo»
La Coruña (España)

RESUMEN

Se resalta la importancia del tratamiento de las trombosis venosas por medio de fibrinolíticos, a fin de evitar entre otras cosas la mortal embolia pulmonar. Se presentan los resultados de tratar 21 enfermos de trombosis venosa profunda por la técnica de Urokinasa loco-regional. Con tal motivo se hacen una serie de consideraciones sobre tratamiento médico y quirúrgico.

SUMMARY

The importance of the fibrinolytic treatment in deep venous thrombosis, to avoid the mortal pulmonary embolism, among other complications, is commented on. The results in 21 patients, presenting deep venous thrombosis and treated with loco-regional Urokinase, are presented. Author carries out some commentaries about surgical and medical treatment.

Introducción

La importancia de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) en la mortalidad y morbilidad hospitalaria (1) es bien conocida. No puede decirse que haya decrecido su incidencia pese a la profilaxis médico-quirúrgica a la que cada vez con mayor frecuencia son sometidos los pacientes de riesgo: deambula-

ción precoz, uso de heparinas cálcicas, hidratación adecuada, medidas posturales y compresión elástica.

Puede considerarse que constituye la tercera causa de muerte hospitalaria debido a embolismo pulmonar (2) (E.P.); y conlleva una penosa secuela para el enfermo, el síndrome postflebitico, que representa un elevado coste social y una pésima calidad de vida para el paciente.

Todas estas circunstancias ha-

cen de este tema motivo de investigación y preocupación clínica.

En estos últimos años los fibrinolíticos han empezado a usarse en la TVP con resultados no igualados hasta la fecha por ninguna otra terapéutica, ya que al ser capaces de disolver el trombo se evita el EP y la secuela postflebitica.

La utilización de una técnica loco-regional, que concentra la sustancia terapéutica en el trombo, consiguiendo un mayor efecto terapéutico, es el motivo de esta publicación.

Material y método

Entre mayo de 1988 y marzo de 1989 hemos tratado 21 pacientes por TVP, con Urokinasa loco-regional.

De los pacientes 11 eran mujeres y 10 hombres. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 32 y los 72 años, con una media de 61 años de edad.

Hemos incluido a todos los pacientes con TVP que no presentaban criterios de exclusión, tal y como se detalla en la Tabla 1.

La afectación fue más frecuente en miembro inferior izquierdo, con 15 miembros, que en miembro inferior derecho, con 7 miembros. En 2 pacientes la afectación fue bilateral.

El límite superior del trombo se localizó a nivel ilíaco en el 71,42% de los pacientes (Tabla 2).

* Servicio de Angiología y Cirugía Vas-
cular.

** Sección de Angiorradiología.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico e inicio de la terapéutica fibrinolítica fue el criterio seguido para clasificar a los pacientes en tres grupos (Tabla 3). En 2/3 de los casos este tiempo fue mayor de 72 horas.

Se efectúa un control flebográfico al finalizar la medicación de Urokinasa, es decir el 3º o 4º día de comenzar la terapéutica.

El método de administración del medicamento de forma loco-regional fue el siguiente:

1. Canulación intravenosa de la vena más accesible del pie, mediante aguja Butterfly del n.º 21, con lo que se realiza estudio flebográfico de los sectores sural, poplíteo, femoral e ilio-cava, con proyecciones anteroposteriores y laterales si es preciso.
2. Una vez confirmado el diagnóstico y decidida la indicación del tratamiento fibrinolítico, se mantiene la guía con suero fisiológico y el paciente es trasladado a la planta, donde se procede a iniciar el tratamiento fibrinolítico.
3. Previamente a este inicio, se hace un estudio de coagulación que debe incluir al menos los parámetros señalados en la Tabla 5, estudio que realiza el Servicio de Hematología. Este estudio se repite diariamente o las veces que el Servicio de Hematología lo considere pertinente.
4. Una vez que el estudio de coagulación se ha realizado, se procede a iniciar el tratamiento del siguiente modo: Aplicación de un tortor supramaleolar y otro infrarrotuliano, con la presión suficiente para interrumpir el flujo venoso superficial, con el objeto de reconducir la circulación venosa hacia el sistema profundo, con lo que conseguiremos que el fibrinolítico obtenga un máximo contacto con el trombo durante la infusión.

Tabla 1
Criterios de exclusión

- TVP mayor de 8 días.
- Úlcera péptica activa, colitis ulcerosa o tuberculosis cavitada.
- Hipertensión diastólica mayor 110 mmHg.
- Accidentes cerebrales recientes.
- Punción lumbar o aortografía translumbar en las últimas 48 horas.
- Cirugía menor en los últimos 10 días.
- Cirugía mayor en los últimos 20 días.
- Los primeros 4 meses de gestación.
- Los primeros 8 días postparto.

Tabla 2
Límite superior del trombo

— Territorio poplíteo	2 (9,5%)
— Territorio femoral	4 (19,04%)
— Ilíacas	15 (71,42%)

Tabla 3
Tiempo transcurrido entre inicio de los síntomas y el diagnóstico y terapéutica fibrinolítica

GRUPO I (24-72 horas)	7
GRUPO II (3-10 días)	11
GRUPO III (superior a 10 días)	3

Tabla 4
Resultados

- GRUPO I : (24-48 horas, tras inicio de síntomas).
- 4 (57,14%) mejoran en un 75% sus lesiones.
 - 3 (42,58%) mejoran en un 100% sus lesiones.
- GRUPO II: (3-10 días de inicio de síntomas).
- 2 (18,18%) mejoraron en un 15% sus lesiones.
 - 3 (27,27%) mejoraron en un 60% sus lesiones.
 - 2 (18,18%) mejoraron en un 50% sus lesiones.
 - 3 (27,27%) mejoraron en un 25% sus lesiones.
 - 1 (9,09%) sin mejoría radiológica.
- GRUPO III: (más de 10 días del inicio de los síntomas).

Tabla 5
Controles analíticos

Deben comprender, al menos, la determinación de los siguientes parámetros, cada 24 horas.

- PDF.
- Fibrinógeno.
- Tiempo de Quick.
- APTT.
- Recuento de plaquetas.

La dosis aplicada a esta serie, ha sido una dosis inicial de 5.000 u.i./Kg de peso, en un bolo, en suero fisiológico y en unos 15 min. Se continúa con una dosis de 100.000 u.i./hora, durante un período de 72 horas en que se continúa con tratamiento heparínico y posteriormente anticoagulación oral durante 6 meses.

Resultados

En lo que se refiere a la evolución clínica, disminución del edema, dolor, cianosis, perfusión de la extremidad, etc., podemos considerar que hubo mejoría muy significativa en 20 casos y no se modificó en 1, a pesar de haber prolongado la terapéutica durante 5 días.

La evolución radiográfica, valorada por medio de flebografía efectuada entre el 3.º y 4.º día de tratamiento fibrinolítico, fue de desaparición de las lesiones tromboticas en un 85,8% para el grupo I, bajando esta media ponderada a un 38,5% para el II grupo.

En el III grupo, no existió modificación radiológica de las lesiones tromboticas, lo que en definitiva significa que la mayor influencia en el resultado terapéutico, con esta técnica, está vinculado esencialmente a la antigüedad del trombo y en mucha menor medida a su localización.

De los 15 casos en los que la parte más alta del trombo se en-

contraba en el sector ilíaco, en 6 (40%) se observó resolución completa del trombo en el territorio ilíaco, aunque en alguno de estos casos permanecían pequeños trombos aislados en territorios inferiores, femoral, popliteo o sural.

En lo que respecta a las complicaciones, no hemos observado ninguna de importancia con esta técnica, pudiendo señalar un hematoma parotídeo derecho y dos hematurias leves sin relieve clínico.

Discusión

Puede considerarse que los bá-

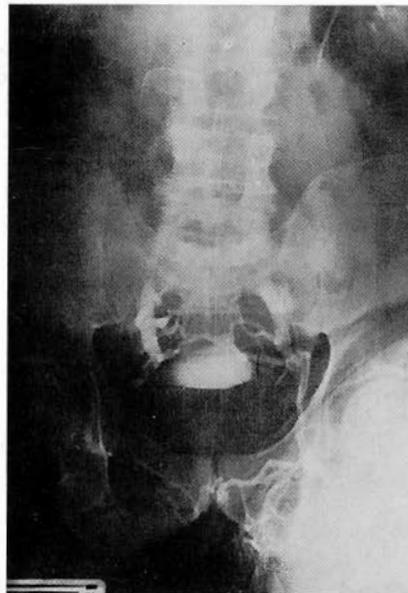
sicos principios de **Virchow** continúan vigentes en el estudio de la etiopatogenia de la TVP:

- Estados de hipercoagulabilidad.
- Estasis de retorno venoso.
- Actividad trombolítica insuficiente.

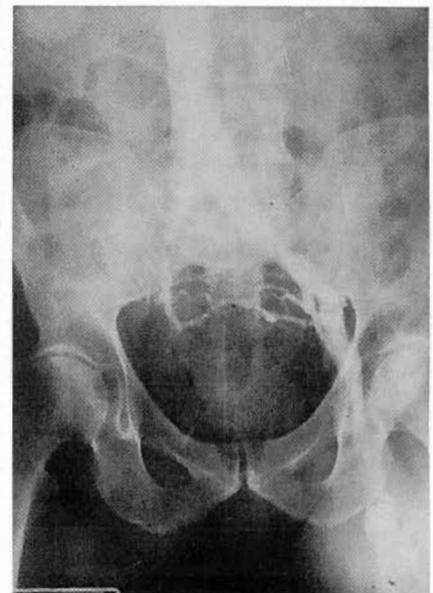
Hoy se tiene la evidencia de que en general no es sólo una causa la desencadenante del proceso, y que es más bien la conjunción de varios factores lo que en general origina el fenómeno trombotico.

Una adquisición importante ha sido el conocer que la trombosis se inicia en los bordes valvulares (3), debido a que a este nivel la perturbación hemodinámica es más importante. A partir de esta localización inicial, la aposición de capas sucesivas de fibrina, trombo venoso, conlleva la extensión de la trombosis a sectores proximales y distales al velo valvular.

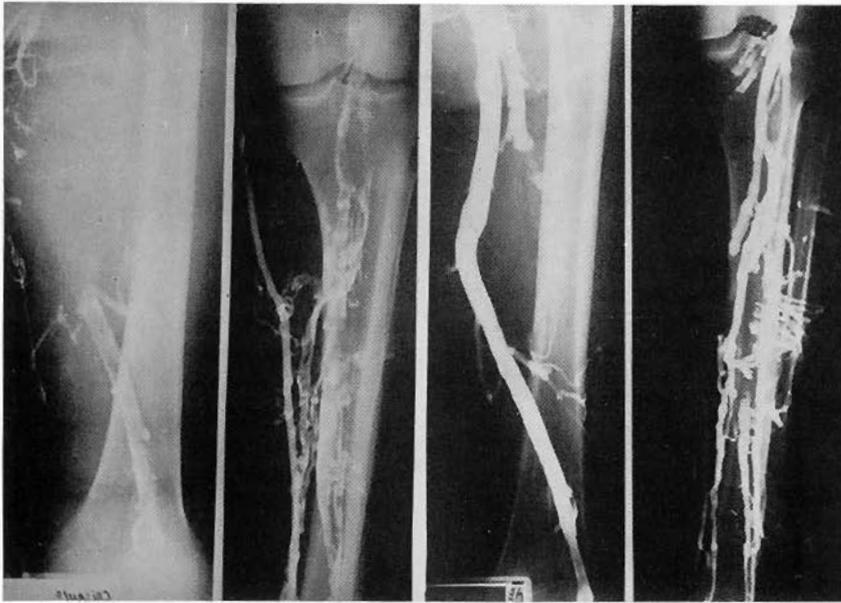
De esta forma, en la fase aguda se da origen a la E.P. y en la fase crónica a la destrucción del velo valvular y, por ende, a la secuela postflebitica.



Caso 1A - Trombosis venosa profunda ilíaco-femoral izquierda.



Caso 1B - Flebografía post-fibrinólisis, loco-regional con Urokinasa.



Caso 2A - Trombosis VP de localización sural, poplítea, femoral o ilíaca.

Caso 2B - Resultado post-fibrinólisis loco-regional con Urokinasa.

Los métodos habituales de tratamiento de la TVP se han basado tradicionalmente en el reposo postural, el uso de heparina sistémica,

la cirugía, la compresión elástica y en alguna circunstancia los antiagregantes plaquetarios.

El reposo postural contribuye a

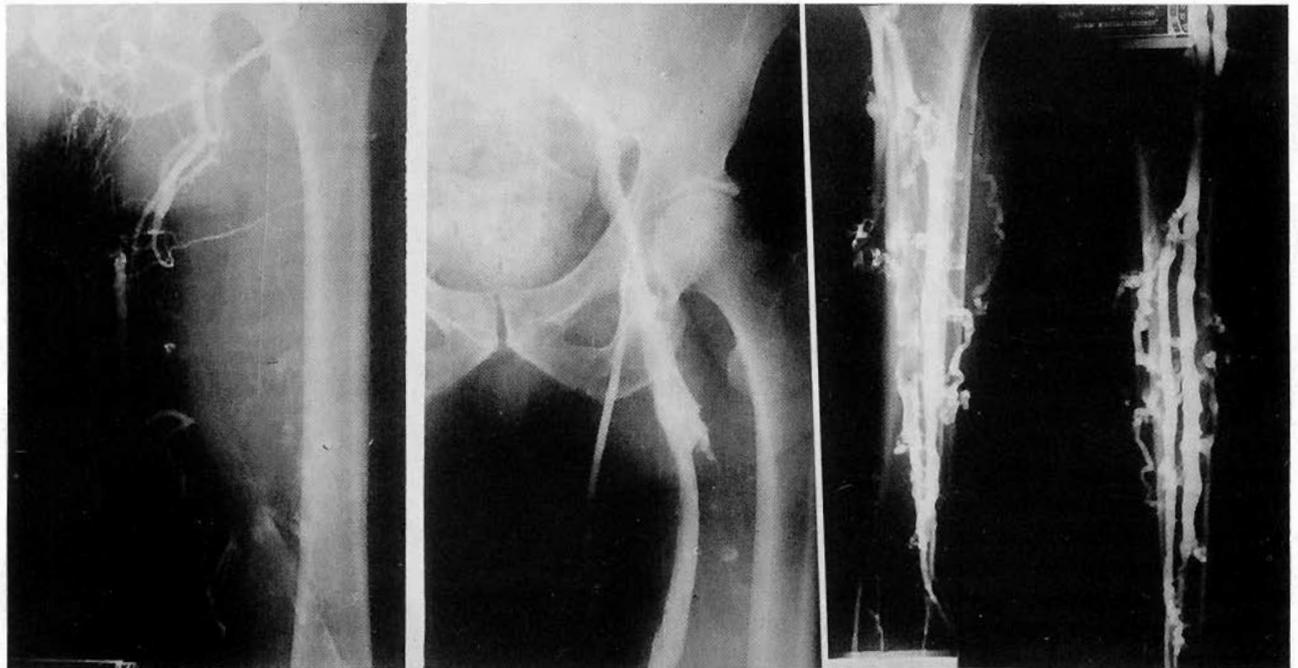
disminuir el dolor y el edema y a crear una mejoría clínica para el paciente.

La heparina sódica intravenosa ha sido el tratamiento de elección, ya que si bien se sabe que no disuelve el trombo tiene un efecto evidente en la prevención de la extensión de la trombosis y en la prevención del EP, de ahí su uso generalizado.

El tratamiento quirúrgico nunca ha tenido gran predicamento entre nosotros a diferencia de otras escuelas, Centro Europa principalmente. El riesgo de embolismo pulmonar en las maniobras quirúrgicas y la frecuente recidiva la han relegado a casos muy concretos.

El uso hoy generalizado de los filtros intraluminales en vena cava inferior no son otra cosa que medidas para evitar el E.P.

Los antiagregantes, de acción más que dudosa en este proceso, no resuelven este problema y tal vez puedan tener una acción complementaria.



Caso 3A - TVP ilio-femoral.

Caso 3B - Resultado post-fibrinólisis con Urokinasa loco-regional.

Caso 4 - TVP de localización sural pre y post-fibrinólisis con Urokinasa loco-regional.

En esta situación, el mejor conocimiento y la experiencia que ha ido adquiriéndose con el uso de los fibrinolíticos, a partir de 1955 (4) y en nuestro país desde 1970, abre una puerta de esperanza para estos pacientes, y en estos últimos años comienza a difundirse su uso.

En nuestro grupo, tras unos iniciales tratamientos por vía sistémica, con muy pobres resultados, iniciamos un protocolo de utilización de la Urokinasa por vía loco-regional (5), cuyo resultado analizamos en este trabajo.

La idea de aplicar el fibrinolítico por esta vía es consecuencia de conocer que un máximo contacto con el trombo origina una máxima fibrinólisis (6). Basándose en la técnica utilizada en la flebografía, que trata de conducir el contraste hacia el sistema profundo, hemos aplicado este principio como la forma más idónea de conseguir esa máxima concentración de trombolíticos a nivel de sistema venoso profundo.

Sin embargo, a juzgar por la literatura (7-8) y nuestra propia experiencia, los resultados son dispares y no existe una pauta que pueda considerarse estandarizada.

La eficacia terapéutica está ligada a varios factores, antigüedad del trombo, mayor de 7-8 días, escaso efecto terapéutico, la dosis administrada y el número de horas de administración y como muy importante la técnica de administración, considerando que el mayor efecto terapéutico se obtiene con la técnica loco-regional.

Nuestros criterios de inclusión para aplicación de esta técnica son enfermos menores de 70 años y con evolución inferior a 8 días; y los criterios de exclusión de los pacientes para la aplicación de esta técnica se resumen en la Tabla 1, que expone nuestro criterio al respecto.

La técnica y dosis utilizada en esta serie nos ha proporcionado unos resultados que no habíamos obtenido previamente en tratamiento de las TVP, y esto creemos que tiene un interés real. Como ha podido verse, cuando la evolución es menor de 72 horas la media ponderada de desaparición de las lesiones trombóticas es del 85,8%, bajando esta media al 38,5% cuando la evolución es superior a este tiempo.

Nuestra investigación clínica actual está orientada a modificaciones en la dosis, mayores dosis, en más cortos períodos de tiempo, pero utilizando la vía loco-regional estamos convencidos que representa una indudable ventaja.

Una consideración importante que no queremos dejar de mencionar es el hecho de que muchos enfermos ya han tenido episodios trombóticos previos al que estamos valorando, y es precisa una gran sagacidad clínica y de interpretación radiológica para diferenciar estos enfermos, donde los resultados no pueden ser más que parciales.

Conclusiones

Esta es una técnica válida y efectiva para el tratamiento de las TVP.

En pacientes con evolución superior a 2 semanas no son candidatos a esta técnica, por su falta de respuesta terapéutica.

El seguimiento de los pacientes debe ser estrecho, especialmente en lo relativo a las constantes hematológicas.

La vía loco-regional la consideramos superior a la vía sistémica, a juzgar por nuestros resultados.

Agradecimiento

Agradecemos al doctor Tovar Pardo, del Instituto Policlínico Sta. Teresa, la lectura crítica y aportaciones a este manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. RUTKWSKI, D. M.; BURKLE, W. S.: Advances in thrombolytic therapy. «Drug. Intell. Clin. Pharm.», 16 (2): 115-121, 1982.
2. COLE, C. W.; BORMANIS, J.: Androd: a practical alternative to heparin. «J. Vasc. Surg.», 8 (1): 59-63, 1988.
3. GUIDICE, J. C.; KOMANSKY, H. J.; KAUFMAN, J.: Pulmonary Thromboembolism. 2. New Trends in prophylaxis and therapy. «Postgrad. Med.», 67 (7): 86-89, 1980.
4. TILLET, W. S.; GARNER, R. L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. «J. Exp. Med.», 58: 485-502, 1933.
5. MacFARLANE, R. G.; PILLING, J.: Observations on fibrinolysis: plasminogen plasmin and antiplasmin content of human blood. «Lancet», 2: 562-565, 1946.
6. TILLET, W. S.; JOHNSON, A. J.; McCARTHY, W. F.: The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. «J. Clin. Invest.», 34: 169-175, 1955.
7. PETIPRETZ, P.; SIMMONEAU, G.; CERRINA, J.; MUSSET, D.; DREYFUS, M.; VANDENBROEK, M. D.; DUROUX, P.: Effects of a single bolus of urokinase in patients with life-threatening pulmonary emboli: a descriptive trial. «Circulation», 70 (5), 861-866, 1984.
8. CARTER, B. L.; JONES, M. E.; WAICKMAN, L. A.: Pathophysiology and treatment of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. «Clin. Pharm.», 4 (3): 279-296, 1985.