



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Máster

**Título del trabajo : Relación entre control glucémico y éxito de fibrinólisis con tenecteplasa.**

*Autor/es*

**Daniel Grados Saso**

*Director/es*

**Jose Octavio Alda Torubia**

**Facultad de Medicina**

**CURSO 2013/2014**

## ÍNDICE

1.- RESUMEN	página 2
2.- INTRODUCCIÓN	página 3
2.-PLANTEAMIENTO	página 6
3.-HIPÓTESIS DE TRABAJO	página 7
4-OBJETIVOS	página 8
5.-MATERIAL Y MÉTODOS.	página 9
6.-RESULTADOS	página 11
7.-DISCUSIÓN	página 16
8.-CONCLUSIONES	página 18
9.-BIBLIOGRAFÍA	página 19

## 1-RESUMEN

En el presente estudio se han analizado las características de pacientes atendidos en el Hospital Clínico Universitario que se presentaron con elevación persistente del segmento ST, en los que la fibrinólisis fue inefectiva (no desaparición del dolor ni descenso del segmento ST), recogiendo los niveles de glucemia y de Hemoglobina glicada, representado el control glucémico en estos pacientes, población de nuestra área asistencial, en la práctica clínica habitual. Además de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Encontrando una alta proporción de diabetes mellitus, niveles elevados de glucemia y Hb A1c (Hemoglobina glicada o glicosilada).

## 2.-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países occidentales. En España, estas enfermedades son también la causa más frecuente, manifestándose como cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica. En la mayoría de los países desarrollados, se ha producido un descenso en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los últimos 20-30 años, tras un fuerte incremento en los años 70. Aún así la cardiopatía isquémica supone hasta un tercio de las muertes prematuras.

El tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST se basa en el tratamiento de reperfusión. Este tratamiento persigue la recanalización de la arteria obstruida y evitar su reoclusión. El beneficio existe a corto y a largo plazo y además, minimiza las complicaciones y permite el alivio del dolor. Al permeabilizar la arteria se limita la cantidad de miocardio necrosado, y esto origina que la disfunción ventricular final sea menor. Su utilidad es máxima en las primeras horas desde el inicio del dolor. Existen dos modalidades de reperfusión urgente: el empleo de fármacos trombolíticos (fibrinólisis), o la realización de una coronariografía y angioplastia urgentes (angioplastia primaria).

En la actualidad el fármaco más usado en la fibrinólisis es la **Tenecteplasa**. Viene en viales de 8000 UI y 10000 UI(40-50 mg de Tenecteplasa), con jeringa precargada (8-10 ml de disolvente). La solución contiene 1.000 UI( el equivalente a 5 mg) de tenecteplasa. Se administra la dosis en bolo único según el peso del paciente: hasta 60 kg, se administran 6 ml de la solución reconstituída(30 mg), entre 60-70 Kg, se administran 7 ml(35 mg), entre 70-80 kg, se administran 8 ml(40 mg), para pesos entre

80-90 Hg 9 ml(45 mg), y para pacientes cuyo peso es superior a 90 kg, la dosis recomendada es 50 mg de la solución de Tenecteplasa. Simultáneamente se administra enoxaparina (heparina de bajo peso molecular), 30 mg en bolo, seguido a los 15 minutos de dosis ajustada a peso de 1 mg/kg cada 12 h de heparina<sup>1</sup>.

La fibrinólisis recanaliza la oclusión trombótica asociada al IMEST (Infarto con elevación del segmento ST) y la recuperación del flujo coronario reduce el tamaño del infarto y mejora la función miocárdica y la supervivencia a corto y largo plazo<sup>2</sup>. Como demuestran recientes estudios como el estudio STREAM<sup>3</sup> (Aborted myocardial infarction in ST-elevation myocardial infarction: insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial) (2014), sigue siendo una gran alternativa a la angioplastia primaria, sobre todo en pacientes con una presentación muy precoz del IAM y en aquellos en los que la angioplastia primaria tarde excesivo tiempo, pero ambas estrategias deben estar integradas en un programa de atención al Infarto y con indicaciones y criterios protocolizados y claras.

En nuestro medio (Aragón), por sus características geográficas y demográficas, la fibrinólisis sigue siendo una terapia útil en el tratamiento del IAM, por existir zonas montañosas, de difícil acceso y muy alejadas de los laboratorios de Hemodinámica, ya que al pasar mucho tiempo hasta la llegada a un laboratorio de hemodinámica y el cateterismo, una fibrinólisis precoz toma ventaja frente a la angioplastia primaria.

#### *Importancia de la agregabilidad plaquetaria en el IAM:*

El IMEST ocurre en la mayoría de los casos en presencia de placas ateroscleróticas coronarias y sistémicas extensas, que pueden ser el lugar de formación de agregados plaquetarios de distinto tipo, secuencia que se

considera paso inicial en el proceso de trombosis coronaria. En los pacientes con IMEST, se ha visto que las plaquetas circulantes son hiperagregables y se ha observado además que tienen propensión a la agregación local en la zona de rotura de la placa de ateroma y que incluso liberan sustancias vasoactivas.

La función plaquetaria se halla alterada en los pacientes con diabetes mellitus (DM) y la hiperactivación plaquetaria asociada a hiperglucemia se produce por múltiples vías independientes del tromboxano A<sub>2</sub>, entre otras, como las vías de adenosina difosfatasa, trombina, epinefrina y factor von Willebrand.

Las plaquetas de los pacientes con DM, presentan una reactividad plaquetaria incrementada y estos fenómenos son muy relevantes puesto que contribuyen a la formación de trombos y consecuentemente al exceso de morbimortalidad cardiovascular asociada a esta enfermedad. El control glucémico, por tanto, puede conllevar también beneficio cardiovascular y no únicamente un efecto protector contra la microangiopatía como en el caso de la retinopatía.

La agregabilidad plaquetaria se ha relacionado en diversos estudios con los niveles de HbA<sub>1c</sub> (Hemoglobina glicada o glicosilada) y se ha observado un descenso en la actividad fibrinolítica en los pacientes diabéticos con niveles elevados de Hb A<sub>1c</sub>. De tal manera que también se ha encontrado relación con los niveles elevados de glucemia.

### **3.-PLANTEAMIENTO**

Dada la alta prevalencia de cardiopatía isquémica y su elevada mortalidad interesa conocer las características de la población que la sufre y su relación con alteraciones metabólicas y la importancia de éstas en la fisiopatología del cuadro y en el papel de la agregabilidad plaquetaria. Se plantea el estudio de la diabetes mellitus y los niveles de glucemia y hemoglobina A1c en pacientes con criterios de no reperfusión en relación a alteraciones de la hemostasia debido a estas patologías.

#### 4.-HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes diabéticos tienen alteración de la agregabilidad plaquetaria y **disminución de la fibrinólisis natural**, por lo que la respuesta al tratamiento será distinta llegando a ser ineficaz.



## 5.-OBJETIVOS

Conocer, estudiar y analizar las características clínicas, analíticas y coronariográficas de los pacientes en los que no fue efectiva la fibrinólisis y registrar la presencia de diabetes mellitus y niveles elevados de HbA1c en un grupo de pacientes representativos de la práctica clínica habitual.

## 6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 228 pacientes entre Mayo de 2009 y Junio de 2012, atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, perteneciente al Servicio Aragonés de la Salud (Salud) que presentaron dolor torácico con elevación persistente(>10 minutos) del segmento ST del ECG(SCACEST/IMEST). En los cuales hubo necesidad de realización de coronariografía urgente por no presentar criterios de reperfusión postfibrinólisis: estos criterios son: desaparición del dolor y descenso del ST>50% a los 90 minutos de la administración de Fibrinolítico(TNK.- Tenecteplasa).

Los dos criterios de inclusión fueron:

- 1- Ausencia de éxito de la Fibrinólisis
- 2- Tener analítica con niveles de Hb A1c correspondientes a ese episodio.

Se recogieron los niveles de HbA1c (hemoglobina glicada) del análisis ingreso del evento (dentro del primer mes), los niveles de glucemia analizados en la presentación (primera analítica de sangre del episodio).

Los niveles de leucocitos, plaquetas y potasio sérico también los más cercanos al inicio del evento (primera analítica). La carga trombótica (la presencia o no de trombo visible en la coronariografía), y el flujo TIMI (flujo arterial coronario: desde 0 ausencia de flujo, a 3: flujo normal) al finalizar el procedimiento. La edad y el sexo de cada paciente y los factores de riesgo cardiovascular clásicos: HTA (Hipertensión arterial), dislipemia, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus. Se estudió la distribución de ellos en esta muestra de pacientes.

Los valores se obtuvieron a través de la Historia clínica informatizada (Intranet del Hospital) y de la Historia Clínica Electrónica del Salud.

Las variables Hipertensión arterial, diabetes mellitus, y tabaquismo se recogieron según el historial de atención primaria o el informe de alta hospitalaria del ingreso del evento agudo. La Obesidad se consideró según informe de alta, si estaba registrado como diagnóstico o en su defecto como  $IMC > 30$ .

La carga trombótica: ausente o presente, según el informe de la sección de Hemodinámica (Informe de cateterismo cardíaco/coronariografía), así como el flujo TIMI al finalizar el procedimiento.

Los datos se analizaron con el programa estadístico versión SPSS 15.0.

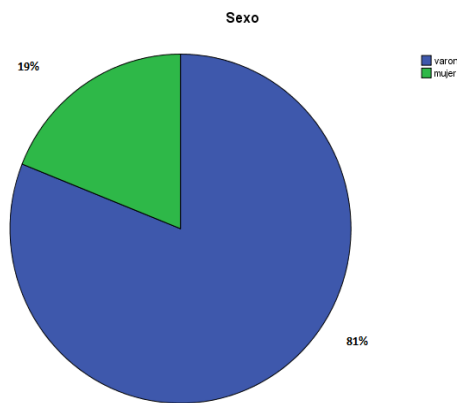
Se calcularon las medidas de tendencia central (media, desviación típica y mediana) y los valores máximos y mínimos. Se calcularon y se exponen los que se consideran relevantes.

Se calcularon los porcentajes y realizaron los gráficos de diagramas sectoriales de las variables: Hipertensión, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus.

Se calculó la prevalencia de hipopotasemia en el grupo de pacientes, dado que se ha observado que existe un descenso en los niveles séricos de potasio durante la fase aguda del síndrome coronario agudo y que el grado de descenso de potasio se correlaciona con los niveles de glucemia. De hecho hay estudios que promueven la monitorización de los niveles de potasio en paralelo con los de glucemia en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>4</sup>.

## 7.-RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 58 pacientes. La edad media fue de 60,34 años el 19% eran mujeres y el 81% varones.



El nivel medio de glucemia al ingreso fue de 162 mg/dL, con una mediana de 134 y una desviación típica de 90.

Estadísticos

Glucemia al ingreso

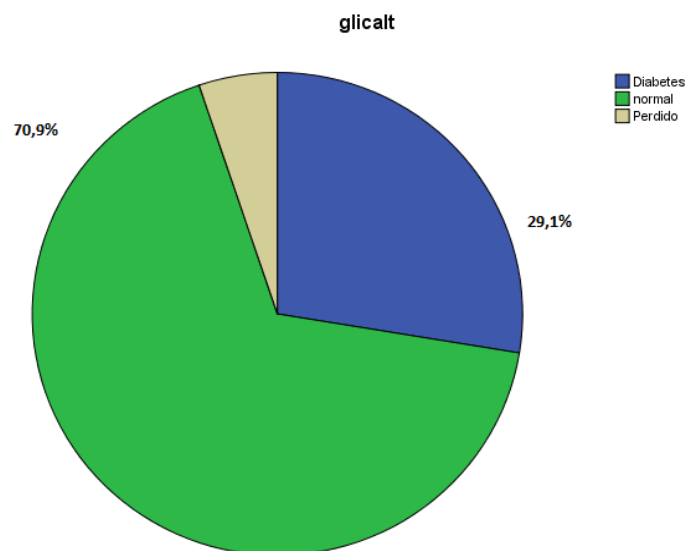
N	Válidos	58
	Perdidos	0
Media		162,0690
Mediana		134,5000
Moda		95,00 <sup>a</sup>
Desv. típ.		90,94009
Percentiles	25	113,7500
	50	134,5000
	75	169,0000

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

El nivel medio de Hemoglobina glicada fue de 6,1 mg/dl, el valor mínimo fue de 4,70 mg/dl y el máximo de 9,70 mg/dL. Con una desviación típica de 1,12184. El porcentaje de pacientes con unos niveles anormales(elevados; mayor a 6,5) de HbA1c fue de 29,1%.

**glicalt**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Diabetes	16	27,6	29,1	29,1
	normal	39	67,2	70,9	100,0
	Total	55	94,8	100,0	
Perdidos	Sistema	3	5,2		
Total		58	100,0		



El valor medio de leucocitos al ingreso fue de 16.322/mm, con un valor mínimo de 6000 y un valor máximo de 23.900/mm.

**Estadísticos**

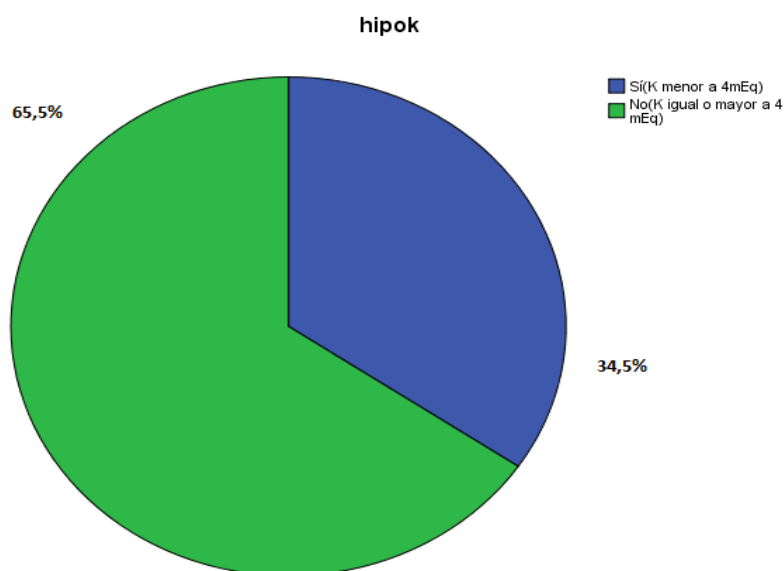
Leucocitos al ingreso

N	Válidos	58
	Perdidos	0
Media		16322,41
Mínimo		6000,00
Máximo		239000,00

El potasio medio al ingreso fue de 4,22 mEq/mL. Con un valor mínimo de 3,31 y un valor máximo de 6,35, con una desviación típica de 0,56. El porcentaje de pacientes con hipopotasemia al ingreso fue de 34,6%.

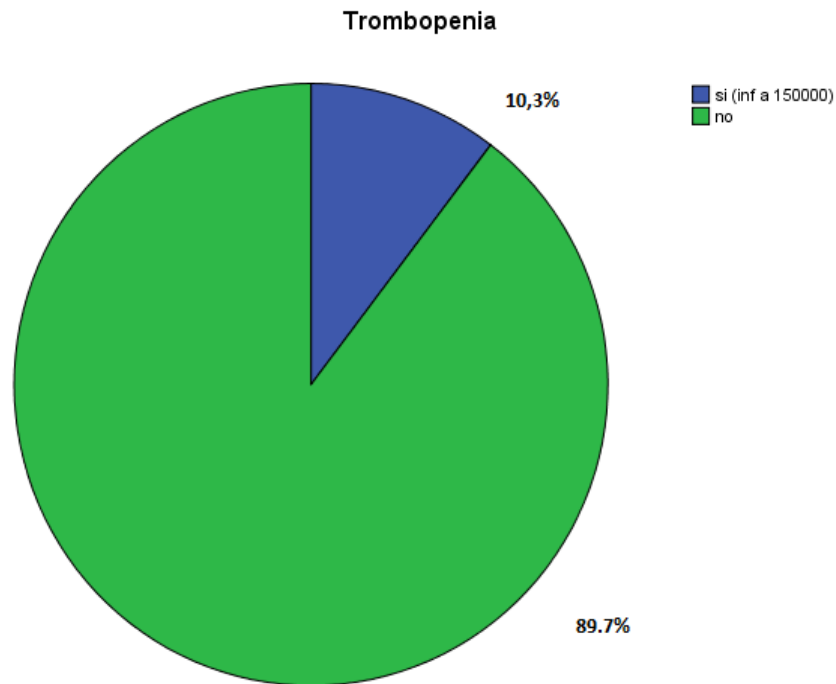
**hipok**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí(K menor a 4mEq)	20	34,5	34,5	34,5
	No(K igual o mayor a 4 mEq)	38	65,5	65,5	100,0
	Total	58	100,0	100,0	



El flujo TIMI medio fue de 2,73. Respecto a la carga trombótica, el 58,6% tenía trombo visible en coronariografía, mientras que en el 41,1% no hubo evidencia de trombo visible en la coronariografía.

El porcentaje de trombopenia (Plaquetas inferiores a 150.000/mm) hallado fue de 10.3%. Mientras que en el 89.7% restante los niveles de plaquetas fueron normales. No detectándose ningún caso de trombocitosis al ingreso (Plaquetas superiores a 400.000/mm).



**Trombopenia**

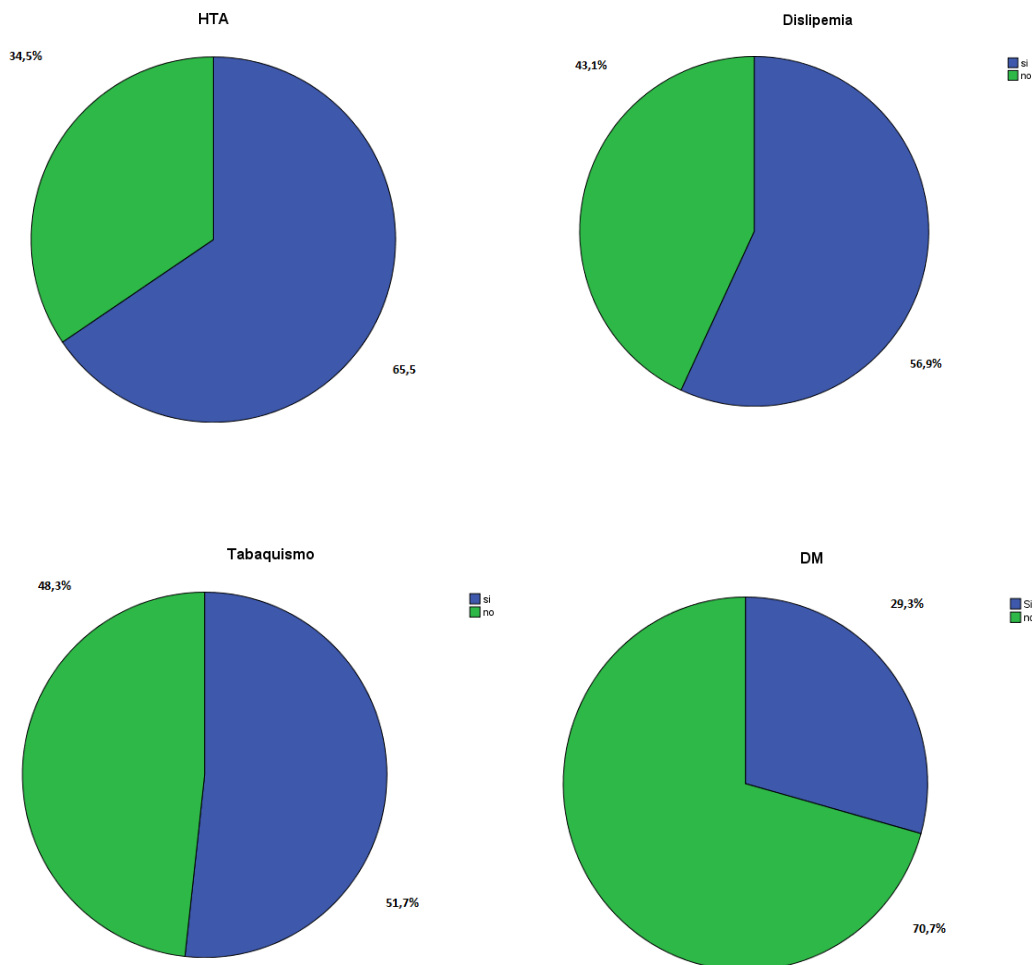
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	si (inf a 150000)	6	10,3	10,3	10,3
	no	52	89,7	89,7	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

**Trombocitosis**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no(inf a 400000)	58	100,0	100,0	100,0

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular clásicos fue:

- Hipertensión arterial: El 65,5% de los pacientes de la muestra eran hipertensos.
- Obesidad: El 38,6% eran obesos.
- Dislipemia: El 56,9% de los pacientes tenían dislipemia, mientras que el 43,1% no tenían niveles alterados de colesterol o triglicéridos.
- Tabaquismo activo: El 51,7% de los pacientes eran fumadores en el momento del evento.
- Diabetes: El 29,3% de los pacientes eran diabéticos, mientras que el 70,7% no lo era.





## 5.-DISCUSIÓN

Los resultados muestran una elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. En especial de HTA y dislipemia, y una prevalencia de diabetes mellitus y de niveles altos de HbA1c similares a los encontrados en la literatura.

Se ha observado que la prevalencia de DM observada en pacientes con IAM presenta discrepancias notables de unos estudios a otros dependiendo del tipo de estudio analizado y de los criterios de inclusión de cada uno de ellos. En estudios amplios con un gran número de pacientes, con fármacos trombolíticos como el **ISIS-2**(randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction)<sup>5</sup>, GISSI-2 (gissi-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico)<sup>6</sup> y GUSTO-I(Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Ocluded coronary arteries)<sup>7</sup>, la prevalencia de la DM fue del 15%, en registros o en estudios observacionales, sin limitaciones en la inclusión de pacientes, la prevalencia de la DM es mayor. También en el registro estadounidense MIDAS (Myocardial Infarction Data Acquisition System)<sup>8</sup>, la prevalencia de la diabetes fue del 23%. En el registro español ARIAM (Análisis del Retraso en el IAM) la prevalencia encontrada fue del 29%. En un amplio estudio observacional español la prevalencia de diabéticos alcanzó el 31%.

Estas diferencias entre distintos estudios y registros pueden explicarse en parte por los estrictos criterios de exclusión como ya se ha comentado, ya que al excluir pacientes ancianos y mujeres, que además se presentan a menudo con cuadros de clínica de presentación atípica, se deja fuera a subgrupos donde la incidencia de diabetes es sustancialmente mayor. En esta muestra la edad media fue de 60,34 años. En nuestra muestra, el 18,96 % de los pacientes tenían una edad mayor o igual a 75 años, lo que representa un porcentaje significativo de este subgrupo.

## 6.-CONCLUSIONES

-Los pacientes **no respondedores al tratamiento de reperfusión (NRR\*) de fibrinólisis con tenecteplasa** presentan una alta proporción de diabetes mellitus y niveles elevados de glucemia al ingreso y de **HbA1c**(hemoglobina glicada o glicosilada).

-A partir de estos datos se sugiere que los pacientes diabéticos pueden requerir un tratamiento diferente en función de la gravedad de su diabetes.

-En prácticamente uno de cada tres pacientes en los que la fibrinólisis no fue efectiva se encontraron niveles bajos de potasio. Dado que el grado de descenso de potasio se correlaciona con los niveles de glucemia, se recomienda analizar y monitorizar los niveles iónicos de potasio sérico en paralelo con los niveles de glucemia. Siendo recomendable en **todos los pacientes** analizar los **niveles de potasio sérico**, dado que si existe un déficit se puede restaurar la kaliemia fisiológica con aporte de potasio.

-Se ha encontrado una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes NRR\*.

\*Nota: **NRR** (No respondedores a reperfusión)

## 7.-BIBLIOGRAFÍA

- 1 García Gil D , Mensa J, Domínguez B. Terapéutica médica en Urgencias.Madrid:Panamericana;2013.
- 2 Antman EM, Morrow DA. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST: tratamiento.En Braunwald. Tratado de Cardiología. Vol 2.9ª edición.España.Elsevier;2012.p.1123-1191.
- 3 Dianati Maleki N, Van de Werf F, Goldstein P, Adgey JA, Lambert Y, Sulimov V, Rosell-Ortiz F, Gershlick AH, Zheng Y, Westerhout CM, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction in ST-elevation myocardial infarction: insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. Heart. 2014.[Abstract]
- 4 Hiroshi Sekiyama, Tomohisa Nagoshi, Daisuke Katoh, Kazuo Oigawa, Kosuke Minai, Takayuhi Ogawa et al. Transient decrease in serum potassium level during ischemic attack of acute coronary síndrome: paradoxical contribution of plasma glucose level and glycohemoglobin. Cardiovasc Diabetol.2013, 12(4):157-164.
- 5 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2: ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Lancet. 1988 Aug 13;2(8607):349-60
- 6 GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.Lancet. 1990 Jul 14;336(8707):65-71

7 Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG et al Eur Heart J. GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator in Occluded arteries. N Engl J Med (1994);15 (1): 2-4

8 Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group (MIDAS). Effect of diabetes mellitus on short and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Am Heart J. 1995; Jul;130(1):51-8.