

11224

9  
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
The American British Cowdray Hospital

TROMBOLISIS NO CORONARIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN  
ESTADO CRITICO

p r e s e n t a  
DR. JESUS ALBERTO CHINCHILLA LOBO



Prof. del Curso: Dr. Jesús Martínez Sánchez  
Asesor: Dr. José J. Elizalde G.

México, D. F. 1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

1.-Introducción	Pag 1.
2.-Material y métodos	Pag 5.
3.-Trombolisis no coronaria	Pag 6.
4.-Agentes antitrombóticos:inhibidores de las plaquetas,anticoagulantes y fibrinolíticos.	Pag 11.
5.-Aspirina y agentes antiplaquetarios.	Pag 11.
6.-Anticoagulantes	Pag 15.
7.-trombolíticos	Pag 19.
8.-Conclusiones	Pag 22.
9.-Bibliografía	Pag 33.
10.-Anexos	Pag 36.

## INTRODUCCION

Dentro del tratamiento moderno de las enfermedades vasculares oclusivas cardiopulmonares, se contempla como uno de los objetivos disolver el coágulo "Ofensor" y de esta manera restablecer el lumen vascular tan rápido como sea posible evitando así la retrombosis. La amplia disponibilidad de agentes trombolíticos ha hecho posible este abordaje terapéutico y el uso adjunto de heparina, coumandin y aspirina han apoyado la potencia lítica de aquella droga, tanto a nivel arterial como venoso.

Con una frecuencia cada vez mayor, la terapia trombolítica está siendo usada en el Infarto Agudo del Miocardio, el embolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda y las oclusiones arteriales periféricas.

Sin embargo, el mayor entusiasmo ha sido en el manejo del Infarto Agudo del Miocardio, de tal forma que se han publicado series muy grandes, estudios multicéntricos de gran magnitud que han validado las premisas iniciales no existiendo en la actualidad duda sobre el beneficio e indicaciones de la trombolisis coronaria (1, 2, 3, 4). Por el contrario, tan convincente y rotundo ha sido el éxito alcanzado que algunas contraindicaciones anteriormente aceptadas, han desaparecido o son menos rígidas; los períodos de administración del trombolítico se han reducido, se prueban combinaciones de drogas, y adjunto al trombolítico se implementan procedimientos hemodinámicos intervencionistas, en fin todo un espectro de acciones que revela la evolución de este tratamiento en plena década de los noventa. No obstante, debe mencionarse que el manejo del Infarto miocárdico se ha visto facilitado por contar con medios convencionales, no invasivos que facilitan el diagnóstico.

Wilcox, principal investigador del grupo ASSET(5) encontró una reducción del 28% en la mortalidad entre pacientes con IAM confirmado que recibieron el trombolítico denominado rtPA (Activador del Plasminógeno Tisular recombinante) comparado con aquéllos que recibieron placebo.

No hay discusión con respecto a que los trombolíticos restauran la luz de la arteria coronaria relacionada al infarto, mejoran y preservan la función del ventrículo izquierdo y reducen la mortalidad a corto y largo plazo.

Sabemos por otro lado, que en el tromboembolismo venoso, la trombolisis acelera la lisis del coágulo de la arteria pulmonar y revierte la falla cardíaca derecha debida a embolia pulmonar (6-7).

En 1977 la FDA (Administración para drogas y alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica), aprobó el uso de estreptoquinasa y uroquinasa para el tratamiento del embolismo pulmonar a raíz de dos grandes estudios: el UPET y el USPET (Urokinase pulmonary embolism trial y urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial, respectivamente); a esta altura este tratamiento no ha sido ampliamente usado.

Las razones son diversas y aún no es posible contestar adecuadamente la pregunta del Dr. Goldhaber: deberá la trombolisis ser usada solamente en aquellos casos en que ponen en peligro la vida o deberá emplearse más rutinariamente?, la respuesta ha seguido siendo la misma: Se necesitan estudios más grandes y bien conducidos para emitir conclusiones. El estudio TIPE (8) demostró que al menos un 1/5 de los casos de TEP, serían candidatos para trombolisis, conclusión evocada después de aplicar severos criterios de inclusión; no obstante esta cifra está muy alejada en la realidad.

Por otro lado en 1980 un trabajo del NIH (National Institute of Health) urgió hacia un uso más amplio de la trombolisis en tromboembolismo venoso, sin embargo estas recomendaciones tuvieron poco impacto en la práctica clínica. Las indicaciones aceptadas están restringidas a aquellos pacientes con diagnóstico (de certeza) bien establecido que incluye gamagrafía pulmonar V/Q de alta probabilidad y/o estudio angiográfico positivo, complementado las más de las veces, de estudio hemodinámico que documente inestabilidad importante con riesgo de muerte. Como con cualquier intervención médica se deberá valorar la relación riesgo/beneficio, dando por aceptado que no implica mortalidad inminente como es el caso del Infarto Agudo del Miocardio, ya que a pesar de conocerse que la heparina reduce tanto la morbilidad como la mortalidad de la TEP, la realidad es que el número de reportes de muerte por embolismo pulmonar no se ha reducido.

Otro aspecto a considerar en TEP, es el hecho de que el diagnóstico amerita un alto índice de sospecha clínica (9), debiendo requerirse en muchos casos de estudios invasivos del tipo de la angiografía pulmonar, procedimiento que en nuestro medio se realiza con poca frecuencia, lo que contribuye claramente al mal de diagnóstico de este problema.

La trombosis venosa profunda (TVP), comparte una relación estrecha con la TEP, así como varias de sus desventajas, al estar relegada en gran manera del tratamiento con trombolíticos, y compartir una dificultad generalizada en su diagnóstico, hasta la reciente aparición de métodos diagnósticos no invasivos del tipo del Doppler venoso y la pletismografía de impedancia de los miembros inferiores (10-11).

Las indicaciones están definidas: TVP ubicada en vasos proximales, es decir por arriba de las rodillas.

Se conocen además las complicaciones de la TVP, como el propio embolismo pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar y el síndrome postflebitico (12). Existen datos que sugieren aún una mayor efectividad de la trombolisis en TVP, comparada con el tratamiento clásico a base de anticoagulantes a pesar de lo que se tratan muy pocos pacientes (13).

El perfil de seguridad para el enfermo es bueno en general con el uso de trombolíticos, sin embargo existen complicaciones donde destaca la hemorragia, por lo que la selección de pacientes es relevante (14-15),

debiendo tomar en cuenta al individualizar los casos la disponibilidad de otras estrategias que no inciden sobre manipulaciones de la coagulación, como el filtro de Greenfield y otros dispositivos similares (16), diseñados para interrumpir de manera definitiva el flujo sanguíneo de la vena cava inferior.

Otros datos no bien definidos en el manejo de la TEP, asociados al inconveniente de no contar con series estadísticamente importantes, son la dosis del trombolítico, velocidad de infusión, relación dinámica de flujo pulmonar y trombolisis, rol de medidas adjuntas, morbilidad de estudios angiográficos pulmonares, factores todos que contribuyen a la subutilización de trombolisis en estas distintas patologías.

Finalmente, la trombolisis tiene un papel en el manejo de las lesiones arteriales, preconizándose su uso en pacientes con riesgo alto para cirugía. Así, la infusión intraarterial de trombolíticos es una opción atractiva para trombosis del lecho arterial, embolismo y oclusión de injertos vasculares en pacientes que no requieren revascularización inmediata ante una inminente pérdida de tejidos.

Las ventajas de esta técnicas comparada con embolectomía o trombectomía quirúrgica convencional, incluyen la eliminación de trauma mecánico al endotelio vascular y la restauración del flujo de vasos pequeños que no pueden ser recanalizados mecánicamente (y que en ciertos territorios se ha demostrado es un factor funcional importante) (17).

Las discrepancias entre cirugía y trombolisis son importantes en la literatura y los resultados de diferentes autores no son coincidentes, interviniendo además el factor costo que parecer ser más alto para trombolisis (18).

Algunas desventajas asociadas con la terapia trombolítica incluyen: posibilidad de sangrado, distintos resultados en relación al tiempo de isquemia (prolongado vs breve) y en ocasiones exposición repetida a medio de contraste potencialmente nefrotóxico. De tal forma que las relaciones precisas entre cirugía, trombolisis y angioplastia por balón, están aún por ser bien definidas.

La serie revisada en este trabajo incluye algunas de las condiciones aceptadas para trombolisis no coronaria. Es pequeña (n=11) y no nos permite por ello obtener conclusiones definitivas. Se manejaron dos casos de TEP, y dos casos de compromiso arterial, con una casuística mayor para trombosis venosa del territorio axilar. Tuvimos sólo un caso documentado de TVP en miembros inferiores pese a contar en nuestro Hospital con medios de diagnóstico apropiado, este caso no fue aislado ya que se presentó con TEP. Un caso de empiema pleural cavitado, condición ya reportada en la literatura con esta modalidad de tratamiento y que se sale del contexto de los problemas de tipo vascular.

El objetivo fundamental de revisar esta experiencia es conocer sus indicaciones en el Hospital ABC, así como su margen de seguridad y complicaciones y en nuestro medio, llamar la atención sobre las posibilidades de mayor utilidad en TEP y TVP, tomando en consideración las facilidades de diagnóstico, incluyendo angiografía pulmonar, procedimiento manejado con frecuencia con reserva y temor excesivos.

## MATERIAL Y METODOS

En un período de dos años, a partir de marzo de 1990 a febrero de 1991, once pacientes sometidos a terapia trombolítica no coronaria entraron en este estudio. Los pacientes fueron manejados en el Departamento de Medicina Crítica del Hospital ABC. Diez pacientes adolecían de problemas vasculares obstructivos y uno de empiema pleural cavitado.

Siete pertenecían al sexo masculino y cuatro al sexo femenino. Se utilizaron los expedientes en cada caso para detectar indicaciones, evolución y complicaciones del tratamiento trombolítico que en un 91% fue a base de estreptoquinasa y 9% con rtPA. La evolución fue seguida tanto por datos clínicos, de imagen radiográfica, gamagrafía, angiografía y ecocardiografía, determinándose intervalos de inicio de reperfusión y resolución del trombo.

Todos tuvieron monitoreo de laboratorio que incluye TP, TT, TPT, plaquetas y fibrinógeno, además de HB y HT, aunque estas pruebas no estuvieron estandarizadas en cuanto a intervalos de muestreo por lo que al final se tomaron los más significativos. Se estudiaron las dosis de carga y mantenimiento del trombolítico así como las complicaciones del tratamiento. En los casos que ameritaron, se descartó satisfactoriamente la posibilidad de Síndrome de Hipercoagulabilidad.

**TROMBOLISIS NO CORONARIA**

Once pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital ABC con distintas patologías fueron sometidos a tratamiento trombolítico no coronario, en el período comprendido entre marzo de 1990 y febrero de 1992 (2 años).

La edad de los pacientes se presenta en la Figura No. 1. El paciente de menor edad con 16 años y el mayor de 68 años, con una edad promedio de 41.7 años, encontrándose una mayor concentración de casos por arriba de los 50; de estos pacientes el 63% corresponden al sexo masculino y 37% al femenino.

Las patologías de base detectadas en esta población de pacientes fue realmente muy variada (Cuadro No. 1) y aunque no es una muestra grande, creemos es representativa de la mayoría de los problemas que en la actualidad son meritorios de tratamiento trombolítico no coronario en Unidades de Terapia Intensiva. El mayor número de casos, 36% correspondió a trombosis de la vena axilar, en relación con el fenómeno cuya base mecánica es bien conocida en el síndrome del opérculo torácico.

Un caso de trombosis de la vena cava superior, asociado a catéter de Hickman en una paciente portadora de tumor sólido (Ca de mama), lo que constituye una de las complicaciones más frecuentes de dicho tipo de dispositivos intravasculares. Un paciente con tromboembolia pulmonar, quien había sido inmovilizado a nivel de pierna izquierda por lesión traumática de ligamentos del tobillo izquierdo y quien recibió rTPA (Activador del plasminógeno tisular) siendo el único caso con este tipo de trombolítico en nuestra serie.

Otro paciente con tromboembolia pulmonar en quien se documentó por venografía obstrucción de sistema venoso del miembro pélvico izquierdo que comprometía las venas tibial, poplitea y femoral, y por gamagrafía pulmonar, tromboembolia pulmonar bilateral. Fue manejado con estreptoquinasa y constituye de la muestra, el único caso en que el trombolítico fue retirado en razón de haber efectos colaterales atribuidos al mismo, en este caso fiebre de 39.5°C y datos clínicos de continuar embolizando a pulmón.

Suspendida la estreptoquinasa, se manejó con dosis terapéuticas de heparina que se venía aplicando en dosis de 200 UI/hr y se colocó filtro de Greenfield. Más tarde en vista de deterioro hemodinámico se colocó catéter de flotación pulmonar que evidenció moderada hipertensión pulmonar (56/33 y media de 23) con gradiente PDP-PCP alto. Requirió de apoyo energético con líquidos en vista de oliguria, así como uso de drogas vasoactivas por hipotensión persistente. Llamó la atención patrón hiperdinámico con gastos cardíacos hasta de 14 Lt/min. y resistencias vasculares reducidas, con leucocitosis y giro a la izquierda, por lo que recibió antibióticos. Los cultivos fueron negativos. Como dato interesante además, se encontró trombocitopenia desde su ingreso que se agravó al quinto día de hospitalización, cediendo

con el retiro de la heparina y que sin embargo no se puede atribuir plenamente a esta droga por presentarlo desde su ingreso, de tal forma que la posibilidad de sepsis no se pudo descartar.

No se practicó una gamagrafía de control durante su hospitalización. Egresó con manejo a base de coumadín.

La dosis total de rtPA fue de 100mg administrados en un período de 2 horas. El diagnóstico se sustentó en estudio gamagráfico de ventilación/perfusión pulmonar.

Un caso más correspondió a una trombosis de la arteria renal izquierda documentada en forma incidental al realizársele una angiografía a una paciente en quien se sospechaba trombosis mesentérica. Se manejó con estreptoquinasa administrada a través del catéter angiográfico.

Se incluye además a un paciente portador de Trilogía de Fallot que desarrolló trombosis de una prótesis tricuspídea, en el cual el manejo con heparina no dió resultado.

Como caso que no se relaciona específicamente con patología intrínseca del sistema circulatorio, se presenta el caso de una paciente con empiema como consecuencia de hemotórax traumático infectado. Fue manejada con estreptoquinasa administrada a través de un tubo pleural en dosis de 250,000 UI por día; la mejoría se evidenció a partir del tercer día. Se provocó lisis de los tabiques y se redujo notablemente el compromiso inflamatorio pleural.

Finalmente un paciente con obstrucción de un puente aortofemoral, en el cual el tratamiento quirúrgico aunado a anticoagulación había sido infructuoso.

La Figura No. 2 revela que la estreptoquinasa se utilizó en el 91% de los casos, mientras que el rtPA en sólo 9%.

La dosis inicial y de mantenimiento del trombolítico empleado, así como el tipo de aplicación utilizada, y su forma de administración in situ o sistémica, se expresan en el Cuadro No. 2. En 5 casos (45%) se inició con 250,000 UI de estreptoquinasa y 100,00 UI/hr de mantenimiento, correspondientes a los cuatro casos de trombosis de vena axilar y de vena cava superior; la aplicación fue sistémica en cuatro y a través del catéter de Hickman en el caso de la trombosis de vena cava superior. En total la administración sistémica del trombolítico se llevó a cabo en siete casos (63%) y en cuatro (37%) fue local, nos referimos a tromboembolia y arteria renal, trombosis de puente aortofemoral, al caso de empiema pleural en que se administró a través del tubo pleural y de la trombosis de vena cava superior en que se realizó a través del catéter de Hickman. En el caso de trombosis de prótesis tricuspídea se utilizó la misma dosis de carga, pero la de mantenimiento fue inferior: 62,500 UI/hr. Es de hacer notar que durante el tratamiento de estos pacientes en varias ocasiones se realizaron ajustes de las dosis, en base a complicaciones, resultados de

laboratorio o criterio médico. Cuando se aplicó rtPA la dosis de carga fue de 10mg en un período de 10 minutos y los 90mg restantes en dos horas, siguiendo las recomendaciones terapéuticas de aquel momento.

En tres casos (27%) no se utilizó dosis de carga, ambos con estreptoquinasa en 5,000 UI/hr como dosis de mantenimiento en el caso del bypass aortofemoral y de arteria renal, y de 250,000 UI en el de empiema pleural.

En resumen en cuatro casos (36%), la aplicación del trombolítico fue local y en siete (63%) sistémica. La dosis mínima de estreptoquinasa administrada fue 62,500 UI/hr y la máxima de 100,000 UI/hr y la dosis de carga fue de 250,000 UI en bolo en el 63% de los casos.

Cuando la lesión fue de tipo arterial (trombosis arterial renal y de bypass aortobifemoral), se utilizó estreptoquinasa en dosis de mantenimiento de 5,000 UI/hr.

Sólo en un caso (trombosis de arteria renal) se usó en forma concomitante heparina por vía IV a dosis de 500 UI/hr. En general la trombolisis se aplicó en forma aislada y se agregaron anticoagulantes del tipo de la heparina hasta después de la etapa de reperfusión y una vez suspendida la estreptoquinasa.

La duración del tratamiento trombolítico se aprecia en la Figura No.3, la mayoría de casos se agrupan en el período mayor a 61 horas, acumulando en estos 36% del total.

Los casos de trombosis de vena axilar serán discutidos aparte por constituir la mayoría en la muestra estudiada, sin embargo conviene mencionar en esta parte que tres de ellos tuvieron un tiempo de trombolisis mayor de 61 horas. Los casos que requirieron menor tiempo fueron, trombosis de la cava superior, obstrucción del bypass aortobifemoral y el paciente con tromboembolia pulmonar (rtPA). El promedio de horas de trombolisis fue de 42, y no tiene mayor importancia por tratarse de problemas diferentes.

El inicio de la reperfusión valorado tanto mediante observación clínica en forma subjetiva, así como, radiográfica en forma objetiva y cuantitativa se expresa en la Figura No. 4. El 54% de los casos mostraron un inicio de reperfusión en un tiempo menor a 20 horas, en tres casos entre 20 y 40 y finalmente dos pacientes arriba de 41 horas, de tal forma que en el 72% de los enfermos sucedió en un período menor a 40 horas. El mínimo correspondió al caso de trombosis de arteria renal, valorado angiográficamente a las 9 horas y el de tromboembolia pulmonar (TEP) mediante gammagrafía pulmonar ventilatoria-perfusoria a las 12 horas. El período máximo correspondió a un caso de trombosis axilar con 45 horas. El promedio de inicio de reperfusión fue de 21.6 horas. Se incluye en estos datos al paciente con empiema pleural en el que se observó mejoría a las 48 horas, pero al hablar de reperfusión nos referimos sólo a aquellos casos de índole vascular.

En los casos de trombosis axilar, 36% del total, vemos que el promedio de duración de trombolisis fue de 64.25 horas, con un mínimo de 51 y un máximo de 74 horas. El tiempo mínimo de inicio de la reperfusión fue de 19 horas y el máximo de 45, con un promedio de 27.5 horas, Figura No. 5. Resulta claro que no se correlacionan el inicio de la reperfusión con el período total de trombolisis, cuya duración se valoró dependiendo de evolución angiográfica realizada en forma periódica en estos casos.

Las complicaciones del tratamiento trombolítico figuran en el Cuadro No. 3, los datos más importantes por su frecuencia fueron fiebre que se presentó en el 45% de los casos, nunca mayor a los 38.5 C y manifestaciones de sangrado menor en cuatro casos (36%), y que se refieren a epistaxis, gingivorragia y sangrado en sitios de punción venosa.

Sólo en un caso se observó reacción de hipersensibilidad, por presencia de broncoespasmo y sensación de disnea con la administración del bolo inicial de estreptoquinasa. El tratamiento de esta complicación fue sintomático. Ningún caso requirió suspensión del tratamiento trombolítico en razón de las complicaciones, aunque fue necesario realizar ajustes en la dosis. No incluimos el caso de tromboembolia pulmonar en que se retiró el trombolítico en vista de dudas acerca de que el trombolítico fuese el único causante de fiebre.

Se realizaron en todos los casos pruebas de coagulación y biometría hemática, tomando de base fibrinógeno, TPT, cuenta de plaquetas y hemotocrito. Resultó difícil hacer correlación uniforme de los resultados en gran parte por no estar debidamente protocolizado el seguimiento de estos pacientes.

En 5 casos (45%) se presentó sangrado y/o reducción del hematocrito, asociado a un nivel de fibrinógeno menor de 125 mg/dl, siendo estos cuatro casos los reportados con complicación de sangrado en el Cuadro No. 4 y uno más que presentó reducción del hematocrito, pero sin manifestaciones clínicas de sangrado. De los cuatro casos mencionados solamente en uno el hematocrito se conservó sin cambio (paciente con epistaxis). En dos casos sin manifestaciones de sangrado, tuvimos un descenso en sus cifras de hematocrito, presentando niveles de fibrinógeno mayor de 125 mg/dl, lo que podría representar error de laboratorio.

No se encontró relación entre hemorragia, nivel de TPT y el tipo de trombolítico como era de esperarse.

Finalmente, tomamos la duración de la hospitalización en estos casos (Figura No. 6), la cual fue menor de 10 días en el 70% y en el restante 30% la patología de base fue de magnitud meritoria de hospitalización prolongada, como en la paciente con empiema, tetraplégica a consecuencia de lesión cervical por arma de fuego y que además había sufrido hemotórax; el paciente con trombosis de prótesis tricuspídea y un caso de síndrome de opérculo torácico cuya hospitalización se

prolongó en vista de que continuó con tratamiento quirúrgico inmediatamente posterior a la corrección del evento trombótico.

En cuanto al manejo ulterior de los pacientes en este estudio, fue básicamente el de corrección quirúrgica en los casos de síndrome del opérculo torácico con extirpación de la primera costilla del lado afectado. Se utilizaron anticoagulantes del tipo warfarina en el período entre trombosis y cirugía y posterior a la misma por un período aproximado de tres meses. En los casos de compromiso arterial y trombosis de la prótesis tricuspídea se siguió con anticoagulación oral. Dos casos no continuaron ningún manejo con anticoagulantes. La paciente con empiema tabicado y la portadora de carcinoma de mama que presentó trombosis de la vena cava superior en relación a catéter de Hickman.

## AGENTES ANTITROMBOTICOS: INHIBIDORES DE LAS PLAQUETAS, ANTICOAGULANTES Y FIBRINOLITICOS

La secuencia de eventos que llevan a la formación de un trombo (19) son los siguientes:

- 1) Exposición de la sangre circulante a una superficie trombogénica, tal como endotelio vascular lesionado.
- 2) Participación de las plaquetas y sus propiedades de vasoconstrictores que incentivan aún más la agregación.
- 3) Activación de mecanismos de coagulación, destacando la trombina tanto en la formación de fibrina como estimulando la adhesión y agregación plaquetarias.

La acción de los agentes antitrombóticos se establecerá en función de su papel en la secuencia previa y se categorizan como agentes inhibidores de las plaquetas, anticoagulantes y fibrinolíticos. La administración de estos productos está asociado a riesgos inherentes, los cuales se incrementan cuando se usan en forma concomitante.

Es indispensable una apreciación adecuada de los procesos fisiopatológicos en los eventos trombóticos y el conocimiento de la farmacología comparativa de estos agentes.

Los inhibidores plaquetarios actúan sobre el trombo arterial y contribuyen a evitar sus consecuencias, tales como los ataques isquémicos transitorios y el infarto agudo del miocardio.

Los anticoagulantes, son beneficiosos en el tromboembolismo derivado de las venas o a partir de un atrio izquierdo dilatado.

Los fibrinolíticos, utilizados en síndromes clínicos de obstrucción arterial aguda, tipificada por el infarto agudo del miocardio, la trombosis arterial periférica y el tromboembolismo venoso (TEP y TVP). Expresado de esta forma se deduce que la terapia combinada es lógica, por ejemplo usar agentes trombolíticos con antiplaquetarios y anticoagulantes.

## ASPIRINA Y OTROS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

Además de la aspirina otros agentes que interactúan con las plaquetas son el dipiridamol, la ticlopidina y la sulfiperazona. En vista que dichas interacciones determinan su mecanismo de acción es prudente revisar antes de todo las características básicas de la función plaquetaria.

**ADHERENCIA PLAQUETARIA:** Es el primero de los tres pasos en el desarrollo de un trombo arterial que ocurre en relación al endotelio vascular lesionado en el sitio de una placa aterosclerótica o sobre una superficie artificial como en las prótesis valvulares o el shunt arteriovenoso usado para diálisis. Las microfibrillas de colágeno del endotelio lesionado promueven la adhesión a través de activación de receptores plaquetarios, glicoproteínas de membrana que facilitan la unión de las plaquetas con el factor de Von Willebrand por medio del receptor GPIb, al colágeno subendotelial por el GPIa o al fibrinógeno por el GPIIb y IIIa. Estos eventos incluyen la liberación de calcio del retículo endoplásmico por acción de receptores, consiguiendo de esta forma la unión de las plaquetas con los elementos antes mencionados.

**AGREGACION PLAQUETARIA:** Se ha propuesto que un aumento del calcio intracelular en las plaquetas es determinante en la agregación, como una respuesta a mediadores que comprenden colágeno, trombina, ADP tanto del tejido dañado como de las plaquetas, y serotonina de las células rojas hemolizadas y tromboxano A<sub>2</sub> sintetizado por la vía de las prostaglandinas en la pared vascular afectada.

El papel del calcio consiste en estimular el metabolismo de fosfolípidos plaquetarios para formar tromboxano, y el activar la actina y miosina de las plaquetas para la contracción y agregación de las mismas.

Durante y después de su agregación, las plaquetas liberan 5-hidroxitriptamina, factor plaquetario 4 y B-tromboglobulina que ayudan a la formación del tapón hemostático. La serotonina causa vasodilatación en presencia de endotelio sano y vasoconstricción si está dañado, promoviendo así la estasis y trombosis.

Se ha sospechado que las plaquetas jueguen un papel en procesos vasoconstrictores como el espasmo coronario o la enfermedad de Raynaud, y que este efecto esté potenciado por los leucotrienos. Así mismo, la interacción de las plaquetas con placas rojas a nivel de las arterias coronarias puede desencadenar angor inestable e infarto agudo del miocardio.

La Figura No. 7 refleja los principales factores que participan en la adherencia y agregación plaquetaria.

#### FARMACOLOGIA DE LA ASPIRINA

La aspirina acetila irreversiblemente la enzima ciclo-oxigenasa involucrada en el metabolismo del ácido araquidónico (Figura No. 8), de

esta forma la generación de peróxidos de prostaglandinas y tromboxano A2 es bloqueada, evitando la agregación plaquetaria por el tiempo de vida de las plaquetas (10 días). Es importante mencionar que altas concentraciones de trombina sobrepasan la acción de la aspirina sobre la agregación.

La aspirina no tiene ninguna acción sobre la adherencia y forma de las plaquetas. Su efecto más sensible es la inhibición de la agregación inducida por el colágeno, particularmente el tipo I.

A ambos niveles, plaquetas y endotelio, participa la enzima ciclo-oxigenasa, sin embargo la contenida en las plaquetas es más sensible a la aspirina que la endotelial, lo que probablemente es debido a que en el endotelio la síntesis de la enzima se lleva a cabo de manera continua, al contrario de lo que sucede en las plaquetas, donde los depósitos no son repuestos una vez depletados. Teóricamente, dosis tan pequeñas como 80 mg de aspirina pueden inhibir la agregación plaquetaria sin interferir con la producción endotelial de prostaciclina. Aún más, dosis mayores de aspirina (2-3 g/día), pueden inhibir la ciclo-oxigenasa en ambos, plaquetas y células endoteliales y producir así un estado hipercoagulable paradójico debido a la ausencia de prostaciclina, como se ha observado en animales de experimentación, no así en humanos.

Los efectos colaterales de la aspirina están relacionados con la dosis, en individuos sanos, el problema de sangrado es mínimo, pero puede ser importante posterior a procedimientos quirúrgicos, constituyendo la coagulopatía iatrogénica más común. Sus efectos gastrointestinales son importantes y van desde dolor abdominal inespecífico y sangrado leve hasta uno masivo. La ingestión de 3 g/día resulta en una pérdida sanguínea de 5 ml/día después del 3er. al 6o. día. Puede provocar gastritis hemorrágica y úlceras pequeñas múltiples, pero no úlceras duodenales; estos efectos pueden ser minimizados o abolidos mediante el uso concomitante de medidas protectoras de la mucosa.

Las acciones antiplaquetarias de la aspirina pueden ser contrarrestadas por la infusión de DDAVP (1-desamino-8-D arginina vasopresina) en dosis de 3 UG/Kg en un período de 20 minutos. Esta droga revierte la prolongación del tiempo de sangrado inducida por la aspirina y las anomalías de la agregación plaquetaria.

En los individuos del sexo masculino se han obtenido mayores beneficios mediante el uso de la aspirina, en el tratamiento de enfermedades arteriales del tipo del infarto agudo del miocardio, la isquemia cerebral transitoria y la muerte relacionada con ataques vasculocerebrales; la base de este efecto antitrombótico en el hombre no ha sido bien clarificada.

Existe en la actualidad suficiente evidencia derivada de estudios clínicos, apoyando la acción antitrombótica de la aspirina en el angor inestable, infarto del miocardio y reoclusión posttrombótica.

El efecto antiagregante de la aspirina puede comprometerse en el período posterior al tratamiento trombolítico, debido a que la agregación plaquetaria inducida por la trombina, no es totalmente inhibida por la aspirina, sin embargo el sinergismo entre los trombolíticos y la aspirina para evitar la reoclusión, puede estar asociado a que los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina intensifiquen la acción del ácido acetilsalicílico.

Permanece en etapa de estudio el abordaje de la inhibición de la activación y agregación plaquetaria con el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el complejo de glicoproteínas IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, que es crítico para la interacción plaqueta-plaqueta en el proceso de agregación.

El dipiridamol, otro inhibidor de las plaquetas, posee cinco propiedades, siendo la primera la inducción de vasodilatación coronaria lo que es mediado mediante la inhibición de la deaminasa de adenosina y que constituye la base de la conocida prueba dipiridamol-talio. La segunda, es la inhibición de la adherencia plaquetaria a los vasos lesionados; en tercer lugar, puede potenciar el efecto antiagregante de la prostaciclina, y en cuarto el dipiridamol en dosis muy altas inhibe la fosfodiesterasa de las plaquetas, mejorando así la síntesis del AMPc y reduciendo el calcio plaquetario. Finalmente, inhibe el metabolismo de la adenosina, con lo que otra vez aumenta el AMPc e inhibe la agregación plaquetaria.

Comparado con la aspirina, tiene mayor efecto sobre la adherencia que sobre la agregación plaquetaria. Se ha utilizado junto con la aspirina y no existen razones convincentes de que agregue mayor beneficio que el uso de aspirina sola, se sabe además que provee poco o ningún efecto antitrombótico cuando se administra solo y no prolonga el tiempo de sangrado.

Está indicado en pacientes con válvulas protésicas acompañando a los anticoagulantes, y no existen datos de que por sí sólo reduzca la frecuencia de reinfarto del miocardio.

Sus efectos colaterales son irritación gastrointestinal, vasodilatación e hipotensión arterial.

La dosis usada es de 75 mg tres veces por día. La ticlopidina, también inhibe la agregación plaquetaria por acción sobre los receptores de membrana inactivando la fosfolipasa C. El estudio canadiense-americano en el que se utilizaron 250 mg vía oral, dos veces por día demostró actividad en la reducción de accidentes vasculocerebrales e infarto del miocardio (20). Se ha propuesto como beneficio en el manejo del angor inestable, estado postangioplastia y en la reducción de la oclusión de los injertos venosos.

Sus efectos colaterales son importantes como ser neutropenia (1%), rash y diarrea (2%) los cuales son reversibles.

La sulfiperazona (21) también inhibe la ciclooxigenasa y tiene efectos similares a la aspirina, disminuyendo la producción de prostanoïdes, prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub>, sin embargo su acción es reversible. Limita además la adhesión de las plaquetas al colágeno.

A pesar de compartir acciones similares a las de aspirina, sulfiperazona no ha demostrado ser efectiva en el manejo de angina inestable y la enfermedad cerebrovascular y tiene el inconveniente adicional de requerirse varias dosis durante el día (200 mg x 4) y tener un mayor precio.

Al momento la única indicación de este producto es artritis gotosa. Las contraindicaciones de este producto incluye, úlcera péptica, falla renal, litiasis renal y fases tempranas de infarto agudo del miocardio. Un 98% se une a proteínas plasmáticas, desplaza el coumandín y puede provocar sangrado, también potencia el efecto de las sulfas, hipoglicemiantes orales y de insulina.

Se encuentran en estudio los inhibidores de sintetasa de tromboxano cuyo prototipo es el dazoxiben.

Otros agentes que tienen acción inhibitoria sobre las plaquetas son los betabloqueadores, los antagonistas del calcio, de receptores alfa y la ketanserina, sin embargo no están indicados como tratamiento primario.

#### ANTICOAGULANTES

Antes de estudiar los anticoagulantes y su mecanismo de acción conviene revisar el sistema de la coagulación. Este sistema se divide clásicamente en las vías intrínseca y extrínseca (Figura No. 9). En ambas vías, proteínas específicas son activadas en forma secuencial conformando la bien conocida cascada de la coagulación.

Componentes intrínsecos de la pared del vaso sanguíneo son indispensables para iniciar la cascada, de esta forma el factor XII (Factor de Hageman) se adhiere a las fibrillas del colágeno (22), del endotelio tornándose activo (XIIa) bajo la influencia proteolítica de kaliceínas, plasmina y otros proteasas. A su vez el factor XII participa activando al factor XI y finalmente la secuencia de eventos da por resultado la formación de trombina.

El inicio de esta fase de la coagulación se le ha llamado fase de contacto, en vista de desencadenarse sobre una superficie cargada negativamente, correspondiente al endotelio lesionado. Cuando una placa aterosclerótica se rompe, el colágeno expuesto activa la vía intrínseca.

La vía extrínseca es activada por tromboplastina tisular, una proteína independiente del vaso sanguíneo y que aparece en el torrente circulatorio después de injuria vascular. Esta proteína abunda en pulmón, cerebro, placenta y forma parte de la placa aterosclerótica.

Se inicia con la activación del factor VII por medio de proteólisis promovida por trombina y los factores IXa, Xa y XIIa. El factor VIIa se une a la tromboplastina tisular y en presencia de calcio activa al factor X.

La actividad de la vía intrínseca es monitorizada por el tiempo parcial de tromboplastina activado y la extrínseca por el tiempo de protrombina.

Como contraparte de los fenómenos de coagulación existen inhibidores circulantes que modulan la actividad de los agentes procoagulantes. Así la antitrombina III inhibe los factores IIa, IXa, Xa y XIIa y a la plasmina; los efectos de la antitrombina son facilitados por el sulfato de Heparan, que funciona similar a la heparina y se localiza sobre el endotelio. Cuando toda la antitrombina III es consumida por el exceso de trombina en el plasma, el cofactor de la heparina está lista para inactivar a la trombina.

También relacionados con la actividad procoagulante se menciona a la proteína C y S, sintetizadas en el hígado y dependientes de vitamina K. La proteína C es activada por trombina y se une a la proteína S, que cumple función de cofactor. El complejo proteína C y S inactiva los factores Va y VIIa, limitando así la producción de trombina. Estas reacciones ocurren sobre todo en la membrana plaquetaria y células endoteliales. La activación de la proteína C es favorecida cuando su receptor específico, la trombosmodulina se une a trombina y este paso bloquea la conversión de fibrinógeno a fibrina, así como la activación del factor V y las plaquetas.

Otra función muy importante de este complejo es inactivar al inhibidor primario de t-PA (PAI-1), mejorando de esta forma la actividad fibrinolítica en el sitio donde existe endotelio dañado. La importancia de las proteínas C y S es muy aparente in vivo ya que una deficiencia congénita o adquirida de cualquiera de ellos se asocia a hipercoagulabilidad (23).

#### HEPARINA

La heparina es un mucopolisacarido glucosaminoglicano aniónico sulfatado que se aísla a partir de mucosa intestinal de porcinos o pulmón bovino. Por poseer cargas negativas poderosas se une a antitrombina III induciendo cambios en su estructura con lo cual se logra incrementada inhibición de la procoagulación. La inactivación del factor Xa mayormente por el complejo heparina-antitrombina III es responsable de que la vía intrínseca no se active, reduciéndose el nivel de trombina. Este hecho fundamenta el efecto antitrombótico profiláctico de las minidosas de heparina administrada en forma subcutánea.

El tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y el tiempo de trombina que miden la capacidad de trombina para la reacción de fibrinógeno a fibrina, constituyen las pruebas más sensibles para

valorar la actividad de heparina. Cuando existe concentración alta de heparina incluso el tiempo de protrombina estará prolongado.

La heparina convencional es una mezcla de moléculas cuyo peso varía de 4,000-40,000 dalton. Estas formas de heparina se oponen a la actividad del factor Xa por acción de sus moléculas de más bajo peso molecular y el efecto antiagregatorio plaquetario es sostenido por su componente de mayor peso molecular. La heparina de más bajo peso molecular (2,500-15000 dalton) es obtenida por despolimerización de heparina porcina convencional. Se han reportado datos con respecto a que las heparinas de más bajo peso molecular tienen mayor rango de seguridad con respecto a las complicaciones de sangrado dada su actividad contra el factor Xa, sin prolongar el TPTA.

Las fracciones de heparina de más alto peso molecular que inducen agregación plaquetaria son las responsables del desarrollo de la denominada trombocitopenia inducida por heparina (24-25). La frecuencia de este problema se presenta por arriba del 24% de aquellos pacientes recibiendo preparaciones obtenidas de pulmón bovino, pero se asocia menos (7%) con las preparaciones obtenidas de porcino. La trombocitopenia así inducida puede causar sangrado severo y en forma paradójica además se puede provocar un estado hipercoagulable, con eventos tromboembólicos venosos y arteriales precipitados por agregación plaquetaria espontánea.

La trombocitopenia se detecta entre el 5o. y 9o. día de la terapia y cede gradualmente al suspender la heparina. El diagnóstico se puede establecer con relativa facilidad al inducir agregación espontánea de las plaquetas contenidas en un plasma rico en las mismas al cual se adiciona heparina. La cantidad de heparina capaz de causar trombocitopenia puede ser muy pequeña, si se sospecha este efecto la heparina debe suspenderse y si la heparina que se ha administrado es bovina debe probarse con la preparación porcina. Para continuar la anticoagulación una vez suspendida la heparina se debe seguir con coumadín, administrar prostaciclina o heparina de bajo peso molecular.

Los regímenes en que se usa heparina son el profiláctico, que se logra con la administración de 5,000 UI cada 12 hrs. En forma subcutánea, con lo cual se observa mínimo o ningún efecto sobre el TPTA; cuando se busca efecto sistémico un bolo de 75 UI/Kg de peso es recomendado seguido de 1,000 UI/hr. El objetivo es elevar el TPTA 1.5 a 2 veces lo normal. En el manejo crónico con el fin de evitar recurrencia de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, se puede lograr un incremento del TPTA similar al mencionado antes, administrando de 10,000 a 15,000 UI cada 12 horas en forma subcutánea.

La complicación más frecuente de heparina es sangrado, ocurriendo en arriba del 25% de los pacientes, el efecto de esta droga se puede revertir usando plasma fresco congelado o sulfato de protamina, cuya dosis debe ser bien valorada en vista de su efecto anticoagulante. En pacientes alérgicos a protamina, el uso de agentes neutralizantes de heparina como azul de toluidina y azul de metileno están indicados.

Vale la pena mencionar que la heparina tiene un importante papel como adjunto de la terapia trombolítica como se demostró en el GISSI II, en el cual la mortalidad fue equivalente en pacientes heparinizados recibiendo ya fuese t-PA o estreptoquinasa. El HART (estudio de reperfusión heparina-aspirina) demostró que la permeabilidad aumentó significativamente en los pacientes recibiendo infusión continua de heparina contra aspirina como terapia adjunta para lisis con rtPA en infarto agudo del miocardio (82 % para el grupo rtPA más heparina contra 52 % en el grupo rtPA más aspirina). Este efecto aún no dilucidado ha sido atribuido a inhibición de la actividad plaquetaria y de la coagulación; también se especula que la velocidad de reoclusión es inversamente proporcional al grado de efecto lítico inducido por el trombolítico y los efectos antiplaquetarios de los productos de degradación del fibrinógeno. Se trabaja en la actualidad en la obtención de inhibidores específicos de trombina, como es la hirudina, que puede ser más importante que la heparina para evitar la formación de trombos sobre placas ateroscleróticas rotas o en impedir la reoclusión postrombolisis.

Resulta menos discutible el beneficio de heparina en prevenir el desarrollo de trombosis venosa profunda durante reposo prolongado a consecuencia de infarto agudo del miocardio, y para evitar fenómenos tromboembólicos a partir de trombos murales, fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca (26).

#### COUMADIN

Los cumarínicos interfieren en la conversión de la forma oxidada funcionalmente inactiva de vitaminas K1, el epóxido de vitamina K1, a su forma activa reducida, la cual participa en la modificación de las proteínas de la coagulación. Las proteínas dependientes de vitamina K son los factores II, VII, IX y X y la proteína C y S, las cuales experimentan modificaciones mediadas por vitamina K consistente en carboxilación de su región gama-glutamil (Figura No. 10). Los residuos gama-carboxiglutamínicos impiden a estas proteínas interactuar con las células endoteliales o las plaquetas activadas en presencia de iones de calcio.

De tal forma que bajo efecto cumarínico los pacientes no son deficitarios de vitamina K, pero funcionalmente si lo son, y como resultado se generan proteínas descarboxiladas de la coagulación llamadas PIVKAS (proteínas inducidas en ausencia de vitamina K) (26).

El efecto anticoagulante de coumadín dependerá de la cuantía en la acción procoagulante de la vitamina K. El primer factor que decrece es el VII lo que conduce a prolongación del tiempo de protombina (TP), con el cual se monitoriza la vía extrínseca. Como también la actividad anticoagulante de proteínas C es deprimida, tan rápido como el factor VII se depleta, se puede inducir un estado hipercoagulable paradójico. Para el tiempo en que el factor II se ha afectado (60 horas) también se prolonga el TPTA. Por otro lado la decrecida

actividad de protefina C contribuye al desarrollo de necrosis de la piel asociada al coumadín.

La mayor complicación de estas drogas es sangrado. Cuando se usan dosis menores para mantener el TP 1.3 a 1.5 veces lo normal este riesgo disminuye sin sacrificar el efecto anticoagulante.

Se debe evitar administrar grandes dosis de carga de coumadín ya que se puede inducir rápida depresión de protefina C, que como ya se mencionó se asocia a problemas de la piel.

Las drogas que potencian la acción de los cumarínicos son cefalosporinas del tipo del cefamandole y moxalactan, sulfas, hipoglicemiantes orales, quinidina y colestiramina, y es inhibida por fenobarbital, rifampicina y cimetidina.

Otros efectos menos comunes incluyen alopecia, síndrome purpúrico del dedo mayor y está contraindicado durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre por producir aborto espontáneo o efectos teratogénicos. Estudios actuales, sin embargo sugieren que puede utilizarse sin riesgo en el segundo y tercer trimestre del embarazo, y pese a que puede detectarse en la leche materna la cantidad es tan pequeña que no contraindica la lactancia.

Su efecto es contrarrestado con plasma fresco congelado o vitamina K en dosis pequeñas (2.5-5 mg), dosis grandes dificultan la anticoagulación ulterior. El coumadín no se utiliza para conseguir anticoagulación aguda, se traslapará con heparina por unos cinco días, con lo cual se reducen las complicaciones de ambos medicamentos.

Su mayor utilidad es en casos de fibrilación auricular crónica, válvulas cardíacas protésicas o ante riesgo de embolización en presencia de trombos murales. Su beneficio en reducir la frecuencia de reinfarcto o mortalidad postinfarcto parece ser real.

#### TROMBOLITICOS

Seguramente la protefina pivote en la coagulación es la trombina (26), la cual una vez generada actúa sobre varios sustratos, entre ellos fibrinógeno, plaquetas, protefina C, factor V, VIII y XIII formando a su vez fibrina, tiene sin embargo actividad anticoagulante al inhibir al factor VIIa y Va.

Cuando interactúa con fibrinógeno da por resultado la formación de fibrinopeptidos A y B. El fibrinopeptido A reacciona con fibrina de fin a fin y el B permite interacciones laterales bajo acción proteolítica. El resultado final es un coágulo de fibrina inestable, polimerizado, el cual es estabilizado por el factor XIIIa en presencia de calcio.

La fibrinólisis es promovida por la plasmina (Figura No. 11), enzima proteolítica generada a partir del plasminógeno sintetizado en el hígado. La conversión de plasminógeno a plasmina es mediada por efecto activador del factor XIIa derivado de la vía intrínseca. Otros activadores endógenos del plasminógeno son sintetizados, almacenados y liberados de células endoteliales como son el t-PA y activadores similares a la uroquinasa. La actividad del t-PA es modulada por el complejo proteína C-S activado el cual como vimos antes inactiva al inhibidor primario del t-PA.

La conversión farmacológica del plasminógeno puede ser obtenida por estreptoquinasa, uroquinasa, t-PA, el complejo estreptoquinasa-plasminógeno (anistreplase) y la uroquinasa de cadena única, activadora de plasminógeno.

La estreptoquinasa no es per se activador del plasminógeno, es al unirse a éste como expresa su efecto activador. Este proceso es ineficiente y cuando el coágulo es muy grande se puede inducir hipercoagulabilidad. Este dato es muy interesante y puede estar en relación al fracaso de trombolisis en trombos de gran tamaño.

La uroquinasa es un activador más eficiente del plasminógeno ya que actúa directamente sobre éste para formar plasmina. El rtPA actúa de manera similar. El anistreplase, un activador del plasminógeno manufacturado in vitro constituido por estreptoquinasa y plasminógeno es modificado químicamente para preservar los sitios de unión a la fibrina.

El t-PA recombinante es obtenido de útero humano y a partir de células de melanoma maligno. Actúa provocando proteólisis de los puentes arginil-valil del plasminógeno para formar plasmina, similar a la uroquinasa, y su relativa especificidad por fibrina es mediada por su homología estructural entre rtPA y los sitios de unión de plasminógeno a fibrina. En vista de que esta especificidad no es absoluta explica porque en la clínica induzca fibrinogenólisis.

Debe recordarse además, que el fibrinógeno y la fibrina son sustratos específicos para plasmina. El factor VIII, factor de Von Willebrand, glicoproteínas de la membrana plaquetaria, son susceptibles a digestión por plasmina y pueden contribuir a las complicaciones de sangrado.

La proteólisis de plasmina, fibrinógeno y fibrina producen fragmentos solubles que pueden interferir con la función plaquetaria y los pro-

Y  
cesos de coagulación; estos fragmentos iniciales son designados X y y son posteriormente degradados a formar fragmento D y E. Los fragmentos de fibrina se caracterizan por formar dímeros D reflejando la proteólisis de cadenas gama. Estos pueden ser medidos en el laboratorio. El fibrinógeno y el tiempo de trombina son pruebas sensitivas para monitorizar el curso de la trombolisis.

El efecto trombolítico es revertido por el ácido epsilon amino caproico (amicar) y el ácido tranexámico, bloqueando la fibrinólisis y la fibrinogenólisis al competir por los sitios de unión de la lisina con plasminógeno. La dosis de amicar es de 100 mg/kg en bolo, seguido de 0.5-1 g/hr, y el ácido tranexámico en dosis de 10 mg/kg cada 6 horas previa carga de 10 mg/kg.

Los efectos adversos de los trombolíticos son mayores para la estreptoquinasa, destacando las reacciones de hipersensibilidad y fiebre seguramente asociados a su origen bacteriano. Un 3 a 4% de los pacientes expuestos a este producto presentan fiebre. La fiebre es menos frecuente con anistreplase, uroquinasa y muy raro con rtPA. Las reacciones alérgicas como ser urticaria, náuseas y cefálea ocurren hasta en un 45% de los casos tratados con estreptoquinasa y son menores con uroquinasa y rtPA. Los fenómenos hipotensivos se asocian a estreptoquinasa y no debe ser confundido con embolismo recurrente o extensión del infarto, para interrumpir la medicación en forma prematura.

La antigenicidad de estreptoquinasa resulta en títulos elevados de anticuerpos antiestreptococo lo que evita su uso en los seis meses siguientes a la exposición. La uroquinasa y el rtPA no son antigénicos.

## CONCLUSIONES

La presente revisión sobre la trombolisis no coronaria en la UTI del Hospital ABC, se realiza con la finalidad de conocer las áreas que este tratamiento involucra en nuestra institución y analizar nuestra experiencia con el mismo.

Los casos fueron manejados en el Servicio de Terapia Intensiva, como es recomendado, tanto por las implicaciones del tratamiento por sí sólo, como por las condiciones generales de los enfermos, ameritando de esta forma, monitoreo adecuado en ambos casos, para brindar seguridad y seguimiento confiable.

La casuística general es pequeña (n=11), y por tanto no permite estadísticamente hablando, sentar conclusiones significativas. Las razones dependen en parte de la naturaleza del Hospital-Institución privada-de atención general a la mayoría de las áreas de la Medicina y con una cobertura poblacional restringida. En parte también, por la reducida aplicación de la terapéutica que ha sido el objeto de esta tesis y de los métodos de diagnóstico para establecer estos problemas; sin embargo, como se mencionó en otra parte de este trabajo, la muestra es representativa de las indicaciones aceptadas para Trombolisis no Coronaria en la actualidad, es decir, TVP-TEP y Tromboembolismo Arterial.

En esta serie, la edad de los pacientes fue mayor de 51 años en un 436, consistente con el riesgo incrementado de trastornos crónico-degenerativos. La relación entre sexo masculino y femenino fue de 1.7:1.

El problema más frecuente, lo constituye la trombosis axilar que representó el 36% de los pacientes en nuestra serie, seguido de dos casos con involucro arterial; dos casos de tromboembolia pulmonar, y uno en cada caso de obstrucción de prótesis valvular tricuspídea, Trombosis de Vena Cava Superior en relación a catéter de Hickman en una paciente portadora de cáncer de mama, y un caso de empiema pleural cavitado secundaria a hemotórax infectado.

En el 91% de los casos se utilizó la estreptoquinasa y en el restante rtPA, por lo que no se pueden establecer comparaciones en cuanto a la efectividad o las complicaciones, agregándose además que las enfermedades tratadas eran diferentes. Es conveniente entonces analizar estos casos en forma separada.

Al revisar los cinco casos de trombosis venosa y dividirlos en dos grupos, los que se asociaron a Síndrome del Opérculo Torácico y un caso de Trombosis de la Vena Cava Superior, vemos que el tratamiento fue exitoso en todos, notándose diferencia en cuanto al inicio de reperfusión con la duración total del tratamiento, independientemente de la dosis empleada que fue la misma en cada caso, así como la administración de la misma que fue sistémica. La dosis de estreptoquinasa

fue la aceptada en la literatura como adecuada, es decir 250,000 UI en bolo e infusión a 100,000 UI por hora.

Todos los casos de trombosis venosa axilar siguieron con Coumadín a su egreso y posteriormente fueron sometidos a extirpación de la primera costilla del lado afectado correspondiente, como medida para evitar la retrombosis. La literatura reporta que la trombosis venosa profunda del brazo corresponde aproximadamente al 2% de todas las trombosis venosas (27). En este síndrome la vena es comprimida en el espacio costoclavicular, participando también el músculo pectoral menor, la cabeza del húmero y además estructuras fibróticas. La compresión intermitente puede resultar en trombosis en vista del daño a la íntima turbulencia y estasis, especialmente si el brazo es ejercitado. Otros factores predisponentes incluyen canulación venosa, tratamiento con estrógenos, malignidad, falla cardíaca y trauma.

En los casos reportados en este trabajo no se encontró más que uno en asociación a ejercitación del miembro torácico derecho y nuestro caso de malignidad se asocio más bien al catéter de Hickman. El estudio en relación a alteraciones de hipercoagulabilidad, fue negativo en todos los casos.

La literatura menciona un 17-20% de retrombosis posterior a fibrinolisis, con el inconveniente de tener que usar anticoagulantes permanentemente, por lo que se recomienda resección de la primera costilla después de recanalización en todos los casos; y otros lo hacen si hay evidencia flebográfica de compresión. La resección costal no elimina totalmente la posibilidad de retrombosis y esto es debido a que un engrosamiento de la íntima puede perpetuarse produciendo un estrechamiento del lumen, sin embargo la cirugía parece ser en todos los casos una medida racional para reducir la posibilidad de retrombosis, aún cuando los factores de riesgo puedan ser eliminados (28).

Por comunicación verbal en nuestro casos, sabemos que no ha habido retrombosis hasta la fecha con un seguimiento promedio de dos años.

Merece comentar además que, la exposición a trombolíticos genera la formación de anticuerpos y en el caso de la estreptoquinasa, desarrollo de un fenómeno de hipersensibilidad, que impide por lo general su uso repetido antes de aproximadamente seis meses. Fenómeno que no se produce con la uroquinasa y rtPA por no ser antigénicos.

En cuanto a la trombosis asociada a catéteres de Hickman, la literatura menciona esta como PRIMERA complicación del catéter y en otra serie se menciona a la infección (29).

Los accesos venosos centrales prolongados, que incluyen el catéter de Hickman introducido en 1970 y otros dispositivos (Catéter de Broviac, Port-a-Cath), han llegado a ser ampliamente usados en el manejo de pacientes con cáncer y otros problemas crónicos en vista de la facilidad que confieren para la obtención de muestras de sangre,

nutrición, hidratación y sobre todo medicación intravenosa. Las complicaciones han sido variadas en un inicio, el porcentaje de trombosis inducida por el catéter llegó a ser hasta de un 10% en relación al material con que se fabricaban (polivinil rígido), reduciéndose al introducir dispositivos elaborados a base de hule de silicón que es más flexible (30).

La verdadera frecuencia de trombosis vascular es difícil de estimar, las series no son grandes y la mayoría de las veces el diagnóstico se hace en base al cuadro clínico, que refleja obstrucción completa muy evidente, subestimándose el número de pacientes con trombosis mural de la Vena Cava Superior, así como el riesgo por embolia pulmonar.

Diecisiete estudios han reportado la frecuencia de la trombosis asociada a estos dispositivos. En once de estas series, mas de la mitad de los pacientes tenían algún trastorno hematológico (leucemias y linfomas) y en ellos, la frecuencia de eventos tromboticos significativos vario de 0 a 9%. En otros seis estudios, mas de la mitad de los pacientes tenían tumores sólidos u otros trastornos hematológicos, y en estos la frecuencia de trombosis fue mayor de 2-14%. En tres de estos estudios, el número de pacientes con tumores sólidos fue mayor de 90, con un 16-17% de eventos tromboticos, sugiriendo que la frecuencia de trombosis clinicamente significativa puede ser mayor a partir de catéteres de hule de silicón en pacientes con tumores sólidos y enfermedades no hematológicas, como corresponde a nuestro caso.

La instilación de agentes trombolíticos, uroquinasa y estreptoquinasa se ha empleado a través del catéter para restaurar su permeabilidad. Se reporta éxito hasta en un 60% sin provocar fibrinólisis sistémica. Se ha reconocido, además, contrario a la reducida frecuencia de tromboembolia asociada a trombosis de venas del brazo, que es sobrepasada en casos de trombosis de la Vena Cava Superior en presencia de catéteres.

La población infantil con enfermedades crónicas se ha beneficiado también con el uso del catéter de Hickman y Broviac y en muchas ocasiones su sobrevida depende de la permeabilidad de los mismos (31). También en ellos la trombosis es un obstáculo que puede ser manejado satisfactoriamente con trombolisis "intraluminal", empleando uroquinasa y estreptoquinasa. La dosis de estreptoquinasa utilizada es de 50-100 UI/kg/hr, las complicaciones de sangrado se reducen notablemente con dosis tan pequeñas como la mencionada.

Respecto al tromboembolismo arterial periférico, las series reportadas son también pequeñas y las indicaciones no bien delimitadas. Numerosos reportes, no obstante, han documentado la eficacia del tratamiento trombolítico y la tasa de éxito varia entre 37 y 81%. La variabilidad depende de varios factores en los que figura la selección del paciente (Gravedad y duración de los síntomas, etiología, localización y número de injertos trombosados), técnica trombolítica empleada (agente, dosis, protocolo de infusión, heparina concomitante, etc.) y en tercer lugar la definición de que constituye una evolución existosa; de esta

manera, en algunos reportes, el éxito se basa simplemente en la reducción de los síntomas y en otros en la lisis del coágulo (17), y algunos autores hablan de éxito parcial para diferenciar a aquellos pacientes que requerirán cirugía o angioplastia transluminal.

Se ha dicho que si la duración de los síntomas es mayor de una semana, el éxito es menor, lo que requiere sin embargo de más estudios, ya que otros autores, no reportan dicha diferencia (18).

El agente trombolítico no es tan crucial por sí sólo, la variación esta más bien relacionada con la dosis, de tal forma que algunos autores reportan mejores resultados con infusiones de uroquinasa en dosis altas y por períodos cortos. Los pacientes con enfermedades menos extensas serán mejores candidatos.

En nuestra serie, el paciente con obstrucción del injerto aortofemoral había sido sometido previamente a recanalización quirúrgica y presentaba oclusión arterial distal extensa, que no podía ser tratada quirúrgicamente y probablemente el único tratamiento potencialmente efectivo fuese la trombolisis, como se estableció posteriormente, y como se reporta en algunas series.

Quando se habla del tipo de vaso involucrado, aparecen otras controversias. Se menciona una menor tasa de éxito con trombolisis en lesiones infrainguinales distales e injertos femoropoplíteos protésicos, en desacuerdo con otros resultados que no han detectado diferencia en relación al tipo de injerto o su localización.

Otro factor determinante de eficacia puede ser examinado en términos de salvamento de la extremidad; así, pacientes con trombolisis exitosa, tienen menos amputaciones que aquellos en que falló (35% contra 67%), y la amputación, cuando se requirió fue más distal. Cuando se compara la evolución de lesiones en arterias nativas contra las observadas a nivel de injertos, se reporta mayor fallo (36%) que éxito parcial (14%), en arterias nativas, contrario a éxito parcial (50%) que falla (10%) en los injertos.

Las complicaciones del manejo con trombolisis incluyen trombosis alrededor del catéter de infusión, a pesar de usar heparina, propagación distal del trombo o embolización, mismas que requieren de intervención quirúrgica urgente; se menciona además, que aún obteniendo éxito, en vista de la enfermedad subyacente, se requerirá de cirugía en algún momento ulterior. La complicación de sangrado se reporta menor con el uso de uroquinasa.

La dosis recomendada de estreptoquinasa es de 5,000-10,000 U/hr durante 24 a 72 horas, en forma intraarterial y de uroquinasa 50,000 - 100,000 U/hr, con bolo previo de 250,000 U para esta última y de 50,000 UI para la estreptoquinasa y heparina intravenosa en dosis de 500-800 UI/hr, en casos seleccionados se puede usar esta a través del catéter arterial.

En la literatura revisada, solo encontramos un reporte en el que se menciona manejo con rtPA (32), referido como más ventajoso, en vista de que el tiempo de lisis es más corto, hay menos hemorragia y pérdida de miembros, pudiendo utilizar el mismo medicamento en caso de retrombosis. Las dosis empleadas son de 0.5 mg/hr de rtPA. En nuestra serie no se utilizó rtPA más que para un caso de TEP.

En general, podríamos concluir que los mejores candidatos para terapia trombolítica, son aquellos pacientes con oclusión de injertos arteriales y compromiso distal severo, en especial cuando se tenga un alto riesgo anestésico, así como cuando el procedimiento quirúrgico sea particularmente difícil en estados de bajo flujo, siendo aún controversial en casos agudos con inminente pérdida de tejidos por isquemia.

Otro caso de compromiso arterial, lo constituye el de trombosis unilateral de arteria renal. Nuestra paciente, portadora de cardiopatía isquémica se encontraba con manejo antiarrítmico por fibrilación auricular. En una serie reportada por Fergus y cols. (33) se describen siete casos, que tiene como denominador común la presencia de fibrilación auricular con o sin enfermedad de la válvula mitral y dolor abdominal. El diagnóstico se realizó por la presencia de embolismo en otras partes de la economía y datos de alteración en la función renal.

Esta serie reportada establece en forma clara la indicación de sospechar oclusión de la arteria renal en pacientes con FA que desarrollan dolor abdominal que no se puede explicar en forma clara, además de trombosis mesentérica, más aún cuando se acompaña de trastornos de la función renal. Los casos de Fergus descritos en 1969 corresponden como el nuestro, a embolismo renal.

Otras causas más, son las tromboticas, ocupando el primer lugar el trauma abdominal cerrado, seguido de disección aneurismática, placas arteroescleróticas y otras menos comunes (34).

De los embolismos arteriales periféricos, la oclusión de la Arteria Renal representa del 2.3 al 7% y solo en un 0.8% el diagnóstico se establece per-mortem. El diagnóstico se basa en la ejecución de un gamagrama renal (ausencia de nefrograma) o por arteriografía.

Skinner (35), revisó en 1989 el tratamiento médico y quirúrgico de este problema a partir de 1979 (10 años), el manejo médico consistía en heparinización sistémica. Encontró que la mortalidad (25%) era similar en ambos tipos de abordajes, lo que revelaba la gravedad de estos pacientes. Con el advenimiento de la trombolisis se plantea una alternativa no quirúrgica muy importante.

En 1974, se publica el primer caso de manejo exitoso con infusión intraarterial de estreptoquinasa, posteriormente la experiencia se ha incrementado. En la actualidad la dosis recomendada de estreptoquinasa para infusión local es de 5,000-10,000 UI/hr por

tiempo máximo de 72 horas, y concomitante el uso de heparina en dosis de 200-500 UI/hr para reducir el riesgo de trombosis pericatóter.

El objetivo del tratamiento es restaurar la función renal y el tiempo de evolución es importante, sin embargo se reportan resultados exitosos en oclusiones menores de 30 días y buenos, en oclusiones de hasta varios meses de evolución.

Se ha utilizado la instilación de estreptoquinasa intrapleural en casos de empiema tabicado de difícil manejo en un intento de romper las loculaciones y mejorar el drenaje (36).

La dosis usualmente utilizada es de 250,000 UI de estreptoquinasa diluidos en 100 ml de solución salina, que se inyectan al espacio pleural diariamente. La sonda pleural debe ser pinzada por cuatro horas para permitir que la actividad fibrinolítica se lleve a cabo por 2 a 10 días, dependiendo de la rapidez de la mejoría. En el caso que presentamos se obtuvo resolución al sexto día de tratamiento.

Existen aplicaciones de trombolisis no coronaria en otras áreas aparte de las bien reconocidas y a las cuales ya nos hemos referido en este trabajo. Nos referimos al manejo de trombosis de válvulas cardíacas protésicas como es el caso de uno de nuestros pacientes en quien después de intentar aliviar la trombosis con heparina, en dos ocasiones hubo que recurrir a estreptoquinasa, obteniéndose resultados satisfactorios.

Están reportadas en la literatura algunas series de pacientes que recibieron terapia trombolítica por trombosis de válvulas protésicas utilizando dosis similares a las de nuestro caso, es decir, un bolo de 250,000 UI de estreptoquinasa, seguido de infusión continua de 100,000 UI/hr. durante 72 horas, detectándose clínicamente como sucedió en el caso que reportamos, la presencia de sonidos protésicos por auscultación en tan corto período de tiempo como 4 horas después de iniciado el fibrinolítico (37).

La eficacia de este tratamiento se ha comprobado en válvula aórtica, mitral y tricuspídea, independientemente del tipo de válvula.

Es conveniente instituir el tratamiento antes de la organización y fibrosis del trombo ya que la tasa de éxito dependerá en gran parte de la evolución.

La frecuencia de fenómenos embólicos con el uso de fibrinolíticos es baja y aunque debe individualizarse cada caso, es importante mencionar que el éxito implica evitar una cirugía cardíaca y en el caso que se requiera facilitar el procedimiento.

Keren y cols. (38) por su parte, han reportado el uso exitoso de estreptoquinasa en la lisis de un trombo móvil en el ventrículo izquierdo de un paciente que había sufrido un infarto agudo del miocardio de localización anteroseptal.

La literatura menciona que hasta un tercio de los pacientes que sufren infartos de cara anterior pueden presentar trombos intracavitarios cuyo mayor riesgo es el desarrollo de fenómenos embólicos subsecuentes.

La morfología del trombo es determinante para valorar las complicaciones así como la decisión de manejo; así en una serie de 226 pacientes en quienes se describió la morfología del trombo, se encontró que ocurrió embolia sistémica en el 8% (10 de 134) en los de tipo mural, 35% (17 de 49) en los de tipo protruyente y 74% (32 de 43) en los de tipo móvil.

La ventriculotomía quirúrgica se ha empleado en casos de trombo móvil, sin embargo, es obvio el riesgo en pacientes con antecedentes de infarto.

Probablemente, en vista del alto riesgo de embolización sin intervención quirúrgica y la falta de alternativas terapéuticas, la fibrinólisis merece su aplicación en casos seleccionados de pacientes postinfarto con trombo en ventrículo izquierdo ya sean móviles o protruyentes.

Finalmente, nos referiremos al tratamiento de la tromboembolia pulmonar con trombolíticos. Los casos en nuestra serie fueron tipificados por un cuadro clínico altamente sugestivo y por gammagrafía pulmonar ventilatoria perfusoria de alta probabilidad para TEP, con un control ulterior que demostró resolución de las alteraciones en un caso y por venografía más gammagrama pulmonar en el otro.

En torno a TEP y manejo trombolítico se ha investigado considerablemente y quizás dentro de los trabajos de investigación en Medicina, que han sido cuidadosamente estructurados, con diseño estadístico y análisis riguroso de los datos figuran al UPET (39) (estudios multicéntrico de tratamiento de la embolia pulmonar con uroquinasa) en sus fases I y II (40).

En la fase I de dicho estudio, participaron 160 pacientes entre octubre de 1968 y agosto de 1970, y se comparó el efecto de 12 horas de infusión de uroquinasa seguida por heparina contra heparina sola y en la fase II, se comparó la eficacia de 12 y 24 de uroquinasa contra 24 horas de infusión de estreptoquinasa. El desarrollo e implementación del protocolo correspondió en ambas fases al NHLI (Instituto Nacional del Corazón y Pulmón).

En la fase I se estableció que la uroquinasa incrementaba la velocidad de resolución del coágulo especialmente en embolia masiva, de tal forma que la función pulmonar mejoraba y las presiones tanto pulmonares como del corazón derecho retornaban a lo normal, condición que no se evidenció en forma comparable en ningún paciente manejado con heparina.

La valoración y seguimiento de estos casos incluyó angiografía pulmonar, monitoreo hemodinámico y gamagrafía pulmonar ventilatoria perfusoria.

Este estudio no fue diseñado para demostrar diferencia en mortalidad. Existió una diferencia inicial entre los dos grupos en la cantidad de resolución del coágulo, sin embargo los pacientes tratados con heparina únicamente experimentaron mejoría clínica similar al cabo de dos semanas. Se enfatizó en la utilidad de uroquinasa en el manejo de embolismo masivo, sugiriendo que el tratamiento trombolítico podría ser más beneficioso que la embolectomía pulmonar en este grupo de pacientes. La mayor frecuencia de sangrado con uroquinasa fue atribuida a los procedimientos invasivos exigidos por el protocolo.

Las recomendaciones generadas de esta primera fase fueron en cuanto al diagnóstico, que cuando un defecto de perfusión correspondía a un segmento o subsegmento vascular, el diagnóstico de embolia pulmonar era altamente probable; sin embargo, la angiografía pulmonar prevaleció como método diagnóstico definitivo, particularmente cuando las anomalías de la gamagrafía eran equívocas. De los 310 angiogramas pulmonares realizados, se menciona un caso de perforación cardíaca y cinco de arritmias ventriculares, sin reportarse fallecimientos o incapacidad permanente asociada al procedimiento. Concluyendo que ni la cateterización del corazón derecho ni la angiografía pulmonar indujeron deterioro en los pacientes ni aún en condiciones de choque.

Las recomendaciones respecto al tratamiento apoyaron el uso de heparina en todos los casos en que se sospeche embolia pulmonar, en ausencia de contraindicación para la anticoagulación, haciendo alusión de que el único beneficio comprobado de la anticoagulación es la prevención de recurrencias.

En el USPET (fase II), se demostró que no había diferencia entre la infusión de uroquinasa durante 12 horas con la de 24 horas. La distinción entre 24 horas de uroquinasa y 24 de estreptoquinasa fue menos clara y el estudio no estableció superioridad de una sobre la otra.

En cuanto a la morbilidad en el USPET, los efectos adversos de estreptoquinasa fueron mínimos. En nuestro trabajo tuvimos un caso con reacción de hipersensibilidad (broncoespasmo) y en 5 hubo fiebre de grado bajo.

Las complicaciones de sangrado más frecuente fueron en los sitios de punción; para el grupo de uroquinasa la caída del hematocrito fue mayor, así como los requerimientos de transfusiones, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La mortalidad a 6 meses fue de 10, 15 y 15% respectivamente, no encontrándose diferencia significativa en los tres grupos.

Los angiogramas pulmonares como en la fase I, demostraron mayor resolución del coágulo con fibrinolíticos que con heparina sola.

Cuando se analizaron los cambios hemodinámicos se notó que los pacientes tratados con estreptoquinasa mostraban menor reducción en la presión de la arteria pulmonar pero mayor mejoría en el índice cardíaco que el grupo tratado con uroquinasa, pero esto tampoco tuvo diferencia significativa.

En 1977 la FDA, aprobó ambos medicamentos para el tratamiento de la TEP. En 1989 Goldhaber investigó el uso del rtPA y lo comparó con uroquinasa, encontró que a dos horas de iniciada la infusión en el grupo tratado con rtPA un 82% de los pacientes presentaba lisis del coágulo comparado con un 48% del grupo con uroquinasa (7, 12). Sin embargo, en contraste con la gamagrafia a las 24 horas, no había diferencia entre ambos grupos.

De los pacientes tratados con uroquinasa, ocho fueron retirados del estudio en vista de sangrado importante. Se concluyó que el tratamiento con rtPA produjo lisis más rápida del coágulo y era más seguro que las 24 horas de infusión de uroquinasa recomendada por la FDA. Se debe notar no obstante que en los pacientes que finalizaron el estudio no hubo diferencia de eficacia entre los dos grupos.

La tendencia más reciente en la terapia trombolítica para TEP es administrar mayor dosis en un período de tiempo más corto; así Shiffman y cols. reportan que la velocidad de lisis del coágulo en perros que recibieron rtPA durante 15 minutos fue más rápida que cuando se administró en 90 minutos, y en humanos se describe un estudio en que se administraron .6 mg/kg de rtPA en un período de 2 minutos, que demostró resultados favorables.

Otro aspecto que merece consideración y sobre el cual últimamente se ha escrito, es el referente a la dinámica pulmonar en relación al tratamiento de TEP (41, 42). En estudios en perros se encontró que la hidralazina incrementa la trombolisis inducida por rtPA a través de mejorar el gasto cardíaco y reducir la resistencia al flujo sanguíneo en unidades parcialmente obstruidas. Ambas, hidralazina y rtPA, se ha visto reducen la presión de intercepción pulmonar (PI) que ocurre como consecuencia del embolismo.

Los datos demuestran la efectividad de los fibrinolíticos en el tratamiento de la TEP, sin embargo su uso como se menciona en la introducción de este trabajo, no se ha difundido y aún no se resuelve la pregunta de si debe utilizarse en forma rutinaria o en embolias pulmonares submasivas. Como se mencionaba, el problema sigue radicando en la consecución de un diagnóstico de certeza.

La gamagrafia pulmonar ventilatoria-perfusoria, es un procedimiento no invasivo muy sensible, sin embargo pierde especificidad y con frecuencia termina en resultados no concluyentes de interpretación indeterminada sobre todo en pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente.

La angiografía pulmonar es el estándar de oro para el diagnóstico de TEP. Sin embargo la angiografía convencional no es inocua y se ha reportado una mortalidad de .5-.67% con una morbilidad de 4% (43). Los pacientes sometidos a cateterismo e inyección de medio de contraste, tienen riesgo de perforación auricular o ventricular, hemopericardio y tamponade, hipertensión pulmonar aguda y arritmias cardiacas.

La angiografía por sustracción digitálica, en la cual la administración del medio de contraste se hace por vía intravenosa, ofrece grandes ventajas. Se reporta que puede sustituir a la angiografía convencional en un 85 a 90% de los casos. Tiene el inconveniente de contar con una resolución limitada y no se recomienda cuando se sospecha microembolismo, así mismo no se recomienda en pacientes que no cooperan o no puedan sostener la respiración por períodos de 5-15 segundos.

El desarrollo de arritmias cardiacas con esta técnicas no es mayor que cuando se administra medio de contraste por otros fines, como en urografía excretora en que se puede presentar incluso taquicardia ventricular.

Se concluye que la angiografía digital es de bajo riesgo y que en la medida que esta técnica se realice ante sospecha de TEP así como otras técnicas de diagnóstico para trombosis venosa profunda con las que contamos en la institución, mejorará la experiencia de los encargados de interpretar estos estudios, y el número de pacientes que se benefician del manejo con trombolisis será eventualmente mayor.

La necesidad de monitorizar la seguridad y eficacia del tratamiento trombolítico es obvia.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas se ha correlacionado con ambas, duración del tratamiento lítico y dosis empleada. En nuestra revisión 36% de los pacientes presentaron sangrado ligero en sitios de punción como a nivel de mucosa oral y gingival.

La eficacia se puede investigar a través de estudios de imagen radiográfica, y la seguridad a través de marcadores no invasivos de lisis del coágulo, que sean simples y de bajo costo.

La heparina como antes, evita la formación del coágulo, en tanto los agentes trombolíticos producen lisis del mismo, entonces, al administrar trombolíticos se provoca conversión y degradación de proteínas de plasma, reducción de los niveles de plasminógeno circulante y los de fibrinógeno caen a medida que es convertido en fibrina y sus productos de degradación.

La estreptoquinasa genera un estado lítico sistémico atribuido a su falta de especificidad por fibrina, los pacientes tratados con esta droga tendrán niveles menores de fibrinógeno y altos de sus productos de degradación comparado con el efecto de rtPA (44). Sin embargo el

TÍMI I (Thrombolysis in myocardial infarction) arrojó una frecuencia de sangrado similar en ambos casos.

El estudio mencionado antes el fibrinógeno, sus productos de degradación y plasminógeno fallaron en diferenciar entre pacientes en los que se obtuvo lisis del coágulo y pacientes en que no fue exitosa. Se ha descrito que niveles altos de fibrinógeno predicen falla a reperfundir después de tratamiento con estreptoquinasa. Este dato resulta interesante, en un caso de TEP, de nuestra serie hubo sospecha fundada de falla del trombolítico y fue notorio que sus niveles de fibrinógeno en ningún momento de la terapia fueron menores de 170 mg/dl.

El dímero D, derivado de la fibrina, se ha usado como marcador, reflejando con precisión la lisis del coágulo cuando se utilizó rtPA en manejo de TVP pero falló en casos de infarto agudo del miocardio. La estrategia actual esta orientada a buscar combinación sinérgica de bajas dosis de fibrinolíticos y uso juicioso de agentes antitrombóticos y antiplaquetarios para mejorar el efecto lítico y reducir el sangrado.

En general las pruebas más empleadas para el seguimiento de estos casos son el fibrinógeno y el tiempo de trombina. En nuestra serie encontramos que cuatro pacientes con sangrado (36%) tuvieron un nivel de fibrinógeno menor o igual a 125 mg/dl y se detectó un caso que no presentó manifestaciones clínicas de sangrado. Por otro lado en dos casos el hematocrito bajó sin manifestaciones de sangrado y con nivel mayor de fibrinógeno al mencionado lo que plantea duda respecto a la veracidad de la prueba.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-GISSI II.A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction .Lancet 336:65-71 1990.
- 2.-Bode C,Shuler G,Nordt T,et al.:Intravenous thrombolytic therapy with a combination of single chain uroquinase type plasminogen activator and recombinant tissue type plasminogen activator in acute myocardial infarction.Circulation 81:907-913 1990.
- 3.-dalen JE,Gore JM,Braunwald E,et al.Six and twelve month follow up of the phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial.AM J cardiol 62:179-185.1988.
- 4.-ISIS-2.(Second International Study og Infarct Survival)Collaborative group :randomized trial of intravenous streptokinase ,oral aspirin,both,or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction.Lancet 2:350-360 1988.
- 5.-Wlicox RG,Vonder Lippe G,Olsson CG et al.Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction:Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis.(ASSET).Lancet 2:525-530. 1988.
- 6.-Come PC,Kim D,Porter JA,Goldhaber SZ,Braunwald E,Et' al.Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator .J Am Coll Cardiol 10: 971-978 .1987.
- 7.-Goldhaber SZ,et al.Randomized controlled trial of recombinant tissue tissue plasminogen activator versus uroquinase in the treatment of pulmonary embolism.Lancet 2:293-298.1988.
- 8.-Terrin M,Goldhaber SZ,Thompson B,Selection of patients with acute pulmonary embolism for thrombolytic therapy .Thrombolysis in pulmonary embolism(TIPE)Patient survey.Chest 95.5(279s-281s).1989.
- 9.-Gilbert E.D'Alonzo:Ddep venous thrombosis and pulmonary embolism .EN:Cardiopulmonary critical care (David R.Dantzker ed)WB Saunders Co. Phila.1991.731-768.Second Edition.
- 10.-Foley WD,et al.Color doppler ultrasound imagingof lower extremity venous disease.AJR 152:371-376 .1989.
- 11.-Polak JF.Doppler ultrasound of the deep leg veins.A revolution in the diagnosis of deep vein thrombosis and monitoring of thrombolysis.Chest 99:4(165s-172s). 1991.
- 12.-Samuel Z.Goldhaber:Tissue plasminogen activator in cardiopulmonary disease.Chest 95:5(243s-244s).1989.
- 13.-Goldhaber SZ,Buring JE,Lipnick RJ,et al. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis.Am J Med 76:383-387. 1984.
- 14.-Brown DW,Goldhaber SZ.How to select patients with deep vein thrombosis for tPA therapy.Chest 95:5(276s-278s).1989.
- 15.-Donovan BC.How to give thrombolysis therapy safely.Chest 95:5(290s-292s).1989.

- 16.-Thompson BH et al.thrombus trapping efficiency of the filter Greenfield in vivo.Radiology Part 2,172:979-981. 1989.
- 17.-Price C,Jacocks M,Tytle T. Thrombolytic therapy in acute arterial thrombosis .Am J Surg 156:488-491. 1988.
- 18.-Dacey DL,et al.Cost effectiveness of intra-arterial thrombolytic therapy.Arch Surg 123:1218-1223. 1988.
- 19.-Gersh BG,Opie LH. Antithrombotic agents :Platelet inhibitors ,anticoagulants ,and fibrinolytics .EN:Drugs for the heart (Lionel H .Opie et al.).WB Saunders Co.Phila 1991.217-246.
- 20.-Gent M,Blakely JA,Easton JD,et al.:The canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke.Lancet 1:1215-1220. 1989.
- 21.-Phillip W.Majeurs et al.:Anticoagulant ,thrombolytic and antiplatelet drugs.EN: The pharmacological basis of therapeutics(Alfred Goddman Hilman et al.Ed)Pergamon Press NY 1990.1311-1331.Eight edition.
- 22.-Badimon L.,Badimon J,Turitto V.et al.Platelet thrombus formation in collagen type I.Circulation 78(6):1431-1441.1988.
- 23.-Matsuda M,Sugo T,Sakata Y, et al. A thrombolytic state due an abnormal protein C. New E J Med 319(19):1265-1268.1988.
- 24.-Cola C,Ansen J. Heparin induced thrombocytopenia and arterial thrombosis :Alternative therapies.AM Heart J 119(2 Part 1):368-373.1990.
- 25.-Rhodes GR,Dixon RH,Silver D. Heparin induced thrombocytopenia.Eight cases with thrombolytic hemorrhagic complications.Ann Surg 186(6):752-758.
- 26.-Kessler CM. The pharmacology of aspirin ,heparin ,coumadin and thrombolytic agents.Implications for therapeutics use in cardiopulmonary disease.Chest 99:4(97s-112s). 1991.
- 27.-Strange Vongsen H,hauch O,Andersen J,Struckman J. resection of the first rib following deep arma vein thrombolysis with thoracic outlet syndrome.J Cardiovasc Surg 30:430-433.1989.
- 28.-Williams HT,Carpenter NH.Surgical treatment of the thoracic compression syndrome .Arch Surg 133:850-2 1978.
- 29.-Stokes B,Rao B, Mirro J.et al.Early detection and simplified management of obstructed Hickman and Broviac catheters. J Ped Surg 24(3):257-262. 1989.
- 30.-Leiby JM,Purcell H,De Maria J,et al. Pulmonary embolism as a result of Hickman catheter related thrombosis .The AM J Med. 86:228-231. 1989.
- 31.-Lacey SR,Zarintzky AL,Azizkhan RG. Succesful treatment of candida infected caval thrombosis in critical ill infants by low dose streptoquinase infussion. J Ped Surg 23(12):1204-1209. 1989.
- 32.-Dawson K,Stansby G,Hamilton G. Non coronary thrombolysis. 28;336(8709):250-1. 1990.
- 33.-Fergus JN,Jones NF,Thomas ML. Kidney function after renal arterial embolism. Brit Med J 4:587-590 . 1969.

- 34.-Rojas RG.et al. Tromboembolismo arterial renal manejado exitosamente con infusion local intra-arterial de estreptoquinasa .Anales Medicos Hospital ABC.36(4):165-168. 1991.
- 35.-Skinner RE,Hefty T,Long TD. et al. Recovery of function in a solitary kidney after intra-arterial thrombolytic therapy. J Urol 141:108-110 .1989.
- 36.-Winterbauer RH:Non-neoplastic pleural effusions.EN:Pulmonary diseases and disorders.(Fishman AP ed) Mc Graw Hill Book Co.New York .1988.2139-2157.
- 37.-Kurzrok S,Sinhg AK,Most A. et al. Thrombolytic therapy for prostetic cardiac valve thrombosis. JAAC 9(3):592-598. 1987.
- 38.-Keren A,Mazouz B,Moriel M.et al. Use of streptoquinase for lysis of a mobile left ventricular thrombus.Report of a case and review of literature.Cardiology 75:444-447. 1988.
- 39.-The uroquinase streptoquinase embolism trial (UPET).A National Cooperative Study.Circulation 47(Supp 2):1-108. 1973.
- 40.-Uroquinase-streptoquinase embolism trial.Phase 2 Results. JAMA 229(12):1606-1613. 1974.
- 41.-Prewitt RM. Effects of hidralazine and increased cardiac output on recombinant tissue plasminogen activator induced thrombolysis in canine pulmonary embolism.Chest 99:708-714. 1991.
- 42.-Prewitt RM. Principles of thrombolysis in pulmonary embolism.Chest 95:4(157s-164s) .1991.
- 43.-Pond GD,Ovitt T,Capp MP.Comparison of conventional angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. Radiology 147:345-350. 1987.
- 44.-Hirsh D,Goldhaber SZ. laboratory parameters to monitor safety and efficacy during thrombolytic therapy.Chest 99:4(113s-120s) 1991.

## ANEXOS

# TROMBOLISIS NO CORONARIA FRECUENCIA DE EDAD

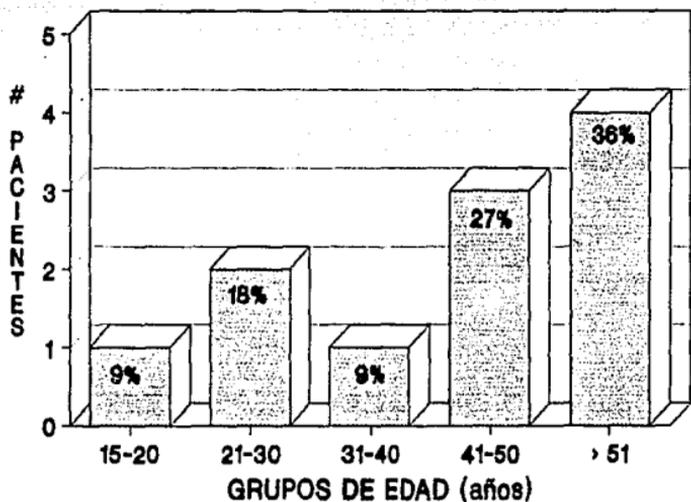


FIGURA 1

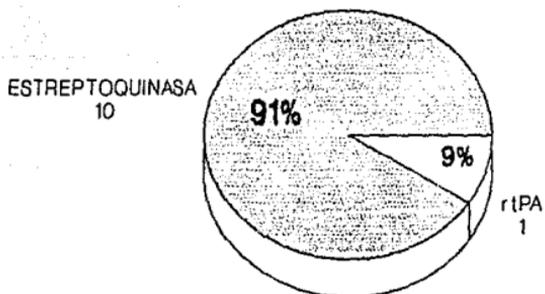
## SITIOS DE OBSTRUCCION Y PADECIMIENTOS ASOCIADOS

<u>CASOS No.</u>	<u>SITIO DE OBSTRUCCION</u>	<u>PADECIMIENTOS</u>
2	VENA AXILAR DERECHA	Sx.OPERCULO TORACICO
2	VENA AXILAR IZQ.	Sx.OPERCULO TORACICO
1	VENA CAVA SUPERIOR	CA DE MAMA
2	ARTERIA PULMONAR	EMBOLIA PULMONAR
1	ARTERIA RENAL IZQ.	CARDIOP.ISQ/OBESIDAD
1	VALVULA TRICUSPIDEA	TETRALOGIA DE FALLOT
1	PUENTE AORTO FEMORAL	DM / HAS
1	EMPIEMA PLEURAL	HEMOTORAX INFECTADO

11

CUADRO 1

## TROMBOLISIS NO CORONARIA AGENTE TROMBOLITICO UTILIZADO



**FIGURA 2**

## DOSIS DE TROMBOLITICO Y TIPO DE APLICACION

PADECIMIENTO	No.	DROGA	DOSIS I.	DOSIS M.	APLIC.
Tromboele axilar	4	STK	250,000 UI	100,000 UI	IV
Tromboele V. Cava sup	1	STK	250,000 UI	100,000 UI	In situ
Tromb. V. Tricuspidlea	1	STK	250,000 UI	62,500 UI	IV
TEP	2	rtPA	10 MG	90 mg/2 hra	IV
		STK	250,000 UI	100,000 UI	IV
Emplema pleural	1	STK	-	250,000 U/dia	In situ
Obs. Puente Ao fem.	1	STK	-	5-10000 U/hr	In situ
Tromboele renal I.	1	STK	5000 UI	5000 UI/hr	In situ

CUADRO 2

## TROMBOLISIS NO CORONARIA DURACION DEL TRATAMIENTO TROMBOLITICO

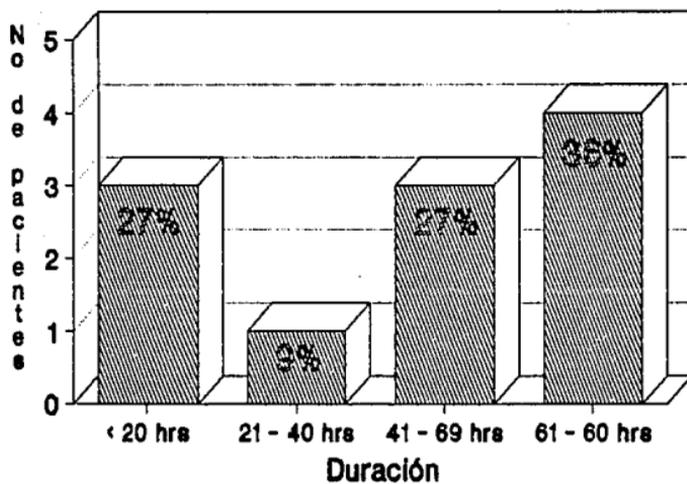


FIGURA 3

ESTA TESIS DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## TROMBOLISIS NO CORONARIA INICIO DE REPERFUSION

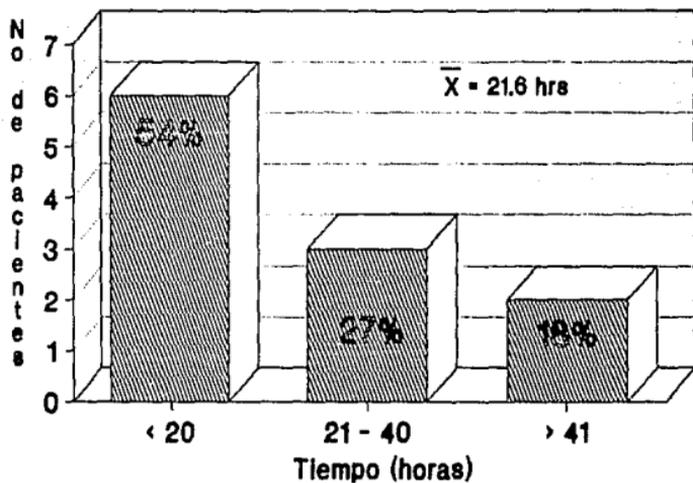


FIGURA 4

# TROMBOLISIS NO CORONARIA

## CASUISTICA DE TROMBOSIS VENA AXILAR

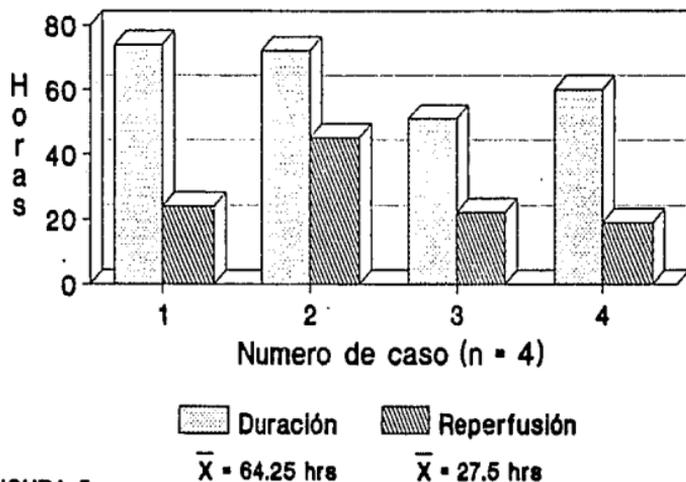


FIGURA 5

# TROMBOLISIS NO CORONARIA

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO TROMBOLITICO

SIGNOS Y SINTOMAS	No. DE CASOS	(%)	TROMBOLITICO
Fiebre	5	(45)	Estreptoquinasa
Epietaxie (Epx)	1	(9)	Estreptoquinasa
Gingivorragia + Epx	1	(9)	Estreptoquinasa
Sangrado local	2	(18)	Estreptoquinasa
Broncoespasmo/Diñnea	1	(9)	Estreptoquinasa
Hipotensi3n arterial	1	(9)	Estreptoquinasa
Diãforesis	1	(9)	Estreptoquinasa

CUADRO 3

RELACION ENTRE NIVELES DE FIBRINOGENO  
Y MANIFESTACIONES DE SANGRADO

FIBRINOGENO   No. DE CASO   MANIFESTACIONES  
( < 48 HRS)

< 125 mg/dl	1	Ht ↓
	2	Epistaxis + gingivorragia
	3	Epistaxis + Ht ↓
	4	Sangrado local + Ht ↓
	5	Sangrado local + Ht ↓
> 125 mg/dl	2	Ht ↓

CUADRO 4

# TROMBOLISIS NO CORONARIA

## DURACION DE HOSPITALIZACION

Tiempo (dias)

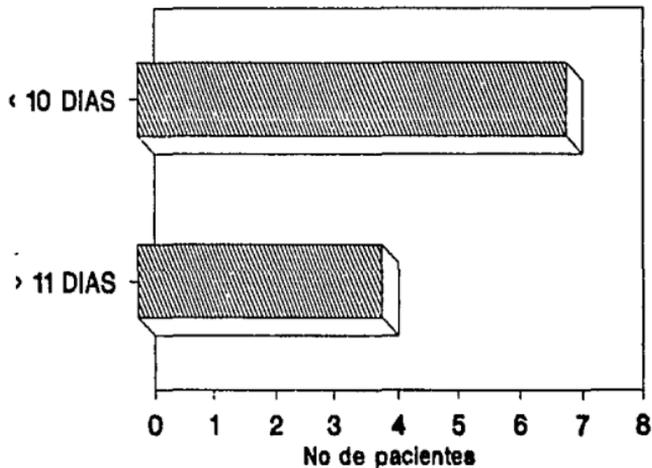


FIGURA 6

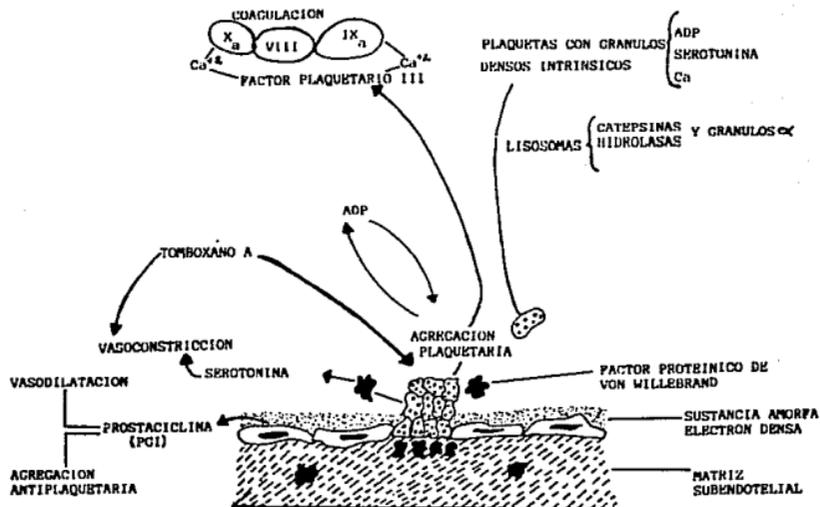


Fig. 7. Adhesión y agregación plaquetaria

SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

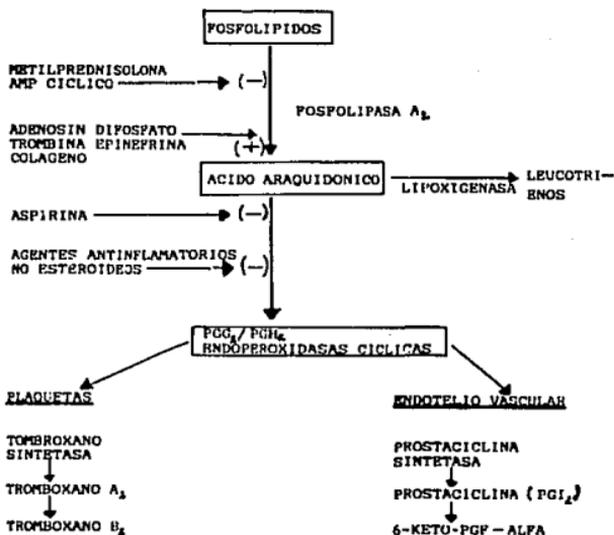


Fig. 8

LA CASCADA DE COAGULACION

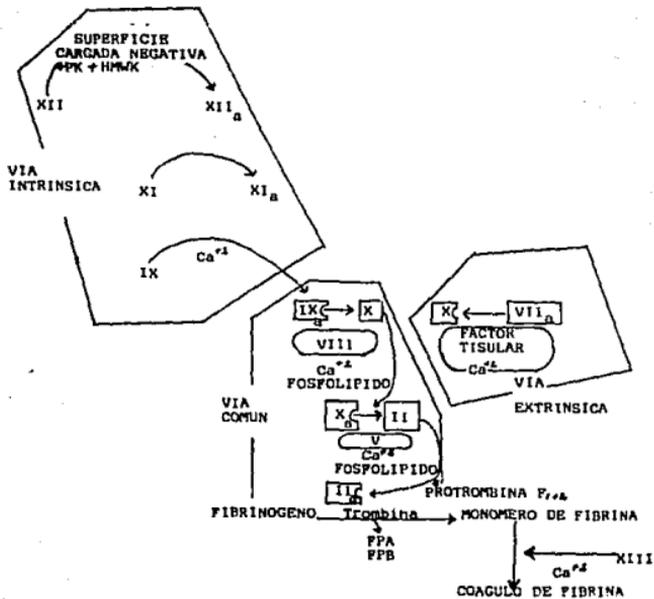


Fig. 9

Mecanismo de acción del coumadín

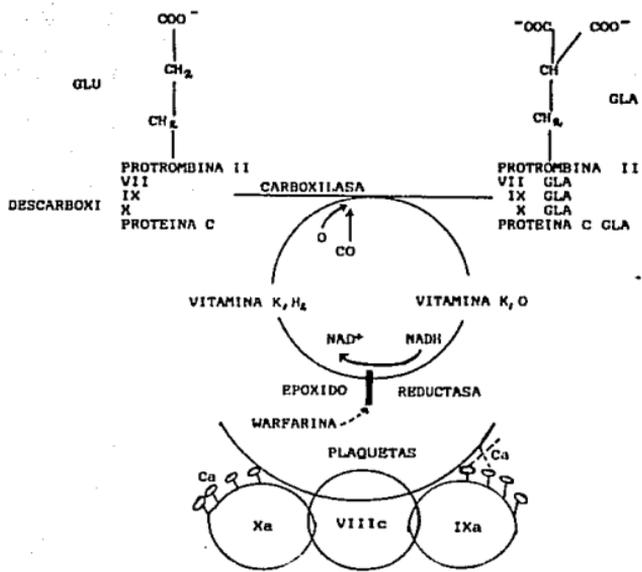


Fig. 10

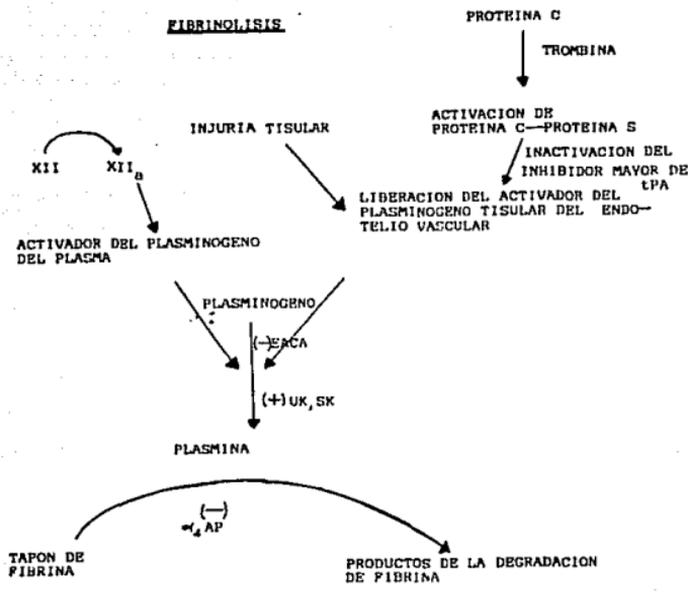


Fig. 11