

# Terapia Trombolítica con Estreptokinasa en Pacientes con Trombosis Venosa y Arterial

## Ventajas sobre la Heparinoterapia

A. LECHTER, M.D. y M. SANTAELLA, M.D.

**Palabras claves:** Trombosis arterial y venosa, Trombolisis, Estreptokinasa, Fibrinolítico.

Se analiza la experiencia de nueve casos de trombosis venosa extensa de las extremidades inferiores, y de un caso de retrombosis arterial luego de embolectomía, tratados con estreptokinasa por vía sistémica. El tiempo de evolución del proceso osciló entre dos días y tres meses.

Hubo un caso de *phlegmasia caerulea dolens*. Se utilizó fibrinólisis con estreptokinasa durante 48 a 96 horas, con un protocolo de aplicación de una dosis inicial de 250.000 U. seguida de 100.000 U. cada hora, por 12 dosis, y luego, 250.000 U. cada 12 horas, por 48 ó 72 horas. Una vez que el PTT bajó, se reinició la heparinoterapia por un período de 4 a 7 días, y luego se hizo el paso a antiprotrombóticos por varios meses. No hubo complicaciones por anafilaxia ni por hemorragia. Sólo hubo sangrado en nivel de la inserción de los catéteres. Todos los casos respondieron bien a la fibrinólisis y en cuatro de ellos, la clínica fue espectacular. Se ilustran los casos y se dan pautas para el manejo de fibrinólisis con estreptokinasa.

Se revisa la literatura pertinente.

El motivo de esta presentación, es hacer conocer el tratamiento óptimo de algunos casos de trombosis venosa y arterial, usando la trombólisis con estreptokinasa por vía sistémica. Se puntualiza la selección de pacientes para esta terapia fibrinolítica.

### HISTORIA

Morgagni en 1791 y Hunter en 1794 concibieron la idea de buscar un mecanismo para hacer incoagulable la sangre, el cual sería la solución para este problema. William Tillet en 1933 descubre la estreptokinasa derivada del estreptococo beta hemolítico, y 20 años después se descubre la urokinasa en la orina humana (16).

### ACCION DE LA ESTREPTOKINASA

El sistema fibrinolítico incluye una proenzima: el plasminógeno, que es activado a una enzima activa (la plasmina)

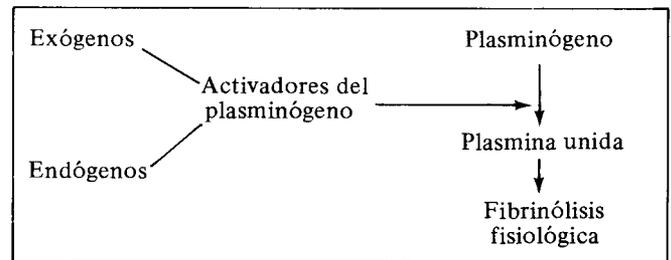


Fig. 1. Sistema fibrinolítico

por varios tipos de activadores del plasminógeno. Estos activadores incluyen los endógenos como el factor XIIa y los activadores tisulares; y los exógenos como la estreptokinasa, urokinasa y la prourokinasa conocida actualmente como activador del plasminógeno urinario de cadena simple (Fig. 1). La inhibición del sistema fibrinolítico puede ocurrir en nivel de la plasmina o de los activadores del plasminógeno (8, 17, 25). Los agentes fibrinolíticos actúan activando el sistema fibrinolítico. La plasmina despolimeriza la fibrina y otros factores proteicos del coágulo. La estreptokinasa es un activador indirecto, se une con el plasminógeno para formar plasmina; ésta es un agente activo que lisa la fibrina en el coágulo y forma productos de degradación de la fibrina (Fig. 1-1). La urokinasa es un activador directo que convierte el plasminógeno en plasmina sin paso intermedio (28).

Las ventajas primordiales de la estreptokinasa y la urokinasa están en que lisan el trombo intravascular rápidamente y se restablece el flujo sin perjuicio de la integridad vascular. Estas sustancias producen disolución de los trombos en pacientes con tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda y, al hacerlo, preservan las válvulas venosas y producen un retorno inmediato de la función pulmonar

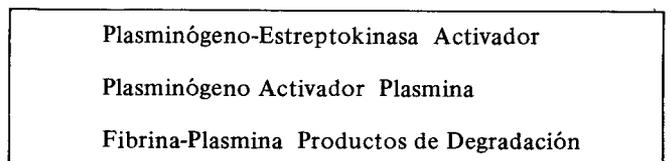


Fig. 1-1. La plasmina lisa la fibrina en el coágulo y forma productos de degradación de la fibrina.

Doctores: Abraham Lechter, Jefe del Dpto. Quirúrg.; Miguel Santaella, Cirujano, Hospital Militar, Escuela Militar de Medicina, Bogotá, Colombia.

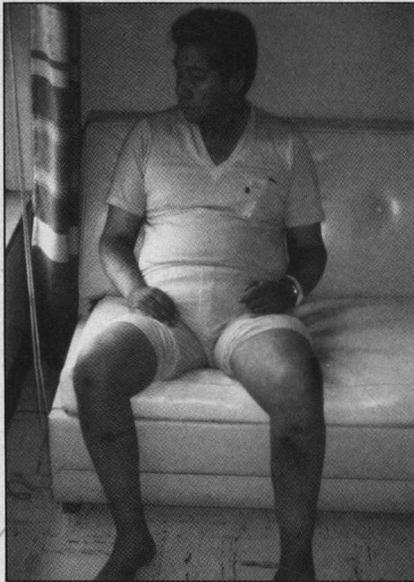


Fig. 2. Trombosis venosa profunda extensa.

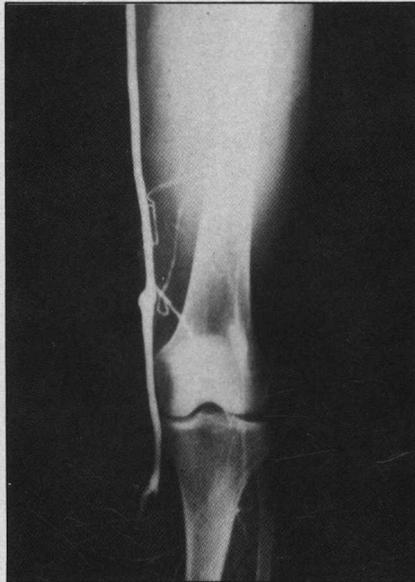


Fig. 3. Flebografía que evidencia la gran pérdida del sistema venoso profundo, con venas superficiales que tratan de suplirlo.



Fig. 4. Otro aspecto de la flebografía que muestra la pérdida del sistema venoso profundo, que deriva hacia el superficial.

del paciente (10, 11). De esta forma se evita la falla pulmonar, la hipertensión pulmonar y el síndrome postflebítico. Se presenta también como alternativa cuando la cirugía de embolismo y de trombosis arterial aguda es riesgosa y debe escogerse su uso quirúrgico preferencialmente, por el alto riesgo de sangrado que producen estas drogas después de cirugía (10, 11, 16).

Después de varios años de la aprobación internacional de esta terapia, aún se encuentra rechazo por varios grupos médicos, sosteniéndose la complejidad de las pruebas de laboratorio, monitoría y las complicaciones de su uso. Pero lo único que se requiere es un tiempo de protrombina (PT) y un tiempo parcial de tromboplastina (PTT). La monitoría es básicamente igual a la usada para la heparina, y la frecuencia de sangrado es del 5 al 7%, igual a la de los anticoagulantes convencionales, y casi siempre se produce en nivel de las líneas venosas y arteriales.

#### INDICACIONES

Las indicaciones primordiales para el uso de la estreptokina son los casos de trombosis venosa profunda extensa, que se reflejan en el edema y el dolor del miembro afectado (Fig. 2). Las flebografías confirman el diagnóstico clínico observándose la gran pérdida del sistema venoso profundo con venas superficiales que tratan de hacer el drenaje. Se observa un gran patrón de safena y pérdida en todos los niveles del sistema profundo (Figs. 3 y 4). Los trombos flotantes son otra indicación clara de terapia fibrinolítica por el alto riesgo de embolismo pulmonar que ellos representan (Fig. 5).

#### PROTOCOLO

Paciente monitorizado en la Unidad de Cuidado Intensivo Coronario, previa inyección de 100 mg de hidrocortisona.

Estreptokina: 250.000 U intravenosa en la primera hora, seguidas de 100.000 U/h por 12 dosis, y luego 250.000 U c/ 12 horas por 48 a 72 horas, después de las cuales se inicia la heparina, 5.000 U c/4 horas por 4 a 7 días, seguida de terapia con antiprotrombóticos por varios meses.

#### MATERIALES Y METODOS

Se analiza la experiencia de nueve casos; ocho con trombosis venosa profunda extensa, de los cuales dos tenían tromboembolismo pulmonar concomitante y uno presentaba una *phlegmasia caerulea dolens*. Y un caso de retrombosis arterial después de tratamiento con heparina y embolectomía.

Sólo dos casos fueron tardíos: uno, de tres meses y otro de cinco meses; ambos habían sido tratados con heparina y antiprotrombóticos sin respuesta clínica.

Las edades oscilaron entre 32 y 75 años, predominando el sexo masculino.

Los síntomas más importantes fueron, el dolor y el edema en el miembro afectado, y hemoptisis en los casos de tromboembolismo pulmonar.

Se presentan tres casos demostrativos.

#### Caso No. 1

Paciente de 56 años que ingresa por dolor e inflamación en el miembro inferior izquierdo, de 20 días de evolución, con antecedentes de trauma sobre dicha extremidad, 5 meses antes. Al examen lo más llamativo era el dolor y el edema sobre este miembro. La flebografía mostró trombosis venosa profunda iliofemorales extensa y mucha circulación colateral ineficiente (Fig. 6). Se trató con estreptokina con excelente respuesta (Fig. 6-1).

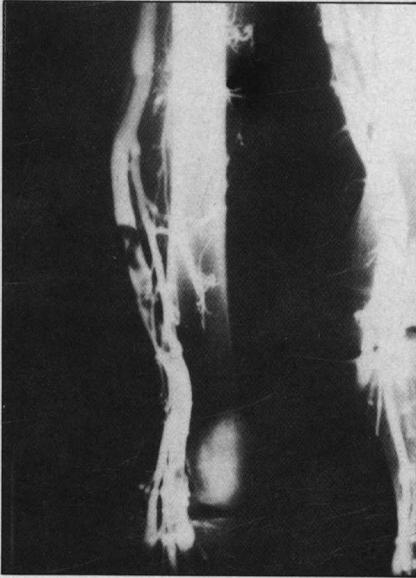


Fig. 5. Imagen flebográfica de trombos flotantes.

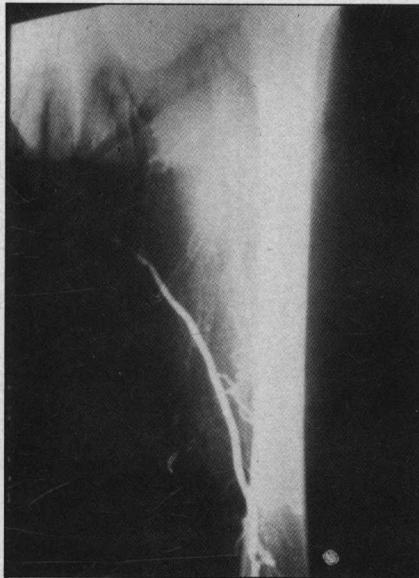


Fig. 6. Flebografía que muestra trombosis venosa profunda iliofemoral extensa, con circulación colateral ineficiente.



Fig. 6-1. La flebografía de control, muestra la excelente respuesta al tratamiento con estreptokinasasa, del caso de la Fig. 6.

### Caso No. 2

Paciente de 63 años con síntomas de dolor, cianosis y frialdad en la pierna y el pie izquierdos. Como patología asociada tenía un linfoma cutáneo, tratado con quimioterapia. Al examen presentaba intenso dolor a la palpación superficial, cianosis de la pierna y el pie izquierdos y ausencia de pulsos periféricos en los miembros inferiores. Con diagnóstico de trombosis arterial se inició heparina intravenosa, 1.000 U/h sin mejoría a las 24 horas de tratamiento.

Es llevado a cirugía practicándose embolectomía femoral, con desobstrucción de la poplítea, y mejoría de los síntomas clínicos.

Se inició la heparina a dosis de 5.000 U/c/4 horas, reapareciendo la isquemia a las 24 horas postoperatorias. Se practicó nueva embolectomía bajo fluoroscopia sin obtener mejoría. Ante la inminencia de necrosis del pie, se inició estreptokinasasa con recuperación inmediata. El paciente permaneció con pulsos presentes hasta 8 meses después cuando se produjo su muerte ocasionada por el linfoma.

### Caso No. 3

Paciente de 57 años que ingresa con dolor en la ingle derecha, acompañado de dolor torácico generalizado y súbito, edema del miembro inferior derecho, de 9 días de evolución, y espectoración hemoptoica.

Antecedente de safenectomía en el miembro inferior derecho, 19 años antes. Con diagnóstico de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado, se inició tratamiento con heparina 5.000 U/c/4 horas, por 72 horas. Sin mejoría, la flebografía mostró obstrucción de la luz de la vena poplítea, hasta la unión safenofemoral.

La gamagrafía pulmonar confirmó el TEP. Se inició protocolo de estreptokinasasa por 32 horas, evolucionando satisfac-

toriamente, recuperándose la función pulmonar y la del miembro inferior derecho. La gamagrafía pulmonar de control fue muy satisfactoria.

### FACTORES DE RIESGO

En nuestros pacientes los dos factores de riesgo fueron: úlcera péptica en un caso tratado irregularmente con antiácidos y sin síntomas recientes de sangrado; el otro, con cirugía arterial previa, como lo acabamos de anotar (Caso No. 2).

### RESULTADOS

Se obtuvo una respuesta excelente en siete casos y buena en dos, retornando en forma satisfactoria la función pulmonar en los casos de tromboembolismo pulmonar, donde se apreció el gran defecto de concentración del isótopo en el lóbulo medio derecho y postero-superior izquierdo, antes de la terapia (Fig. 7).

A los cinco días de tratamiento se observó la gran mejoría gamagráfica y clínica. Retorno de la función venosa en los miembros afectados, como en el paciente de la *phlegmasia cærulea dolens*, donde se apreció el gran edema y los cambios marcados en la piel. Los porcentajes de resolución del proceso patológico con estreptokinasasa durante 7 días, se observan en la Fig. 8, comparados con los casos tardíos que se trataron con heparina sin respuesta favorable, como se comprobó en el estudio de ingreso de uno de ellos, con mala recuperación del sistema profundo; el resultado con fibrinólisis fue bueno, ya que el edema disminuyó en las extremidades comprometidas, de 5 y 6 cm de circunferencia, a 1,5 y 2 cm respectivamente, hasta el punto de poder ser tratado adecuadamente con vendajes compresivos y drenaje postural.

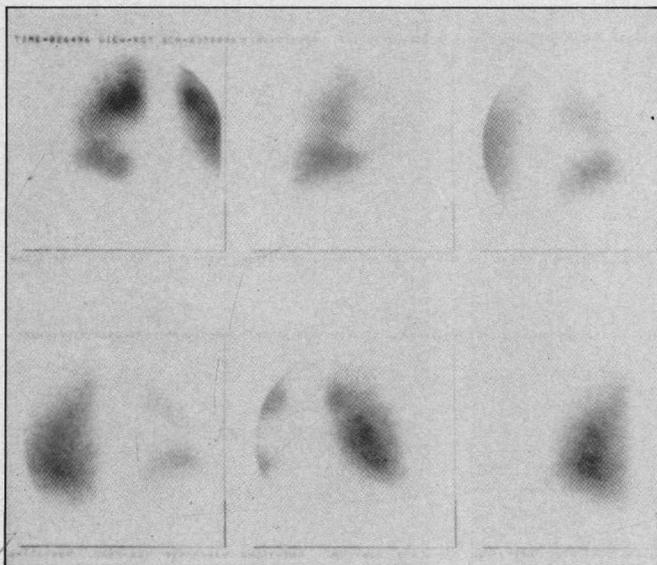


Fig. 1. Imagen gamagráfica en un caso de tromboembolismo pulmonar, antes de la terapia con estreptokinasa.

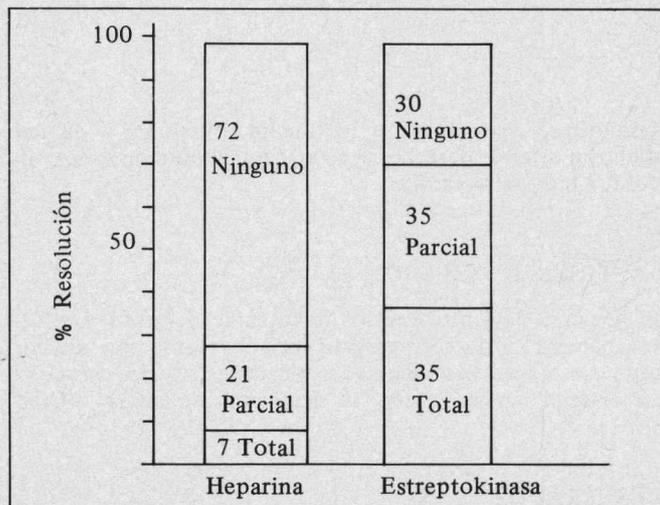


Fig. 8. Porcentajes de resolución del proceso tromboembólico en los casos tratados con estreptokinasa o con heparina.

## COMPLICACIONES

En ninguno de los casos hubo reacción anafiláctica a la estreptokinasa. En dos pacientes se presentó equimosis y hemorragia leve en los sitios de inserción de los catéteres; en un caso, hubo hematuria pasajera y en otro, cefalea acompañada de desorientación, síntomas que desaparecieron espontáneamente con suspensión de la droga.

## DISCUSION

Tradicionalmente la trombosis venosa se ha tratado con heparina seguida de antiprotrombóticos, al igual que con

trombectomía quirúrgica. En 1940 se conocieron los detalles del sistema fibrinolítico. En 1959 Mc Carthy y Johnson demuestran su potencial terapéutico. En 1966 Versreute describe un régimen para el uso de estreptokinasa. En 1979 la Federal Drug Administration de los Estados Unidos aprueba su uso.

En 1981 Hirsh, Henton y Hull demuestran las ventajas de la estreptokinasa sobre la heparina. Sasahara en 1987 corrobora este estudio en el tromboembolismo pulmonar (27) y se establece un protocolo de terapia similar al usado. Si la trombosis es extensa y si, además, el paciente es menor de 50 años, no es razonable esperar que la heparina restablezca la permeabilidad vascular, produciéndose el daño valvular y de la pared venosa.

Los casos tardíos, con falta de respuesta a la heparina, son susceptibles de tratamiento con fibrinolíticos como lo hemos demostrado.

Las contraindicaciones absolutas del uso de la estreptokinasa son: accidente cerebrovascular, parto reciente, discrasias sanguíneas y neurocirugía previa. Las demás, son contraindicaciones relativas (úlceras pépticas, enfermedades malignas, etc). Bell y Hirsh (26) aconsejan suspender la fibrinólisis al observar mejoría del flujo por pletismografía, para evitar los efectos colaterales de la terapia prolongada.

Pero quedan varios interrogantes: 1) Detectar activadores más específicos sobre la fibrina. 2) Encontrar activadores de mayor duración en el plasma. 3) Lograr que el efecto de la terapia sea sólo limitado a la disolución del trombo.

En resumen, se presentan nueve casos de trombosis venosa y arterial tratados exitosamente con el uso de un fibrinolítico. Se demuestra la superioridad del uso de la estreptokinasa sobre los tratamientos tradicionales con heparina y antiprotrombóticos.

## ABSTRACT

*The results of treatment with systemic streptokinase in nine cases of massive venous thrombosis of the lower extremities and one of recurrent arterial embolism after embolectomy are analyzed.*

*Evolution of the process ranged between 2 days and 3 months. There was one case of phlegmasia caerulea dolens. The treatment protocol called for administration of streptokinase for 48 to 96 hours, with an initial dose of 250,000 U, followed by 100,000 U hourly for a total of 12 doses, and then 250,000 U every 12 hours for 48 to 72 hours. Once PTT within the desired range, therapy with heparin was reinstated for a period of 4 to 7 days, after which time an oral anticoagulant regimen was installed for several months. There were no anaphylactic or haemorrhagic complications.*

*The only bleeding episode occurred at a catheters insertion site. The response to thrombolysis was successful in every patient and was considered extraordinary in four of them. Our clinical cases are described herein and guidelines for the management of streptokinase fibrinolysis are presented. The corresponding literature is reviewed.*

## REFERENCIAS

1. G. Trubbesstein and Cols.: Fibrinolytic therapy of deep vein thrombosis. *Phlebology* 85. D Negus & G Jantet, eds, John Libbey & Co Ltd: 459 - 62
2. Bachbur BH and Beck EA: Of surgical thrombectomy combined with fibrinolysis by isolated regional perfusion in the treatment of extensive deep venous thrombosis. *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet, eds, John Libbey & Co Ltd: 463-6
3. Ruckley CV and Boulton FE: Acylated Streptokinase-plasminogen in the treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet eds, John Libbey & Co Ltd: 467-9
4. Tesi M and cols: The treatment of deep venous thrombosis with urokinase. *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet eds, John Libbey & Co Ltd: 470-5
5. Burnand KG and cols: Treatment of deep vein thrombosis by slow deacetylating streptokinase plasminogen complex (B.R.L. 33575). *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet, eds, John Libbey & Co Ltd: 476-9
6. Marbet G A and cols: Efficient thrombolysis by sequential administration of porcine plasmin and low dose streptokinase for deep leg vein thrombosis. Abstract, *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet, eds, John & Co Ltd: 480
7. Kakkar V V, Paes TRF and Murray WJG: Does thrombolytic therapy prevent the post-phlebotic syndrome. Abstract, *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet, eds, John Libbey & Co Ltd: 481
8. Verstraete M: New aspects of thrombolysis. *Phlebology* 85. D Negus and G Jantet, eds, John Libbey & Co Ltd: 482-5
9. Marbet GA and cols: Thrombolytic treatment of acute deep vein thrombosis (DVT) 1962-1985. *Phlebology* 85. Negus and G Jantet, eds, John Libbey & Co Ltd: 487
10. Dotter CT, Rosch J and Seaman AJ: Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Diag Radiology* 1974 Apr 111: 31 - 7
11. Hallett JW Jr and cols: Statistical determinants of success and complications of thrombolytic therapy for arterial occlusion for lower extremity. *Surg Gynecol Obstet* 1985 Nov; 161: 431-7
12. Bradof J, Sands M and Lakin PC: Symptomatic venous thrombosis of the upper extremity complicating permanent transvenous pacing: reversal with streptokinase infusion. *Am Heart Journal* 1982 Nov; 104(5): 1112-3
13. Dardik H and cols: Lysis of arterial clot by intravenous or intra-arterial administration of streptokinase. *Surg Gynecol Obstet* 1984 Feb; 158: 137 - 40
14. Hargrove WC and cols: Treatment of acute peripheral arterial and graft thromboses with low-dose streptokinase. *Surgery* 1982 Dec; 92(6): 981 - 3
15. Katzen B and Van Breda A: Low dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. *AJR* 1981 Jun; 136: 1171 - 7
16. Bell WR: Thrombolytic therapy - A new realistic approach in the treatment of thrombo-occlusive vascular disease. *Surgery* 1982 Nov; 92(5): 913 - 4
17. Pérez G y Reyes A: Trombosis venosa profunda. *Acta Médica Col* 1987 ene - feb; 12(1): 15-23
18. Hallett JW, Trizarry JM and Greenwood LH: Regional low dosage thrombolytic therapy for peripheral arterial occlusions. *Surg Gynecol Obstet* 1983 Feb; 156: 148 - 54
19. Rush DS and cols: Selective infusion of streptokinase for arterial thrombosis. *Surgery* 1983 Jun; 93(6): 828 - 33
20. Browse NL and cols: Streptokinase and deep vein thrombosis. *Brit Med J* 1968 Sep; 3: 717 - 20
21. Hume M: Acute venous thrombosis and chronic venous insufficiency. In: *Vascular Surgery*. Bell and Tihney N Butterworth & Co. Ltd: 1984: 193 - 202
22. Sherry S: Thrombolytic therapy in thrombosis and atherosclerosis. Edited by Bang Nils cols. *Year Book Medical Publishers, Chicago* 1982 pp 237 - 44
23. Marder V: Fibrinolytic therapy for arterial occlusive disease in vascular disease. *Current Research and clinical applications*. Edited by Strandness EJ and cols Grune & Stratton, Inc. Orlando 1987 pp 285 - 91
24. Marder VJ: The use of thrombolytic Agents: Choice of patient, Drug Administration Laboratory Monitoring. 1979 May; 90: 802 - 8
25. Makis J. Tsapogas, et al: Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Surgery* 1973 Dec; 74: 973-84
26. William R, Bell and Allen G Meek: Guidelines for the use of thrombolytic agents. *The New England Journal of Medicine* 1979 Dec; 301: 1268-70
27. Giuseppe Cella, Antonio Palla, Arthur A Sasahara: Contraversies of different regimens of thrombolytic in acute pulmonary embolism. *Seminar in the Thrombolysis and hemostasis*. 1987; 13(2): 163 - 71
28. Persson V and Persson Ch A: Medical Therapy for deep venous thrombosis. *Vascular Surgery, Issues in Current Practice*, Grune and Stratton Ltd 1986 pp 451 - 60

---

La Revista Colombiana de CIRUGIA reitera a todos los médicos nacionales y extranjeros su invitación a colaborar en ella, sometiéndose a las normas consignadas en la sección "Indicaciones a los Autores". Dentro de éstas, se destaca la que establece que "la extensión de las colaboraciones originales no debe exceder las 12 páginas a máquina, a doble espacio, en papel tamaño carta, guardando un margen izquierdo de 4 cm y otro derecho de 2 cm"; lo anterior, con el propósito de hacer más ágil su lectura y de dar cabida a un mayor número de trabajos en cada número. Las posibles excepciones a esta norma podrían ser aceptadas para la sección de la "Revisión de Temas" y para algunos trabajos especiales, cuidadosamente estudiados por el Consejo Editorial.

---