

11203



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional La Raza

EL USO DE TROMBOLITICOS EN EL TRATAMIENTO  
DE LA TROMBOSIS VEINOSA PROFUNDA.

T E S I S

Que para obtener el grado de Especialidad en

A N G I O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. TOMAS ENRIQUE DOX GUEVARA



ASESOR DR. JUAN LOPEZ SILVA



1853

México, D. F.

Febrero 1994

1995



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.

11203

2  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional La Raza

EL USO DE TROMBOLITICOS EN EL TRATAMIENTO  
DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

T E S I S

Que para obtener el grado de Especialidad en  
ANGIOLOGIA.

PRESENTA:

DR. TOMAS ENRIQUE DOX GUEVARA.



IMSS

ASESOR: DR. JUAN LOPEZ SILVA

México, D. F.

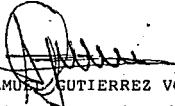


Febrero 1994

1995

DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

  
DR. SAMUEL GUTIERREZ VOGEL  
DIRECTOR DEL H.E.C.M.N.R.

PROFESOR ADJUNTO

DR. JUAN LOPEZ SILVA  
JEFE DEL SERVICIO

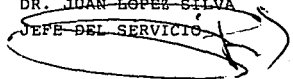


JEFE DE INVESTIGACION Y  
ENSEÑANZA

DR. ARTURO PARAMO ROBLES

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN LOPEZ SILVA  
JEFE DEL SERVICIO



PRESENTA

DR. TOMAS ENRIQUE DOX GUEVARA



**A DIOS:**

por iluminar siempre mi camino  
por todo lo que soy, gracias

**A MIS PADRES:**

DR. FREDERICK L. DOX GUILLEN  
SRA. BERTHA GUEVARA DE DOX  
por todo su amor y sabiduría

**A MI ESPOSA:**

LIC. MA. DE LOURDES GOMEZ DE DOX  
por su entrega y apoyo incondicional

**A MIS HERMANOS:**

WALTER, FREDERICK Y ALAN  
por estar siempre a mi lado.

**A MI ABUELA:**

SRA. CRUZ CAMPOS DE GUEVARA  
por sus enseñanzas y confianza en mí

## I N D I C E

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y METODOS	5
CONCEPTOS ACTUALES EN TROMBOLITICOS	
Agentes de Primera Generación	6
Agentes de Segunda Generación	8
Mecanismos de Fibrinólisis	10
TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	
Terapia Anticoagulante	21
Terapia Trombolítica	23
CRITERIOS DE INCLUSION PARA TROMBOLISIS CON ESTREPTOCINASA Y UROCINASA	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	35

## I N T R O D U C C I O N

La Trombosis Venosa Profunda(TVP), ocurre como una complicación seria y común en pacientes hospitalizados, pero ocasionalmente puede afectar a personas sanas. La trombosis venosa se puede propagar, sufrir lisis ó embolizar a las piernas. La historia natural del trombo venoso depende de un balance entre los factores que promueven la formación y extensión de éste y además dirigen la lisis del trombo. Muchos trombos en las venas de las pantorrillas no se extienden, pero aproximadamente el 20% de éstos, particularmente en pacientes que están inmovilizados por uno u otros factores de riesgo, pueden hacer que se propaguen en el sistema venoso proximal en forma aguda o puede haber recurrencia en tres meses si el paciente no fue tratado<sup>32</sup>. El embolismo pulmonar sintomático es, sin embargo, una patología poco frecuente en pacientes que solamente tuvieron trombosis en las venas de la pantorrilla. En pacientes que sufrieron trombosis venosa profunda proximal, las complicaciones tromboembólicas incluyen la recurrencia aguda y subaguda en forma común, particularmente en aquellos pacientes en el cual el tratamiento fue inadecuado<sup>33</sup>. La lisis espontánea completa desde la parte proximal del trombo no es común, y en los pacientes tratados con anticoagulantes ocurre solamente menor al 20% de todos los casos. Así la trombosis venosa profunda, especialmente la que ocurre en las venas proximales, produce una insuficiencia venosa crónica lo cual trae como consecuencia una morbilidad crónica. La insuficiencia venosa crónica ocurre como un resultado de la incompetencia valvular y de un flujo venoso residual, que da como resultado que aumente la hipertensión venosa crónica. El síndrome postflebítico consiste en dolor, inflamación de las piernas, hiperpigmentación, varicosidades así como llegar a la ulceración. Se ha estimado que un 50% de los pacientes con trombosis venosa proximal desarrollan síntomas postflebíticos.<sup>34</sup> En suma, el trombo venoso proximal es la causa más frecuente de embolismo pulmonar, lo cual puede ocurrir en un 40% de los pacientes, y en el cual en muchos de los casos puede ser fatal.<sup>35</sup>

La estreptocinasa fue descubierta por Tillet en 1933 cuando -

notó que con un filtrado del grupo C del estreptococo  $\beta$ -hemolítico, ocurrió lisis de un coágulo de fibrina del plasma humano normal. - Tillet y Sherry<sup>6</sup> demostraron sus potenciales aplicaciones en la clínica por la disolución de coágulos extravasculares, y Johnson y McCarty fueron los primeros en reportar este uso para trombosis intravascular en humanos. Investigaciones subsecuentes han hecho posible el desarrollo de nuevos trombolíticos (de los que hablaremos más adelante), en los que se ha establecido la eficacia de los mismos como agentes trombolíticos; y que estos mismos son efectivos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, sin embargo su empleo es poco frecuente por el temor a que ocurra una hemorragia. Otro de los factores que influyen son las dosis requeridas en las que no se tienen conocimiento verdadero de éstas, así como la falta de noción de las pruebas para su control; lo cual traduce que muchos médicos aún sigan utilizando la heparina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y no los medicamentos trombolíticos en los cuales su uso está indicado y que no se conozca por esto sus efectos potencialmente benéficos.



#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es la trombolisis con sus distintos agentes, un método seguro y eficaz para el tratamiento de la trombosis venosa profunda?

### OBJETIVOS

- 1.- Revisar el origen de cada uno de los trombolíticos.
- 2.- Explicar el mecanismo de acción de cada uno de ellos.
- 3.- Revisar el manejo de la trombosis venosa profunda con la terapia anticoagulante.
- 4.- Revisar el manejo de la trombosis venosa profunda con los trombolíticos.
- 5.- Analizar las ventajas que ofrece la terapia trombolítica sobre los anticoagulantes.

#### MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y de análisis de revisión bibliográfica acerca de los diferentes agentes trombolíticos, su mecanismo de acción y su papel en el tratamiento de la trombosis venosa profunda con sus ventajas y desventajas.

La información requerida fue obtenida del Index Medicus y del servicio de Biblioteca por computadora del Hospital de Especialidades Centro Médico - Nacional La Raza.

EL USO DE TROMBOLITICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA  
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

CONCEPTOS ACTUALES EN TROMBOLITICOS. PRIMERA GENERACION

La existencia de sustancias capaces de realizar una actividad fibrinolítica ha sido conocida desde hace muchos años. En efecto - la autólisis del coágulo debe haber sido observada por siglos. En una revisión de los mecanismos de fibrinólisis, Mc Farlane y Biggs<sup>1</sup> enunciaron que en los últimos 100 años, Denis y Zimmerman han observado la disolución de la fibrina en sangre humana después de dejarla reposar de 12-24 horas. En 1933, Tillet y Garner<sup>2</sup> demostraron que algunos tipos del estreptococo Beta hemolítico produce una sustancia que rápidamente disuelve a la fibrina de los coágulos del plasma humano. Después se encontró que este material era incapaz de disolver fibrina purificada sin la presencia de un "factor lítico" asociado con un componente del suero humano que es la euglobina<sup>3</sup>, la cual fue subsecuentemente demostrado ser un activador para una proenzima (plasminógeno) normalmente encontrada en sangre.<sup>4,5</sup> El material producido por el estreptococo Beta hemolítico (la Estreptocinasa-SK\*) se demostró ser posteriormente una cadena sencilla polipeptida con una masa molecular de 47,000 daltons.

Tillet y Sherry<sup>6</sup> probaron en la terapéutica el uso de agentes fibrinolíticos en 1946 cuando ellos inyectaron un concentrado de un cultivo parcialmente purificado del estreptococo hemolítico dentro de la cavidad pleural en pacientes que sufrieron exudados pleurales. Subsecuentemente más pruebas clínicas se realizaron con la estreptocinasa en el embolismo pulmonar, trombosis vascular periférica, cánulas arterio-venosas ocluidas por trombos, e infarto agudo al miocardio, teniendo buena aceptación y resultados de este agente trombolítico para tratar estas patologías.

Sin embargo, la estreptocinasa tiene efectos secundarios negativos. Tratándose de una proteína extraña, es un antígeno y se ha reportado que puede provocar reacciones alérgicas hasta de un 0.1% en los pacientes tratados con este medicamento. Más aún, los pacientes que sufrieron una infección reciente estreptocócica, tienen

títulos altos de anticuerpos para la estreptocinasa, y esto inactiva el fármaco, produciendo una disminución importante en su eficacia. La eficacia de la estreptocinasa es posteriormente riesgosa - por la propiedad de producir disminución en el plasminógeno circulante; ya que la estreptocinasa se combina esteoicómicamente con el plasminógeno formando complejos activos. La disminución del plasminógeno circulante se hace evidente por la disminución de su eficacia en algunos pacientes, particularmente en infusiones largas.- A pesar de estos defectos, la estreptocinasa es relativamente barata y sigue siendo el agente trombolítico más comúnmente usado.

McFarlane y Pilling<sup>7</sup> describieron la actividad fibrinolítica en la orina normal, y en 1952, Astrup y Sterndorf<sup>8</sup>, demostraron -- que esta actividad es debida a la presencia de un activador del -- plasminógeno presente en la orina. Sobel y cols.<sup>9</sup> designaron al -- nuevo activador del plasminógeno "urocinasa" (UK). Este material o riginalmente es producido por una enzima humana, y posteriormente se observó que tiene más ventajas terapéuticas sobre el producto - derivados del estreptococo (la estreptocinasa). La urocinasa no induce la producción de anticuerpos; y además, siendo administrada - repetidamente tiene menor capacidad de hacer reacciones antígeno-- anticuerpo, lo cual daría como resultado reacciones alérgicas.

Aunque un número de investigadores han llevado a cabo cortos- estudios clínicos evaluando el uso de estos dos agentes trombolíti cos (SK y UK) en varias entidades patológicas; el primer estudio a largo plazo, fue controlado por el servicio de Pruebas de Embolismo Pulmonar Urocinasa(UPET)<sup>10</sup>, y siendo organizado y supervisado - por el Instituto Nacional del Corazón y Pulmón(NHLI). El objetivo- en esta prueba fue comparar el uso de la urocinasa y la heparina - en el tratamiento del embolismo pulmonar, y su control y seguimi- ento lo llevó a cabo la NHLI con otra prueba en otro grupo, llevan do su control el servicio de Pruebas de Embolismo Pulmonar Urocina sa-Estreptocinasa(USPET)<sup>11</sup> en el que se comparó a la urocinasa con la estreptocinasa. Como resultados de estos estudios, ambos agen- tes trombolíticos fueron aprobados por la Federación de Drogas Ame ricana(FDA) para su uso en el tratamiento del embolismo pulmonar - en 1978.

La estreptocinasa y la urocinasa fueron aprobadas posteriormente para su administración intracoronaria en el infarto agudo -- al miocardio y para destapar catéteres venosos trombosados. En suma a estos usos, varios investigadores utilizan estos agentes trombolíticos para la enfermedad arterial periférica oclusiva por trombosis, en la trombosis venosa profunda y la terapia intravenosa para el infarto agudo al miocardio.

#### AGENTES DE SEGUNDA GENERACION

##### Complejo Activador del Plasminógeno-Estreptocinasa Anisoilado.

Todos los agentes trombolíticos son naturalmente depurados en forma rápida por el hígado; la vida media de la estreptocinasa es de 23 min.; de la urocinasa es de 13 min. o menor; del Factor activador del plasminógeno derivado de tejido (tPA) cerca de 5 min. A causa de que estos agentes tienen una vida media corta, y administrados a infusión continua pueden prolongar su tiempo de acción; durante la década de 1980's, los cardiólogos tuvieron la necesidad de contar con un agente trombolítico que fuera capaz de ser administrado en bolo para los paciente con infarto aguda al miocardio.

El complejo activador del plasminógeno-estreptocinasa anisoilado (APSAC) fue desarrollado en atención a su sencilla forma de administración. Por un cambio en el sitio activo de la porción del plasminógeno del complejo estreptocinasa-plasminógeno, la molécula se traduce inactiva. Con una gradual eliminación del grupo Anisoil por hidrólisis in vivo, se convierte en forma gradual en un complejo activo. La vida media del APSAC es de cerca a los 90 min.; y la actividad fibrinolítica es aparente por 4 a 6 horas después de su administración.<sup>12</sup> En pruebas clínicas, APSAC logra grados de reperfusión similar a la estreptocinasa. Puede ser predicho que el APSAC por su modo de acción, ofrezca alguna protección contra la reoclusión. El grado de reoclusión para pacientes tratados con APSAC fue cerca del 10%; comparado con un 15% de los pacientes tratados con estreptocinasa.<sup>13</sup> Desafortunadamente, excepto porque puede ocurrir hipotensión arterial por una rápida administración, los efectos adversos del APSAC son idénticos a los de la estreptocinasa. Su uso para el infarto agudo al miocardio fue aprobado en 1989.

## Factor Activador del Plasminógeno derivado de Tejidos

El complejo estreptocinasa-plasminógeno y la urocinasa actúan directamente en el plasminógeno y producen estados de lisis sistémicos significantes por activación del plasminógeno circulante; es como un plasminógeno de coágulo empastado. En contraste, el factor activador del plasminógeno derivado de tejidos (tPA) per se es muy ineficiente en el plasminógeno activo. Sin embargo el tPA unido a la fibrina sufre un cambio en su conformación con incremento en su eficacia catalítica cerca del doble 1,500 veces. Así el tPA es un activador selectivo del plasminógeno contra los coágulos, que produce mínimos efectos sistémicos colaterales a concentraciones bajas. A altas concentraciones el tPA produce un estado de lisis sistémico parecido al inducido por la estreptocinasa y la urocinasa. El tPA es al igual que la urocinasa una proteasa natural con un peso molecular de 65,000 daltons. Siguiendo los estudios iniciales, todo indica que el tPA es un potente agente trombolítico, y se ha hecho un esfuerzo para obtener la proteína por técnicas a base del DNA recombinante.<sup>14</sup> El actual producto en el mercado de los Estados Unidos de América, se obtiene de células ováricas de hamster chino usando DNA complementario de células de melanoma humano en línea. El tPA fue aprobado para su uso en el infarto agudo al miocardio en 1987 y para el embolismo pulmonar en 1990.

## Pro-Urocinasa

Otro activador del sistema fibrinolítico producido normalmente en el plasma humano, es un precursor de la urocinasa; la prourocinasa (proUK). La primera sugerencia que la urocinasa tiene poder para ser secretada en una forma inactiva fue hecha por Bernik y cols.<sup>15</sup> El material latente descrito por estos investigadores fue producido en cultivos de riñón, bazo y tiroides; y parece ser activado por la plasmina. Trabajos subsecuentes complementados por Nolan y cols.<sup>16</sup> reportaron que la urocinasa de los cultivos de células del riñón humano neonatal, también se puede producir como una proenzima en los medios de cultivo. Después, en 1976, Bernik<sup>17</sup> en cultivos de pulmón neonatal y adultos humano, purificó parcialmente un precursor al cual se refirió como "prourocinasa". En 1983, -

Husain, Gurewich y cols.<sup>18</sup> purificaron un 56-kd precursora de la urocinasa en la orina, llamándole prourocinasa. Otros grupos tuvieron también algunas cadenas sencillas homogéneas aisladas en forma de urocinasa a partir de la orina,<sup>19</sup> plasma,<sup>20</sup> ó condicionadas en las células de los medios de cultivo.<sup>21</sup> La prourocinasa, también es -- llamada cadena sencilla de un tipo de urocinasa activadora de plasminógeno (scu-PA), la cual es una glicoproteína conteniendo 411 aminoácidos. La hidrólisis del péptido lisina-158-isoleucina-159 unido por plasmina o calicreína, convierte la molécula de urocinasa - en moléculas de doble cadena con una interconexión de puentes de disulfuro.

Como el tPA, este activador cataliza la conversión de la proenzima plasminógeno a plasmina, con hidrólisis de la fibrina dentro de productos solubles. Ambos, proUK y tPA, tienen modos de acción fibrino dependientes, mostrando alta actividad contra la fibrina empastada del plasminógeno y menor generación sistémica de plasmina que la urocinasa y la estreptocinasa. Sin embargo, los mecanismos responsables para la fibrinólisis específica por la fibrina por la prourocinasa son distintas que para los del tPA.

#### MECANISMOS DE FIBRINOLISIS

Los agentes fibrinolíticos comúnmente usados ó los de bajo desarrollo, todos funcionan catalizando la hidrólisis de un péptido simple unido en el 93-kd de la proenzima inerte, el plasminógeno (Pg). Un rompimiento específico crea las dos cadenas de plasmina (Pm), que es una proteasa activa como la tripsina que ataca una variedad de proteínas en varios sitios de la arginina y la lisina. Estas metas primarias en la circulación son del fibrinógeno y la fibrina. Los activadores del plasminógeno (PAs) tienen propiedades indiscutiblemente menores, pero todos tienen alguna especificidad por el coágulo y tienen la voluntad de degradar los polímeros de fibrina más rápidamente que el fibrinógeno.

Las dos razones para su especificidad son, la primera tiene que ver con la deformabilidad estructural<sup>22</sup> del plasminógeno. --- (fig. I). Más del 99% del plasminógeno circulante inicia con ácido-



glutámico(glu) y es el primer aminoácido(Glu-Pg), siendo ésta una estructura muy compacta en el cual presenta 5 "uniones" subdominantes en la región protectora N-terminal en el sitio de activación en donde actúan los activadores del plasminógeno. Cuando la unión-Glu-Pg se ata a la fibrina, actúa posteriormente como un estante y se extiende fuera del plasminógeno, logrando así abrir la estructura para dar acceso a los activadores del plasminógeno a los sitios de su meta sin ser esto impedido. Los coágulos empastados de plasminógeno son mucho menor substrato que el mismo plasminógeno libre para todos los activadores del plasminógeno. Este mecanismo su actividad en mayor grado en el coágulo que en la circulación.

La segunda razón de su especificidad por el coágulo deriva en una terminación del plasminógeno por un rápido inhibidor en plasma, la alfa<sub>2</sub> antiplasmina. Esta proteína inactiva la plasmina circulante en una fracción de un segundo, pero inactiva la fibrina empastada de plasmina más lentamente, requiriendo varios segundos ó algunos minutos para que la fibrina ocupe un sitio de interacción con la plasmina. Así, por debajo de condiciones fisiológicas normales, la plasmina en el plasma es neutralizada, siguiendo el foco de su actividad por el coágulo. Típicamente esto es cerca de la mitad de las moléculas de antiplasmina como moléculas de plasminógeno en -- sangre. Si la lisis continúa a un punto que la antiplasmina se disminuye significativamente, la especificidad por el coágulo comienza a desaparecer de manera rápida. Esto ocurre no solamente porque hay una disminución diferencial buffer, pero también porque hay un incremento del flujo de dla plasmina no usada. La acumulación de la plasmina hace que se rompa la estructura de Glu-Pg a Lis-Pg.--- Posteriormente la estructura se abre intrínsecamente y esto hace que la fibrina se ligue más fácilmente que a la Glu-Pg. Una pequeña cantidad de Lis-Pg, hace que la especificidad del coágulo resalte y haya una eficacia por el activador del plasminógeno.<sup>23</sup> Sin embargo si se incrementa la cantidad circulante de Lis-Pg sobrecargada, produce una disminución de la especificidad por el coágulo.<sup>24</sup>--- Con estas características comunes de todos los activadores del -- plasminógeno como base, las propiedades distintivas y mecanismos de cada uno de los activadores del plasminógeno sigue siendo desconocido.

## Estreptocinasa

La estreptocinasa es el único activador del plasminógeno que no es una enzima o proenzima. Esta es una proteína bacteriana con cerca de 46kd unidos apretadamente al plasminógeno. El complejo --SK-Pg forma un activo y eficiente grupo de moléculas de plasminógeno (Fig.II). Así la estreptocinasa es un activador del plasminógeno indirecto. Como la estreptocinasa es probablemente el menor activador del plasminógeno específico, un tratamiento continuo disminuye el plasminógeno circulante, haciendo que la mayor actividad -lítica eventualmente se cambie a la plasmina libre (principalmente Lis-Pm). Las funciones de la plasmina libre son menos eficientes que la plasmina generada in situ o en la superficie del coágulo, y la administración adicional de estreptocinasa hace que se rinda, e incrementa por ello la lisis del coágulo. Siendo una proteína extraña, derivada de bacterias, la estreptocinasa es responsable de la aparición de anticuerpos. El anticuerpo circulante de estreptocinasa neutraliza la actividad de la misma en individuos presensibilizados. La lisis del coágulo comienza después de la saturación de la antiplasmina libre y la unida a la fibrina. La acción terapéutica de la plasmina se obtiene principalmente por la degradación de la fibrina en el trombo patológico.

## Complejo Activador del Plasminógeno-Estreptocinasa Anisolado

Seguida de una administración de estreptocinasa, se obtiene una rápida actividad de la plasmina, por lo cual no es conveniente darla en bolos de inyección o en infusión rápida. Un alto flujo de plasmina, activa las calicreínas, liberando bradicininas y causando hipotensión.<sup>25</sup> La máxima lisis del coágulo se logra por una infusión gradual, manteniendo la actividad de la estreptocinasa a un nivel que no exceda los grados de circulación del plasminógeno que nuevamente una los sitios expuestos del coágulo disuelto.

En el orden de la necesidad de eliminar la infusión continua, se ha desarrollado una prodroga con un tiempo de liberación mayor a partir del complejo SK-Pg, en el cual el sitio activo es bloqueado, formando el complejo activador del plasminógeno-estreptocinasa anisolado (APSAC). En contacto con el plasma, al bloquearse este -

grupo, se convierte en una prodroga inerte, y posteriormente es removida por hidrólisis y se convierte en una potente droga con una vida media de cerca a los 90 min. y la potencia de lisis es clara hasta de una vida media en 105 min. La activación de la prodroga imita y reemplaza la necesidad de la infusión por la simple y rápida inyección. Por otra parte, una vez administrada, ya no se puede cortar la evolución de la forma activa, lo que no sucede en el caso de la línea intravenosa. El APSAC puede ser usado en forma sistémica para la terapia de lisis, pero probablemente no se use en forma local para trombolisis porque muy pocos son iguales por volverse a activar ya que está concentrado en el coágulo vecino.

#### Urocinasa

La urocinasa es una enzima de aproximadamente 54kd, el que también se rompe enzimáticamente a una menor molécula cerca de los -- 32kd. Ambos han sido obtenidos de orina humana o de cultivos celulares de riñón; en forma comercial en Europa y Asia se obtiene de orina, y es generalmente una mezcla, conteniendo principalmente una forma de alto peso molecular(HMW). Lo que en los Estados Unidos está disponible es la Abbokinase, el cual es de bajo peso molecular(LMW) y se obtiene del cultivo de células. La urocinasa es una enzima con doble cadena en la familia de la tripsina con alta especificidad para cortar solamente el sitio de acción del plasminógeno, convirtiéndola en plasmina. De las dos cadenas, toda la actividad catalítica de la urocinasa reside en la cadena-B. En la LMW-UK la cadena A es muy corta(1-2kd); en cambio en la HMW-UK, la cadena A tiene cerca de 20kd y tiene dos estructuras dominantes; un factor dominante de desarrollo(GFD) y otra estructura dominante de unión(Fig.III). La GFD se conoce que tiene alta afinidad para unirse a receptores específicos de células endoteliales<sup>26</sup> por la urocinasa y receptores similares se han observado en otras células circulantes a lo largo de receptores del plasminógeno<sup>27</sup>. Estos receptores sirven como "reservorios" para la concentración de la urocinasa y la formación de un punto de acción para la plasmina en la superficie celular. La forma de la disolución del coágulo está pobremente entendido. La unión HMW-UK puede estar atado en forma muy --

junta al igual que la heparina pero su fisiología no está bien esclarecida.

Mientras tenemos sutiles diferencias entre la HMW y la LMW de la urocinasa; estas no son importantes para la eficacia en la lisis del coágulo en cada una de ellas, además no cambia la especificidad por la fibrina según las pruebas y estudios hechos en humanos y animales. Ambos tipos de urocinasa son administradas normalmente por infusión IV o una combinación de bolos en infusión, pero siguiendo su control al igual que la estreptocinasa. Pequeñas cantidades de urocinasa, a razón de 25U por ml de plasma son rápidamente terminados por los inhibidores circulantes incluyendo el inhibidor del activador del plasminógeno-1(PAI-1) y PAI-3.

Las enzimas trombolíticas humanas, como muchas proteínas importantes, son normalmente creadas en pequeñas cantidades. Así la urocinasa y el tPA, ambas circulan usualmente a concentraciones de 10ng por ml de plasma, y para una dosis típica de 100mg de tPA se requerirían cerca de 3000 personas para completarla, lo cual no sería práctico. La urocinasa ha sido creada primariamente por células de riñón, o por concentración de la orina humana. La urocinasa ha sido producida por el procesamiento de cientos de miles de galones de orina, o por la extracción de células de riñón en un medio de cultivo. Ambos métodos son muy lentos, consumen mucho tiempo y con baja producción. Las dificultades en el manejo tienden a hacer que se fabriquen productos heterogeneos, dando como resultado que la acción de la proteasa esté por arriba de su tiempo tanto para los productos del medio de cultivo como el de la orina. Es por esto que actualmente se fabriquen algunos activadores del plasminógeno con la tecnología recombinante del DNA. La llegada de la tecnología moderna recombinante(ingeniería genética) ha hecho posible recientemente el enriquecimiento para miles de veces de las células protegidas por los activadores del plasminógeno. Una célula ordinaria tiene típicamente una copia del gen para sintetizar el activador del plasminógeno siendo el mensajero del RNA(mRNA) y se produce así la proteína. Es así de esta manera por la cual se obtienen varios activadores del plasminógeno.

## Prourocinasa

La prourocinasa es una sencilla cadena la cual es precursora de la urocinasa, y también es llamada cadena sencilla del tipo de urocinasa activadora del plasminógeno (scu-PA). Sin embargo este nombre largo implica actividad enzimática y por ahora se ha acordado que la proUK libre tiene poca actividad cortada por la plasmina dentro de la porción activa de la cadena urocinasa. Una mezcla de plasminógeno puro y proUK en solución buffer, producen un incremento en ambos en forma continua de urocinasa y plasmina, porque son un ciclo de activación mutua iniciado por las pequeñas cantidades de urocinasa en proUK y de plasmina en plasminógeno. Sin embargo esta reacción es un corto circuito por los inhibidores que se terminaron presentes en plasma, tanto que la proUK añadida al plasma es esencialmente inerte. Aún, sin un coágulo es añadido al plasma conteniendo proUK, después de un periodo de retraso, se activa la lisis de la fibrina y seguidamente se acompaña por una modesta cantidad de fibrinogenolisis que incrementa más urocinasa que se está formando.

Comparada con la urocinasa, la proUK es completamente específica a actuar en el coágulo; y el mecanismo por el cual la proUK inicia su acción contra el coágulo en forma específica permanece -- controvertido.<sup>28</sup> Una muy importante observación es que muy pequeñas cantidades de tPA, urocinasa o plasmina, parece en forma importante a aumentar la actividad de la proUK<sup>29</sup>. También, como un pretratamiento para el coágulo para el coágulo con cargas de uno de estos agentes o para el coágulo principal, sería retrasar el período ya sea acortarlo o eliminarlo. Una simple posible explicación puede ser que alguna plasmina en forma activa, persista su acción con el trombo, protegiéndolo de esta manera de los inhibidores de acción rápida por algún tiempo. La colisión de la proUK con la plasmina protegida encabeza la formación de urocinasa (Fig. IV). Esta activación local hace en forma esporádica que el foco de actividad en el coágulo sea la urocinasa. Además ha sido propuesto<sup>30</sup> que pequeña lisis genere una nueva familia de sitios de unión en el plasminógeno del coágulo y esto en especial en el plasminógeno empastado que es actualmente un substrato precursor de la proUK. Cuando -

se forma localmente la plasmina se activa al mismo tiempo que la --  
proUK.

Cualquiera que sea el mecanismo actual, la proUK es una pro--  
droga formada a partir de la urocinasa, y solo una pequeña porción  
de dosis administrada, se convierte en urocinasa durante un breve-  
tiempo en la circulación (de 5-6 min) y en este tiempo ocurre una --  
disminución significativa de antiplasmina. La prourocinasa ha sido-  
mostrada por ser efectiva, además es ahorradora de fibrinógeno, ---  
cuando se da uniformemente en bolos de inyección según estudios he-  
chos en animales.<sup>31</sup> Es una prodroga que también protege que se ter-  
minen en la circulación los inhibidores de los activadores del --  
plasminógeno como son el PAI-1 y PAI-3.

#### Factor Activador del Plasminógeno Derivado de Tejidos

Esta enzima es llamada así por el hecho que es creada por el -  
endotelio de muchos tejidos. Dos cadenas del tPA es como una pro-  
teasa específica del plasminógeno al igual que la urocinasa, sin -  
embargo su máximo volumen catalítico es varias veces menor que la-  
urocinasa. Distinta de la gran mayoría de las enzimas en esta cla-  
se, es sin embargo el tPA, casi tan activa como una cadena sencilla  
precursora de la doble cadena de plasmina cortada. El tPA es -  
su acción más específica por el coágulo que la proUK, y esto es mi-  
nimo durante el inicio de la lisis del coágulo. La última fuente -  
fuente de su especificidad son las apretadas uniones con la fibri-  
na, inmediatamente adyacente al substrato, que es el plasminógeno-  
de fibrina empastada (Fig. IV). Las uniones de fibrina estimulan el-  
efecto catalítico del tPA y posteriormente realiza su especificidad.

Porque la tenacidad de las uniones del coágulo para proteger-  
el tPA de una inactivación por el inhibidor circulante PAI-1, en-  
forma uniforme, una pequeña cantidad de tPA es capaz de iniciar -  
inmediatamente la lisis del coágulo con o sin un umbral de acción-  
mínimo, o con efectos retrasados. Sin embargo, porque el número li-  
mitado de los sitios de acción funcionales del tPA en la superfi-  
cie del coágulo, y los bajos grados catalíticos de los tPA's, la -  
especificidad del tPA en forma completa no se realiza en la prácti-

ca clínica. Por eso para completar la lisis, se coloca, una gran cantidad del material del tPA en una infusión gradual y la actividad se desarrolla dando como resultado la fibrinólisis. Como los productos de la degradación de la fibrina son liberados al disolverse el trombo, este incremento estimula la actividad del tPA en la circulación sistémica, resultando una disminución de su especificidad arriba de su tiempo normal de acción. Ningún tipo de tPA a dosis relativamente largas por infusión son efectivos agentes trombolíticos.

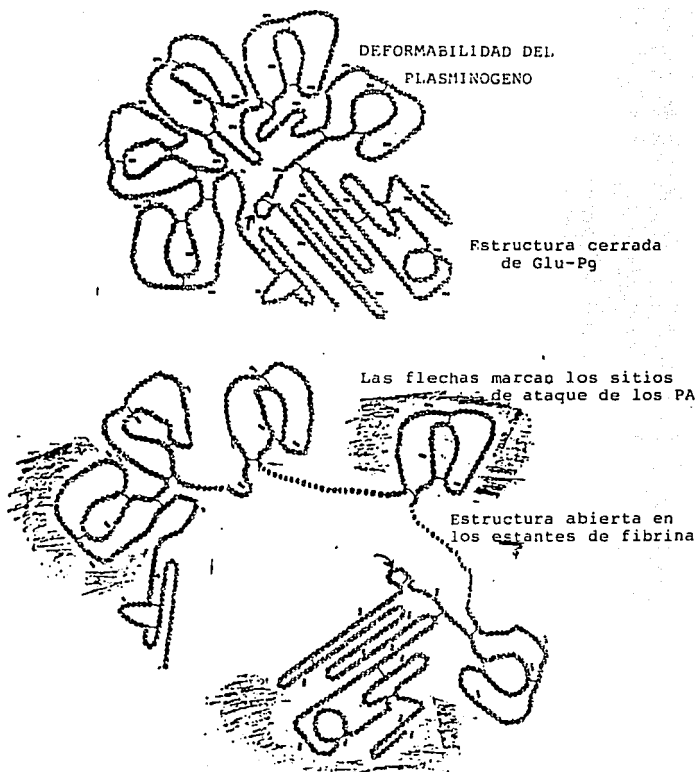


FIG.1. La estructura de arriba muestra lo compacta y cerrada que es la estructura de Glu-Pg, con protectores en los sitios activos (flechas) donde actúan los activadores del Pg, creando Glu-Pg el que es un pobre sustrato. La interacción entre los residuos de lisina proveniente de la fibrina (áreas pintadas) y las uniones 1 y 4 de Glu-Pg mantienen abierta la conformación de la molécula, exponiendo los sitios de activación a los activadores del plasminógeno (estructura inferior).



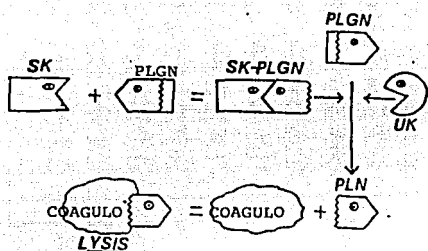


FIG.II. La gráfica representa la formación del complejo estreptocinasa-plasminógeno(SK-PLGN)-antes que las moléculas del plasminógeno se conviertan en plasmina. La estreptocinasa - es posteriormente un activador indirecto -- del plasminógeno. La urocinasa(UK), es en - contraste, un activador directo, activando- el plasminógeno a plasmina(PLN) por una base esteioicométrica.

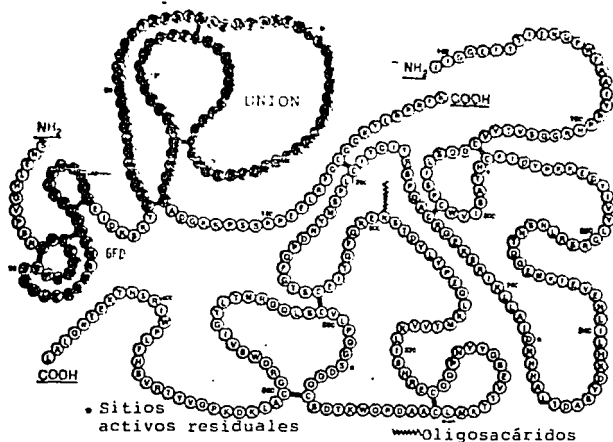


FIG.III. La secuencia de la doble cadena de aminoácidos de la urocinasa HMW es representada en el esquema de arriba. Está creada por la prourocinasa recombinante. Note la sencilla unión y el factor dominante de desarrollo.

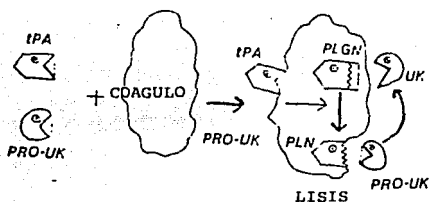


FIG.IV. La gráfica representa una colisión entre la proUK y la plasmina protegida con el coágulo(PLN), convirtiéndolo en una cadena sencilla de proUK a doble cadena de UK. el tPA en contraste, se une apretadamente a la fibrina, junto a la fibrina empastada del plasminógeno(PLGN), convirtiéndola en plasmina.

## TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

### Terapia Anticoagulante

Los objetivos del tratamiento de la trombosis venosa profunda son remediar los síntomas y reducir la morbilidad del evento agudo, para así prevenir su extensión o embolización a los pulmones, prevenir la muerte por embolismo pulmonar y prevenir la insuficiencia venosa crónica. Como la progresión y la embolización de la trombosis venosa puede ocurrir en forma rápida e impredecible, es por eso que es importante que los pacientes con trombosis venosa profunda reciban terapia antitrombótica lo más pronto posible. Actualmente la terapia anticoagulante es el tratamiento más común para la trombosis venosa profunda y es efectiva en casi todos los pacientes. La extensión del trombo o su embolización ocurre en menos del 5% de los pacientes que fueron adecuadamente tratados con heparina seguidos de una profilaxis secundaria con anticoagulantes orales.<sup>2,5</sup> Sin embargo, la terapia anticoagulante no es ideal porque esta no produce una trombolisis significativa y aunque si es efectiva reduciendo las complicaciones inmediatas e importantes de la trombosis venosa profunda, pero hace que sea relativamente inefectiva en la prevención de secuelas posteriores, incluyendo el síndrome postflebítico.

La heparina es el tratamiento inicial a seleccionar en muchos pacientes con trombosis venosa profunda. La heparina se administra por infusión continua intravenosa, inyección intravenosa intermitente ó por inyección subcutánea. Del método intravenoso, se prefiere la infusión continua sobre la inyección intermitente porque, aunque ambos regímenes son igualmente efectivos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, la incidencia de hemorragia como efecto colateral es menor en la infusión continua.<sup>37</sup> La administración de heparina por inyección subcutánea ofrece ventajas sobre la administración por vía intravenosa porque esta es fácil de administrar, facilita la temprana movilización del paciente, así como el manejo como paciente externo. Para la administración intravenosa, la heparina puede ser dada inicialmente en bolos de 3000 a 5000 U seguida por una infusión intravenosa continua de 30,000 a 35,000

U por día manteniendo el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) de 1.5 a 2.0 veces por arriba de su control. Para la administración intravenosa intermitente, como la vida media de la heparina es de una a una hora y media y el efecto en bolo puede ser depurado a las cuatro horas; se deben administrar bolos de heparina de 5000-12,500 U cada 4 a 6 horas para mantener el TPT en el nivel terapéutico. Para la administración subcutánea de heparina, se administra un bolo intravenoso inicial de 3,000 a 5,000 U y al mismo tiempo se aplica la primera dosis subcutánea, posteriormente se administran inyecciones subcutáneas de 15,000 a 20,000 U de heparina a intervalos de cada 12 horas, manteniendo el mismo control del TPT. La duración de la terapia con heparina en la trombosis venosa profunda aún permanece en forma controvertida. La heparina es usualmente administrada por un periodo de 7 a 10 días, seguida de una terapia a largo plazo con anticoagulante oral. Una alternativa de manejo es comenzar la heparina y anticoagulantes orales al mismo tiempo y retirar la heparina cuando el tiempo de protrombina se encuentre a niveles terapéuticos, que sería entre el cuarto y quinto día. Dos estudios para comparar este régimen con el estandar, se concluyó que era efectivo y seguro.<sup>38,39</sup> Así mismo se recomienda este manejo en la mayoría de los pacientes con trombosis venosa profunda proximal.

El tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda con heparina debe ser continuado con un periodo de profilaxis secundaria a base de anticoagulantes orales o ajustando la dosis de heparina subcutánea. La terapia con anticoagulantes orales es el más práctico método y se ha demostrado que previene la recurrencia de la trombosis venosa profunda, su extensión, o embolización a los pulmones.<sup>33,40,41</sup> La duración de la profilaxis secundaria con anticoagulantes orales para pacientes con trombosis de las venas de la pantorrilla es de 6 a 8 semanas y para pacientes con trombosis venosa proximal y/o con embolismo pulmonar, se recomienda un mínimo de 12 semanas. La intensidad óptima de terapia oral anticoagulante en trombosis venosa ha sido recientemente establecidos por los resultados de un estudio clínico comparando dos intensidades de anticoagulación.<sup>41</sup> El rango terapéutico tradicionalmente recomendado u

sando un preparado comercial de tromboplastina de cerebro de conejo fue de 1.5 a 2.0 veces del control, equivalente a un porcentaje internacional normalizado (INR) de 3.0 a 4.5 veces. Este nivel de anticoagulación fue altamente eficaz en la prevención de recurrencias, pero se asoció a un riesgo significativo de sangrado como complicación. Ahora se ha establecido, que el riesgo de sangrado asociado a una terapia anticoagulante a largo plazo es menor que el 5%, pero es menor si se utiliza un régimen anticoagulante más bajo, de 1.3 a 1.5 veces según su control, usando la tromboplastina del cerebro de conejo, lo que equivale a un INR de 2.0 a 3.0.<sup>41</sup>

La terapia usando anticoagulantes orales a base de warfarina (se puede utilizar también acenocumarina), puede ser administrada en una dosis inicial de 10mg al día por tres días junto con la terapia de heparina. La dosis diaria debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de laboratorio con el tiempo de protrombina. La terapia conjunta entre la heparina y la anticoagulación oral debe ser mantenida de 4 a 5 días, en cuyo tiempo los factores de coagulación vitamino-K dependientes han sido reducidos a niveles terapéuticos y el tiempo de protrombina está prolongado en rangos terapéuticos de 1.3 a 1.5 veces por arriba de su tiempo de control ó un INR de 2.0 a 3.0. Dependiendo de la respuesta inicial de los pacientes, el tiempo de protrombina debe ser monitorizado semanalmente, y una vez estabilizado, a intervalos de 2 a 3 semanas hasta el tiempo que dure la profilaxis secundaria.

#### Terapia Trombolítica

Recientemente ha sido incrementado el interés en la clínica por el uso de agentes trombolíticos en la trombosis venosa profunda; primariamente debido a los impresionantes resultados clínicos en pacientes con infarto agudo al miocardio y también por el desarrollo de una nueva generación de activadores del plasminógeno. La terapia trombolítica tiene un número de ventajas importantes sobre la terapia anticoagulante en la trombosis venosa profunda como es prevenir el síndrome postflebítico, el que se incluye la lisis del trombo, con la restauración de la circulación hacia la normalidad y la reducción del daño de las válvulas venosas.

Los agentes fibrinolíticos en el uso clínico inducen la trombolisis a convertir la proenzima del plasminógeno en la enzima --- plasmina, con lo que se produce la lisis de la fibrina y da como resultado la trombolisis.<sup>42</sup> La primera generación de activadores del plasminógeno, son la estreptocinasa(SK) y la urocinasa(UK),--- los cuales no tienen especificidad sobre la fibrina, e inducen una proteólisis plasmática cuando son administrados sistémicamente en dosis que induce la trombolisis. La segunda generación de activadores del plasminógeno, son el factor activador del plasminógeno derivado de tejido(tPA); y la sencilla cadena de urocinasa activadora de plasminógeno ó prourocinasa(scu-PA) ó proUK), siendo mucho más específicos por la fibrina; mientras que el complejo activador plasminógeno-estreptocinasa anisoilado(APSAC), es intermedio de -- los dos grupos anteriores en su especificidad por la fibrina.<sup>43</sup>

La estreptocinasa es producida por purificación química de un filtrado de bacterias del estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo C, - en el plasma tiene una vida media de 30 min. La estreptocinasa es un activador indirecto del plasminógeno; primero se combina con el plasminógeno para formar un complejo activador, con lo que se convierte el plasminógeno en plasmina.<sup>44</sup> La urocinasa, ha sido purificada de la orina humana y del cultivo de células renales y puede ser producida por la tecnología recombinante del DNA, siendo un -- activador directo del plasminógeno.<sup>44</sup> El factor activador del plasminógeno derivado del tejido, inicialmente se obtuvo del cultivo de células de melanoma y ahora es manufacturado por la tecnología recombinante del DNA, siendo un activador directo del plasminógeno. El factor activador del plasminógeno recombinante derivado de tejido(tPA) es específico por la fibrina, ya que tiene una alta afinidad por ella, en la cual forma un complejo grupo con el plasminógeno por el cual es protegido, neutralizando el efecto de la anti--- plasmina, por lo que se liga mediante a la fibrina.El tPA es producido por la tecnología del DNA recombinante. La prourocinasa es -- producida por el cultivo de células renales ó por la tecnología -- del DNA recombinante; actúa específicamente sobre el coágulo por--- la afinidad a la fibrina empastada del plasminógeno<sup>46,47</sup> y tiene una vida media en el plasma de 5 min. El complejo activador plasminógeno-estreptocinasa anisoilado(APSAC), es preparado por una modi

ficación química del complejo estreptocinasa con plasminógeno humano traduciendo esto que se inactive el complejo plasminógeno-estreptocinasa.<sup>48,49</sup> Después de su inyección, el APSAC une la fibrina en el trombo produciéndose in vivo una anisocilación gradual en un periodo de horas, que al mismo tiempo es producido por antiplasmina.

Aunque la terapia trombolítica ha sido aprobada desde hace más de 15 años en el tratamiento para la trombosis venosa profunda, esta terapia solamente es utilizada en menos del 10% en estos pacientes. Las razones para su uso limitado son múltiples e incluye el temor al sangrado; el costo de los agentes trombolíticos y la duda acerca de los beneficios clínicos de la trombolisis sobre los anticoagulantes en el tratamiento del tromboembolismo venoso, en particular en la prevención del síndrome postflebítico.

El propósito en el tratamiento de la trombosis venosa profunda es, prevenir la muerte secundaria a embolismo pulmonar, prevenir el embolismo pulmonar no fatal, prevenir la trombosis venosa recurrente y prevenir el síndrome postflebítico. En la trombosis profunda de las piernas, la terapia trombolítica ha demostrado ser más efectiva que la heparina produciendo trombolisis, particularmente en aquellos paciente que los síntomas se presentaron antes de 5 días. Seis estudios controlados compararon la estreptocinasa con la heparina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda.<sup>50-55</sup> Un análisis de estos resultados<sup>56</sup> demostraron que la estreptocinasa es 4 veces más probable que cause lisis en el coágulo, pero 3 veces más probable que cause sangrado como complicación. Los efectos comparativos entre la estreptocinasa y la heparina en el subsecuente desarrollo del síndrome postflebítico han sido evaluados en cuatro estudios.<sup>57-60</sup> En tres de los estudios, la frecuencia de síntomas postflebíticos fueron menores en pacientes tratados con estreptocinasa que en los tratados con heparina; en el cuarto estudio;<sup>60</sup> este no tuvo diferencia con los tratados con los dos medicamentos. Sin embargo, muchos pacientes entraron en un estudio posterior para evaluar los síntomas subsecuentes al manejo. La urocinasa ha sido menos evaluada en el manejo para la trombosis venosa profunda.

La estreptocinasa y la urocinasa están aprobadas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Se ha demostrado que la estreptocinasa se puede dar en una primera dosis de carga - de 250,000 U IV en 30 min, seguido de 100,000 a 200,000 U por hr.- En pacientes con trombosis venosa profunda, la infusión puede ser mantenida de 48-72 horas; y en pacientes con embolismo pulmonar, - de 12-24 horas. La dosis de la urocinasa es de 4,400 U por Kg en - bolo intravenoso durante 10 min, seguido de una infusión intraveno - sa de 4,400 U por Kg cada hora; siendo la duración de las infusio - nes similares a la estreptocinasa. Usando estos regímenes, el uso - con heparina o ácido acetilsalicílico no es necesario. La heparina se comienza a dar de una a tres horas después de haber terminado - la terapia trombolítica y los anticoagulantes orales se continúan - durante tres meses aproximadamente.

La complicación mayor de la terapia trombolítica es la hemo - rragia. El sangrado es causado primariamente por la disolución de - la fibrina en el inicio de la hemostasia.<sup>44</sup> La hemorragia tambié - n es contribuida por proteolisis del plasma que está asociado a una - disminución del fibrinógeno y de otros factores de la coagulaci - ón y por la producción de productos de la degradación del fibrinó - geno, interfieren en la polimerización de la fibrina.

La hemorragia ocurre en el 30 al 50% de los pacientes que son - tratados con estreptocinasa o urocinasa en infusiones de más de 12 - horas. El riesgo de hemorragia se incrementa con el tiempo de infu - sión y ocurre más frecuentemente en los sitios de invasión vascu - lar como son, los sitios de punción ó heridas quirúrgicas. El san - grado puede también ocurrir en el tracto genitourinario, en el --- tracto gastrointestinal y ocasionalmente en el cerebro. El exudado - de las heridas o sitios de punción, pueden ser tratados con pre --- sión local, aunque esto muchas veces no se logra. El sangrado me - nor puede ser tratado, reponiendo con sangre y si el sangrado está - asociado con una hipofibrinogenemia o con alguna otra deficiencia - en los factores de la coagulación, se administra plasma fresco o - crioprecipitados. Si el sangrado es potencialemnte severo y no pue - de ser controlado con estas medidas, la terapia fibrinolítica debe



ser suspendida. Si continua el sangrado, el proceso fibrinolítico debe ser rápidamente revertido con una infusión de ácido epsiloaminocaproico en dosis de 5g durante 30 min, continuando dosis de 1g por hora hasta que la hemostasia se haya presentado. A esto se le debe complementar con la administración de plasma fresco o crioprecipitados.

Otras complicaciones pueden ser reacciones alérgicas y fiebre. Las reacciones alérgicas rara vez ocurren con la urocinasa o el tPA; pero ocurre en el 6% de los pacientes tratados con estreptocinasa. Estas reacciones son generalmente de urticaria o prurito, pero aproximadamente del 1 al 2% pueden desarrollar reacciones anafilácticas. Estas reacciones alérgicas pueden ser revertidas con epinefrina, corticoesteroides por vía parenteral y antihistamínicos. La fiebre puede ocurrir en un 25% de los pacientes que recibieron estreptocinasa y cerca del 10% de los que recibieron urocinasa.

Cuando la terapia trombolítica es usada inicialmente, se deben de realizar pruebas de laboratorio para predecir los requerimientos de las dosis subsecuentes y para documentar la actividad fibrinolítica del plasma y en consecuencia la proteólisis del plasma. La terapia trombolítica ahora tiene un monitoreo adecuado y simplificado con la obtención de varias pruebas de laboratorio, como es el tiempo de trombina, que nos refleja la hipofibrinogenemia y los niveles de los productos de degradación fibrinógeno-fibrina (FDP). El tiempo de trombina puede ser realizado en aproximadamente dos horas después de iniciado el tratamiento y posteriormente tomarse cada 6 horas si es necesario. La infusión de la urocinasa, su dosis debe ir disminuyendo aproximadamente el 25% si el tiempo de trombina excede de 4 a 5 veces su nivel de control, y se incrementa aproximadamente el 25% si el tiempo de trombina es menor que el control. El monitoreo de la estreptocinasa es más complicado. Un tiempo de trombina (también se puede llevar su control con el tiempo parcial de tromboplastina-TPT) debe ser realizado aproximadamente dos horas después de iniciada la infusión y se debe de esperar que este tiempo se prolongue de 2 a 5 veces de su control. Un menor grado de prolongación sugiere que los pacientes tienen anti---

cuerpos de estreptocinasa los cuales no han sido adecuadamente neutralizados y esto indica que se deben de realizar pruebas de resistencia a la estreptocinasa, para ajustar así las dosis. Una vez establecido el estado fibrinolítico óptimo, se debe de mantener el tiempo de trombina de 2 a 5 veces por arriba de su control. Si el tiempo de trombina tiene una caída menor al doble del control, esto es una indicación que hay una depleción excesiva de plasminógeno (por que esta se convierte en plasmina) y la dosis debe ser disminuida de un 25 a 50%.

Las pruebas de actividad fibrinolítica, como es el tiempo de lisis de la euglobina, pero si no se puede realizar no es necesaria. Esta es importante, sin embargo, se pueden evaluar clínicamente los pacientes, además con las pruebas de rutina para determinar si existe sangrado. Esto es logrado realizando determinaciones de hematocrito necesarias y observando la orina para saber si hay evidencia de sangrado. Cuando la terapia trombolítica ha sido completada, se debe de comenzar la terapia con heparina controlado con el tiempo de trombina en la cual esta debe de estar al doble o menor a su control para así prevenir la retrombosis.

El factor activador del plasminógeno derivado de tejido (tPA), recientemente ha sido evaluado en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Investigaciones en animales y en humanos han demostrado que el tPA es un agente trombolítico efectivo con unas potenciales ventajas sobre la primera generación de activadores del plasminógeno (SK y UK) porque tiene la afinidad por la fibrina y -- también porque es capaz de activar el plasminógeno en la superficie de la fibrina.<sup>45,61</sup> Sin embargo, como la experiencia con el tPA se ha ido acumulando, se vuelve evidente que la selectividad por la fibrina es relativa y está influenciada por la dosis así como la duración de la infusión del tPA.<sup>62-64</sup>

Dos estudios piloto diseñados para determinar ya sea que una infusión lenta de tPA reduce importantemente la hemorragia mientras que retiene los efectos líticos en pacientes con trombosis venosa profunda aguda proximal de las piernas, han sido completados en la Universidad McMaster.<sup>65</sup> Veinticuatro pacientes fueron in--

cluidos en el primer estudio; doce recibieron tPA a una dosis de 0.5 mg/kg en las primeras 4 horas y doce pacientes recibieron placebo; además de esto, todos los pacientes fueron manejados con heparina intravenosa continua de 7 a 10 días. De los 12 pacientes -- que recibieron tPA, 7 pacientes (58%) obtuvieron virtualmente completa lisis del trombo, 2 pacientes tuvieron lisis del 0-50%, y 3 pacientes sin evidencia de trombolisis. En contraste, solamente -- dos pacientes del grupo placebo tuvieron de 0-50% de lisis y el -- resto de los pacientes no mostraron evidencia de lisis. Esta diferencia observada en la trombolisis es estadísticamente alta en forma significativa ( $p$  menor 0.01). Dos pacientes en el grupo de tPA -- mostraron evidencia de hemorragia comparados con solo un paciente del grupo placebo el cual recibió solamente heparina. La infusión con tPA produce una disminución en la concentración del fibrinógeno circulante de aproximadamente el 50% del valor antes de la infusión y una disminución en la alfa<sub>2</sub> antiplasmina casi niveles no determinables y un incremento en las concentraciones del FDP séricos. Estos resultados indican que los pacientes con trombosis venosa profunda tratados con tPA a dosis de 0.5mg/Kg en 4 horas, produce un moderado grado de proteolisis inducida por la plasmina. Cincuenta y nueve pacientes fueron incluidos en el segundo estudio, -- de los cuales 29 recibieron tPA y 30 recibieron placebo. De los 29 pacientes que recibieron 0.5mg/kg de tPA en infusión durante 8 horas, repitiéndose a las 24 horas y que después se les realizó venografía, un rango del 50% de lisis se observó en 6 pacientes (21%) -- comparados con dos pacientes (7%) de los pacientes que recibieron placebo y heparina. La diferencia entre el grupo en la proporción de pacientes, es que el grado de un 50% de lisis fue para los pacientes tratados con tPA, pero no es estadísticamente significativa ( $p=0.11$ ). Estos resultados se comparan en las Tablas I y II.

De los pacientes que recibieron tPA a dosis de 0.5mg/kg en 8 horas, repitiéndose una vez la dosis; un paciente tuvo solamente equimosis subcutánea significativa. En los pacientes que recibieron placebo y heparina; un paciente tuvo hemartrosis espontánea comprimiendo el hombro; y otro paciente tuvo un corte en la hemoglobina más de 20 g/L sin haber sangrado. En los pacientes que recibie-

ron tPA a dosis de 0.5 mg/kg en 8 horas, tuvieron un 11% de reducción en la media de la concentración del fibrinógeno plasmático; - una reducción del 36% en la media de los niveles de alfa<sub>2</sub>antiplasmina y solamente tuvieron un moderado incremento en la concentración sérica del FDP.

Así, en estos estudios, el tPA administrado en 4 horas produjo lisis en la trombosis venosa profunda proximal más que la heparina. El grado de lisis observado por la alta concentración de tPA administrado en 4 horas fue similar a la reportada en estudios previos usando la estreptocinasa administrada durante 48-72 horas.<sup>56</sup> Cuarenta y seis pacientes de ambos estudios fueron seguidos a largo plazo; de los otros 37, 22 fallecieron y 15 no pudieron continuar su control. De estos 46 pacientes, 7 recibieron heparina y -- tPA a dosis de 0.5mg/kg en 8 horas(repetida) y 19 recibieron heparina y placebo. Un grado del 50% de lisis fue observado en 12 pacientes; en 5 con tPA durante 4 horas, en 5 con tPA en 8 horas y -- 2 con el placebo. Tres(25%) de los 12 pacientes que tuvieron un -- grado del 50% de lisis(del grupo placebo), presentaron síntomas -- del síndrome postflebítico, comparados con 19(56%) de 34 pacientes que tuvieron lisis menor del 50% o no tuvieron lisis(NS, p=0.07), -- de los del placebo también.

En este estudio, la prevalencia del síndrome postflebítico -- fue del 58% a los 3 años de seguimiento clínico. Los datos sugieren, basados en una moda significativa(p=0.07), que la incidencia -- del síndrome postflebítico es menor en pacientes en el que el grado de lisis fue del 50% ó más, en observación consistente con los reportes de otros estudios pequeños de trombolisis con estreptocinasa.<sup>57-60</sup>

TABLA I. TROMBOLISIS CON tPA A DOSIS DE 0.5mg/Kg EN 4HRS.  
O PLACEBO

%De Lisis	tPA(n=12)	Placebo(n=12)
50	7	0
50	2	2
0	3	10

TABLA II: TROMBOLISIS CON tPA A DOSIS DE 0.5mg/Kg EN 8HRS.  
X 2 O PLACEBO

%Lisis	tPA(n=28)	Placebo(n=30)
50	6	2
50	7	5
0	15	23

CRITERIOS DE INCLUSION PARA EL MANEJO CON TROMBOLISIS  
(PARA LA SK Y LA UK)

- 1.- Pacientes que presenten trombosis venosa profunda aguda en extremidades superiores y/o inferiores de menos de 72 horas de evolución; incluyendo pacientes con tromboembolia pulmonar sin deterioro hemodinámico y/o cardiopulmonar grave.
- 2.- Pacientes menores de 70 años de edad.
- 3.- Ambos sexos.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Pacientes con más de 72 horas de evolución.
- 2.- Pacientes arriba de 70 años de edad.
- 3.- Sangrado activo.
- 4.- Enfermedad vascular cerebral y/u otros procesos intracraneales.
- 5.- Cirugía mayor reciente(menos de 10 días).
- 6.- Trauma grave.
- 7.- Sangrado gastrointestinal(activo o historia).
- 8.- Después de resucitación pulmonar.
- 9.- Hipertensión arterial severa.
- 10.- Coagulopatía.
- 11.- Endocarditis.
- 12.- Antecedentes de trombosis previa.
- 13.- Trauma menor reciente(10 días).
- 14.- Embarazo.
- 15.- Retinopatía diabética hemorrágica.
- 16.- Pacientes con fibrilación auricular por enfermedad mitral.
- 17.- Tratamiento previo con estreptocinasa(6 meses-para la SK).
- 18.- Antecedente de infección estreptocócica(6 meses-para la SK-).
- 19.- Hipersensibilidad al medicamento.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Aquellos pacientes que presenten sangrado activo como complicación.
- 2.- pacientes que presenten hipersensibilidad severa al medicamento.

## CONCLUSIONES

La terapia trombolítica ha mostrado ser efectiva en la lisis del trombo venoso profundo mayor, siendo esto evaluado por flebo--grafías repetitivas. Los resultados de algunos estudios, valorando a largo plazo los beneficios de la trombolisis en la trombosis venosa profunda están pendientes aún, pero muchos sugieren que los -beneficios son la reducción de síntomas de la insuficiencia venosa crónica así como evitar el síndrome postflebítico. La estreptocina sa y la urocinasa están aprobadas para el manejo de la trombosis -venosa profunda, y estudios recientes están evaluando el papel del resto de los trombolíticos en el manejo de esta enfermedad.

Ademãs, podemos decir que los agentes trombolíticos en aquellos pacientes en que no hay contraindicaciones para su uso, el beneficio es mayor que en aquellos pacientes en que se utiliza solamente la terapia anticoagulante como tratamiento para la trombosis venosa profunda y que además evita la propagación del proximal del coágulo, el desprendimiento de émbolos y la tromboembolia pulmonar -- con sus consecuencias fatales.



## B I B L I O G R A F I A

- 1.- McFarlane RG, Biggs R:Fibrinolysis.Its mechanism and significance.Blood 1948;3:1167-1187.
- 2.- Tillet WS, Garner RL: The fibrinolytic activity of hemolytic - streptococci.J Exp Med 1933;58:485-502.
- 3.- Milstone H:A factor in normal human blood wich participates in streptococcal fibrinolysis.J Inmul 1941;42:109-116.
- 4.- Christensen LR:Streptococcal fibrinolysis.J Gen Physiol 1945;-28:363-383.
- 5.- Kapsslan MH:Nature and role of the lytic factor in hemolytic - streptococcal fibrinolysis.Proc Soc Exp Biol 1944;57:40-43.
- 6.- Tillet WS, Sherry S:The effect in patients of streptococcal -- fibrinolysis(streptokinas).J Clin Invest 1949;28:173-190.
- 7.- McFarlane RG, Pilling J:Fibrinolytic activity of normal urina. Nature 1947;159:779.
- 8.- Astrup T, Sterndorff I:An activator of plasminogen in normal u rine. Proc Soc Exp Bio Med 1952;81:675-678.
- 9.- Sobel WG, Mohler SR:Urokinase:an activator of plasma profibrinolysis extracted from urine.Am J Phisiol 1952;171:768-769.
- 10.- Urokinase-Pulmonary Embolism Trial Study Group. Urokinase pulmonary embolism trial.Phase I results.JAMA;214:2163-2172.
- 11.- Urokinase-Pulmonary Embolism Trial Study Group.Urokinase-strep tokinase pulmonary embolism trial.Phase II results.JAMA 1974;-229:1606-1613.
- 12.- Glatte T.Trends in cardiology:proper use of the thrombolytic agents.Mod Med 1990;58:62-73.
- 13.- Marder V, Sherry S:Thrombolityc therapy:Current status.N Engl Med 1988;318:1512-1520.
- 14.- Collen D:Human tissue-type plasminogen activator.Circulation 1985;72:18-20.
- 15.- Bernik MB:Increased plasminogen activator(urokinase) in tissue culture after fibrin deposition. J Clin Invest 1973;52:823-834.
- 16.- Nolan C,Hall LS:Plasminogen activator from human embryonic kid id ney cell cultures.Biochim Biophys Acta 1977:496:384-400.
- 17.- Bernik MA, Oller EP:Plasminogen activator and proactivator in- lung cultures.J Am Med Woman's Assoc 1976;31:465-472.

- 18.- Husain SS, Gurewich V: Purification and partial characterization of a single chain, HMW UK from human urine. Arch Biochem Biophys 1983;220:31-38.
- 19.- Stump DC, Thienpont M: Urokinase related proteins in human urine. J Biol Chem 1986;261:1267-1273.
- 20.- Wun TC, Scheleuning WD: Isolation and characterization of urokinase from human plasma. J Biol Chem 1982;257:3276-3283.
- 21.- Wijngaards G, Rijken DC: Characterization and fibrin-binding -- properties of different molecular forms of proUK from a monkey kidney cell culture. Thromb Res 1986;42:749-760.
- 22.- Mangel W, Lin B: Characterization of an extremely large, ligand induced conformational change in plasminogen. Science 1990;248:69-73.
- 23.- Badylak SF, Voytik SL: Enhancement of the thrombolytic efficacy of prourokinase. Thromb Res 1991;62:115-126.
- 24.- Watahiki Y, Scully MF: Potentiation by lysis plasminogen of -- clot lysis by single or two-chain urokinase-type plasminogen - activator. Thromb Haemost 1989;61(3):502-506.
- 25.- Green J, Dupe RJ: Comparison of the hypotensive effects of --- streptokinase-plasminogen activator complex. Thromb Res 1991;36:29-36.
- 26.- Appella E, Robinson EA: The receptor-binding sequence of urokinase. J Biol Chem 1987;262(10):4437-4440.
- 27.- Gonzalez-Gronow M, Stack S: Plasmin binding to the plasminogen-receptor enhances catalytic efficiency and activates the receptor for subsequent ligand binding. Arch Biochem Biophys 1991;286(2):625-628.
- 28.- deMunk GAW, Rijken DC: Fibrinolytic properties of single chain urokinase-type plasminogen activator. Fibrinolysis 1990;4:1-9.
- 29.- Pannel R, Black J: Complementary modes of action of tissue-type plasminogen activator and urokinase by which their synergic effect on clot lysis explained. J Clin Invest 1988;81:853-859.
- 30.- Gurewich V: The sequential complementary and synergist activation of fibrin-bound plasminogen by tissue plasminogen activator and pro-UK. Fibrinolysis 1990;3:59-66.

- 31.- Badylak SF, Klabunde RE: Bolus dose response characteristics of single chain urokinase plasminogen activator and tissue plasminogen activator in dog model of arterial thrombosis. *Thromb Res* 1988;52(4):295-312.
- 32.- Hull RD, Carter C: Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep vein thrombosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 1985;102:21.
- 33.- Hull R, Delmore T: Warfarin sodium versus low dose heparin in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;201:855.
- 34.- Negus D: The postthrombotic syndrome. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1970;47:92-105.
- 35.- Kakkar VV, Flanc C: Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;1309-1312.
- 36.- Barritt DW, Jordan SC: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960;i:1309-1312.
- 37.- Salzman EW, Deykin D: The management of heparin therapy. *N Engl J Med* 1975;292:1046-1050.
- 38.- Gallus A, Jackaman J, Tillett et al: Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;ii:1293-1296.
- 39.- Hull RD, Raskob G: Heparin for five days as compared with ten days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1260-1264.
- 40.- Hull RD, Delmore J: Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*; 1982;306:189.
- 41.- Hull R, Hirsch J: Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676.
- 42.- Collen D: On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb-Haemost* 1980;43:77.
- 43.- Marder VJ, Bell WR: Fibrinolytic therapy. *Haemostasis and Thrombosis: Basics Principles and Clinical practice*. Philadelphia, JB Lippincott Co; 1987;1393-1437.

- 44.- Frantantoni JC, Ness P:Thrombolytic therapy.Current status.N - Engl J Med 1975;293:1073.
- 45.- Rijken DC, Collen D:Purification and characterization of the - plasminogen activator secreted by human melanoma cells in cul- ture. J Biol Chem 1981;256:7035.
- 46.- Gurewich V, Pannel R:Effective and fibrin especific clot lysis by a zimogen precursor form of urokinase; a study in vitro and in vivo in two animals species. J Vlin Invst 1984;73:1731.
- 47.- Pannel R, Gurewich V:Effective and fibrin-specific clot lysis- by a zimogen. A study of its stability in plasma and of a me- chanismfor its a selective fibrinolytic effect.Blood 1986;67: 1215.
- 48.- Marder VJ, Rothbard RL:Rapid lysis of coronary artery thromby with anosoilated plasminogen. Ann Intern Med 1986;104:304.
- 49.- Dupe RJ, Green J:Acylated derivatives of streptokinase plasmi- nogen activator complex as thrombolytic agent.Thromb Hemost -- 1985;53:56.
- 50.- Robertsson BR, Nilsson IM:Value of streptokinase and heparin - intreatment of acute deep venous thrombosis.Acta Chir Scand -- 1968;134:203.
- 51.- Kakkar VV, Flanc C:Treatment of deep vein thrombosis:a trial - of heparin, streptokinase and arvin.Br Ned J 1969;I:806.
- 52.- Robertson BR, Nilsson IM:Thrombolytic effect of streptokinase- as evaluated by plhebography of deep venous thromby of the leg Acta Chir Scand 1970;136:173.
- 53.- Tsapogas MJ, Seaman AJ:Controlled study of thrombolytic thera- py in deep vein thrombosis.Surgey 1973;74:973.
- 54.- Porter JM, Seaman AJ:Comparison of heparin and streptokinase - in the treatment of venous thrombosis. Am Surg 1975;41:511.
- 55.- Elliot MS, ImmelmanEJ:A comparative randomized trial of hepari<sup>u</sup> ne versus streptokinase in the treatmente of acute proximal ve<sup>u</sup> nous thrombosis.Br J Surg 1979;66:838.
- 56.- Goldhaber SZ, Burin JE:Pooled analysis of randomizd trials of- streptokinase and heparin in phlebographically documented acu- te deep venous thrombosis. Am J Med 1984;76:393.

- 57.- Common HH, Seaman AJ:Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. *Angiology* 1976;27:645.
- 58.- Johansson L, Nylander G:Comparison of streptokinase with heparine.Late results in the treatment of deep venous thrombosis. *Acta Med Scand* 1979;206:93.
- 59.- Arnesen H, Hoiseth A:Streptokinase or heparin in the treatment of the deep vein thrombosis.*Acta Med Scand* 1982;211:65.
- 60.- Kakkar VV, Lawrence D:Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. A prospective study. *Am J Surg* 1985;150(4A):54.
- 61.- Verstraete M, Bounameaux H:Pharmacokinetics and systemic fibrinolytic effects of recombinant human tissue-plasminogen activator in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;235:506.
- 62.- Verstraete M, Bernard R:Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985;i:842.
- 63.- Passamini E, Mueller HS:The TIMI study group:The thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932.
- 64.- Agnelli G, Buchanan MR:A comparison of the thrombolytic and hemorrhagic effects of tissue-type plasminogen activator and streptokinase in rabbits.*Circulation* 1985;72:178.
- 65.- Turpie AA,Levine MN:Tissue plasminogen activator(rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial.- *Chest* 1990;97:172S-175S.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA