

PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE FIBRINOLÍTICOS EN EL ÁMBITO DEL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Versión 4: 26 de noviembre de 2024

(Cambios resaltados en amarillo)

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2022, debido al problema de suministro de alteplasa y tenecteplasa (TNK), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que se incluyeron, entre otras, las siguientes recomendaciones para paliar esta situación:

- El uso de alteplasa se debe limitar a sus indicaciones autorizadas: ictus isquémico, infarto de miocardio y tromboembolismo pulmonar (TEP) de alto riesgo.
- El uso de uroquinasa se debe considerar como alternativa a la alteplasa para TEP de alto riesgo y también para desobstrucción de catéteres (de manera preferente a otros fibrinolíticos).
- En particular, se desaconseja el uso de alteplasa y tenecteplasa para la desobstrucción de catéteres.

En relación a este problema de suministro, el laboratorio responsable priorizó la fabricación de alteplasa frente a TNK, organizó una distribución controlada de las unidades disponibles de alteplasa entre las comunidades autónomas (CCAA) y éstas, a su vez, se encargaron de hacer un reparto proporcional entre sus hospitales. Por todo ello y teniendo en cuenta la situación crítica que existía entonces, se decidió conformar un grupo de trabajo con profesionales de diferentes especialidades (Cardiología, Neurología, Medicina Intensiva, Urgencias y Farmacia Hospitalaria) y con el apoyo de las sociedades científicas, para elaborar este protocolo y emitir una serie de directrices que fueran de obligado cumplimiento para toda la comunidad autónoma, en tanto persistiera el problema de suministro, a fin de hacer un uso correcto y lo más eficiente posible de estos medicamentos.

Después de casi dos años de distribución controlada de estos medicamentos, en septiembre de 2024, el laboratorio responsable comunicó el fin de las limitaciones del suministro de alteplasa y TNK en España. Fue entonces cuando, a principios de octubre de 2024, se restableció el suministro habitual de estos fármacos.

Por ello, dado que se han producido cambios relevantes en la situación de suministro de estos medicamentos fibrinolíticos y actualmente este problema se ha resuelto, se ha considerado oportuno revisar y actualizar este protocolo. **Es imprescindible que todos los profesionales sanitarios colaboren en el cumplimiento de las siguientes directrices para asegurar un uso correcto de estos medicamentos**, así como, un suministro racional y mantenido a lo largo del tiempo.

2. DESOBSTRUCCIÓN DE CATÉTERES Y EMBOLIA PULMONAR AGUDA

Siguiendo las recomendaciones de la AEMPS, se considera de elección para estas dos indicaciones la utilización de **UROQUINASA**. La forma usual de administración de uroquinasa es por perfusión intravenosa continua, disuelta en suero salino isotónico. Se ajustará a las características del cuadro clínico de cada paciente.

A modo excepcional, en la asistencia extrahospitalaria, cuando exista un alto grado de certeza diagnóstica de tromboembolismo pulmonar (TEP) y el paciente se encuentre en parada cardiorrespiratoria (PCR) o fracasen las medidas de soporte hemodinámico y se evidencie un riesgo inminente de que el paciente pueda entrar en PCR, el trombolítico recomendado es la alteplasa. La dosis empleada en pacientes inestables será de 100 mg durante 2 horas o 0,6 mg/kg durante 15 minutos (dosis máxima 50 mg). La trombolisis con agentes activadores tisulares del plasminógeno como la TNK, suele ser la más empleada a nivel extrahospitalario por su mayor disponibilidad, su experiencia de uso, rapidez de acción y posibilidad de administración por acceso venoso periférico. En el caso de emplear TNK en un paciente en situación de PCR, la dosis será ajustada por peso como en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Previa a la fibrinólisis es necesario anticoagular con heparina no fraccionada (HNF) a dosis de 80 UI/kg intravenosa, salvo contraindicaciones. La HNF debe infundirse simultáneamente durante la administración de alteplasa o TNK.

En el caso de sospecha de TEP agudo con alto riesgo, la primera línea de tratamiento en pacientes con inestabilidad hemodinámica (shock o PCR) sigue siendo la terapia trombolítica, en ausencia de contraindicaciones. La embolectomía quirúrgica es la intervención de elección en pacientes con contraindicación para trombolisis o en pacientes con trombolisis fallida, definida ésta como persistencia de inestabilidad clínica y/o signos de disfunción ventricular derecha después de 36 horas de la administración.

3. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Según el registro de 2021 del ARIAM (Análisis de los Retrasos en el tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio), de 1.975 pacientes con **IAMCEST**, el 93,2 % fueron tratados con Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria y el 5,5 % con fibrinólisis (109 pacientes).

Protocolo de actuación para los pacientes con IAM:

- 1) Siempre que sea posible, **priorizar el uso de TNK** para esta indicación.
- 2) **Para indicar la ICP primaria** se establece de nuevo la **ventana terapéutica de 120 minutos** desde el inicio de los síntomas.
- 3) En aquellas áreas geográficas con isócronas superiores a 120 minutos se recomienda realizar fibrinólisis intra o extrahospitalaria, según disponibilidad, y derivación posterior para una estrategia de ICP facilitada.
- 4) Se recomienda derivar los pacientes con IAMCEST de la zona de El Cuervo y Lebrija al Hospital de Jerez en lugar de al Hospital de Valme, dada la mayor cercanía a este centro. Esta decisión se ha consensuado con los Comités provinciales de Cádiz y Sevilla, y será

aplicable sólo a pacientes con Código IAM, no afectando a la derivación de pacientes programados.

4. ICTUS

Protocolo de actuación para los pacientes con ictus:

- 1) **Ajuste de dosis de alteplasa para optimizar el uso de viales disponibles.** Este ajuste se realizará tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Peso (kg)	Dosis alteplasa (0,9 mg/kg)	Dosis alteplasa (0,9 mg/kg) - " <i>Dose banding</i> "	% Dosis
35	32	32	100%
40	36	36	100%
45	41	41	100%
50	45	45	100%
55	50	50	100%
57	51	50	97%
60	54	50	93%
65	59	50	85%
70	63	63	100%
75	68	68	100%
79	71	70	98%
80	72	70	97%
85	77	70	92%
90	81	70	86%
93	84	84	100%
94	85	85	100%

- 2) Teniendo en cuenta la evidencia disponible, se recomienda el uso de TNK en candidatos a trombectomía mecánica siempre que sea posible y haya disponibilidad de la misma. En pacientes con ictus isquémico agudo de <4,5 h de duración candidatos a fibrinólisis intravenosa, tenecteplasa 0,25 mg/kg puede utilizarse como alternativa segura y eficaz a alteplasa 0,9 mg/kg.
- 3) Optimización de viales de TNK mediante fraccionamiento de la dosis del vial en jeringas precargadas y su conservación a -20 °C (se explica con detalle más adelante en el apartado 5 de este protocolo).
- 4) Ajuste de indicaciones de trombectomía mecánica: se entiende como oclusión de gran vaso accesible (OGV) las oclusiones a nivel de Arteria Carótida Común, Arteria Carótida Interna, Arteria Cerebral Media en segmentos M1 y M2, Arteria Cerebral Anterior en segmento A1, Arterias vertebrales, Arteria Basilar y Arteria Cerebral Posterior en segmento P1.

5. OPTIMIZACIÓN DE DOSIS DE TENECTEPLASA

La TNK es más fibrino-específica que la alteplasa y posee mayor vida media en plasma, por lo que permite su administración en forma de bolo IV sin necesidad de continuar con infusión. Por otro lado, ha demostrado ser más segura que la alteplasa, reduciendo el número de hemorragias intracraneales tras la administración. El estudio EXTEND-IA TNK demostró que el uso de TNK previo a la trombectomía tenía un mayor índice de reperusión y una mejor recuperación funcional que los pacientes tratados con alteplasa.

La preparación comercial de TNK (Metalyse®), se presenta como medicamento liofilizado que contiene 10.000 U (50 mg). Las dosis recomendadas en el IAM varían en función del peso, oscilando entre 6.000 U (pacientes con menos de 60 kg) hasta 10.000 U (más de 90 kg). Esto supone que con un vial de TNK, sin fraccionar, podría tratarse como máximo a un paciente en el caso del IAM, teniendo que desechar el resto del vial. En el caso del ictus, como las dosis son inferiores a las utilizadas en el IAM, serían necesarias entre 4.000 y 5.000 U (para pacientes de peso entre 80 y 100 kg), por lo que con un vial se pueden tratar hasta dos pacientes.

Se dispone de estudios que demuestran que la TNK liofilizada, una vez reconstituida, permanece estable y mantiene su actividad si se conserva congelada a - 20 °C hasta un máximo de un mes, pudiendo sufrir, incluso, hasta 6 ciclos de congelación-descongelación sin deterioro significativo.

En base a lo anterior, a fin de optimizar al máximo el stock disponible de TNK, aquellos hospitales que dispongan de existencias y se prevea su consumo en el plazo de un mes, deberán reformular el fármaco. Para ello se dividirá la dosis del vial en jeringas precargadas y se congelarán a - 20 °C, evitando de este modo que se desperdicie parte del vial.

LA DIRECTORA GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA Y RESULTADOS EN SALUD

ANEXO I. BIBLIOGRAFÍA

- Nota Informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-emite-recomendaciones-para-paliar-problemas-de-suministro-con-los-medicamentos-fibrinoliticos/> (Consultado en marzo 2023).
- Chopra V. Catheter-related upper extremity venous thrombosis in adults. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/catheter-related-upper-extremity-venous-thrombosis-in-adults?search=uroquinasa%20en%20desobstruccion%20catet&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Consultado en marzo 2023).
- Kumwenda M, Dougherty L, Spooner H, Jackson V, Mitra S, Inston N. Managing dysfunctional central venous access devices: a practical approach to urokinase thrombolysis. Br J Nurs. 2018; 27(2):S4. DOI: 10.12968/bjon.2018.27.2.S4
- Rivera-Lebron B, S Weinberg A. Approach to thrombolytic (fibrinolytic) therapy in acute pulmonary embolism: Patient selection and administration. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-thrombolytic-fibrinolytic-therapy-in-acute-pulmonary-embolism-patient-selection-and-administration?search=uroquinasa%20tromboembolismo%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Consultado en marzo 2023)
- 2024 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Greif R, Bray JE, Djäv T, Drennan IR, Liley HG et al. Resuscitation. 2024; 0(0):110414. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2024.110414>
- Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. 2020; 156:A80-A119. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.012>
- Bozeman WP, Kleiner DM, Ferguson KL. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. Resuscitation. 2006; 69(3):399-406. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.09.027>
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. Eur Respir J. 2019 Oct 9; 54(3):1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019
- Konstantinides S, Meyer G. Management of acute pulmonary embolism 2019: what is new in the updated European guidelines? Intern Emerg Med. 2020 Sep; 15(6):957-966. doi: 10.1007/s11739-020-02340-0

- Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2023; 0(0). doi: 10.1177/23969873221150022
- Logallo N, Novotny V, Assmus J, E Kvistad C, Alteheld L, Morten Rønning O, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017; 16:781–88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30253-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30253-3)
- Bruce V. Campbell D, Peter J, Leonid Churilov, Nawaf Yassi, Timothy J. et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *NEJM* 2018; 378:1573-82.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323(13):1257-1265.
- Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16; 374(24):2313-23. Doi: 10.1056/NEJMoa1515510
- Pu J, Ding S, Ge H, Han Y, Guo J, Lin R, et al. Efficacy and Safety of a Pharmacologic-Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2017 Oct 17; 136(16):1462-1473. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582
- Semba C, Weck Suzanne, Mazavi M, Tuomi Lisa, Patapoff Thomas. Tenecteplase: stability and bioactivity of thawed or diluted solutions used in peripheral thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:475–479.

ANEXO II. COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

- Celia Fernández Delgado. Directora General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.
- M^a Jesús Sánchez Álvarez. Subdirectora de Programas y Desarrollo. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.
- Carlos Gustavo García Collado. Subdirector de Farmacia y Prestaciones. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.
- Fernando Ayuso Baptista. Director Gerente 061.
- Juan José Gómez Doblas. Jefe de Sección Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). Director del Plan Andaluz de Cardiopatías.
- Joan Montaner Villalonga. Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). Coordinador del Plan Andaluz de Atención al Ictus.
- Concepción Carrascosa Rodríguez. Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria y Suministros Farmacéuticos. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.
- José Cabeza Barrera. Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Cecilio (Granada).
- Sandra Flores Moreno. Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).
- Jesús Francisco Sierra Sánchez. Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. AGS Jerez Costa Noroeste y Sierra de Cádiz.
- José María Villadiego. Director 061 de Sevilla.
- Manuel Ángel López. Médico 061, Responsable Regional Grupo Cardiología CES 061.
- María del Mar Ruiz. Médico 061, Vocal provincial de Sevilla Grupo Cardiología, CES 061.
- Patricia Martínez Sánchez. FEA Neurología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Coordinadora del Grupo de trabajo Neurovascular de la Sociedad Andaluza de Neurología.
- Ana Barragán Prieto. FEA Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena.
- María de Gracia Cantillana Suárez. FEA Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospitalaria y Suministros Farmacéuticos. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.