

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Curso de Especialización en Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

[Handwritten signature]
REALIZACIÓN
DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

**SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACION
RAPIDA DEL rTPA.**

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA.

Presenta

Dr. CARLOS RODOLFO MARTINEZ SANCHEZ.

[Handwritten signature]

Director del curso: Dr. José Fernando Guadalajara Boo.

Director de Tesis: Dr. Eulo Lupi Herrera.

México, D.F.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: MARTINEZ SANCHEZ
CARLOS RODOLFO

FECHA: _____
FIRMA: A.P.

0352086

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

RESUMEN -----	1
INTRODUCCIÓN -----	3
MATERIAL Y METODO-----	5
RESULTADOS-----	7
DISCUSIÓN-----	8
CONCLUSIONES-----	12
BIBLIOGRAFIA. -----	13

AGRADECIMIENTOS.

- A mi esposa por su comprensión y cariño.
- A mis hijos: Carlos Enrique, Mauricio y Mónica por lo que son en mi vida.
- A mis hermanos Médicos y no Médicos: Jesús, Jorge, Enrique, Ramón y Eduardo.
- A mis compañeros y amigos de trabajo: Héctor, Ursulo, Eduardo y Gerardo que compartimos la responsabilidad de trabajo.
- A Laurita por su ayuda en esta tesis.
- A mi gran amigo y maestro Dr. Eulo Lupi Herrera con quien he caminado buena parte de mi vida.

RESUMEN.

La terapia trombolítica (TT) modifica la historia natural del infarto agudo del miocardio (IAM) al disminuir la morbi-mortalidad. Recientemente, al cambiar la velocidad de infusión, se logró disminuir la mortalidad en 10 puntos porcentuales.

Objetivo: Demostrar que la administración de rt-PA en una hora es segura y práctica (administración "rápida").

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y transversal llevado a cabo en 5 años, donde se incluyeron a pacientes con el diagnóstico de IAM con menos de 6 horas de evolución, estos recibieron TT: rt-PA con bolo inicial de 10 y los 90mg en los restantes 60 minutos. Al mismo tiempo del bolo de rt-PA, se administraron 5000 UI de heparina y se continuó con infusión De 1000 UI/hr, para mantener TTPa 1.5 a 2 veces el valor basal. Todos los enfermos recibieron ácido acetisalicílico (ASA) y de acuerdo a la evolución, terapia adyuvante (TA). Se determinó la presencia de sangrado y/o evento cerebral, como puntos finales mayores.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 350 pacientes, la edad promedio del grupo fue de $x56.1 + 22.2$ años (91% menores de 75 años): el 78.7% fueron del sexo masculino y 21.3% del sexo femenino. El tiempo de retraso en acudir al hospital fue $x2.93 + 1.7$ hrs. El 82.8% ingresaron en clase funcional I-II de la New York Heart Association (NYHA), el 59.5% de los infartos fueron de localización anterior y el 32.4% posteroinferior. El 80% tuvo criterios clínicos de reperfusión. Solo el 7.1% requirió de transfusiones y el 0.4% presentó sangrado a nivel de sistema nervioso central (SNC). La sobrevida fue de 95.4% a 21 días y la causa de muerte no se relacionó a sangrado.

Conclusiones: El esquema de administración resultó seguro y eficaz, ya que los requerimientos de transfusión no fueron mayores a lo consignado en la literatura y el sangrado del SNC fue del 0.4%.

INTRODUCCION.

La terapia de reperfusión farmacológica como es la terapia trombolítica (TT) ha modificado la historia natural del IAM al disminuir la mortalidad ⁽¹⁻³⁾. Desde hace una década se acepta que la terapia de reperfusión con trombolíticos en las primeras horas del IAM es efectiva para disminuir el daño ventricular, ⁴ ya que se logra restablecer el flujo coronario. Sus limitantes son para aquellos pacientes en los que hay contraindicación para su administración y las complicaciones derivadas del sangrado.⁵ Se considera como el método de reperfusión más accesible y se puede considerar como la piedra angular en el tratamiento del IAM.

Existen esquemas tradicionales y bien definidos para la administración de los diferentes trombolíticos. ^{1,2,6-9A}. Hay dos estudios multicéntricos ^{1,2} que comparan los resultados de la mortalidad y mejoría de la función ventricular al utilizar rt-PA, estreptoquinasa asilada y estreptoquinasa, sin que se observaran diferencias significativas. En busca de mejorar los resultados, se han modificado los diferentes esquemas de administración; en su dosis, en combinaciones de trombolíticos, así como modificaciones en la velocidad de infusión. En el estudio GUSTO³ se comparan cuatro diferentes esquemas: uno con estreptoquinasa, otro el esquema habitual de rt-PA, un tercero en el que combinaron rt-PA con estreptoquinasa y por

último en el que modifican la velocidad de infusión de rt-PA a 90 minutos (administración acelerada). Con este último se notó mejoría en la supervivencia y en el flujo coronario, sin aumento de las complicaciones hemorrágicas por la trombolisis.

En la actualidad además se ha favorecido la combinación de métodos mecánicos de reperfusión como es la angioplastia primaria o directa (ACTP-D), con esquemas de trombolíticos modificados, utilizando la mitad de la dosis de rTPA aplicada en 30 minutos (^{9B}), con el objeto de combinarlos con bloqueadores IIb/IIIa y así llevarlos a la sala de hemodinámica con el concepto de ACTP-facilitada.

El objetivo de este trabajo, es conocer en nuestro medio, si el utilizar el esquema de administración de rt-PA en 60 minutos (administración rápida de rt-PA), es seguro y no se aumentan las complicaciones por sangrado y pensamos que al acortar el tiempo de infusión su manejo se torna más práctico y sencillo.

MATERIAL Y METODOS.

Este es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y consecutivo.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de IAM, con inicio de los síntomas menos de 6hrs, con duración del dolor precordial mayor de 30 minutos y con datos electrocardiográficos de elevación del segmento ST de más de 1mv en dos o más derivaciones bipolares o mayor de 2mv en dos o más derivaciones precordiales. Se excluyeron del protocolo a pacientes con antecedentes de eventos hemorrágicos cerebrales (EHC), historia de sangrado reciente a cualquier nivel entre ellos úlcera duodenal activa y cirugía mayor en los 30 días previos. La hipertensión arterial sistémica controlada no fue contraindicación. Se determinó la edad y el sexo de los pacientes que recibieron TT con este esquema, así como su patología asociada, localización del IAM y enfermedades asociadas. Una vez aceptado el diagnóstico de IAM se procedía a la administración intravenosa (IV) de 10mg de rt-PA en bolo y los 90mg restantes en 60 minutos, al mismo tiempo del bolo de rt-PA se administró 5000 UI de heparina IV, seguida de una infusión de 1000 UI por hora para mantener un tiempo entre de tromboplastina parcial activado (TTPa) entre 50 a 85 segundos por espacio de 72hrs. Todos los pacientes recibieron ASA

(160mg) y según la indicación se dio la terapia adyuvante. Se utilizaron betabloqueadores, nitritos, calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Durante la infusión de rt-PA y en las siguientes 24hrs se determino la presencia de sangrado, considerando como criterio menor el sangrado proveniente de sitios de punción, de encías, menor de 500ml, es decir aquel sangrado que se presentó en órganos no vitales y que no provocó trastornos hemodinámicos. Criterio mayor aquel sangrado de más de 1000ml que provocó trastornos hemodinámicos y que estuvo presente en órganos vitales como el sistema nervioso central o bien cuando se requirió de transfusión de 3 o más paquetes globulares.

RESULTADOS.

Se incluyeron 350 pacientes con edad promedio del grupo de 56.1 ± 22.2 años solo el 9% fue mayor de 75 años, el 78.7% son del sexo masculino y el 21.3% restante del sexo femenino.

El tiempo de retraso en su ingreso hospitalario fue de 2.93 ± 1.7 Horas. La mayoría (82.2%) ingreso en clase funcional I-II de la New York Heart Association (myha).

La localización más frecuente fue la anterior (59,9%) y el 32.4% de localización posteroinferior, el resto fue de localización lateral o dorsal.

En el 80% de los pacientes se observaron pacientes clínicos de reperfusión como son reducción de dolor, lavado enzimático y reducción de la elevación del segmento ST. No establecemos correlación de estas observaciones clínicas con la permeabilidad de la arteria responsable del IAM, ya que el tiempo de realización de coronariografía fue muy variable.

Con relación al sangrado solo el 71% requirió de transfusión de paquete globular. Como sangrado mayor se documento que el 0.4% tuvo sangrado a nivel de SMC y un paciente tuvo sangrado a nivel retimiano, la mortalidad fue del 4.5% (a 21 días) y no se relacionó con sangrado.

DISCUSIÓN.

El objetivo principal del TT es el de disminuir la mortalidad (5-8) al permeabilizar la arteria responsable y preservar la función ventricular. La terapia de reperfusión es la maniobra terapéutica más importante del IAM. Al parecer la angioplastia primaria ha demostrado resultados superiores,⁹ lo que pone en manifiesto lo importante de la reperfusión temprana y efectiva de IAM, más su logística es compleja. En cambio la trombolisis sistémica es un método sencillo y efectivo para lograr esta reperfusión.¹⁰⁻¹⁴, por lo que se propone combinar estrategias y se establece el concepto de angioplastia facilitada^(ab).

En el desarrollo del IAM la génesis de la trombolisis coronaria está bien determinada por la presencia de trombo, producto de la fisura de la placa,¹⁵⁻¹⁹ por lo tanto el tratamiento trombolítico está justificado. Por estas razones se ha buscado mejorar este beneficio del tratamiento trombolítico a través de cambiar la forma de su aplicación. Desde 1990 el grupo TAMI 7¹⁹ describieron el esquema acelerado, basándose en el pico de permeabilidad demostrado con rt-PA a los 90 minutos; en este estudio utilizaron cinco diferentes esquemas dosificados por Kg de peso y con tiempos de infusión que variaron de 60,90 y hasta 120 minutos, concluyeron que con estos esquemas dosificados por Kg y con la denominación acelerada no existía una mejoría en la permeabilidad

mayor del 80%. En otro estudio piloto del grupo RAAMI,²⁰ mencionan que se puede utilizar dosis completa de rt-PA en los primeros 60 minutos en una forma eficaz y segura, el esquema que propusieron es un bolo inicial de 15mg seguido de la administración de 50mg en 30 minutos y los 35mg restantes en los siguientes 60 minutos. En el grupo control se utiliza el esquema habitual y concluyeron que la administración acelerada es segura y que probablemente sea más fisiológica para obtener la permeabilidad a los 90 minutos iniciales y encontraron a diferencia del grupo del TAMI-7, que en este grupo hay mayor recurrencia de angina. Purvis y cols,²¹ en un grupo de 20 pacientes describen que el simple bolo de 50mg de rt-PA aumenta el efecto trombolítico pero que no es más potente que la terapia con infusión. Los dividió al azar en tres grupos: el grupo A: administraba un primer bolo de 20mg y el grupo C: dos bolos de 50mg cada uno y demostró que con este doble bolo de rt-PA se obtienen el 90% de permeabilidad en los pacientes estudiados con coronariografía a los 90 minutos post-trombolisis y que su aplicación es segura.

Nuestro estudio solo reporta que la utilización de rTPA en el esquema propuesto y no puede concluir con relación a permeabilidad ya que no se realizó estudio coronariográfico a los 90 minutos para realmente concluir con certeza que esta forma de administración es efectiva para producir tasas de permeabilidad mayor al 70%, situación que nosotros no

podemos concluir, lo más que observamos que el 80% de los pacientes tuvieron mejoría en los parámetros clínicos de reperfusión. Lo que nosotros observamos cuando se analizó la permeabilidad tardía del vaso responsable y cuando esta relacionaba en TIMI III la mortalidad era menor ⁽²²⁾ aunque ahora sabemos que este concepto de permeabilidad es limitado y que se deben establecer las estrategias terapéuticas para lograr la perfusión transmiodiárdica ⁽²³⁾. Por estas razones en la actualidad se favorece la utilización de otras drogas antiplaquetarias (inhibidores IIb/IIIa) en dosis modificada del trombolítico para mejorar el flujo transmiodiárdico.

La evolución en la combinación farmacológica es cada vez mayor, así reportes recientes han descrito como combinación factible con heparinas de bajo peso molecular ^(24,25). Esta experiencia no la podemos describir en nuestro estudio por sus características de ser retrospectivo y porque la heparina aceptada para este esquema es la heparina no fraccionada.

Nuestro estudio reúne la experiencia de 5 años consecutivos con 350 pacientes y tuvo como objetivo principal el determinar la seguridad del esquema administrando un bolo inicial de 10mg y la infusión continua en los siguientes 60 minutos de los 90mg restantes. El porcentaje de sangrado menor no fue mayor a lo reportado en la literatura y sólo

tuvimos un caso de sangrado a nivel cerebral (0.4%). Esto pone en manifiesto que el acortar el tiempo de administración no produce mayores complicaciones y existe la eventual posibilidad de tener mejores resultados. En 1993 el estudio GUSTO³ con un número de enfermos estadísticamente comparativo demostró que al disminuir la velocidad de infusión a 90 minutos mejoró significativamente la sobrevida. En 1994 Purvis y cols,²⁶ demuestran claramente que el esquema de doble bolo produce una permeabilidad de la arteria responsable del IAM hasta del 97%, resultados comparables a los obtenidos con la angioplastia primaria.⁹

La mortalidad global de nuestro grupo fue del 4.8%. Por no haber sido nuestro objetivo principal no se determino la permeabilidad de la arteria por métodos angiográficos, sin embargo, desde el punto de vista clínico nuestro porcentaje de reperfusión fue del 85% que si bien, sabemos que no son los mejores para conocer la permeabilidad, hay series que les dan valor.²⁷⁻²⁹ Nosotros aceptamos que la limitante mayor del tratamiento trombolítico al compararlo con otros métodos de reperfusión es que con la primera no conocemos de una manera objetiva las características del flujo coronario punto fundamental hoy en día.

CONCLUSIONES.

1. El ESQUEMA de administración de terapia trombolítica que se utilizó en este estudio resultó seguro y eficaz, debido a que los requerimientos de transfusión no fueron mayores a lo consignado en la literatura.⁴
2. El sangrado del Sistema Nervioso Central se observó en el 0.4%.
3. La alternativa de modificar el tiempo de administración es una estrategia actual en el manejo trombolítico del Infarto Agudo del Miocardio.³
4. El trombolítico del futuro será el que se pueda utilizar en bolo y con vida media más larga.
5. Nuevas combinaciones farmacológicas están por aceptarse con la visión de lograr reperfusión completa (transmiocárdica) y asegura menor sangrado.

REFERENCIAS.

1. Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell' Infarto Miocardio: GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. LANCET 1990;336:65-71.
2. Isis-2 (Second international Study of Infarct Survival). Collaborative Group, Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,87 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. LANCET 1988;2:349-360.
3. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N. ENGL J. MED. 1993;329:673-682.
4. Topol ES, George BS, Boswick JM, Abbottsmith C., Sigmon KN, Candela R, Masek R, Kerelakes D, O'Neill WW, Stack RS, Stump D: Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activation in treatment of acute myocardial infarction: TAMI Study Group. AM J. MED. 1988;85:353-9.
5. Grupo Italiano per Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardio (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. LANCET 1986;1:397-401 Califf RM.
6. The ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in Acute Myocardial Infarction: (ISAM). N. ENGL. J. MED. 1986;314:165-71.
7. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. LANCET 1988;1:545-9.

8. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, et al: For the ASSET Study Group Trial of tissue plasminogen activation for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early thrombolysis (ASSET). LANCET 1988;2:525-30.
9. Genres LL, Brownw KF, Marco J: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N. ENGL. J. MED. 1993;328:673-9.
- 9.B. Atman EM, Giugliand R.P, Gibson M.C, et al: Abcixi Mab Facilitate The Rate and Extent of Thrombolysis o Rejolt of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. CIRCULATION. 1999;2720-2732.
10. Van de Werf F, Arnold AER: Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction. Br MED J. 1988;297:1374-1379.
11. White HD, Norris RM Brown M. et al : Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. N. ENGL. J. MED. 1987;317:850-855.
12. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis GroUP: Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given to 4 hours after onset of myocardial infarction. LANCET 1988;1:203-208.
13. O'Rourke M., Baron D, Keogh A, et al: Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue type plasminogen activator. CIRCULATION. 1988;77:1311-1315.
14. Timmis GC, Westueer DC, Hauser AM, et al: The influence of infarction site and size on the ventricular response to coronary reperfusion. ARCH INTER MED. 1985;145:2188-2193.
15. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ and Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First and second parts). N. ENGL. J. MED. 1992;326:242-250, 310-318.

16. Falk E: Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br. HEART J.* 1983;50:127-34..

17. Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden inschemic death, and crescendo angina. *Br HEART J.* 1985;53:363-373.

18. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *CIRCULATION* 1990;86 (Suppl II): II-47, II-59.

19. Wall T, Topol E, George B, Ellis S, Samaha J, Karenakes D, et al: The TAMI-7 Trial of Accelerated Plasminogen Activator Dose Regimens for Coronary Thrombolysis. *CIRCULATION* 1990;82 (Suppl III):538.

20. Carney R, Brandt T, Daley P, Pickering E, White H, McDonough T, et al: for The RAAMI Study Group, Mother Frances Hospital, Tyler TX. Increased Efficacy of rt-PA by More Rapid Administration. *CIRCULATION (Suppl III)* 1990;82:538.

21. Purvis J, Trouton T, Dalzell G, Roberts M, Webb S, Campbell N, et al: Pre-Hospital Double Bolus Alteplase in Acute Myocardial Infarction. *CIRCULATION (suppl iii)* 1990;82:538.

22. Carrilo C.J, Chuquiure V.E, Martínez S.C y cols: Analisis de la Permeabilidad por Trombolisis de la Arteria Responsable de Infarto Agudo del Miocardio Agudo. *ARCH.INST.CARDIOL.MEX.* 1997;67:186-194.

23. Lupi H.E., González P.H., Juárez H.U y Cols. La Meta de la Reperusión en los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos con Elevación del Segmento ST. " Lo que hay más allá del Flujo TIMI 3 epicárdico: El TIMI 4 Miocárdico. *ARCH. INST.CARDIOL.MEX.* 2002;72:311-349.

24. Martínez S.C.: Heparinas de lo Convencional a lo Actual en el Manejo de los Síndromes Isquémicos Agudos. ARCH. CARDIOL.MEX. 2002;72: S135-S140.
25. González P.H.: Heparina NO Fraccionada vs Heparina de Bajo Peso Molecular en Síndromes Coronarios Agudos. 2001;71: 563-568.
26. Purvis J, Mc NeIL A, Siddiqui R, Roberts M, Mc Clements B, Mac Eeneaney, et al: Efficacy of 100mg of Double-Bolus. Alteplase in Achieving Complete perfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction. J. AM COLL CARDIOL. 1994;23:6-10.
27. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H: Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate preediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. J. AM. COLL. CARDIOL. 1991;18:44-49.
28. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Peck S, Wagner NB, Quigley PS, et al: Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. AM. J. CARDIOL: 1990;66:1407-1411.
29. Goldberg S, Greenspon Aj, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinsky P, et al: Reperfusion arrhythmia. A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis fo acute myocardial infarction. AM HEART J 1983; 105:26-32.