

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

"USO DE TROMBOLITICOS EN PACIENTES
PEDIATRICOS"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
POSGRADO EN ANGIOLOGIA Y
CIRUGIA VASCULAR
P R E S E N T A :
DR. SERGIO BENITES PALACIO

DIRECTOR DE TESIS: ACAD. DR. JUAN RODRIGUEZ TREJO
JEFE DEL CURSO EN ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR:
ACAD. DR. JUAN M. RODRIGUEZ TREJO
SUB-DIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION:
DRA. MARCELA G. GONZALEZ DE COSSIO ORTIZ

MEXICO, D.F.

2006



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 esta 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 GENERAL

	Pag.
I. Introducción	1
II. Marco Teórico	2
II. 1. Definición	2
II. 2. Historia de la Terapia Trombolítica	2
II. 3. Clasificación de los Trombolíticos	4
II. 4. Agentes trombolíticos	5
1) Trombolíticos de acción indirecta:	6
a) Estreptocinasa	6
b) Urocinasa	7
c) Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante	9
d) Tenecteplasa	12
e) Reteplasa	13
f) Prourocinasa	14
g) Desmoteplasa	14
2) Trombolíticos de acción directa:	15
a) Alfimeprasa	15
b) Plasmina	16
II.5. Indicaciones para trombolisis	17
II.6. Contraindicaciones del uso de trombolíticos	19
II.7. Ensayos clínicos de trombolíticos	20
III. Objetivo general	22
IV. Diseño Metodológico	22
V. Resultados	23
VI. Análisis de datos	31
VII. Conclusiones	33
VIII. Bibliografía	37

I. INTRODUCCION

A partir del primer estudio publicado en 1959, la terapia trombolítica para obstrucciones arteriales y venosas se ha convertido en una alternativa terapéutica importante para los cirujanos vasculares e intervencionistas ¹. Una amplia variedad de desórdenes trombóticos pueden ser tratados mediante la administración de agentes Fibrinolíticos, ya sea por vía local o sistémica.

Aunque son estructuralmente diferentes, todos los agentes trombolíticos son activadores del plasminógeno. El principal mecanismo de acción es convertir el plasminógeno en plasmina. La plasmina posteriormente actúa sobre el fibrinógeno y la fibrina (productos de degradación de la fibrina) y otras proteínas plasmáticas, incluyendo factores de coagulación V, VIII, IX, XI y XII, componentes del complemento, hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotrópica e insulina ².

El sistema fibrinolítico reduce los depósitos de fibrina intravascular, permitiendo así el mantenimiento de la permeabilidad vascular. La presentación de problemas trombóticos en niños, se ha considerado mucho menos frecuente que en adultos, debido en gran parte a ciertos mecanismos protectores del sistema hemostático durante esta fase de la vida. Dentro de la edad pediátrica, el período neonatal se considera de mayor riesgo trombótico, posiblemente debido a las bajas concentraciones de los inhibidores fisiológicos de la coagulación y a una menor capacidad fibrinolítica. Este riesgo disminuye significativamente tras el primer año de vida, con un segundo pico durante la pubertad y la adolescencia, asociado de nuevo a una mermada capacidad fibrinolítica ³.

En la actualidad se carecen de ensayos clínicos adecuados sobre los tratamientos de problemas trombóticos en pacientes pediátricos, sin nivel de evidencia significativo, de manera que muchas veces se extrapolan datos de la experiencia obtenida en adultos.

II. MARCO TEORICO

II. 1. Definición

La trombolisis terapéutica, es definida como la disolución del trombo enzimáticamente inducida o acelerada. El principal objetivo de la terapia trombolítica es remover el coágulo patológico y permitir la rápida restauración de la permeabilidad vascular ⁴.

II. 2. Historia de la Terapia Trombolítica

La primera observación que se reporta fue realizada por los miembros de la escuela Hipocrática alrededor del año 400 a.C. cuando encontraron sangre licuada mas no coagulada. Morgagni, subsecuentemente, describió que después de la muerte había una transición de sangre de la fase temprana de coagulación a licuefacción ⁵. A principios del siglo XX, se observó que cuando se mezclaba sangre postmortem con sangre de una persona viva sana, existía destrucción de la fibrina y fibrinógeno de la sangre normal. Esta observación establecía que existían elementos en la sangre que no sólo contribuían a mantener la sangre como fluido, sino que además lo suficientemente potentes como para disolver coágulos. La observación que un componente exógeno podía disolver coágulos fue realizada por Much en 1908, cuando reportó que el *Staphylococcus aureus* contenía un compuesto que disolvía coágulos, que denominó *Estafilocinasa*.

El concepto que los coágulos pueden ser tratados y disolverse se estableció por la observación de Tillett y Garner en 1933 ⁶. En la Escuela de Medicina Johns Hopkins, ellos observaron incidentalmente, que los tubos de ensayo con plasma (sangre coagulada) subsecuentemente eran licuados posterior a la adición de un fragmento de un cultivo con estreptococo. Esto permitió descubrir el efecto fibrinolítico del estreptococo, llamado posteriormente, *Streptocinasa*, iniciando las investigaciones de los beneficios terapéuticos de la fibrinólisis.

El primer uso de agentes trombolíticos para fibrinólisis terapéutica fue realizado por Tillett y Sherry entre 1949 y 1950 cuando utilizaron estreptoquinasa

(SK) intrapleural en paciente con un hemotórax coagulado ó empiema para disolverlo y subsecuentemente drenarlo con toracocentesis ⁷.

El principal interés en el desarrollo de fármacos que disuelvan coágulos fue en el uso potencial de los mismos en pacientes con problemas trombóticos agudos, principalmente en trombosis coronaria aguda. Sherry y colaboradores fueron los primeros en tratar pacientes con infarto agudo al miocardio (IM) con agente trombolítico, utilizando una dosis elevada y prolongada de estreptoquinasa.

Esos primeros estudios fueron seguidos por reportes del uso de SK en pacientes con oclusión vascular por trombos. En 1956, E. Cliffton, en el Colegio Médico de la Universidad Cornell en New York, fue el responsable de la primera descripción amplia de la efectividad de la administración intravascular de trombolítico. Al siguiente año, Cliffton, publicó sus resultados en 40 pacientes con trombosis a diversos niveles (arterial, venosa, pulmonar y de carótida) tratados con SK y plasminógeno en combinación, los cuales fueron muy variados, con recanalización no uniformes y complicaciones hemorrágicas frecuentes. Los expertos han considerado que Cliffton debió ser acreditado como el primero en utilizar agentes trombolíticos para tratar trombos patológicos.

Una serie de diversos estudios retrospectivos se desarrollaron en las décadas de los 70 y 80's, cuando Dotter y colaboradores, utilizaron la SK a dosis baja y de forma regional, con el propósito de obtener menor número de complicaciones, pero no fue así, la frecuencia de hemorragia fue igualmente elevada ⁸.

El potencial fibrinolítico de la orina humana fue por primera vez descrito por Macfarlane y Pilling en 1947. La molécula activa fue extraída, aislada y llamada *Urocinasa* (UK) en 1952. La forma de alto peso molecular predomina en UK aislada de la orina, mientras que la forma de bajo peso molecular se encuentra en UK obtenida de cultivo tisular de células renales.

La forma comúnmente utilizada es la originada del cultivo tisular de células renales neonatales y posteriormente, se creó una forma recombinante (rUK) con mayor peso molecular, vida media más corta, pero con efectos muy similares.

En 1979, se descubrió un precursor de UK de la orina, *prourokinasa*; que subsecuentemente fue elaborada a partir de *Escherichia coli*. Este cimógeno inactivo es activado por calicreína ó plasmina, y tiene mayor especificidad por la fibrina; y conforme la plasmina es generada, más prourokinasa se convierte en UK y el proceso se repite.

McNamara y Fischer, fueron los primeros en describir el uso de urokinasa para tratamiento trombolítico local ⁹.

El activador tisular del plasminógeno (tPA), fue originalmente desarrollado a mediados de los años 80's. Es un agente fibrinolítico natural, producido por las células endoteliales y está íntimamente involucrado con el equilibrio entre trombogénesis y trombolisis intravascular ¹⁰.

Posteriormente, se elaboraron la forma recombinante del factor activador tisular del plasminógeno (rtPA), con técnicas de clonación molecular; y con técnicas de biogenética, se desarrollaron nuevas moléculas con mayor vida media y especificidad sobre la fibrina, como el *Tenecteplase* (TNK) y a partir de células de E.coli (*Retepase*), siendo más fácil su administración, mejores sus resultados y menor número de complicaciones ^{11, 12}.

II. 3. Clasificación de los Trombolíticos

Diferentes esquemas se han utilizado para clasificar a los trombolíticos. Estos agentes pueden agruparse por su mecanismo de acción: aquellos que convierten plasminógeno en plasmina de manera directa y aquellos cimógenos inactivos que

requieren transformarse en una forma activa antes de que puedan atacar al plasminógeno. Los trombolíticos también pueden agruparse de acuerdo a su forma de producción: aquellos que son elaborados con técnicas recombinantes o aquellos de origen bacteriano.

Los agentes trombolíticos también pueden clasificarse de acuerdo a su acción farmacológica: aquellos que son “específicos” a la fibrina (se unen a la fibrina mas no al fibrinógeno), aquellos que no son específicos; aquellos que tienen una gran afinidad contra aquellos que no tienen afinidad con la fibrina.

Muchos autores prefieren clasificar a los trombolíticos en grupos basados en el origen de su composición. Es más eficaz dividirlos en cuatro grupos: los compuestos por estreptocinasa, los compuestos por urocinasa, los activadores tisulares del plasminógeno y un grupo de misceláneos que consisten en nuevos agentes ¹³.

II. 4. AGENTES TROMBOLÍTICOS

El sistema fibrinolítico es el encargado en reducir los depósitos de fibrina, manteniendo así la permeabilidad vascular. La actividad fibrinolítica está determinada por la acción de activadores del plasminógeno sobre esta glucoproteína, el efecto de inhibidores fibrinolíticos, y la afinidad de esas sustancias por la fibrina.

La fibrinolisis depende de la conversión de una pro-enzima, *el plasminógeno*, a una enzima activa fibrinolítica, *la plasmina*, mediante activadores del plasminógeno. El plasminógeno, es una glucoproteína sintetizada por el hígado, tiene una vida media aproximada de 20 horas y una concentración plasmática de 2.4 micromoles/L.

Existen dos categorías principales de activadores del plasminógeno: uno con gran afinidad por la fibrina y otro con baja afinidad.

La plasmina es una proteasa con gran afinidad por la fibrina, es la principal responsable de la fibrinólisis. Esta, divide a la fibrina en dos fragmentos D y E. El fragmento D, es liberado en su forma dimérica (dímero D), y es un marcador activo de fibrinólisis. La producción de plasmina es inhibida, principalmente, por la α 2-antiplasmina, y en menor grado por la α 2-macroglobulina y α 1-proteasa ¹⁴.

En la actualidad son diversos los activadores del plasminógeno disponibles, y de estos, los de mayor afinidad por la fibrina son los más utilizados. A continuación, revisaremos cada uno de los agentes trombolíticos disponibles para su uso clínico.

A) Estreptocinasa

La estreptocinasa (SK) fue descubierta en 1933 por Tillet y Garner y fue el primer agente trombolítico aprobado para uso clínico a partir de 1959 ². La SK es una proteína no enzimática que contiene 415 aminoácidos con un peso molecular de 47 a 50.2 KDa, producido a partir del estreptococo beta hemolítico grupo C.

La SK es un activador indirecto del plasminógeno, es decir, que requiere primero unirse a una molécula de plasminógeno y formar un complejo que provoca cambios en su estructura, y este complejo a su vez se une a una nueva molécula, convirtiendo el plasminógeno en plasmina.

Además de los efectos directos de la SK sobre el sistema fibrinolítico, indirectamente, provoca una disminución en la agregación plaquetaria ¹⁵.

Debido a que la SK es un producto bacteriano, es antigénico y puede provocar reacciones alérgicas manifestadas por hipotensión, rash y fiebre reportadas del 2 al 13% de los pacientes ².

Aunque existen estudios que reportan el uso de SK en pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) desde 1959, no fue sino hasta 20 años después que aparecieron ensayos basados en la dosis del mismo. Estudios como el del Gruppo Italiano per lo Studio Streptokinasi nell'Infarto Miocárdico (GISSI-1), Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Study (ISAM) entre otros, han demostrado que los pacientes que fueron tratados entre las primeras 6 horas de iniciado el infarto, presentan una reducción importante en la mortalidad.

La dosis recomendada de este fármaco para el manejo de IAM es de 1,5 millones de unidades por una hora ó 20,000 U intra coronarias seguido de 2,000 U por minuto por una hora.

El uso de este agente para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) fue por primera vez realizado en 1974 por Charles Dotter ¹⁶. Es muy eficaz para la lisis del coágulo; sin embargo, la eficacia de este medicamento es limitada, debido a que el plasma de los seres humanos a menudo contiene anticuerpos contra su estructura, por infecciones estreptocócicas previas. En caso de EAPO los regímenes de dosis que se utilizan son: 1,000 a 3,000 IU cada 2, 3, 5 y 15 minutos ó infusión continua de 5,000 a 10,000 IU/h ⁴.

Posterior a la administración de SK, dos vidas medias pueden observarse: La primera de aproximadamente 16 minutos y se relaciona con la neutralización por los anticuerpos. La segunda, es de 90 minutos y corresponde a su vida media biológica ¹⁷.

B) Urocinasa

La urocinasa (UK) fue aislada en primer lugar por Mac Farlane y Pilling en 1946. Es una proteasa de cadena doble con un peso molecular de 54 a 57 kDa, derivada originalmente de la orina y en la actualidad, de las células renales neonatales. La UK también puede ser obtenida por energía genética recombinante a partir de E.

coli. El principal problema de su elaboración a partir de la orina, es que se requieren grandes volúmenes (1,500 ml.) para obtener suficiente cantidad de enzimas.

La UK cuenta con dos presentaciones, una de bajo peso molecular (obtenida de las células renales) y otra de alto peso molecular (obtenida de la orina). Es un activador directo del plasminógeno y NO es antigénico. Tiene una vida media corta, de 16 minutos, la cual puede elevarse en pacientes con disfunción hepática.

Durante los años 1980's, la UK demostró ser más segura y eficaz que la SK para el manejo de pacientes con enfermedad arterial periférica aguda y tromboembolismo venoso; y para la siguiente década se convirtió en el agente trombolítico preferido por los cirujanos vasculares y radiólogos intervencionistas.

Aprobada en un inicio por la FDA para uso sistémico en embolismo pulmonar masivo agudo en 1998. Al año siguiente, la misma FDA determinó la suspensión de su utilización debido al potencial riesgo de enfermedades infecciosas a las que se asociaba (Reovirus, mycoplasma) ¹⁸. La UK fue reintroducida al mercado en octubre 2002 ⁵.

La UK es el agente más comúnmente estudiado para su uso en trombolisis arterial periférica y venosa. Existen múltiples regímenes de dosis empleados, pero el que más se ha utilizado consiste en 240,000 IU/hr por 4 horas y posteriormente una dosis menor de 120,000 UI/hr del resto de la infusión.

La incidencia de complicaciones mayores, principalmente hemorragia, al momento de su utilización, varía de 0% al 16.7%.

C) Activador Tisular Activador del Plasminógeno Recombinante

El activador tisular del plasminógeno (t-PA), también conocido como *Alteplasa*, es sintetizado y secretado por las células endoteliales. Es una proteasa de cadena simple que consiste en 527 aminoácidos y tiene un peso molecular de 68 kDa. Su terminal tiene actividad enzimática y consta de cuatro dominios diferentes con gran capacidad de adhesión: uno tipo fibronectina, factor de crecimiento epidérmico y dos áreas de mayor y menor participación en la adhesión de la fibrina.

El t-PA fue primero purificado de tejido uterino y subsecuentemente se encontró en diferentes tejidos, incluyendo el endotelio vascular. Su forma recombinante (rt-PA) fue al principio, producida a partir de células de melanoma humano e insertado en ovario de Hamster, y posteriormente de *Escherichia coli* ¹⁹.

La cadena simple de t-PA se convierte en una molécula de dos cadenas por la plasmina. Tanto la forma simple como la de cadena doble tienen el mismo efecto sobre la lisis del coágulo. En el sitio del trombo, el t-PA se une a la fibrina y localmente, convierte el plasminógeno en plasmina, activando el sistema fibrinolítico endógeno.

Una vez administrado, la vida media de la cadena simple de t-PA tiene una vida media inicial de 3.6 a 4.6 minutos, y final de 39 a 53 minutos. La doble cadena, va a tener una vida media de 4.1 a 6.3 minutos y de 41 a 50 minutos, respectivamente.

La forma recombinante de la t-PA fue aprobada en 1987 por la FDA para su uso únicamente en infarto agudo del miocardio, embolismo pulmonar y accidente vascular cerebral isquémico agudo. Su forma de presentación es de 50 mg. Posteriormente, demostró su eficacia en la restauración de la permeabilidad de los dispositivos de acceso venoso central ²⁰.

La alteplasa ha sido estudiada en diversos ensayos para infarto del miocardio. El TIMI-1 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) fue el primer estudio que comparaba su uso con la estreptocinasa, demostrando una incidencia de reperfusión del 62% contra el 31% en caso de SK a 90 minutos de administrado ²¹. Uno de los trabajos más importantes realizados fue el GUSTO-1 (Global Utilization Of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) que incluyó 41,000 pacientes sometidos a cuatro diferentes regímenes de dosis de trombolíticos: rt-PA + heparina en infusión durante 90 minutos, estreptocinasa sola ó combinada con heparina y la combinación de rt-PA + SK. El uso de rt-PA fue significativamente mejor que la SK en cualquiera de sus formas de administración (81.3% vs. 59%); sin embargo, no se demostró diferencia significativa en la frecuencia de hemorragia intracraneana (0.7 % vs. 0.6%) ²².

En la actualidad, existen dos regímenes de dosis aprobadas para infarto del miocardio: 15 mg en bolo seguido de una infusión del resto de la dosis durante 90 minutos; ó una infusión de 3 horas del total de la dosis, la cual en los dos casos no debe exceder a 100 mg. Frecuentemente, se administra heparina de forma concomitante durante las próximas 24 horas.

El uso de la Alteplasa para eventos isquémicos cerebrales, en los primeros ensayos reportó una mayor incidencia de hemorragia intracraneana; sin embargo, en un meta análisis que incluyó a ocho estudios randomizados, se demostró el beneficio del uso del mismo ²³.

La dosis aceptada de rt-PA en caso de un ataque isquémico cerebral agudo es de 0.9 mg/Kg. La dosis total no deberá exceder de 90 mg y la forma de administración será en infusión con el 10% de la dosis administrada en bolo inicial. A diferencia de los casos de infarto miocárdico, el uso concomitante de anticoagulantes ó aspirina no ha sido citado.

Goldhaber y sus colaboradores, fueron los primeros en utilizar el Alteplasa para embolia pulmonar. Un total de 45 pacientes fueron seleccionados y se comparó el uso de rt-PA con Urocinasa, demostrando una mejora significativa del 82% sobre el 48%, respectivamente. Sin embargo, ningún reporte demuestra convincentemente una disminución en la mortalidad. La dosis recomendada para el manejo de esta entidad es de 100 mg en un periodo de 2 hrs ²⁴.

El uso de rt-PA para enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) y problemas venosos también ha sido ampliamente reportado ²⁵⁻³⁰. En ellos son diversos los regímenes de dosis empleados, pareciendo ser el más aceptado el propuesto por el Dr. Semba y colaboradores, que presentan dos formas diferentes para las dosis de rt-PA, una basada en el peso del paciente (0.02 a 0.1 mg/KgKhr) y otra no basada en ello (0.25 a 10 mg/hr). Del mismo modo, también se han documentado diversos métodos de infusión del fármaco: 1) De forma intravenosa (sistémica), la cual ha demostrado ser benéfica en casos de trombosis coronaria, pulmonar y cerebral, ya que en EAPO se debe considerar que generalmente es mayor el volumen del coágulo, por lo que se prefiere la trombolisis directa por catéter para estos casos ³¹; 2) en infusión continua, el cual es el método más utilizado en oclusiones arteriales y en problemas venosos, se recomienda colocar un catéter con la punta cercana al trombo y a una dosis de 2.5 mg/hr por un máximo de 5 horas. El uso concomitante de heparina no ha demostrado que aumente el beneficio, pero en caso de preferir su uso, se recomienda que sea en dosis subterapéuticas de 250 U/hr ¹⁸; 3) Administración directa en bolo, con lo que disminuye significativamente la duración de la infusión, a dosis de 3 a 5 mg en 30 minutos, seguido de 3.5 mg/hr por cuatro horas y posteriormente 0.5 a 1 mg/hr. Este método de infusión tampoco ha demostrado mayor eficacia; 4) pulsada en Spray, propuesto para disminuir el tiempo de lisis y a una dosis de 0.06 mg cada 30 minutos, sin demostrar claras ventajas al emplear esta técnica ³²; 5) trombolisis con técnica cerrada, que consiste en catéteres que contengan balones y que estos permitan realizar trombolisis segmentarias.

El Alteplasa también ha demostrado ser útil en el tratamiento de trombosis de accesos arteriovenosos para hemodiálisis, tanto en arterias nativas como en materiales protésicos^{33, 34}. Del mismo modo, en la actualidad es utilizado para el tratamiento de catéteres venosos centrales ocluidos, requiriendo únicamente un par de dosis de 2 mg, con un índice de efectividad del 92.9%³⁵.

En la literatura, se reporta un índice de complicaciones mayores con el uso de este agente trombolítico para tratamiento de EAPO del 5.1% al 19%^{16, 33, 36}.

D) Tenecteplasa

Después de la producción de rt-PA, diversos activadores del plasminógeno se han desarrollado utilizando la tecnología recombinante. La *Tenecteplasa* (TNK-t-PA) es un activador tisular del plasminógeno de tercera generación, producido a partir de mutaciones de t-PA por ingeniería biogenética, en presentaciones de 50 mg. Estas mutaciones, básicamente, consisten en inclusiones y substituciones de aminoácidos produciendo una molécula de mayor vida media, con mayor especificidad por la fibrina e incremento en la resistencia a los inhibidores de los activadores del plasminógeno. El objetivo de estas alteraciones era crear un agente que pudiera ser administrado en una o quizás dos dosis provocando una menor activación plasminógeno/plasmina, permitiendo una rápida reperusión con potencialmente menos complicaciones (hemorragia).

La vida media de TNK es de 11 a 20 minutos, comparado con los 3.5 minutos de t-PA, y su efecto sobre la depleción de los niveles de fibrinógeno y plasminógeno es notablemente menor que comparado con t-PA, 5-15% contra 40-50%³⁷.

La TNK ha sido aprobado para administrarse en forma de bolo y como dosis única de 30 a 50 mg en casos de IAM, dependiendo del peso corporal³⁸. Burkart y

colaboradores publicaron su experiencia inicial en 18 pacientes, 13 con oclusión arterial y 5 con trombosis venosa, manejados con TNK en infusión a 0.25 mg/hr a través de un catéter multiperforado, con un éxito técnico del 100% y éxito clínico del 85% y 80% para estos casos, respectivamente ³⁷.

Los reportes en la literatura universal de complicaciones mayores asociadas con el uso de este agente son del 5.5%.

E) Reteplasa

Es un activador tisular del plasminógeno recombinante de cadena simple y estructuralmente similar a rt-PA, en el cual el factor de crecimiento epidérmico y el dominio de menor afinidad por la fibrina está eliminado. Estos cambios estructurales, conllevan a una menor afinidad por la fibrina. La molécula es producida a partir de E. Coli.

A diferencia de la rt-PA, es eliminado por vía renal y hepática, además de que tiene una vida media más prolongada, de 14 a 18 minutos.

La *Reteplasa* fue designado y está actualmente aprobado su uso en IAM. La dosis aceptada por la FDA en estos casos es de 10 U en bolo administrado en 2 minutos, seguidos de un segundo bolo de 10 U a los 30 minutos.

En la literatura, existen dos grandes estudios realizados con Reteplase en pacientes con IAM: INJECT (International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics) y GUSTO III. El primero, es Europeo e incluye 6,000 pacientes con IAM el cual no demostró diferencia significativa en los resultados de mortalidad a 35 días y a 6 meses comparado con SK, 9% vs. 9.5% y 11% vs 12%, respectivamente. El segundo, comparó el Reteplase contra Alteplase, involucró 15,000 pacientes y tampoco demostró diferencia significativa en mortalidad a 30 días, 7.5% contra 7.2% ³⁹.

Desde que fue aprobado por la FDA, varios autores han publicado sus experiencias con Reteplasa en problemas venosos y arteriales periféricos. La dosis que se recomienda es de 0.5 a 2 U/hr de forma directa. Sin embargo, aún se requieren estudios adicionales para garantizar su eficacia a largo plazo ^{40,41}

F) Prourocinasa

Es un precursor de la UK y es secretado por varios tejidos incluyendo los riñones y pulmones o genéticamente derivada de E. Coli. Aunque es una pro-enzima, puede activar el plasminógeno de forma lenta sobre la superficie del coágulo. La plasmina resultante posteriormente se convierte otras moléculas de prourocinasa en UK activa de cadena doble.

La prourocinasa se diferencia de la UK en varios aspectos: mayor afinidad por la fibrina, baja actividad específica y estabilidad en el plasma.

La aplicación clínica inicial de la prourocinasa en humanos fue en IAM. La dosis utilizada es de 50 a 80 mg. La vida media de este agente es de aproximadamente 7-10 minutos.

G) Desmoteplasa

Cuatro activadores del plasminógeno se han identificado en la saliva de los murciélagos. Estructuralmente es muy similar al t-PA y para su actividad catalítica requiere de un cofactor, fibrinógeno ó fibrina, siendo mayor el estímulo por este último.

Otra diferencia marcada sobre t-PA es su mayor duración de vida media, con aclaramiento plasmático 5 a 9 veces más lento, por lo que se requiere de una dosis única, la cual se calcula de acuerdo al peso, 62.5 µg/ Kg

Es importante anotar que existen otros agentes trombolíticos como el *anistreplasa lanoteplasa* y la *estafilocinasa* de los cuales únicamente se hace mención en este trabajo.

En la actualidad, han surgido dos nuevos agentes trombolíticos que son activadores del plasminógeno y que generan plasmina enzimáticamente activa, los cuales NO van a requerir el sustrato plasminógeno, por lo que se denominan AGENTES TROMBOLÍTICOS DE ACCION DIRECTA.

H) Alfimeprasa

La fibrolasa es una metaloproteinasa fibrinolítica aislada del veneno de serpiente, su forma recombinante se denomina *Alfimeprasa*. A diferencia de los demás agentes trombolíticos, la Alfimeprasa no es activador del plasminógeno, si no que directamente actúa sobre las cadenas α y β de la fibrina ⁴². Por lo tanto, no es específico a la fibrina, y degrada tanto fibrinógeno como fibrina.

En contraste con los activadores del plasminógeno, la Alfimeprasa es inactivada en el plasma por la α 2-macroglobulina y es eliminado por el sistema reticuloendotelial los que limita sus efectos sistémicos.

El Dr. Kenneth Ouriel y colaboradores, en un ensayo en la fase I para EAPO que incluyó 20 pacientes determinó que la vida media de este agente es de 11 a 54 minutos y que la dosis requerida va de 0.025 mg/Kg a 0.5 mg/Kg cuando es administrado intrarterial. Ningún paciente presentó hemorragia como complicación ⁴².

I) Plasmina

La plasmina es una nueva clase de agente trombolítico que no requiere del plasminógeno para su acción. Es rápidamente inactivada por la α 2-antiplasmina.

Basados en estudios de experimentación en animales, se anticipa que la mayoría de las oclusiones arteriales podrán ser tratados exitosamente con dosis de 50 mg o menos de plasmina. Será necesario estudios en humanos para determinar su efectividad y seguridad.

A continuación se revisan las características de los agentes trombolíticos a manera de resumen en la tabla siguiente:

Tabla 1. Características de los Agentes Trombolíticos

AGENTE	PESO MOLECULAR (Kd)	VIDA MEDIA	ESPECIFICIDAD FIBRINA
Estreptocinasa	47	23 min	+
Urocinasa	32 – 54	16 min	++
Alteplasa	68	4 – 5 min	+++
Tenecteplasa	65	20 – 24 min	++++
Retepplasa	9.6	14 min	++
Prourocinasa	54	7 min	++
Estafilocinasa	16.5	6 min	+++++
Desmoteplasa	52		+++++
Alfimeprasa	23	11 min	+++++
Plasmina	92	0.1 seg	+++++

II. 5. INDICACIONES DE TROMBOLISIS

En la literatura mundial, podemos encontrar el uso de agentes trombolíticos en las siguientes patologías:

- 1) Infarto agudo del miocardio (IAM) ^{2, 8, 11, 21, 22, 39}
- 2) Trombosis cerebrovascular (EVC) ^{19, 23}
- 3) Tromboembolia pulmonar (EP) ^{2, 24}
- 4) Trombosis venosa profunda (TVP) ^{12, 17, 25, 40}
- 5) Trombosis arterial periférica (EAPO) ^{2, 4, 12, 13, 16, 17, 26-29}
- 6) Trombosis del seno venoso cerebral y hemorragia intraventricular ⁴³
- 7) Oclusión del hemoducto de derivación (nativo o sintético) ^{9, 33}
- 8) Oclusión de acceso venoso para hemodiálisis (nativo ó sintético) ³⁴
- 9) Oclusión de acceso venoso central ^{20, 35}
- 10) Posterior a tromboembolectomía mecánica ³⁷
- 11) Aneurisma poplíteo trombosado ⁴⁴
- 12) Síndrome de vena cava superior ⁴⁵
- 13) Trombosis de vena porta ⁴⁶
- 14) Síndrome de Paget-Schroetter ⁴⁷

Las dosis de cada agente trombolítico para las diferentes patologías se resumen en la Tabla 2. Es importante mencionar que tanto para los casos de trombosis venosa profunda, como los cuadros oclusivos arteriales, de catéteres venosos, accesos venosos para hemodiálisis y oclusiones del hemoducto de una derivación arterial, el tiempo de evolución es primordial para el resultado de la trombolisis, observándose una mejor respuesta en oclusiones menores a 14 días de evolución.

Tabla 2. Aplicación Clínica de los Agentes Trombolíticos

AGENTE	INDICACIÓN	DOSIS
Estreptocinasa	IAM	1,5 millones U IV 1 hr ó 20,000 U intracoronario seguido de 2,000 U x minuto durante 60 min.
	EP	250,000 U x 30 min. seguido 100,000 U/hr por 24 hrs (72 hrs si tiene TVP)
	TVP	250,000 U x 30 min. Seguido 100,000 U/hr por 72 hrs
	EAPO	250,000 U x 30 min. Seguido 100,000 U/hr por 24 – 72 hrs
	AV	250,000 U intra cánula y clampear x 2 hrs
Urocinasa	IAM	6,000 U/Kg x min. Por 2 hrs. Intracoronario
	EP	4,400 U/Kg en bolo seguido de 4,400 U/hr por 12 hrs
	EAPO	4,000 U x min. X 4 hrs seguido de 4,000 U x min. Por 48 hrs.
	CC	5,000 U intra catéter
Alteplasa	IAM	15 mg bolo seguido de 50 mg en infusión x 30 min, seguido de 35 mg durante 60 min.
	EP	100 mg en infusión durante 2 hrs
	EVC	0.9 mg/kg x 1 hr con el 10% de la dosis como bolo inicial. (Máximo 90 mg totales).
	TVP	10 mg intracatéter seguido de 1-2 mg/hr x 12 hrs
Tenecteplasa	IAM	30 – 50 mg IV en bolo (basado en peso)
	EAPO	0.25 mg/hr control angiográfico c/6 hrs
Reteplasa	IAM	10 U en 2 min, esperar 28 min y repetir
	EP	10 U en 2 min, esperar 28 min y repetir

II. 6. CONTRAINDICACIONES DE LOS TROMBOLÍTICOS

Las podemos dividir en absolutas y relativas, estas últimas se sub-dividen en mayor y menor:

ABSOLUTAS

- Evento cerebrovascular establecido (incluyendo ataque isquémico transitorio en los últimos 2 meses).
- Sangrado activo ó discrasia sanguínea
- Sangrado gastrointestinal reciente (menos de 10 días)
- Cirugía neurológica en los últimos 3 meses
- Traumatismo intracraneano en los últimos 3 meses

RELATIVAS MAYORES

- Resucitación cardiopulmonar en los últimos 10 días
- Cirugía mayor no vascular ó de trauma en los últimos 10 días
- Hipertensión arterial descontrolada: sistólica mayor a 180 mmHg ó diastólica mayor a 110 mmHg.
- Punción de un vaso no compresible
- Tumor intracraneano
- Cirugía ocular reciente

RELATIVAS MENORES

- Falla hepática, principalmente con coagulopatía
- Endocarditis bacteriana
- Embarazo
- Retinopatía diabética hemorrágica
- Fístula arterio-venosa trombosada e infectada
- Edad mayor a 75 años
- Administración de estreptocinasa o anistreplasa en los pasados 2 años (los anticuerpos pueden persistir 54 meses)

II. 7. ENSAYOS CLINICOS DE TROMBOLÍTICOS

Los ensayos clínicos pueden agruparse en dos categorías, aquellos que comparan diferentes dosis o diferentes agentes y aquellos que comparan la estrategia del tratamiento trombolítico con la cirugía primaria. Los principales estudios clínicos son el estudio de Rochester, the Surgery or Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity (STILE), y the Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS).

El estudio Rochester.

Fue realizado en un solo centro, compara el tratamiento inicial con trombolisis directa por catéter (57 pacientes) y cirugía primaria (57 pacientes). El diseño del estudio fue único, debido a que el inicio de la trombolisis ó la operación se realizaban a las 4 horas de presentación. Estos pacientes tenían una clasificación de Rutherford para isquemia clase IIb, con una media en la duración de los síntomas de 2 días. Aunque la incidencia de amputaciones fue idéntica en ambos grupos de pacientes (18% a 1 año), la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de trombolisis (16% contra 42% a 1 año, $p=0.01$). Los autores concluyeron que, en un grupo selecto de pacientes médicamente comprometidos con isquemia severa es indispensable la intervención temprana, la terapia trombolítica se asocia con menos índices de mortalidad.

El estudio STILE.

Fue organizado para comparar la trombolisis con rt-PA ó UK y la operación primaria. Se seleccionaron aproximadamente 1,000 pacientes y los objetivos del mismo era sobre la evolución de los pacientes e incluía determinar el desarrollo o recurrencia de isquemia, mortalidad ó amputación mayor, hemorragia, falla renal y una variedad de complicaciones perioperatorias como infección de herida, formación de aneurismas falsos; con evaluaciones a los 6 y 12 meses.

En este ensayo, se incluyeron a los pacientes que presentaban síntomas de menos de 6 meses de evolución. A su término de selección y exclusión de los pacientes, 393 casos fueron seleccionados. Los resultados en los grupos de rt-PA y UK fueron sin diferencia significativa. Ellos concluyeron que los pacientes con sintomatología de menos de 14 días de evolución mejoraron con trombolisis, pero los pacientes con síntomas crónicos mejoraron con la operación primaria. Los pacientes con oclusión del hemoducto de derivación mejoraron con trombolisis, y las oclusiones de las arterias nativas se manejaron mejor con cirugía.

El estudio TOPAS.

Se realizó en dos fases. Una segunda fase que evaluara el régimen de dosis fue necesaria administrando “un nuevo agente” r-UK, comparando ambos agentes UK y r-UK. 544 pacientes fueron randomizados a r-UK u operación temprana. Después del seguimiento a 1 año, la incidencia de sobrevida libre de amputación fue idéntica en los dos grupos: 68.2% y 68.8% en UK y pacientes quirúrgicos, respectivamente. Mientras este ensayo fallaba en documentar mejoría en la sobrevida o salvamento de extremidad con trombolisis, 31.5% de los pacientes sometidos a trombolisis vivieron libres de amputación; y al año este número disminuyó ligeramente, con el 25.7% vivos y sin ser amputados. Así, el objetivo original de ese estudio, que era el generar una evidencia que aprobara el uso de Urocinasa recombinante, no se cumplió. Sin embargo, estos hallazgos confirmaron que una isquemia aguda de la pierna puede ser manejada con trombolisis dirigida por catéter, con los mismos índices de mortalidad y amputación, pero evitando la necesidad de algún procedimiento quirúrgico ^{13, 48}.

III. OBJETIVO GENERAL

Proponer el manejo de agentes trombolíticos en pacientes pediátricos, de acuerdo a la experiencia del Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Así mismo, podría ampliar los conocimientos acerca de esta entidad en nuestro país y en este grupo de edad de pacientes en donde no existe una amplia experiencia y promover el intercambio de experiencias con otras Instituciones, revisando los protocolos que mejor se adapten a nuestros pacientes.

IV. DISEÑO METODOLOGICO

Este estudio se realizó de forma retrospectiva, longitudinal y de investigación clínica, revisando los registros de pacientes menores de 12 años de edad, que presentaron isquemia arterial o trombosis venosa secundario a un procedimiento invasivo ó trauma de tipo iatrogénico, obtenidos del área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Posteriormente, se revisaron los expedientes de cada uno de ellos y se obtuvo los datos necesarios para la inclusión en el protocolo previamente preparado. Este trabajo comprendió el periodo de Junio 1997 a Febrero del 2006. En dicho protocolo se tomaron en cuenta las siguientes variables: sexo, edad, causa de la lesión, área afectada, tipo de lesión, tiempo de evolución, padecimientos comórbidos, procedimiento realizado para tratamiento, agente trombolítico utilizado y sus complicaciones, frecuencia de amputaciones y muerte.

Esta investigación nos permitió clasificar a los pacientes de acuerdo con la edad en prematuros, recién nacidos, lactante menor, lactante mayor, preescolar y escolar. El tiempo de evolución fue el determinante para decidir si el paciente era sometido a manejo trombolítico ó quirúrgico.

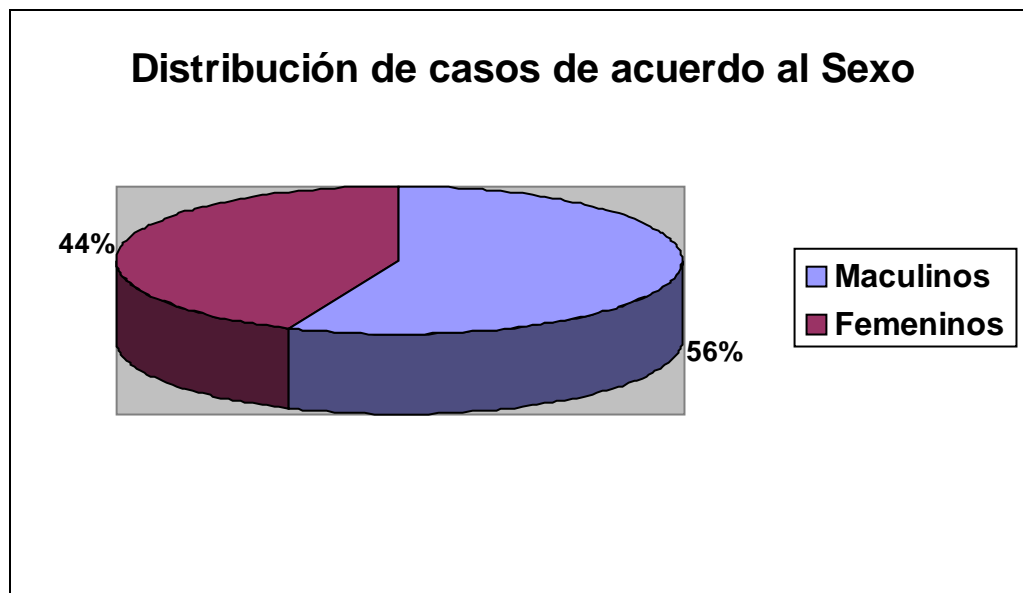
Los agentes trombolíticos que utilizamos fueron la estreptocinasa y el activador tisular del plasminógeno (rt-PA). Posterior al uso de estos fármacos, realizamos una evaluación inmediata, a las 2, 6 y 12 horas y los pacientes eran vigilados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante la administración del mismo. Evaluamos el éxito técnico y clínico, así mismo la frecuencia de amputación y muerte.

Como terapia coadyuvante se utilizó heparina sódica de 20 U por Kg. por hr. en los pacientes mayores de un año y 28 U por Kg. por hr. en pacientes menores de 1 año, así como pentoxifilina de 100 a 400 microgramos por Kg/ hr. en infusión continua, en los pacientes con isquemia severa. En pacientes sin evidencia clínica de isquemia se administró heparina cálcica a dosis de 1 mg/ Kg.

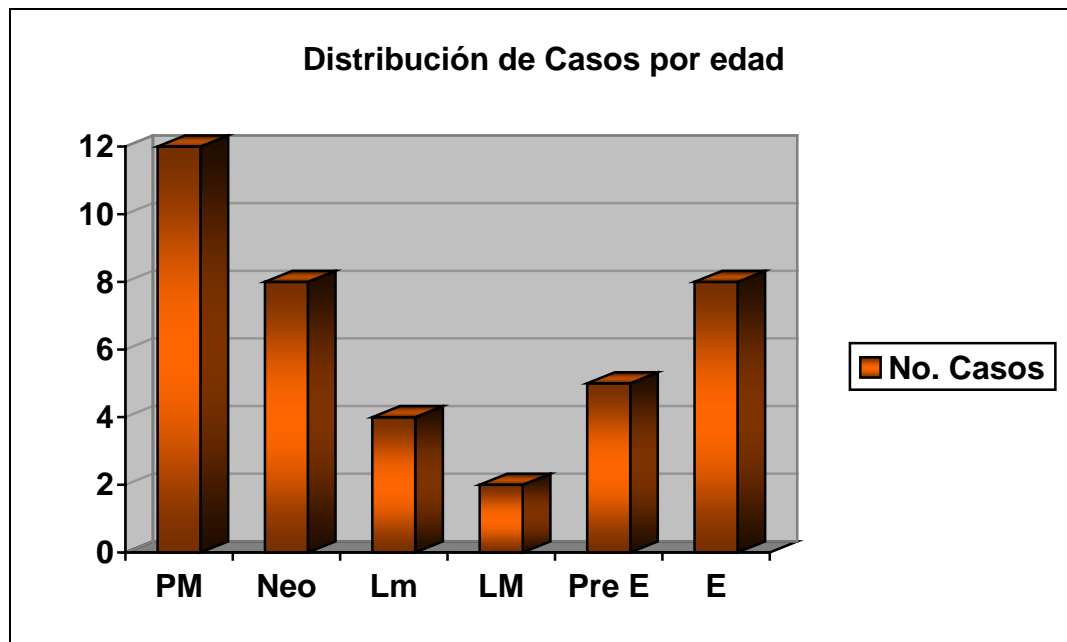
V. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de Junio 1997 a Febrero de 2006, se revisaron los expedientes de los pacientes menores de 12 años de edad que presentaron isquemia arterial o trombosis venosa secundario a un procedimiento invasivo ó trauma de tipo iatrogénico, obtenidos del área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, en los cuales se obtuvieron un total de 39 casos.

La distribución por sexo de esta afección no mostró diferencia significativa entre ambos, 21 (56.4%) masculinos contra 18 (43.6%) femeninos.

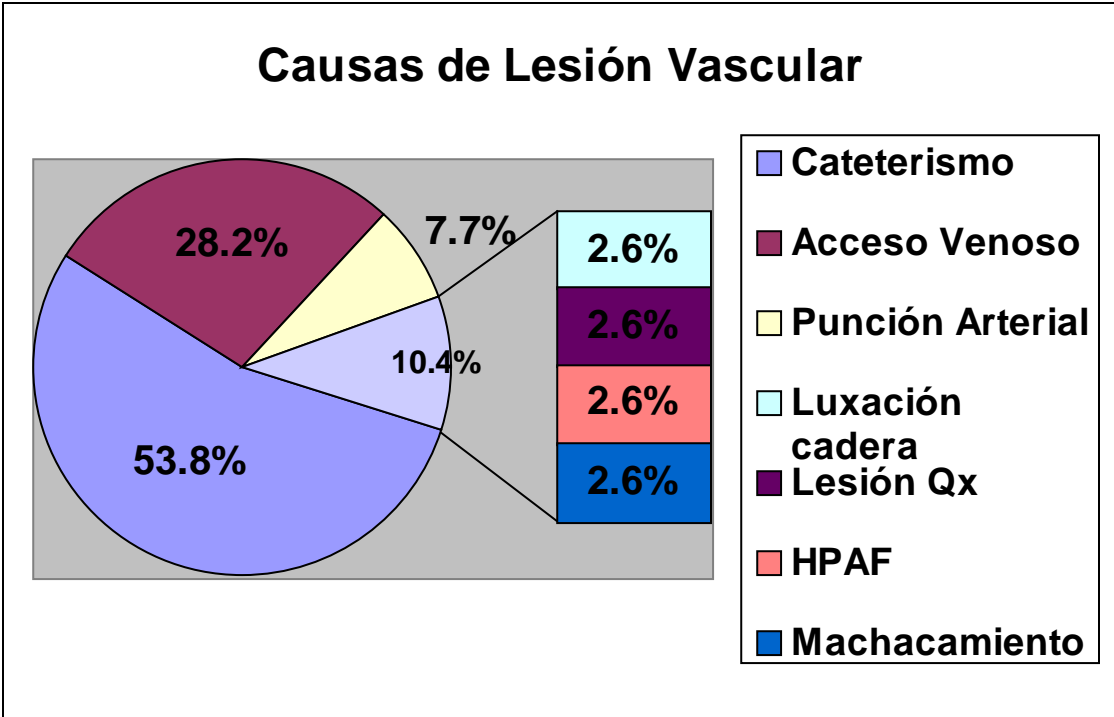


De acuerdo a los grupos de edad fueron 12 prematuros (30.8%), 8 neonatos (20.5%), 4 lactantes menores (10.3%), 2 lactantes mayores (5.2%), 5 preescolares (12.8%), y 8 escolares (20.5%). Siendo los pacientes prematuros los más afectados.

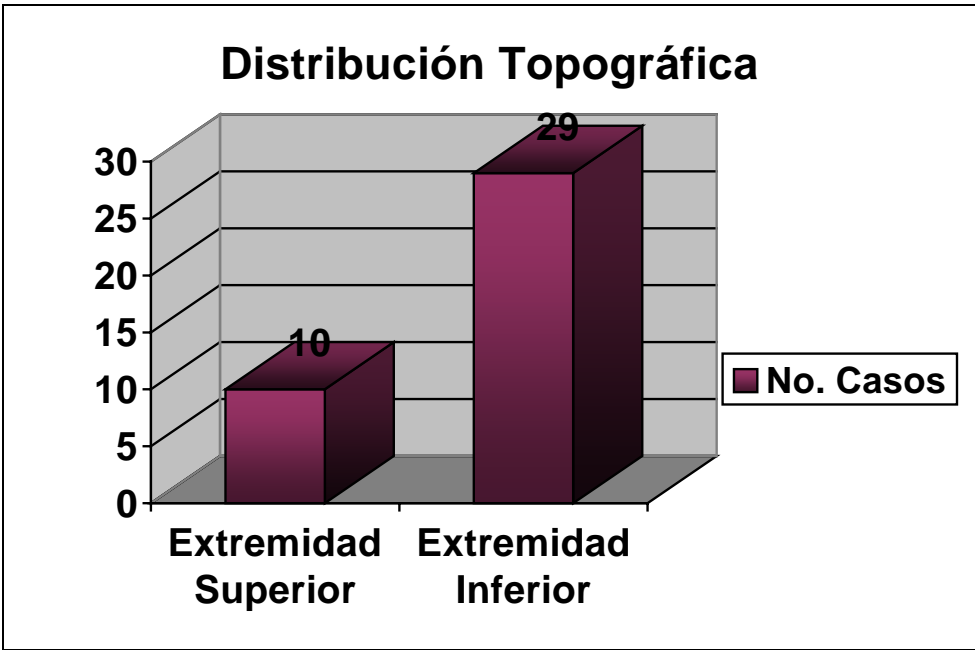


Pre= Prematuro; Neo= Neonato; Lm= Lactante menor; LM= Lactante mayor; PRE y E= Pre y escolar

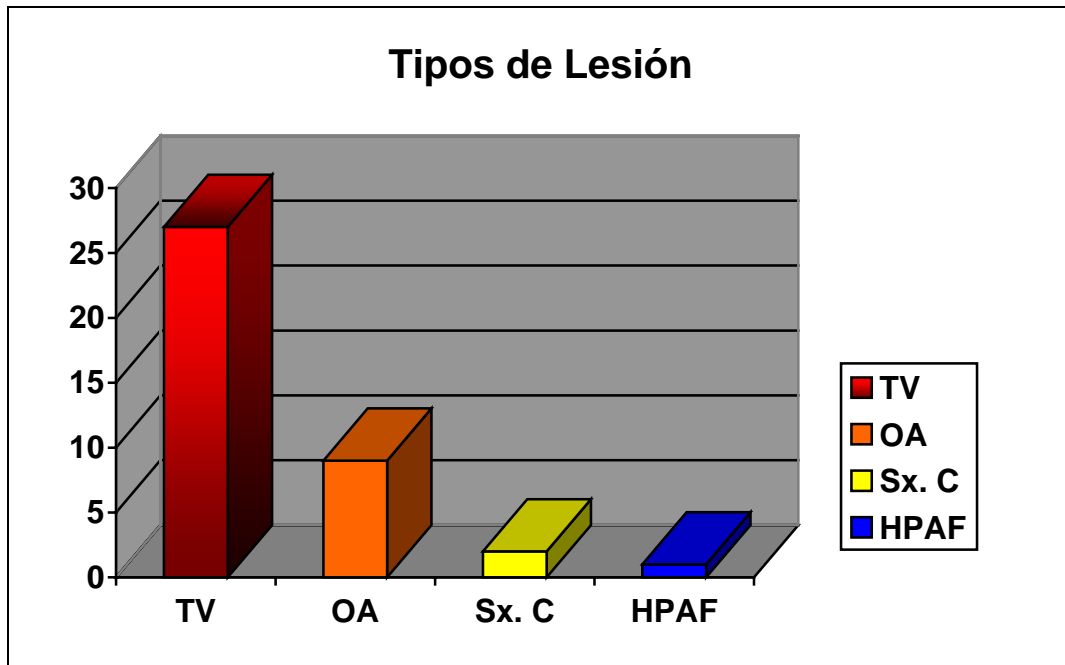
Dentro de las causas de la lesión todos nuestros casos fueron por yatrogenia (excepto en un caso por violencia), sobresaliendo el cateterismo cardiaco con 21 casos (53.8%), secundarios a venodisección 11 casos (28.2%), 3 casos (7.7%) por punción arterial para la obtención de gasometría, 1 caso secundario a luxación de cadera, otro caso x lesión vascular durante una cirugía intraabdominal, otro caso por machacamiento y un caso por herida por arma de fuego, lo que representa el 2.6% para cada uno.



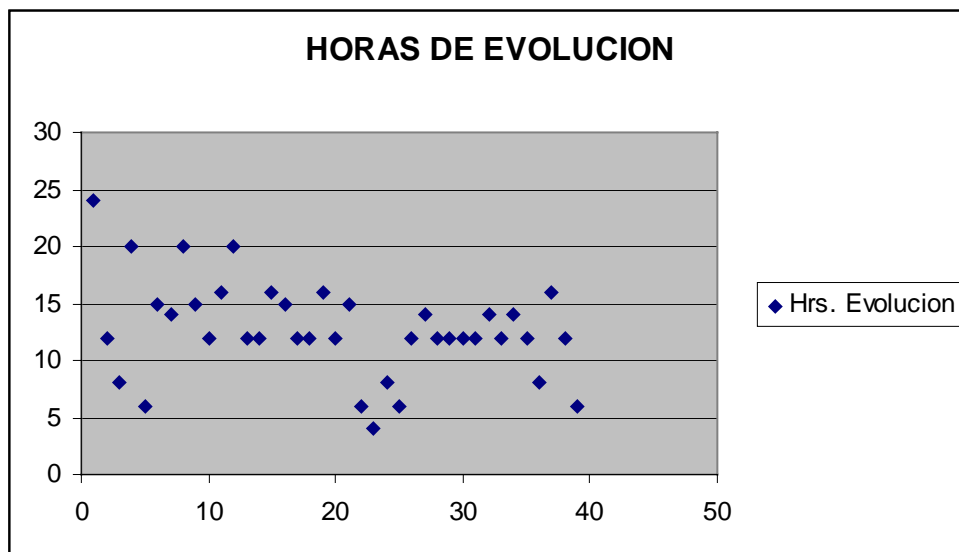
La región topográfica que más se afectó fueron los miembros pélvicos en el 74.4% de los casos (29 pacientes) y las extremidades superiores en el 25.6% de los casos (10 pacientes).



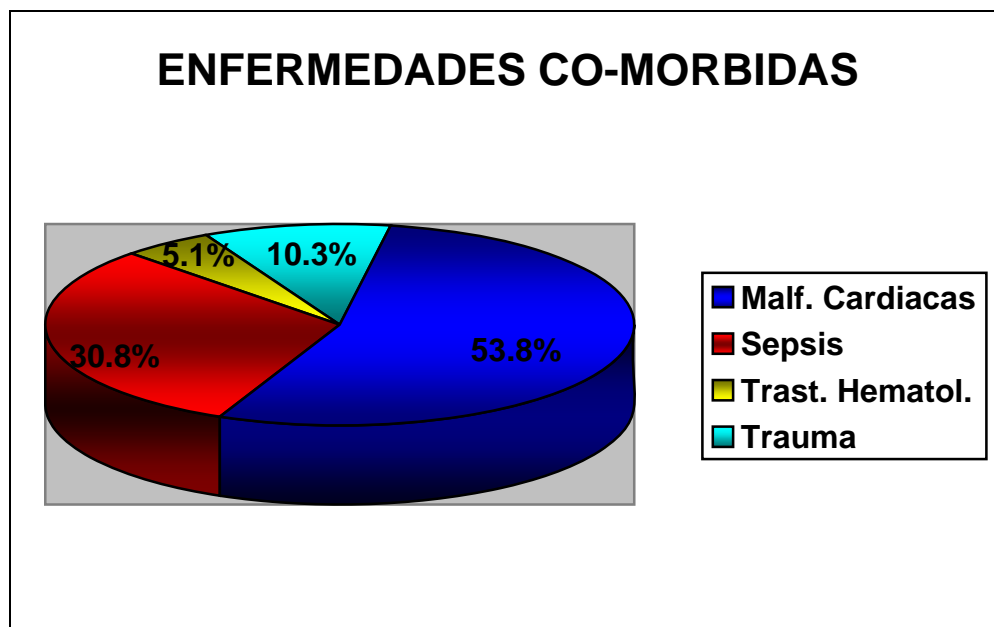
El tipo de lesión que predominó fue la trombosis venosa en 27 pacientes (69.2%), trombosis arterial en 9 pacientes (23.1%), síndrome compartimental en 2 pacientes (5.1%) y 1 paciente avulsión de arteria axilar x HPAF.



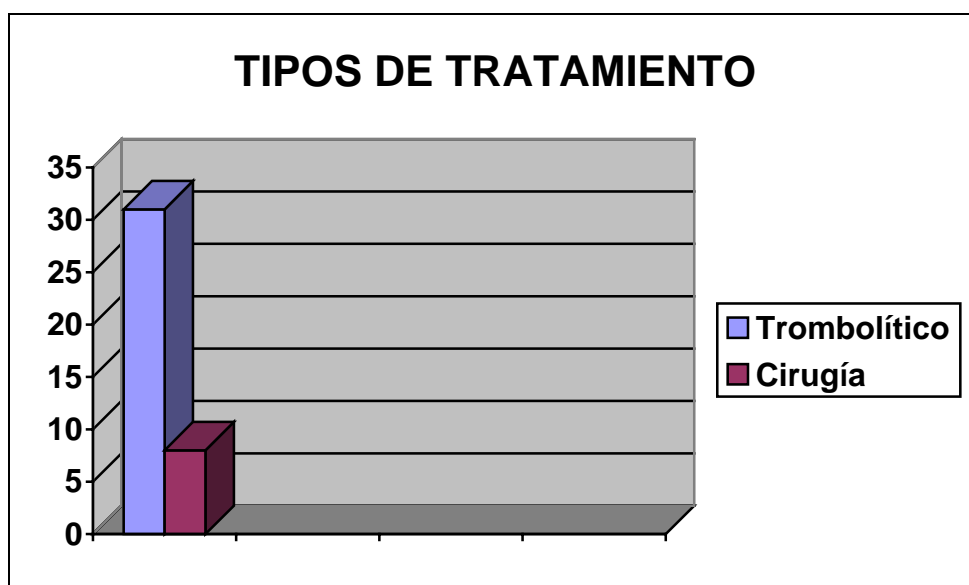
Las horas de evolución desde que presentaron la lesión y recibieron atención médica, tuvo un rango de 4 a 24 hrs con una media de 12.7 horas.



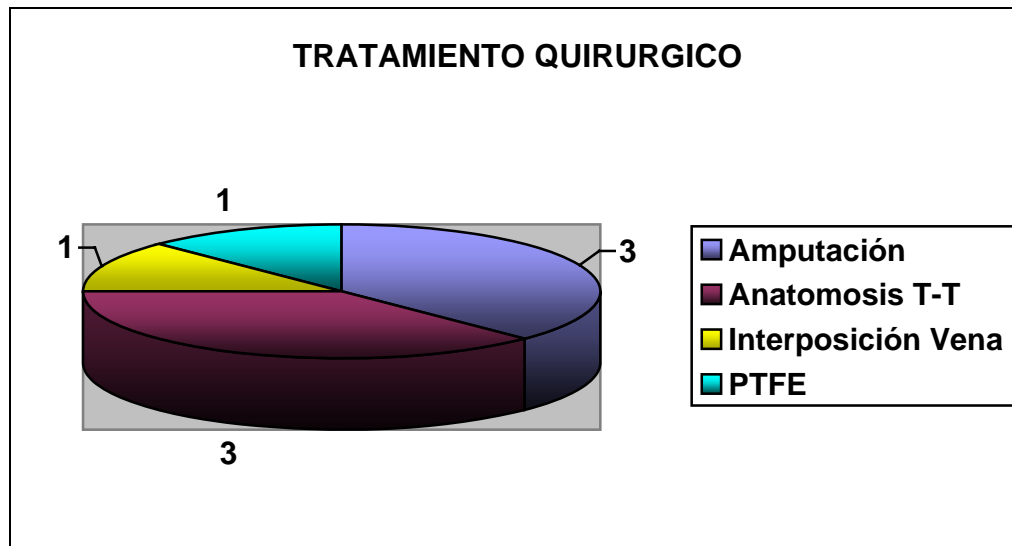
Los padecimientos comórbidos fueron encabezados por malformaciones cardíacas en 53.8% de los casos (21 pacientes), sepsis en 30.8% de los casos (12 pacientes), trastornos hematológicos en 5.1% (2 pacientes) y otros en 10.3% (4 pacientes) en los que fueron secundarios a trauma.



De los 39 pacientes, el 75% fueron manejados con trombolíticos (31 pacientes) y el 25% restante requirieron de intervención quirúrgica (8 pacientes).

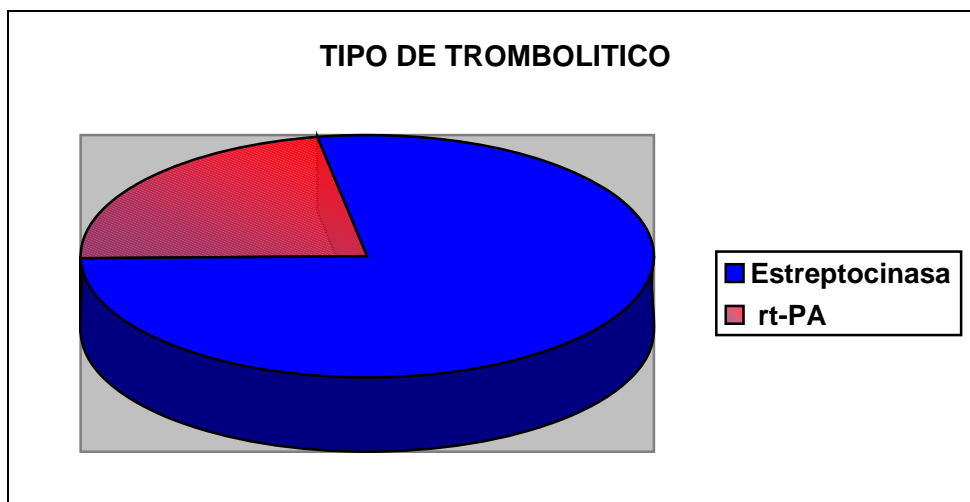


De los pacientes sometidos a intervención quirúrgica - 8 pacientes – 3 de ellos presentaron lesión de arteria humeral al momento de la disección y fue necesaria la amputación primaria (dos del brazo derecho y uno con desarticulación de hombro), los otros 5 casos fueron reparados exitosamente, consistieron en: 3 casos se realizó anastomosis termino-terminal, en 1 interposición de un segmento de vena autóloga, y en un paciente que sufrió lesión de arteria iliaca se realizó una angioplastia con parche de politetrafluoroetileno (PTFE).

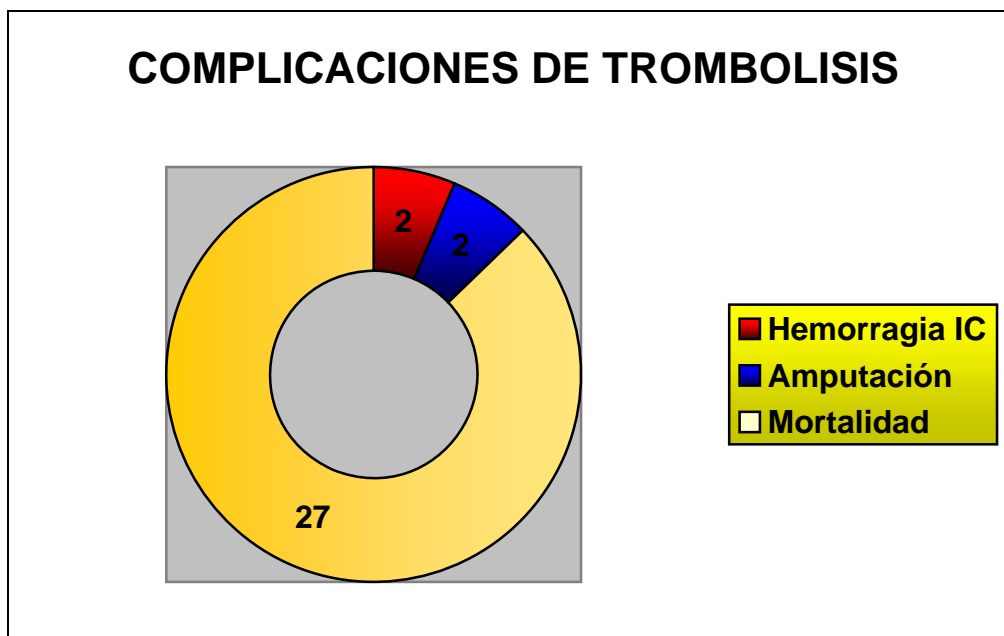


Los agentes trombolíticos utilizados fueron en un inicio del estudio Estreptocinasa y posteriormente Alteplasa (rt-PA). El 75% de los casos recibió SK a dosis de 1000 U/kg, mientras que de rt-PA 0.03 a 0.5 mg/Kg/hr. La resolución clínica se observó de forma inmediata a las 24 hrs, al mes y a los 3 meses. El éxito con Estreptoquinasa fue variable dependiendo del tiempo de evolución de la lesión, siendo mejor en los grupos de menor edad cronológica; sin embargo, dos pacientes presentaron hemorragia intracraneal. De manera inicial, en el 50% de los casos se utilizó Pentoxifilina y heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica y terapéutica. Los 7 pacientes que fueron manejados con factor tisular

activador del plasminógeno tuvieron resultados exitosos; siendo el manejo dentro de las primeras 12 horas de la lesión.



Las complicaciones se presentaron en 2 pacientes sometidos a trombolisis, que desarrollaron hemorragia intracraneana y en otros 2 pacientes se realizó amputación de miembro pélvico por trombolisis fallida con este agente. No tuvimos casos de mortalidad.



VI. ANÁLISIS DE DATOS

Comparando nuestros resultados con la literatura mundial encontramos que la incidencia de problemas trombóticos y de lesión vascular en pacientes pediátricos se va incrementando, sin tener una predilección en cuanto al sexo, pero siendo más frecuente en los niños menores a 3 meses y en edad escolar.

La etiología que predominó en nuestra serie fue de tipo iatrogénico, pero cabe resaltar que los padecimientos comórbidos, básicamente las anomalías congénitas cardiovasculares y estados infecciosos severos, incrementaron la necesidad de realizar procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos, así como de la colocación de accesos venosos. Si a todo esto le sumamos la poca experiencia del personal que realiza estos procedimientos para detectar y resolver las complicaciones a tiempo, esto explica una incidencia aún mayor. Se ha demostrado ampliamente que los pacientes con cardiopatía congénita cursan con Hipercoagulabilidad, factor predisponente en estos casos

En la literatura existen múltiples reportes acerca de las complicaciones causadas por la cateterización de la arteria femoral en pacientes pediátricos, identificándose los siguientes factores de riesgo: edad menor a 3 años, intervención terapéutica, cateterización repetida (más de 3) y el uso de un catéter de 6 Fr.⁴⁹

El tiempo de evolución también tuvo un papel importante en cuanto a los resultados del manejo, los 5 pacientes que fueron sometidos a amputación tienen el factor común que llevaban más de 12 horas de evolución de la lesión.

El éxito con Estreptocinasa fue variable dependiendo del tiempo de evolución de la lesión, siendo mejor en los grupos de menor edad cronológica, sin embargo se presentó hemorragia intracraneal en dos casos, sin mortalidad. A partir del 2004 iniciamos la experiencia con rt-PA, no hubo complicaciones de tipo

alérgico, a diferencia de la SK en donde se presentó a pesar de protección con esteroides y antihistamínicos, aunque ninguna reacción fue fatal. La terapia fue exitosa en los 7 pacientes; el manejo fue dentro de las primeras 12 horas de la lesión. La resolución clínica se observó de forma inmediata a las 24 hrs, al mes, 3 y 6 meses. Tuvimos problemas en el seguimiento de la mayoría de los pacientes, debido a que son foráneos en mas del 80 % de los casos, lo que limitó el seguimiento hasta 6 meses únicamente.

La mayoría de reportes publicados acerca del uso de estos agentes trombolíticos en pacientes pediátricos, fallan en describir la dosis o la duración de los mismos, se basan en la experiencia individual empírica, series pequeñas de casos ó extrapolan las recomendaciones para adultos. Nosotros nos basamos en la publicación de Wang y colaboradores para la dosis de rt-PA: *Dosis alta* 0.1 a 0.5 mg/kg/hr en periodos cortos de duración, de 6 a 48 hrs, dosis generalmente utilizada para trombosis arterial y *dosis baja* 0.03 a 0.06 mg/Kg/hr para uso prolongado de 12 a 96 horas, utilizado para trombosis venosa⁵⁰.

La Dra. Manco M, recientemente reportó la dosis de rt-PA de acuerdo a la edad, recomendando una dosis de 0.06 mg/kg/hr en pacientes menores a 3 meses de edad (neonatos y lactantes menores) y 0.03 mg/kg/hr y un máximo de 2 mg/hr en pacientes de 3 meses a 21 años de edad⁵¹.

Finalmente, dentro de las complicaciones que presentamos, 2 pacientes que recibieron estreptocinasa y heparina concomitante, presentaron hemorragia intracraneana, que se pudo resolver sin mayores incidentes y 2 pacientes terminaron con amputación supracondilea en los cuales no se pudo restituir por completo el flujo arterial con trombolítico. En ambos casos el mecanismo de acción de la lesión (uno fue luxación de cadera, síndrome compartimental secundario a machacamiento) así como el tiempo de evolución mayor a 12 hrs fueron determinantes de los malos resultados.

VII. CONCLUSIONES

La terapia trombolítica ha sido utilizada exitosamente y de forma segura en pacientes pediátricos con los fármacos de nueva generación. A pesar de que la lesión vascular iatrogénica y el trauma en general son prevenibles, continúa siendo un problema actual que va en incremento, por lo que proponemos actuar multidisciplinariamente con otras especialidades para su detección temprana.

Aunque muchos estudios descriptivos han ayudado a definir varias características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad trombótica en pacientes pediátricos, existen todavía preguntas importantes sobre la prevención y tratamiento que no pueden ser contestadas con estudios retrospectivos. Por lo tanto es necesario contar con estudios prospectivos y randomizados en este grupo de pacientes.

Nosotros podemos concluir que la terapia trombolítica es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de problemas trombóticos en los niños, pero consideramos que se debe individualizar de acuerdo a las circunstancias fisiopatológicas del paciente.

A continuación demostramos el algoritmo que nosotros utilizamos para el manejo de los pacientes en edad pediátrica y con problemas trombóticos y el cual proponemos como protocolo de manejo basados en la literatura y nuestra experiencia:

Tomando en cuenta que del 8 al 39% de los pacientes con peso menor a 14 Kg van a presentar pérdida de pulsos después de un cateterismo y que en nuestro trabajo fue la principal causa de trombosis, es el caso que consideramos de ejemplo. Primero es indispensable conocer las dosis de los fármacos que podemos utilizar en estos casos.

DOSIS PEDIATRICA DE MEDICAMENTOS

Heparina Sódica	Bolo inicial de 50 U/Kg/hr 15 a 35 U/Kg/hr
Pentoxifilina	100 a 400 U/Kg/hr. En casos severos: 1200 U/Kg/hr
Heparina Cálcica	1 a 1.5 mg/Kg cada 24 hrs
rt-PA	0.03 a 0.06 mg/Kg/hr en menores de 3 meses 0.06 mg/Kg/hr a 2 mg/hr en mayores de 3 meses

Paciente post-cateterismo con pulso pedio AUSENTE o DISMINUIDO



Bolo Inicial de Heparina a 100 U/Kg si no recibió heparinización en el procedimiento

Bolo de Heparina a 50 U/Kg si pasaron más de 2 hrs del procedimiento

+

Pentoxifilina 400 mg/Kg/hr hasta 1,200 mg/Kh/hr



Si el pulso pedio permanece disminuido o ausente por más de 4 hrs:

UCI + Trombolisis rt-PA bolo 0.1 mg/Kg

+

rt-PA infusión: 0.5 mg/Kg durante 2 hrs (continuando Heparina en infusión
17 U/Kg/hr durante 4 hrs)



SE RECUPERA PULSO:

Continuar infusión de Heparina a 17 U/Kg/hr durante 6 hrs

Si NO RECUPERA PULSO, se repite el esquema. En la reunión de Chicago del 2003 se consideró como consenso la dosis de activador tisular del plasminógeno de 0.03 a 0.06 mg/Kg/hr ⁵².

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher A, Sherry S, Alkjaersig N, et-al. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man: II Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 1959;38:11.
2. Baker W. Thrombolytic therapy. *Clin Appl Thrombosis and Hemostasis* 2002;8(4):291-314.
3. Zuazu-Jausoro I, Perez-Ceballos E, Candela-García M, Lozano M. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica durante la gestación y en pediatría. *Angiología* 2003;55(2):94-99.
4. Working Party on Thrombolysis in The Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion. A Consensus Document. *J Vasc Interv Radiol* 2003;7:S337-S349.
5. Comerota A, Carman T: Thrombolytic Agents and Their Actions. En: Rutherford (eds): *Vascular Surgery*. 6ta. Ed, Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005:530-545.
6. Ouriel K. A History of thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther* 2004;11(Suppl 2):128-133.
7. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;34:173.
8. Dotter Ct, Van Breda, Robinson J, Feldman L. Selective clot lysis with low dose streptokinase. *J Vasc Surg* 1984;1:103-112.
9. McNamara TO, Fischer JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. *Am J Roentgenol* 1985;144:769-775.
10. Hunt B, Jurd K. The Endothelium in Health and Disease. En: Hunt B (eds): *An Introduction to Vascular Biology*. 2da Ed, Cambridge. Cambridge University Press, 2002:186-215.

11. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:351-356.
12. Ouriel K, Katzen B, Mewissen M, et al. Reteplase in the treatment of peripheral arterial and venous occlusions: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:849-854.
13. Ouriel K. Thrombolytic therapy for acute peripheral arterial occlusion. En: Hallett J (eds). *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery*. 1era Ed, Mosby, 2004:213-221.
14. Silver D. Thrombogenesis and Thrombolysis. En: Ascher (eds). *Haimovici's Vascular Surgery*. 5th Ed, Blackwell, 2004:183-195.
15. Gouin I, Lecompte T, Morel MC, et al. In vitro effects of plasmin on human platelet function in plasma. Inhibition of aggregation caused by fibrinogenolysis. *Circulation* 1992;85:935.
16. Semba Ch, Murphy T, Bakal C, Calis K, Matalon T. Thrombolytic therapy with use of Alteplase (rt-PA) in peripheral arterial occlusive disease: Review of the clinical literature. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:149-161.
17. Bohannon T, Silva M. Thrombolytic therapy for peripheral arterial and venous thrombosis. En: Ascher (eds). *Haimovici's Vascular Surgery*. 5th Ed, Blackwell, 2004:272-284.
18. Valji K. Evolving strategies for thrombolytic therapy of peripheral vascular occlusion. *JVIR* 2000; 11:411-420.
19. Wagstaff A, Gillis J, Goa K. Alteplase: a reappraisal of its pharmacology and therapeutics use in vascular disorders other than acute myocardial infarction. *Drugs* 1995; 50:289-316.
20. Semba C, Deitcher S, Li X, et-al. Treatment of occluded central venous catheters with alteplase: Results in 1,064 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1199-1205.
21. The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-936.

22. The GUSTO Investigators: An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
23. Wardlaw J, Sandercock P, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003;34:1437-1442.
24. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et-al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-1063.
25. Forster A, Wells P. Tissue plasminogen activator for the treatment of deep venous thrombosis of the lower extremity: A systematic review. *Chest* 2000;119:572-579.
26. Working Party on Thrombolysis in the management of limb ischemia. Thrombolysis in the management of lower peripheral arterial occlusion – a consensus document. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(9 pt.2):S337-S349.
27. Plalfreyman S, Booth A, Michaels J. A systematic review of intra-arterial thrombolytic therapy for lower limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(2):143-157.
28. Kandarpa K, Becker G, Hunink M, McNamara T, Rundback J, Trost D, et-al. Transcatheter interventions for the treatment of peripheral atherosclerosis lesions. Part I. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(6):683-695.
29. Berridge D, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3.
30. Plate G, Jansson I, Forssell C, Weber P, Oredsson S. Thrombolysis for acute lower limb ischaemia – Prospective, randomised, multicentre study comparing two strategies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:651-660.
31. Berridge D, Gregson R, Mekin G, Hopkinson B, Makin G. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1991;78:978-995.

32. Armon M, Yusuf S, Whitaker S, Gregson R, Wenham P, Hopkinson B. Results of 100 cases of pulse-spray thrombolysis for acute and subacute leg ischemia. *Br J Surg* 1997;84:47-50.
33. Arepally A, Hoffman L, Kim H, Geschwind J, Kirkwood S, Oechsle D, et-al. Weight-based rt-PA thrombolysis protocol for acute native arterial and bypass graft occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:45-50.
34. Sofocleus C, Hinrichs C, Weiss S, Contractor D, Barone A, Bahramipour P, et-al. Alteplase for hemodialysis access graft thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:775-783.
35. Rita Ng, Xin Li, Tri Tu, Semba Ch. Alteplase for treatment of occluded peripherally inserted central catheters: safety and efficacy in 240 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:45-49.
36. Razavi M, Lee D, Hoffmann L. Catheter-directed thrombolytic therapy for limb ischemia: Current status and controversies. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1491-1501.
37. Burkart D, Borsa J, Anthony J, Thurlo S. Thrombolysis of occluded peripheral arteries and veins with Tenecteplase: A pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1099-1102.
38. Semba Ch, Weck S, Razavi M, Tuomi L, Patapoff T. Tenecteplase: Stability and bioactivity of thawed or diluted solutions used in peripheral thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;14:475-479.
39. The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries (GUSTO III) investigators: A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
40. Ouriel K, Katzen B, Mewissen M, Flick P, Clair D, Benenati J, et-al. Reteplase in the treatment of peripheral arterial and venous occlusion: A pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:849-854.
41. Castaneda F, Ruizong L, Young K, Swischuk J, Smous B, Brady T. Catheter directed thrombolysis in deep venous thrombosis with use of Reteplase Immediate results and complications from a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:577-580.

42. Ouriel K, Cynamon J, Weaver F, Dardik H, Akers D, Blebea J, et-al. A phase I trial of Alfimeprase for peripheral arterial thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1075-1083.
43. Murr K, Rhoney D, Coplin W. Urokinase in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother* 1998;32:256.
44. Galland R.B. Management of popliteal aneurysm. *Br J Surg* 2002;89:1382-1385.
45. Tan H, Kizilkaya M, Alper F, Becit N, Kursat H. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator for superior vena cava thrombosis in an infant with sepsis. *Acta Pediatr* 2005;94(2):239-241.
46. Bhattacharjya T, Olliff S, Bhattacharjya S, et-al. Percutaneous portal vein thrombolysis and endovascular stent for management of post transplant portal venous conduit thrombosis. *Transplantation* 2000;69:2195-2198.
47. Urschel H, Razzuk M. Paget-Schroetter syndrome: What is the best management? *Ann Thorac Surg* 2000;69(6):1663-1668.
48. Ouriel K. Thrombolytic therapy for acute arterial occlusion. *J Am Coll Surg* 2002;194(S1):S32-S39.
49. Lin P, Dodson T, Bush R, Weiss V, Concklin B, Chen C, et-al. Surgical intervention for complications caused by femoral artery catheterization in pediatric patients. *J Vasc Surg* 2001;34(6):1071-1078.
50. Wang M, Hays T, Balasa V. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:379-386.
51. Manco M. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006;107(1):21-29.
52. Balaguru D, Dilawar M, Ruff P, Radtke W. Early and late results of thrombolytic therapy using tissue-type plasminogen activator to restore arterial pulse after cardiac catheterization in infants and small children. *Am J Cardiol* 2003;91(7):908-910.