

11231

8
24.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Título: Agentes Trombolíticos en Tromboembolia Pulmonar
Indicaciones y estado actual
Revisión Monográfica

Tesis para obtener el Título en la Especialidad de Neumología

Autor: Dr. Juan Manuel Márquez Chávez.

Asesor: Dr. Octavio Narvaéz Porras. Jefe de Terapia Intensiva
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México D.F. Octubre de 1997.



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).

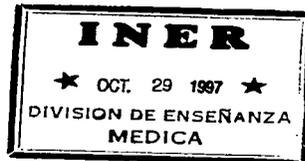
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Investigador Responsable: Dr. Juan Manuel Márquez Chávez.
Médico Adscrito a Terapia Intensiva
INER.

Asesor de Tesis: Dr. Octavio Narvaéz Porrás
Jefe de Terapia Intensiva Respiratoria
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias



Jefe de Enseñanza: Dr. Jorge Salas Hernández
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias



**A mis Padres y hermanos por el apoyo recibido para
el Termino de la Carrera y Especialidad.**

**A mi Esposa por su comprensión y amor.
A mi hija sólo por ser niña.**

A mis Maestros por su dedicación y profesionalidad

Trombólisis en tromboembolia pulmonar

Introducción

Desde hace décadas se conoce la utilidad de los agentes trombolíticos en el manejo de tromboembolia pulmonar siendo su indicación, precisa en la TEP masiva, que se considera como inestabilidad hemodinámica y ó estado de choque obstructivo (1,2,3).

El embolismo pulmonar sigue siendo una causa importante de muerte. A pesar de que esta situación sea una complicación y no una enfermedad, el advenimiento de profilaxis, tanto con anticoagulación, antiagregantes plaquetarios, uso de vendajes compresivos, deambulacion temprana, es de gran utilidad, sin embargo aún con tales medidas puede presentarse el embolismo (1-4).

En la literatura se menciona una mortalidad de un 10% durante la primera hora de instalacion del cuadro la cual, se debe a un embolismo masivo (1-4).

En Estados Unidos la incidencia de embolismo se reporta de 600,000 hospitalizaciones y cerca de 50,000 muertes anualmente, situándose como la tercera causa de muerte, por debajo solo del Infarto Agudo del Miocardio y la Enfermedad Cerebrovascular (1-4).

En pacientes hospitalizados representa el 1% y ésta incidencia de casos se eleva hasta 30 % en pacientes con traumatismos, fracturas severas e incidencia del 10% de pacientes con muerte súbita hospitalizados (1-4).

Patogenia

Desde hace muchos años se conoce la formación de la tríada de Virchow; lesión endotelial esta puede estar favorecida por la presencia de estrés hemodinámico, lesiones químicas p.ej. tabaco, lípidos y de radiaciones , las alteraciones de flujo sanguíneo normal: favorece alteraciones en el flujo axial de los elementos formes sanguíneos por lo que se exponen plaquetas al endotelio, hay retraso en la llegada de los factores de inhibición de la coagulación por lo que se favorece la formación del émbolo , y estado de hipercoagulabilidad puede ser primario por déficit de proteína C, de proteína S, alteraciones en la fibrinólisis ó ser secundarios los cuales son más frecuentes inmovilidad prolongada, cáncer, cirugía prolongada, traumatismos etc. (1-4).

La sola presencia de lesión endotelial puede dar origen a la trombosis (1-4).

Es bien sabido que más del 95% de los trombos tienen su origen las venas profundas de miembros inferiores (poplítea,femoral ó ilíacas) (1-4).

La mayoría de las embolias pulmonares 60 a 80% son silentes por que son pequeñas,sin embargo cuando la obstrucción es de más del 60% de total de la vasculatura pulmonar sobreviene embolismo masivo, ya sea por un émbolo de gran tamaño o por múltiples embolos pequeños.

La presentación del infarto pulmonar esta relacionado a la obstrucción de ramas pulmonares pequeñas; éstas se comportan como ramas terminales y su frecuencia se reporta de 10 al 15% .

Macróscopicamente el émbolo cuando es de gran tamaño, puede hacer cabalgamiento en la bifurcación de la arteria pulmonar, y por tanto condicionar muerte súbita.

Por lo que es necesario realizar un diagnóstico oportuno, así como la instalación de un tratamiento precoz. La anticoagulación sigue siendo la piedra angular del tratamiento, el uso de heparina no fraccionada con dosis de impregnación seguida de dosis de mantenimiento a dosis ya bien establecidas por 5 a 7 días seguida de la instalación de anticoagulación oral ya sea warfarina ó acenocumarina con duración de 3 a 6 meses según sea el caso (1-4 y21).

Con respecto a la terapia trombolítica en TEP, ésta se reserva principalmente a un embolismo masivo que se determina mediante el deterioro hemodinámico y ó de estado de choque obstructivo; con una presión arterial menor de 80 mmHg, incremento de la presión arterial pulmonar, aumento de presión sistólica pulmonar, aumento de presión diastólica pulmonar, aumento de resistencias vasculares pulmonares totales, disminución de índice cardíaco , gasto cardíaco y saturación arterial de oxígeno medida por por catéter de flotación y parámetros gasométricos de insuficiencia respiratoria aguda y disfunción ventricular derecha, diagnosticada por ecocardiograma (1-23).

En los estudios de gabinete, la angiografía es el "standard de oro" y los hallazgos más significativos son la presencia de falta de llenado y menos fiable la disminución brusca del torrente radioopaco, este estudio es capaz de detectar coágulos hasta de 0.5 mm. La presencia de obstrucción de mas de 2 ramas lobares de la arteria pulmonar hacen diagnóstico de embolismo masivo (1-18).

La realización de gamagrafía ventilatorio perfusorio en proyecciones postero-anterior, lateral y oblicua con defecto de perfusión de más de 2/3 partes del pulmón también hacen diagnóstico de embolismo masivo (1,2,3,5,6,8-18).

Actualmente el ecocardiograma es de utilidad ya que puede diagnosticar disfunción ventricular derecha y es de tipo no invasivo y realizable a la cabecera del enfermo (1,2,3,10,16).

La utilidad de los agentes trombolíticos se conoce desde la década de los 70s con la realización de estudios de UPET (uroquinasa vs heparina) y USPET(uroquinasa con diferente duración de horas de tratamiento vs estreptoquinasa)en donde se demostró la eficacia de reducción de alteraciones hemodinámicas, mejoramiento en la hipertensión pulmonar, reperfusión y ventilación, así como disfunción biventricular, los primeros estudios se realizaron con trombolíticos estreptocinasa y urocinasa, y aplicación posterior de heparina; estos estudios fueron documentados con diagnóstico de certeza para embolismo pulmonar, mediante la clínica, apoyo de catéter de flotación, realización de angiografía pulmonar, gamagrafía pulmonar V/Q ; pre y post tratamiento, sin embargo con respecto a la mortalidad no hubo diferencias significativas en el uso de uno y otro (5,6).

A partir de estas investigaciones diversos autores han realizado otros estudios para demostrar la utilidad de estos fármacos, a demás de haberse descubierto ya otros agentes(15-24).

Actualmente se conocen además de la estreptoquinasa, y uroquinasa, t-PA en su variedad de alteplase el cual se obtiene por recombinación mediante ingeniería molecular y reteplase (11-18).

Su mayor utilización es en el Infarto agudo del miocardio cuando estos se instalan en las primeras 6 horas del evento GISS-2, ISIS-3 y GUSTO-1 TIMI Y , aunque actualmente otros investigadores refieren que incluso su intervalo se puede ampliar hasta las primeras 12 hrs, sin embargo su grado de efectividad disminuye después de las 6 hrs después del IAM (2,3,20,21,22,23).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Las investigaciones con respecto al uso de trombolíticos en embolismo pulmonar se siguen realizando; persistiendo la indicación de su uso para los pacientes con embolismo masivo (1,2,3,8-18).

En estos estudios se toman en cuenta parámetros hemodinámicos como el índice de Miller (8,14,15,18), el cual valora 6 parámetros (presión pulmonar sistólica, presión arterial media pulmonar, resistencia vascular pulmonar total, índice cardíaco, gasto cardíaco y saturación arterial de oxígeno), medidos con catéter de flotación, la comparación de estudios tanto de angiografía, realización de gammagrama V/Q, así como ecocardiograma, previos y posterior a la aplicación de los agentes trombolíticos ha demostrado mejoría del mismos, parámetros después de la instilación del trombolítico (8-18).

La efectividad de cada uno de ellos es similar puesto no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos según los estudios realizados, cuanto a la aplicación endovenosa y la aplicación regional en el sitio de la obstrucción, tampoco existen diferencias, por lo que se prefiere la primera ya que se reducen los posibles complicaciones (8-18).

La instalación de la terapia trombolítico en TEP masiva difiere en forma importante de su indicación con respecto al IAM ya que se menciona que puede utilizarse desde el inicio del evento hasta 14 días después(16).

A pesar de la mejoría con respecto a la reperfusión y mejoramiento del evento embólico a las primeras horas del tratamiento no se ha determinado reducciones substanciales en cuanto a la mortalidad(1,2,3,5-24).

A continuación hacemos una descripción de los agentes trombolíticos disponibles;

Estreptoquinasa

Es una enzima derivada del estreptococo beta hemolítico, es una proteína de 47 kDa su mecanismo de acción es por formación de complejo estable a razón de 1:1 con el plasminógeno que desdobra la arginina 560, sobre el plasminógeno para formar plasmina libre, es menos selectivo que otros, es importante realizar la saturación de anticuerpos circulantes para la estreptoquinasa por lo que se aplican 250,000 U en 30 min, y 100,000 u /h de 12 a 24 hrs con posterior infusión de heparina (1,2,3,6,8,20-24), actualmente también se refieren dosis elevadas de 1500,000 en infusión en una hora; seguida de infusión de heparina (10).

Los principales efectos secundarios son el sangrado , reacción alérgica y más raramente anafilaxia y fiebre.(1,2,3,6,8,20,24).

Uroquinasa

Es producida por la células epiteliales tubulares renales en cultivo, es una serina proteasa de 2 cadenas, que contiene 411 residuos de aminoácidos su peso molecular es de 33 kDa , la uroquinasa presenta una actividad proteolítica intrínseca por lo que activa directamente al plasminógeno, carece de especificidad por la fibrina por lo que también produce sangrado sistémico, tiene vida media de 15 a 20 min y se metaboliza en hígado (1,2,3,5,8,14,17-24).

Las dosis que se recomiendan varían desde 1000 a 4400 U/kg con administración continua de 4400 U Kg /h los periodos que se recomiendan 12 a 24 hrs, otros autores recomiendan, dosis que varían desde 1000 a 4000 U /h/kg, la vía de administración también puede ser sistémica y regional, en la dosis regional puede ser elevada hasta de 500,000 IU seguida por la infusión de heparina en todos los casos(1,2,3,5,8,14,17-24).

En estudios comparativos con angiografía realizada a las 2 hrs después de la administración se reporta hasta un 70% de lisis del coágulo, y el gamagrama ventilatorio perfusorio es normal hasta un 90% a las 24 hrs(14,17,18,20-23).

Las complicaciones también son el sangrado y en menor grado las reacciones alérgicas, por lo que se realiza monitoreo con tiempo de protombina y tiempo de tromboplastina y los productos de degradación del fibrinógeno(1,2,3,5,6,7,8,17,18,20-24)

Activador del plasminógeno (t-PA)

Es una serina proteasa que contiene 527 residuos de aminoácidos , se obtiene de cultivos celulares de utero humano, corazón porcino, y de células de melanoma, también se obtiene en la actualidad mediante ingeniería genética por lo que se denomina rt PA siendo su nombre alteplase, su peso molecular es de 72 kDa, no actúa en forma eficaz al no haber fibrina, ya que se enlaza a sitios de unión a lisina en su amino terminal y activa al plasminógeno unido, con rapidez , mayor que al plasminógeno plásmatico, se depura en hígado y su vida media es de 5 a 10 min siendo su principal ventaja con respecto a los anteriores(1,2,3,11-24).

Se recomiendan dosis de 100 mg administrado en 2 hrs y la vía de administración sistémica como regional, se refiere ser de mayor beneficio que la uroquinasa, aunque su costo es elevado hasta 10 veces más que la estreptoquinasa (1,2,3,11-24).

También en estudios realizados comparativos con angiografía, y gamagrama V/Q se reporta hasta 85% de normalización de la angiografía a las primeras 2 hrs de tratamiento, y de 95% de reperfusión del gamagrama a las 24 hrs. Sin embargo los resultados obtenidos comparativos entre uroquinasa contra rt PA a las 24 hrs son iguales (17,18).

Otros agentes trombolíticos se han obtenido de la mutagénesis de tPA alteplase ya antes mencionado, otra variante reteplase que consiste en una proteasa de cadena que no contiene glucósido, aunque solo se ha utilizado en infarto agudo del miocardio, promete ser de utilidad, en embolismo pulmonar (22).

También se ha analizado un agente trombolítico de la saliva del murciélago vampiro, que se obtuvo por ingeniería molecular, se piensa que produce menos sangrado que los agentes convencionales (22).

Agentes como la estafiloquinasa, la cual es una vieja droga con antigenicidad, pero también con elevada especificidad a la fibrina, su administración en el hombre induce un estado de trombólisis sin disminuir la concentración plasmática del fibrinógeno, lo cual disminuiría el riesgo de sangrado que se tienen con los otros agentes antes mencionados, aunque solo se tienen aún estudios preliminares (22).

La combinación de rtPA y uroquinasa ó estreptoquinasa aún no arroja mayor beneficio, dado que se tienen pocos estudios al respecto, aunque su uso se asocia a menos reoclusión (19-22,24).

Complicaciones

Dentro de las complicaciones que se tienen en todos los trombolíticos se mencionan, reacción alérgica, hemorragia intracraneal sangrado gastrointestinal, disminución de hemátocrito hasta de 10 a 15%. Menos graves sangrado en sitio de venopunción y hematomas.

Se deben realizar monitoreos mediante el tiempo de protombina, tiempo de tromboplastina, medición de fibrinógeno, fibrina y sus productos de degradación (FDPs) para evitar complicaciones(1,2,3,5-24).

También se realizan determinaciones de D-dímero de fibrina (XDPS) la cual se obtiene por inmunoensayo, con anticuerpo monoclonal específico, siendo una molécula de alto peso, no presenta reacción cruzada con el fibrinógeno, fibrina, por lo que es de utilidad el índice XDP/FDP para evitar sangrado (14).

Las contraindicaciones más importantes para el uso de trombólisis hipertensión no tratada, cáncer intracerebral, traumatismo craneoencefálico reciente, historia de accidente cerebral vascular, cirugías vasculares recientes, biopsias de órganos.

El manejo del sangrado requiere de suspensión del tratamiento, utilización de plasma fresco, ó crioprecipitados, administración de sulfato de protamina, incluso aplicación de ácido aminocaproico ó ácido aminometilclohexanecarboxilo (1,2,3,5-24).

Esto demuestra que a pesar de los avances en el diagnóstico, la terapéutica no ha tenido cambios substanciales, a excepción de la utilización de heparinas de bajo peso molecular ó fraccionadas, con las cuales se reducen costos con respecto al monitoreo de TPT.

Las perspectivas del uso de trombolíticos, quizás de nueva generación, reduzca el grado de complicaciones y estos puedan ser utilizados en el embolismo no masivo.

Dentro de nuestra revisión nos percatamos, que aún se tiene mucho que investigar, y que a nivel mundial no habido cambios significativos con respecto a la terapia de trombolíticos en TEP masiva.

Una de las posibles explicaciones de que se tiene es el costo elevado de los mismos, la valoración de riesgo - beneficio el cual se debe de individualizar en cada paciente, que generalmente cursan con multipatología de fondo.

En nuestro medio quizás sea la mayor limitación que se tiene, de que no todos los centros hospitalarios cuenten con la infraestructura de protocolo diagnóstico y su terapéutica, con respecto a TEP; además del costo elevado de estos agentes. Por lo que se prefiere el uso de anticoagulación en la mayor parte de los casos.

En la actualidad el uso de los trombolíticos, esta bien demostrado en el IAM, su utilización en Enfermedad Cerebrovascular con mucha controversia, trombosis arterial y venosa periférica, y con respecto a la utilidad en Tromboembolismo pulmonar esta continua siendo un reto.

Bibliografía

1. Fihsman A. Tratado de Neumología 2ª edición ediciones Doyma 1991 pp 987-985.
2. Civetta J. Critical Care 2ª edición editorial J.B. Lippincott 1992 pp 1293-1300
3. Isselbacher Harrison's Principles of Internal Medicine 13a edición. Editorial Mc Graw Hill pp 1810-1813.
4. Cotran Patología Estructural y Funcional 5a edición Editorial Interamericana- Mc Graw-Hill 1994 pp749-752
5. Cooperative Study Urokinase Pulmonary Embolism Trial Phase 1 JAMA vol.214 No.12, 1970, pp 2163-2172.
6. Cooperative Study Urokinase-Streptokinase Embolism Trial Phase 2 JAMA vol.229 No. 12 ;1974, pp 1606-1613.
7. Kenneth J. William J. Hemodynamic Effects of Bolus de infusion of Urokinase in Pulmonary Thromboembolism Am Rev Resp.Dis Vol 109 ;1974 pp 48-55.
8. Gonzalez-Juanatey J. Valdés L. Treatment of Massive Pulmonary Thromboembolism with Low Intrapulmonary Dosages of Urokinase ,Chest vol102 no.2 ;1992, pp 341-346.
9. CemO. Semi S. Rapid High dose Streptokinase in severe Pulmonary Embolism Lancet July 1989. pp 229-230.
10. Jerejes Sanchez C. Ramirez A. Arriaga R. Dosis altas e infusión rápida de Estreptoquinasa para el Tratamiento de Tromboembolia pulmonar masiva. Arch. Inst Cardiol Mex. Vol. 63 ;1993 pp 227-234.
11. Girard P. Baldeyrou Thrombolysis for Life Treatment Pulmonary Embolism 2 day after lung resection. Am Rev Respir Dis Vol.147 pp1595-1597.
12. Bottiger B. Bach A. Acute Thrombolism of the Lung (review) german Anaesthesist 42(2):55-73 1993. Abstract
13. Bottiger B. Bach A. Diagnosis and therapy of perioperative lung embolism Review German Zentralblatt fur Chirurgie 119(9): 616-24 1994. Abstract.
14. Goldhaber S. Heit J. Randomised controlled Trial of rt Plasminogen Activador vs Urokinase in the treatment of Acute Pulmonary Embolism Lancet august 1988 pp293-98
15. Diehl J. Meyer G. Effectiveness and Safety of Bolus Administration of Alteplase in Massive Pulmonary Embolism. Am Journal of Cardiology vol 70 dec.1992 pp 1477-1480.

16. Golhaber S. Agnelli G. Reduced Dose Bolus Alteplase vs Conventional Alteplase Infusion for Pulmonary Embolism Thrombolysis. Chest 106 no.3 1994 pp 718-26
17. Golhaber S. Kessler C. rT Plasminogen Activador vs a Novel Dosing Regimen of Urokinase in Acute Pulmonary Embolism : A randomized Controlled Multicenter T. JACC Vol 20 No. 1, 1992 pp 24-30
18. Meyer G. Sors H. Effects of intravenous Urokinase vs Alteplase on Total Pulmonary Resistance in Acute Massive Pulmonary Embolism: A European Multicenter Double-Blind T. JACC Vol.19 No. 2 1992 pp 239-45.
19. Loscalzo J. Braunwald E. Tissue Plasminogen Activador N Engl J Med vol 319 no. 14 1988 pp 925-31.
20. Marder V. Sherry S. Thrombolytic Therapy Current Status. N Engl Med Vol.318 no.23 1988 pp 1512-19. (parts I)
21. Marder V. Sherry S. Thrombolytic Therapy Current Status N Engl Med Vol. 318 no.24 1988 pp 1585-93 (part II).
22. Samama J. Thrombolytic Therapy Future Issues Thrombosis and Haemostasis 74(1):106-10 1995
23. Baruzzi A. Knobel E. Hemodynamic impact of Thrombolytic therapy in acute pulmonary Portuguese Arquivos Brasileiros de Cardiologia 64(6):515-20 1995
24. Goodman y Gilman Bases Farmacologicas de la Terapeutica 9ª edición Vol. II cap. Tromboliticos Editorial McGraw Hill -Interamericana 1996 pp 1434-42.