

República de Cuba

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

**Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de
eficacia y seguridad de la estreptoquinasa
recombinante en Cuba**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Dra. María Acelia Marrero Miragaya

Ciudad de La Habana 2012

República de Cuba

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

**Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de
eficacia y seguridad de la estreptoquinasa
recombinante en Cuba**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Autor: Dra. María Acelia Marrero Miragaya

Tutor: Dr.C. Pedro López Saura

Ciudad de La Habana 2012

AGRADECIMIENTOS

Sería una lista interminable de personas a las cuales debo parte de este acápite de mi vida...

A mi familia por confiar ciegamente en mis posibilidades y darme la estabilidad emocional, económica y sentimental necesaria, para poder llegar hasta este momento, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ellos. Agradezco especialmente a mis padres y hermana. Para mi esposo e hijos, todo mi amor y respeto.

A los Dres. Pedro López Saura y María Amparo Pascual, por su comprensión durante todos estos años vinculada a la investigación y que me ayudaron a mantener la práctica médica asistencial, todo lo que pueda decir nunca sería suficiente para agradecerles.

A todos mis compañeros del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer, decidir e investigar como profesional y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todas las circunstancias posibles, también son parte de este trabajo y de esta alegría.

Y a toda una lista interminable, que, al término de esta etapa de mi vida, deseo expresarles un profundo agradecimiento, quienes con su ayuda, apoyo y comprensión me alentaron a lograr esta hermosa realidad.

No es fácil llegar, se necesita ahínco, lucha y deseo, pero sobre todo apoyo como el que he recibido durante este tiempo. Ahora más que nunca se acredita mi cariño, admiración y respeto.

Gracias por lo que hemos logrado.

DEDICATORIA

*A mis padres y hermana por sembrar en mí el amor al estudio
y al trabajo*

*A mi esposo por su constante admiración y las horas robadas
que le he dedicado a mi profesión*

*A mis hijos Marcos y Marionne que sin ellos no encuentro
sentido a la vida*

***“Cura mejor aquel en quien la mayoría de la gente
deposita mayor confianza.”***

Galeno

SÍNTESIS

Una vez establecida la producción de estreptoquinasa recombinante en Cuba se elaboró y llevó a cabo la estrategia de desarrollo clínico de la misma, con la finalidad de realizar su registro e introducción en la práctica médica habitual, para con ello contribuir a la modernización del manejo de las enfermedades de origen trombótico en el país, entre ellas el infarto del miocardio agudo. La estrategia comenzó por demostrar la equivalencia fármaco-terapéutica con un similar, líder del mercado internacional, de muy alto costo y procedió con la demostración de su impacto en la letalidad por estas enfermedades y la farmacovigilancia para dejar establecido su perfil de seguridad. Adicionalmente se demostró la eficacia del producto en otras indicaciones como las trombosis de prótesis de válvulas cardíacas, de fístula de hemodiálisis y venosa profunda. Todos los ensayos siguieron la metodología establecida para cada fase de desarrollo, incluyeron los aspectos éticos como la aprobación de los protocolos por los Comités de Ética correspondientes y la toma del consentimiento informado de los sujetos.

TABLA DE CONTENIDO	PÁG.
SÍNTESIS	V
LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS	VIII
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTECEDENTES	1
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	4
1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	7
1.4 OBJETIVOS	7
1.5 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
1.6 DISEÑO METODOLÓGICO	8
1.7 APORTES CIENTÍFICOS	9
1.8 BENEFICIOS ESPERADOS.....	10
1.9 DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS.	11
2 CAPÍTULO I.....	12
CONSIDERACIONES TEÓRICAS FUNDAMENTALES SOBRE EL USO DE LOS TROMBOLÍTICOS EN ENSAYOS CLÍNICOS	12
2.1 OBJETIVO DEL CAPÍTULO.....	12
2.2 LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA.....	12
2.3 ENSAYOS CLÍNICOS COMO EVIDENCIA DE LA PRÁCTICA MÉDICA	20
2.4 ESTRATEGIA DE DESARROLLO CLÍNICO DE UN MEDICAMENTO	26
2.5 CONSIDERACIONES FINALES DEL CAPÍTULO	28
3 CAPÍTULO II.....	29
ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO.....	29
3.1 OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:.....	29
3.2 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE Y LA NATURAL EN PACIENTES CON INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO. (TERIMA-1).	31
3.3 ESTUDIO CLÍNICO MULTICÉNTRICO FASE IV. APLICACIÓN DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO. EXTENSIÓN NACIONAL (TERIMA-2)..	33
3.4 FARMACOVIGILANCIA DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO EN CUBA. INFORME DE 7 AÑOS.....	43

3.5	CONSIDERACIONES FINALES DEL CAPÍTULO	48
4	CAPÍTULO III	49
	OTRAS APLICACIONES DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TROMBOEMBÓLICAS	49
4.1	OBJETIVOS DEL CAPÍTULO	49
4.2	TROMBOSIS DE PRÓTESIS DE VÁLVULAS CARDIACAS	49
4.3	“APLICACIÓN DE LA SKR EN LA TROMBOSIS DEL ACCESO VASCULAR PERMANENTE (TAV) DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL (IRCT) TRATADOS POR HEMODIÁLISIS PERIÓDICA”.	62
4.3.1	<i>“Aplicación de la SKr en la TAV de pacientes con IRCT tratados por Hemodiálisis Periódica”. 2000</i>	<i>69</i>
4.4	APLICACIÓN DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE (SKR) EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) DE LOS MIEMBROS	74
	CONSIDERACIONES FINALES DEL CAPÍTULO	80
5	CAPÍTULO IV	81
5.1	DISCUSIÓN GENERAL	81
6	CONCLUSIONES GENERALES	89
7	RECOMENDACIONES	90
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
	ANEXOS	107

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

NYHA: clasificación de la clase funcional según la New York Heart Association

LEIMA: encuesta con el fin de conocer el comportamiento de la letalidad y características clínico-epidemiológicas de pacientes con IMA.

Tto - tratamiento.

EC- Ensayo clínico

EA- Evento adverso

TT- Terapia Trombolítica.

RAM- Reaccion Adversa Medicamento.

FAV- Fístula Arterio-Venosa.

CRE- Comité de Revisión y Ética.

SKr- Estreptoquinasa recombinante.

SKn- Estreptoquinasa Natural.

TAV- Trombosis del Acceso Vascular.

FAV- Fistula arteriovenosa

INN- Instituto Nacional de Nefrología.

CRD- Cuaderno de Recogida de Datos.

IRCT- Insuficiencia Renal Crónica Terminal.

PDF- Productos de degradación del Fibrinógeno.

CIMEQ- Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

CENCEC- Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

CECMED- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

ARR- Reducción absoluta de riesgo de letalidad

RRR- Reducción relativa

NNT- número de pacientes que es necesario tratar para evitar una muerte

CER: riesgo de letalidad en controles (LEIMA)

EER: riesgo de letalidad con el tratamiento trombolítico

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Durante la última década del siglo XX y la primera del siglo XXI las inversiones en la investigación biomédica aumentaron vertiginosamente. En los últimos años se ha demostrado que los agentes trombolíticos administrados por vía intravenosa (IV) en pacientes con infarto miocárdico agudo (IMA) reducen la mortalidad a corto y a largo plazo, preservan la función ventricular izquierda y mejoran de manera significativa el pronóstico de los pacientes afectados. ^(1,2, 3, 4, 5, 6) En este contexto la Estreptoquinasa (Sk) es el fármaco más antiguo y el más empleado.

Aunque en muchos ensayos clínicos realizados en Europa, Australia y los Estados Unidos de Norteamérica se encontró reducción significativa de la mortalidad en pacientes con IMA tratados con trombolíticos, ⁽¹⁻²⁾ esto no fue aceptado por la comunidad científica hasta después de conocer los resultados del primer estudio Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI), estudio que incluyó a más de 11000 pacientes con esa afección. En esa investigación se demostró disminución significativa de la letalidad a corto y a largo plazo en los que recibieron Sk, con relación a los del grupo control. Ello fue confirmado por el estudio Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) en más de 17000 pacientes tratados aleatoriamente con Sk natural o con placebo. ⁽³⁾

Varios estudios clínicos han comparado la eficacia del activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) y la Sk, pero no revelan una preferencia clara por uno de ellos. La Sk es tan efectiva como el rtPA en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, ⁽⁷⁾ y tiene una mejor relación costo-efectividad;⁽⁸⁾ sin embargo, su uso

no está exento de riesgos. Las investigaciones con la Sk continúan y se mantiene con fuerza el propósito de mejorar las limitaciones de este producto como agente trombolítico. Es el más ampliamente prescrito en los casos de infarto agudo del miocardio y mantiene su permanencia en el mercado de los sistemas de salud de los países más pobres. ^(8,9)

De las proteínas identificadas como activadores del plasminógeno se han derivado moléculas modificadas estructuralmente del activador tisular del plasminógeno y de la Sk , estas se encuentran en el mercado y son utilizadas en la terapia trombolítica. Los fármacos trombolíticos han sido clasificados también como de primera (Uroquinasa, Estretoquinasa), segunda (Activador tisular del plasminógeno, Complejo activador Sk-plasminógeno) y tercera generación (Reteplase (r-PA), según han sido incorporados al uso clínico en las enfermedades tromboembólicas.

La Sk natural (Skn) como producto para uso clínico apareció en el mercado hace varios años. Las compañías líderes de este producto fueron la Hoescht Marion Roussel y la Kabivitrum (Pharmacia and Upjohn) que registraron el producto como Kabikinase[®] y Streptase[®], actualmente cubren una parte significativa del mercado. Otros fabricantes farmacéuticos han obtenido la licencia para su producción, el producto genérico puede encontrarse bajo los nombres de Propinase[®] (Emcure Pharmaceuticals Ltd), Ekinase[®] (dabur Pharmaceuticals Ltd), Stapase[®] (Cadila Pharmaceuticals Ltd), Iकिनase[®] (ICI India Limited), Thrombosolv[®] (VHB Life Sciences), Fibrokinase[®] (Otsira Genetica), Solustrep[®] (DONG KOOK PHARM Co. Ltd), Zikinase[®] (Indon). Dentro del mercado de los trombolíticos la Skn ocupa un segmento importante sobre todo en los pacientes de los países menos desarrollados.

El costo de una dosis de un trombolítico de segunda o tercera generación puede superar los \$ 2196.00* para Alteplase o Reteplase y los \$2750.00* en el caso de Tecnetepase, el costo de la Sk puede ser 10 veces menor. ⁽¹⁰⁾

Teniendo en cuenta estas premisas, en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, se obtuvo la Sk recombinante (Skr) mediante el clonaje del gen que codifica para la expresión de la Sk en el *Streptococo equisímilis*, específicamente en cepas de *Escherichia coli* como microorganismo hospedero. El producto está compuesto por una cadena de 415 aminoácidos, con pureza de 99% y peso molecular de 47 KDalton. ⁽¹⁰⁾ Está respaldado por una patente con propiedad intelectual desde el 1994 sobre este gen otorgado en 13 países. Este gen presenta cinco aminoácidos diferentes con respecto a la estructura de la SK natural y constituye la primera proteína de SK obtenida por ingeniería genética ⁽¹¹⁾

En los estudios toxicológicos el medicamento no provocó reacciones adversas de importancia, por lo que se consideró que su empleo en humanos sería bien tolerado.

⁽¹⁰⁾ En un ensayo clínico en el que se comparó aleatoriamente la Skr con la Sk natural obtenida por el método tradicional (Awelysin, Laboratorio Germed, Alemania) en una pequeña muestra de pacientes con IMA se observó que la tolerancia de los pacientes a la Skr fue buena ya que los efectos secundarios fueron escasos y leves, y semejantes a los de la Sk natural escritos en la literatura para esta última. Ambos trombolíticos produjeron signos de fibrinólisis sistémica de igual magnitud. ⁽⁶⁾ En otra investigación, la Skr se empleó por vía intracoronaria en 20 pacientes con IMA y se

encontró que el porcentaje de reperfusión fue de 70%, cifra similar a la señalada en la literatura para la Sk natural. ⁽¹⁰⁾

A mediados del año 1991, la agencia reguladora cubana denominada Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED) registró con número 1379, 1380, 1381 y 1382 las distintas presentaciones del liofilizado para inyección de la Estreptoquinasa recombinante producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, con patente de producción nacional. Con este registro se daba fin a una etapa de la investigación y desarrollo de la molécula y comenzaba el desarrollo estratégico para lograr demostrar la eficacia y seguridad del fármaco en distintas condiciones de uso y posteriormente, lograr el registro sanitario del fármaco.

Este trabajo recoge los resultados de más de 15 años de estudios de un grupo de investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, e instituciones de la red hospitalaria Nacional de Salud Pública con las que se ha mantenido colaboración científica en este tema de investigación.

1.2 Justificación del estudio

La formación de coágulos de sangre puede provocar el bloqueo de arterias o venas, con consecuencias graves que pueden llevar a la muerte. La hemostasis de un individuo sano desarrolla coágulos para prevenir la pérdida de sangre del organismo, pero las fallas del equilibrio hemostático pueden llevar a eventos como el infarto cerebral, el embolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda y el infarto agudo de miocardio. Las patologías que involucran estas fallas y el desarrollo de coágulos requieren la administración clínica de agentes trombolíticos. ^(12, 13, 14, 15)

El tratamiento fibrinolítico tiene como fin potenciar la trombolisis, y restaurar el flujo de un vaso (arterial o venoso) ocluido por un trombo. Está dirigido al tratamiento del trombo más que a la causa de la trombosis. Se diferencia por ello del tratamiento anticoagulante, el cual se emplea primariamente para prevenir la formación de trombos y evitar la progresión y extensión de los ya formados.

Este tipo de medicamento se utiliza también en el tratamiento de coágulos que se forman en catéteres que son colocados para la administración de fármacos por largos periodos de tiempo en pacientes con tratamiento de hemodiálisis. La Sk es uno de estos agentes. Otros trombolíticos o fibrinolíticos que se pueden encontrar en el mercado actualmente incluyen a la Urokinasa (Uk) y los productos derivados del tPA.

Varios estudios clínicos han comparado la eficacia del tPA recombinante y la Sk, pero no revelan una preferencia clara por ninguna de ellas. La Sk es tan efectiva como el tPA recombinante en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, ⁽¹⁶⁾ y tiene una mejor relación costo-efectividad; ⁽¹⁷⁾ sin embargo, su uso no está exento de riesgos. Las investigaciones con la Sk continúan y se mantiene con fuerza el propósito de mejorar las limitaciones de este producto como trombolítico. Este planteamiento se debe a que el mismo es el más ampliamente prescrito en los casos de infarto agudo de miocardio y mantiene su permanencia en el mercado de los sistemas de salud de los países más pobres.

El tratamiento actual del IMA está dirigido al intento de reperfusión del vaso ocluido, parcial o total por un trombo. Mientras menor sea el periodo de tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el tratamiento de reperfusión, es mayor la posibilidad de salvar el tejido amenazado por la isquemia. Este escenario puede

presumirse clínicamente en pacientes con síntomas (angor o equivalentes) persistentes (más de 20 minutos) y supradesnivel del segmento ST que no ceden con nitritos.

En estudios experimentales se observa que el miocardio sobrevive al insulto isquémico de manera dependiente del tiempo. Así, mientras más precoz es la restitución del flujo, mayor es el porcentaje de tejido salvado. Si la reperfusión se logra dentro de los primeros 60 minutos, el daño es mínimo. Se habla entonces de la primera "hora de oro", ⁽¹⁸⁾ en la cual sería ideal reperfundir el tejido amenazado. Frecuentemente, la reperfusión tan precoz no se logra por demoras hospitalarias en el reconocimiento y el tratamiento efectivo del cuadro. En la medida que el periodo de evolución aumente menos efectiva será la reperfusión en cuanto a la preservación del tejido dañado.

En tal sentido, en los últimos años la terapia fibrinolítica se ha desarrollado más que otras áreas de la medicina, prueba de ello es el aumento de las publicaciones sobre terapia trombolítica. A nuestro juicio, esto es debido a que, las enfermedades tromboembólica son una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo occidental.

Una gran cantidad de trabajos han sido publicados en relación a la terapia trombolítica. Los niveles de evidencia y grado de recomendación según el método de David L. Sackett (Medicina Basada en la Evidencia) son elevados referentes a la terapéutica trombolítica. ⁽¹⁹⁾ Sin embargo, antes de la publicación de los resultados obtenidos por la autora del presente trabajo no existían evidencias cubanas sobre la utilización de este novedoso producto. Se trata de una proteína recombinante,

obtenida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), en La Habana. Su obtención es el resultado de la expresión del gen *skc-2* de *Streptococcus equisimilis* (ATCC 9542) en *Escherichia coli*. Ha sido utilizada hasta el momento en el tratamiento del IMA en más de 8,000 pacientes en Cuba, y se encuentra registrada en 18 países y solicitada, en 7 países. En la mayoría de ellos actualmente se comercializa.

Lo antedicho justifica la necesidad de presentar los estudios con esta molécula, realizados por la autora, con el propósito de describir la estrategia de desarrollo clínico de la SKr en sus diferentes aplicaciones por primera vez en Cuba.

1.3 Problema de investigación

Entre las enfermedades del corazón, el Infarto Agudo Miocárdico es un problema de salud, por ser la primera causa de muerte como entidad nosológica en Cuba. La ausencia de un trombolítico para su tratamiento en el país requiere el desarrollo de una estrategia clínica con rigor científico que valide la eficacia y la seguridad de un fármaco de producción nacional.

1.4 Objetivos

Objetivo General

Desarrollar la estrategia clínica para la evaluación de la eficacia y la seguridad de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento del infarto del miocardio y otras enfermedades de origen trombótico en Cuba.

Objetivos específicos

1. Describir la evolución clínica de los pacientes tratados.

2. Identificar la seguridad del tratamiento trombolítico a través de las reacciones adversas y complicaciones asociadas.
3. Documentar la influencia de la trombolisis en la letalidad por Infarto del Miocárdico Agudo.

1.5 Hipótesis de la Investigación

En los pacientes con enfermedades de origen trombótico, el tratamiento trombolítico con estreptoquinasa recombinante sería una opción de tratamiento, de no existir contraindicaciones absolutas para su empleo.

1.6 Diseño metodológico

Esta tesis constituye el trabajo de varios años de la autora que se presenta en una investigación realizada por etapas a los efectos de dar respuesta al problema, así como a los objetivos planteados. Está estructurada por capítulos para lograr una mejor comprensión del problema abordado. El primero hace referencia a los fundamentos teóricos que sustentan el trabajo desarrollado. El segundo y tercer capítulo presentan los diferentes ensayos clínicos diseñados, monitoreados y publicados por la autora para evaluar la eficacia y seguridad de la estreptoquinasa en diferentes aplicaciones. Por último, aparece la bibliografía referenciada y los anexos que aportan información adicional para una mayor comprensión del documento.

Se respetaron los aspectos éticos que exige una investigación de este tipo. Se tomó en consideración la voluntariedad de participación de los sujetos sometidos a investigación la privacidad de la información brindada y la confidencialidad de los datos del estudio. Todos los estudios clínicos incluidos fueron aprobados por los

Comités de Ética correspondientes y por la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos.

1.7 Aportes científicos

Este trabajo tiene varios aportes, a continuación se presentan de manera desagregada para una mejor comprensión.

- **En el área de regulatorio.** Aporta evidencia científica suficiente y contrastada a partir de la cual se completó el expediente del fármaco (file master). Esta evidencia aportó información necesaria para completar la fase de desarrollo clínico del medicamento, en tanto permitió la confirmación de su eficacia y seguridad, así como la extensión controlada con difusión de uso y obtención de información a mediano y largo plazo. Con esta información se logró el registro sanitario del producto en Cuba y en 20 países.

- **En la práctica médica:** Valida una alternativa terapéutica segura y eficaz para el tratamiento de enfermedades de alta prevalencia en el país (IMA, trombosis de prótesis de las válvulas cardíacas, en las fístulas arteriovenosas en pacientes dializados y en el infarto cerebral isquémico) donde existía un vacío terapéutico y como consecuencia elevada mortalidad.

Estandariza el manejo de las enfermedades tromboembólicas en tanto presenta protocolos de actuación que homogenizan la atención en las diferentes instituciones del país y permiten la extensión del manejo

Eleva la calidad de la atención médica como consecuencia de la introducción de una tecnología novedosa que no existía en el país hasta el momento.

-En la formación de recursos humanos: Contribuye a elevar las competencias de los recursos humanos vinculados con la investigación clínica como resultado de la capacitación directa (curso – taller) ejecutada por la autora, la cual permite desarrollar habilidades en los procedimientos diagnósticos y la validación de esquemas terapéuticos sustentados en las buenas prácticas clínicas y los métodos de investigación.

-En la economía: Permite al Sistema Nacional de Salud ahorrar recursos financieros por concepto de importación del fármaco, gasto por estadía hospitalaria y tratamiento de las complicaciones médicas derivadas del manejo insuficiente de estas enfermedades.

Constituye una fuente de ingreso de divisa al país al sustentar la validación del producto y su comercialización a nivel internacional.

-En lo social: Eleva la calidad de vida de la población, contribuye a disminuir las secuelas de la enfermedad y mejora el pronóstico de los mismos de manera que acorta el tiempo de reincorporación de estos pacientes a la sociedad.

1.8 Beneficios esperados

Este trabajo presenta la estrategia clínica para el registro de aplicaciones de la estreptoquinasa recombinante y seguimiento post-comercialización en Cuba como un agente clínicamente importante y con una buena relación costo-efectividad en el tratamiento de los procesos trombóticos. La estreptoquinasa disponible en nuestro medio, debe mejorar la evolución inmediata y el pronóstico a largo plazo después de una enfermedad tromboembólica si se tiene en cuenta que los medicamentos

trombolíticos han demostrado una reducción significativa en la mortalidad en los pacientes con Infarto de Miocardio Agudo (IMA).⁽¹⁻²⁾ Se reporta que la mortalidad en los pacientes a los que se les administró tempranamente medicamentos trombolíticos es del 10 al 12%, y menos de la tercera parte de la mortalidad entre enfermos que no los recibieron.

La introducción de protocolos de ensayos clínicos de tratamiento de las enfermedades tromboembólicas permitirá estandarizar en el país la atención médica de urgencia de estas enfermedades. Se espera además obtener el perfil de seguridad y eficacia de la estreptoquinasa de producción nacional.

1.9 Divulgación de los resultados.

Los resultados del tema que comprende esta tesis han sido publicados en 11 artículos arbitrados, presentados en 18 eventos científicos internacionales y 14 nacionales. Obtuvo además, el Logro Anual de la Academia de Ciencias de Cuba (1995), varios logros de índole institucional, Premio del Concurso Anual de la Salud (1996) y premio relevante en varias ediciones de Forum. La totalidad de la información clínica obtenida en cada uno de los ensayos fue llevada a discusión en talleres organizados al efecto con la participación de todos los investigadores participantes, la versión final revisada y aprobada de los documentos forma parte de informes finales de ensayos clínicos anexados a los expedientes de registros sanitarios asociados a la SKr, y a la SKr liofilizada sin albúmina.

2 CAPÍTULO I

CONSIDERACIONES TEÓRICAS FUNDAMENTALES SOBRE EL USO DE LOS TROMBOLÍTICOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

2.1 Objetivo del capítulo

Este capítulo tiene el propósito de presentar los elementos teóricos fundamentales para el abordaje del problema planteado en la introducción del trabajo. Analiza la estrategia de desarrollo clínico realizada en Cuba para la introducción en el mercado de la estreptoquinasa recombinante, así como, la comercialización internacional de este fármaco. Presenta además el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica.

También tiene como objetivo describir la metodología de las distintas fases por las que transitan los ensayos clínicos controlados como pilar de las evidencias científicas.

2.2 La enfermedad tromboembólica

La fisiología para la formación de los coágulos de fibrina se encuentra bien descrita en varios estudios.^(20, 21) Un trombo o coágulo se forma cuando células de la sangre quedan encerradas en una matriz de la proteína fibrina. Posteriormente una enzima puede actuar en la disolución de los coágulos. Este proceso se conoce como trombolisis o fibrinólisis. En la circulación sanguínea de los mamíferos, la enzima responsable de este proceso es la plasmina, una proteasa sérica similar a la tripsina.

(22)

La plasmina es la forma fibrinolíticamente activa que se produce a partir del zimógeno inactivo, denominado plasminógeno, el cual está presente en la circulación de la sangre. La conversión del plasminógeno en plasmina es mediado por un corte proteolítico del enlace Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶², el cual a su vez, es mediado por varios activadores del plasminógeno⁽²³⁾ Los activadores del plasminógeno presentes en la sangre son el tPA y la uPA. La actividad fibrinolítica en la circulación es modulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno (entre ellos, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, PAI-1) y de la plasmina (α 1-antiplasmina, α 2-macroglobulina).⁽²⁴⁾ La plasmina actúa sobre la red de fibrina y la convierte en productos de degradación del fibrinógeno (PDF). (Figura 1)

En el tratamiento clínico aparecen las formas recombinantes de los activadores humanos del plasminógeno (tPA y uPA) y también la estreptoquinasa (Sk), una proteína aislada de la bacteria estreptococos, que no se encuentra de forma natural en la circulación humana. La Sk, el tPA y la uPA no tienen una actividad fibrinolítica directa, su acción terapéutica se ejerce mediante la activación del plasminógeno presente en la sangre y su conversión a plasmina. La Sk, a diferencia del tPA y la uPA que son proteasas, no posee actividad enzimática propia.⁽²²⁾ Esta proteína adquiere su capacidad activadora por medio de la formación de un complejo con el plasminógeno o la plasmina presentes en la circulación sanguínea. Este complejo asume una función de proteasa sumamente específica, al activar otras moléculas de plasminógeno en su conversión a plasmina^(22, 23, 24, 25).

En la Tabla 1 del ANEXO 1 aparece una comparación de los principales activadores del plasminógeno incorporados a la terapia fibrinolítica.

Los fármacos “no fibrino-específicos” como la Sk y la Uk convierten tanto al plasminógeno circulante como al plasminógeno unido al coágulo en plasmina, dando lugar no solo a la lisis de la fibrina en el coágulo, sino también a una importante fibrinólisis sistémica, fibrinogenemia y elevación de los productos circulantes de la degradación de la fibrina (PDF).

En base a la relativa selectividad por el complejo binario plasminógeno-fibrina, los activadores fibrino-específicos dan lugar fundamentalmente, a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar el fibrinógeno circulante. ⁽²⁶⁾ De las proteínas identificadas como activadores del plasminógeno se han derivado moléculas modificadas estructuralmente del activador tisular del plasminógeno y de la Sk, que se encuentran en el mercado y son utilizadas en la terapia trombolítica.

La Uk es otro trombolítico empleado para la disolución del trombo, fue utilizada por primera vez en el tratamiento del Infarto agudo de miocardio en los años 60 y actualmente es el trombolítico más empleado en Japón. Su actividad trombolítica es similar a la de la Sk, pero su aplicación clínica ha estado limitada por sus altos costos y por la inexistencia de grandes estudios aleatorizados que prueben su eficacia.

La Uk es una proteína sérica similar a la tripsina, compuesta por dos cadenas polipeptídicas (A y B) de 20 000 y 34 000 daltons, respectivamente, y unidas por un puente disulfuro, siendo esta la forma nativa, la aparición de la Uk es precedida por la de una proenzima inactiva la Pro-uroquinasa (pro-Uk) de cadena única, 54 000 daltons de peso molecular y su activación ocurre por la acción de la plasmina que hidroliza el enlace peptídico lis158-isol159 que a su vez da lugar a la Uk de doble cadena. ⁽²⁷⁾

La Uk actúa activando al Glu-plasminógeno por corte del enlace peptídico Arg 561-Val 562 a Glu-plasmina, al igual que la Sk es un activador no fibrinespecífico por lo que provoca un estado lítico sistémico. Durante el tratamiento con Uk además de la fibrinólisis se pueden producir alteraciones de la coagulación al reducir los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores V y VIII de esta.

La cinética plasmática de la Uk es bi exponencial con una fase inicial de 4 minutos y una vida media final que puede durar entre 10-20 minutos. ⁽²⁸⁾

Existe una correlación lineal entre la actividad trombolítica plasmática y la dosis de Uk, la cual puede estar dada por su mecanismo de acción y la ausencia de anticuerpos neutralizantes.

Su principal efecto secundario es la hemorragia, carece de propiedades antigénicas en humanos.

Por su parte, el activador tisular del plasminógeno (t-PA) se obtuvo en 1983 y fue sintetizado a partir de células endoteliales. ⁽²⁹⁾ Se identificó el t-PA en células de melanoma y un año después se purificó la enzima. El gen que codifica la proteína fue aislado del cromosoma 8 e introducido en un vector que se utilizó en la transformación de células de ovario de Hamster (CHO) para su expresión, lo cual facilitó la producción a gran escala de este fármaco.

El efecto adverso más común del t-PA, al igual que con otros agentes trombolíticos, es el riesgo de hemorragia, siendo este prácticamente el mismo que para la Sk o la Uk a pesar de la afinidad del t-PA por la fibrina. La incidencia de hemorragia es menor cuando se utiliza en el tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio comparado

con otras enfermedades como la trombosis venosa profunda, ya que la duración del tratamiento en este último caso es mayor. No se han descrito reacciones inmunológicas, ni alérgicas graves, aunque sí se han observado algunos casos de hipersensibilidad leve como prurito o urticaria.

Con el propósito de mejorar la relación riesgo/beneficio surgen los agentes trombolíticos de tercera generación. Este grupo está compuesto por una serie de agentes trombolíticos que intentan mejorar las características de sus predecesores de primera y segunda generación. Son pocos los productos de este grupo que han llegado a utilizarse en humanos, después de extensos estudios de experimentación “in vitro” y con animales. El producto más avanzado es Reteplase (r-PA), cuyo diseño se basó en el activador natural del plasminógeno de tipo tisular y es obtenido mediante técnicas genéticas de recombinación en *E. coli*.⁽³⁰⁾ Consiste en una molécula de cadena única que contiene 355 aminoácidos correspondientes a las secuencias de codificación del 1 al 3 y del 176 a los 527 aminoácidos del tPA nativo. Su expresión en *E. coli* produce una proteína no glicosilada que se acumula dentro de las células en forma de cuerpos de inclusión inactivos que son purificados para restaurar la estructura nativa activa.

Reteplase es un activador del plasminógeno no glicosilado y sus diferencias estructurales con Alteplase le confieren una vida media más larga (18 minutos frente a 3-6 minutos del t-PA). Como consecuencia se requiere menos dosis de fármaco para mantener altos niveles terapéuticos y puede administrarse en forma de “bolus” intravenoso, con lo cual comienza más rápidamente la trombolisis y se consigue por tanto, una repercusión más precoz. Los efectos adversos y la seguridad de la r-PA se

han evaluado ampliamente en diversos ensayos clínicos.⁽³¹⁾ Los más recurrentes son las hemorragias internas que suelen producirse a nivel intracraneal, retroperitoneal, gastrointestinal, genitourinario o respiratorio.

Las diferencias entre Reteplase y Alteplase observadas en los estudios RAPID-1 y RAPID-2 no fueron significativas para ninguno de los efectos cardiovasculares. La incidencia de complicaciones alérgicas en el estudio INJECT fue menor para el grupo de r-PA(1,1%) que para el de la Sk (2%).

El producto Tecneteplase (TNKase) es el más reciente trombolítico aprobado por la FDA para la aplicación como un “bolus” en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Es una glicoproteína de 517 aminoácidos que se obtuvo por modificaciones del ADN complementario del t-PA natural humano, la molécula tiene sustituciones de la treonina 103 por asparagina, de la asparagina 117 por glutamina dentro del dominio “kringle 1” y cuatro de alanina en las posiciones 296 a 299 en dominio proteasa.

Las modificaciones realizadas superan las propiedades farmacológicas del activador tisular del plasminógeno recombinante (Alteplase), con incremento de 5 a 7 veces en la vida media, la especificidad se incrementa 14 veces in vitro, disminuye la depleción sistémica del fibrinógeno y del plasminógeno y aumenta cerca de 80 veces su resistencia al PAI-1.^(32, 33, 34) La eficacia de TNKase fue comparada con la aplicación de una dosis única de Alteplase en el estudio ASSENT.⁽³⁵⁾

Al menos tres nuevas modificaciones del t-PA podrían encontrarse dentro del grupo de trombolíticos de tercera generación que se encuentran en estudio para su salida al mercado: Monteplase,⁽³⁶⁾ Pamiteplase,⁽³⁷⁾ y Lanoteplase.⁽³⁸⁾

Como se ha visto, los fármacos de segunda y tercera generación podrían parecer superiores a los de primera generación, tipo estreptoquinasa. A juicio de la autora, este fármaco aunque no tiene las bondades antes descritas, ha demostrado efecto trombolítico y relación beneficio/riesgo favorable a su uso.

La estreptoquinasa natural es una proteína extracelular no enzimática formada por una cadena polipeptídica compuesta por 414 aminoácidos sin puentes disulfuros. ⁽³⁹⁾ Esta proteína tiene su actividad máxima a pH 7.5 y su punto isoeléctrico es 4.7. ^(40, 41, 42) No contiene en su estructura cistina, cisteína, fósforo, carbohidratos conjugados ni lípidos. Las estreptoquinasas son producidas por diferentes grupos de estreptococos y difieren en su estructura. ^(43, 44).

Varios estudios han sido realizados con fragmentos de la Sk, los cuales han aportado información sobre la actividad fibrinolítica de estos. Los mismos se combinan y forman el complejo activo con el plasminógeno. ⁽⁴⁵⁾

La Sk por si misma carece de actividad proteolítica, en su unión con el plasminógeno en proporción 1:1 forma el complejo activador, que hidroliza el resto del plasminógeno circulante a nivel del enlace Arg 561-Val 562, transformándolo en plasmina. ⁽⁴⁶⁾

Como hemos ya señalado la Sk es un fibrinolítico no específico porque no activa solo el plasminógeno unido a fibrina sino también el plasmático. Provoca además, una hiperplasminemia, depleción de fibrinógeno circulante (hasta un 20%) y de los factores de la coagulación V y VIII, con aumento concomitante de los productos de degradación del plasminógeno en plasma. Estos resultados avalan el planteamiento de la autora sobre los efectos fibrinolíticos beneficiosos de la molécula de SK. Sin

embargo, a pesar del estado lítico sistémico que pueden inducir dosis de 1 500 000 UI, se ha observado prácticamente la misma incidencia de complicaciones hemorrágicas que con otros agentes trombolíticos que presentan mayor afinidad por la fibrina. ⁽⁴⁷⁾

Los títulos de anticuerpos anti-Sk aumentan después de los 5-6 días de su administración y alcanzan concentraciones máximas varias semanas después. Se normalizan 4-6 meses lo que ha hecho muy controvertida su administración en este periodo. ⁽⁴⁷⁾

Como con otros trombolíticos la principal complicación del tratamiento con Sk es la hemorragia, la cual se relaciona con la dosis y duración de la infusión intravenosa.

La Sk debido a su origen bacteriano es antigénica y por tanto puede producir reacciones alérgicas. Un 4% de los pacientes del Second Internacional Study of Infarct Survival-ISIS-2 ⁽³⁾ que recibieron Sk tuvieron reacciones alérgicas incluyendo fiebre, escalofríos, urticaria o rash. El shock anafiláctico afortunadamente es muy raro (0.1-0.5 %), sin embargo, la hipotensión arterial precisó resucitación con fluidoterapia en 7-10% de los pacientes.

Poseer suficiente información sobre el gen de la Estreptoquinasa, su control transcripcional y su promotor permitió el clonaje y la expresión segura de esta proteína en bacterias no patogénicas al hombre. Malke secuenció el gen de la Sk. ⁽⁴⁸⁾

El control transcripcional se ha estudiado bastante, ⁽⁴⁹⁾ así como el análisis funcional de su promotor. ⁽⁵⁰⁾ El aislamiento del gen y los estudios realizados sugieren que sea un gen polimórfico. ⁽⁵¹⁾ Este gen es aislado de la cepa y clonado en varias cepas de bacterias Gram negativa entre las cuales se incluye el *Bacillus subtilis* ⁽⁵²⁾ y la

Escherichia coli ⁽⁵³⁾ También se ha logrado la expresión de Sk en la levadura *Pichia pastoris* lo que conlleva a una mayor obtención de producto con menor número de aislamiento de *S equisimilis*.

La secuencia nucleotídica del gen aislado que codifica la Sk y su expresión en *Escherichia coli* y *Pichia pastoris* fue patentada en Cuba por el CIGB en 1992 y se demostró que la proteína obtenida podía ser utilizada en clínica para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis. ⁽⁵⁴⁾

Este proceso de formación del coágulo conlleva al desarrollo de diferentes enfermedades de origen trombotico tales como el Infarto Agudo del Miocardio, Infarto Cerebral Isquémico, Trombosis Valvular Protésica y Venosa Profunda, así como de la Fístula Arteria Venosa en pacientes hemodializados. La estrategia de desarrollo clínico de las mismas, implementada por la autora, con la molécula de SKr de producción nacional es objeto principal de esta investigación. La metodología usada para esta estrategia fue a través de la utilización de diseños de protocolo de ensayos clínicos.

2.3 Ensayos Clínicos como evidencia de la práctica médica

Los avances en distintas ramas científicas en el siglo XX favorecieron el surgimiento de un nuevo paradigma relacionado con la práctica médica. Este paradigma se basa en evidencias científicas y permite ofrecer servicios médicos de mayor calidad con costos asociados menores. Estimula además, la introducción sistemática del conocimiento científico a la práctica profesional, la educación continua y el desarrollo de la investigación clínica.

La investigación clínica dispone de un método científico para establecer posibles diagnósticos, etiologías y conductas médicas con el objetivo de restablecer la salud al afectado. En ocasiones, aspectos novedosos y basados en la evidencia científica sufren retrasos en la introducción a la práctica médica. Uno de los pasos fundamentales es saber localizar en la literatura, evidencias que sustenten determinadas interrogantes a partir de un problema clínico relevante. Estas evidencias una vez obtenidas deben ser evaluadas científicamente y se debe comprobar la validez y utilidad de los resultados. ⁽⁵⁵⁾

Para cerrar la brecha entre la investigación y la práctica médica primero debe cerrarse la brecha entre los “investigadores” y los que ejercen la asistencia médica.

⁽⁵⁶⁾ En tal sentido se unen ambos procesos a fin de incrementar los resultados a favor de la atención a los pacientes. Es una tendencia internacional que los profesionales que brindan atención médica diseñen e implementen investigaciones relativas a intervenciones de salud y que a su vez éstas no sólo sean evaluadas sobre la base de los resultados del uso del servicio, sino también en el grado en que las actividades son controladas por los participantes y no por los expertos. ⁽⁵⁷⁾

Por su parte los ensayos clínicos controlados (ECC) constituyen una fuente invaluable de conocimiento. Existen diversos conceptos para definir un ensayo clínico, generalmente es considerado como un experimento que se realiza en humanos de forma planificada para evaluar la eficacia, seguridad y la calidad de las intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. Este tipo de estudio es de naturaleza prospectiva, se caracteriza por ser aleatorio, ser enmascarado, por el uso de grupos controles y por la utilización de muestras de pacientes. ⁽⁵⁸⁾

Durante siglos muchos médicos se han preguntado cómo comparar intervenciones terapéuticas y cómo evitar la posibilidad de error al hacerlo. James Lind en el siglo XVIII fue uno de los pioneros en el desarrollo de la investigación clínica.⁽⁵⁹⁾

En 1834, el médico francés Pierre Charles Louis propuso la utilización de un método numérico para evaluar el efecto comparativo de las intervenciones clínicas, aporte que sentó las bases para el uso del método estadístico en la investigación en salud. El fisiólogo francés Claude Bernard en 1865, en el documento ***Introducción al estudio de la medicina experimental***, indicó que era necesario introducir la comparación entre terapéuticas médicas para demostrar la efectividad de las mismas.⁽⁶⁰⁾

Sir Austin Bradford Hill, estadístico y director de la unidad de investigación del Consejo de Investigaciones Médicas en el Reino Unido, promovió el uso del azar para asignar el tratamiento a los pacientes en una serie de artículos que comenzaron en Lancet y luego serían compilados en un libro de Bioestadística.⁽⁶¹⁾ De acuerdo con este autor, el primer ensayo clínico aleatorizado informado en la historia de la medicina es el que evaluó la estreptomycin para la tuberculosis en el año 1948, por lo que este año constituye un hito en la medicina moderna. A mediados del siglo pasado esta metodología evolucionó hacia el ensayo clínico controlado y aleatorizado, que consiste en comparar diferentes alternativas terapéuticas en pacientes al asignar las posibles intervenciones a través de la aleatorización.

El ensayo clínico es considerado el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna, constituye un motor impulsor para la

medicina basada en evidencia y es uno de los primeros niveles de evidencia científica.⁽⁶²⁾

Para su implementación desde el punto de vista metodológico se divide en cuatro fases (I, II, III y IV). Las mismas están en dependencia de los objetivos propuestos según el desarrollo clínico y la evaluación del fármaco.

La Fase I (farmacología en humanos), empieza con la primera administración de un nuevo fármaco en investigación a seres humanos. Los estudios en esta fase de desarrollo suelen tener objetivos no terapéuticos y pueden realizarse en voluntarios sanos o en ciertos tipos de pacientes (i.e. personas con hipertensión leve). Los fármacos con elevada toxicidad (i.e. citotóxicos) suelen estudiarse en pacientes.
(63,64,65)

El diseño suele ser sin asignación aleatoria del tratamiento y sin enmascaramiento. Se compara en un mismo sujeto la situación basal con la situación que existe tras la administración del fármaco. Los estudios de fase I suelen valorar uno o varios de los siguientes aspectos:

a) Estimación inicial de la tolerabilidad y la seguridad. Las primeras administraciones a seres humanos de un nuevo fármaco en investigación suelen dirigirse a evaluar la tolerabilidad en el rango de dosis que se considera pueda ser necesario en el uso clínico posterior. También debe determinarse la naturaleza de las reacciones adversas que se produzcan.

b) Farmacocinética. La caracterización inicial de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción es uno de los objetivos básicos de los estudios

de fase I, aunque este proceso debe seguir a lo largo de todo el plan de desarrollo. Los estudios de farmacocinética son particularmente importantes para valorar el aclaramiento del fármaco, prever su posible acumulación y sus interacciones con otros fármacos. Debe obtenerse información en poblaciones con alteraciones en procesos de eliminación (disfunción renal o hepática), en ancianos, niños, en mujeres y en subgrupos étnicos. También puede valorarse de forma separada o como una parte de otros estudios de eficacia, seguridad y tolerabilidad.

c) Evaluación farmacodinámica. En función de la enfermedad y de la variable analizada, los estudios farmacodinámicos y los que relacionan los niveles sanguíneos con la respuesta (estudios de farmacocinética / farmacodinamia), pueden realizarse en voluntarios sanos o en pacientes con la enfermedad diana.

d) Valoración inicial de la actividad farmacológica. En la fase I pueden realizarse estudios en los que la valoración preliminar de la actividad o el potencial terapéutico del fármaco sean objetivos secundarios. Esto es posible en esta etapa precoz del desarrollo de un fármaco cuando su actividad sea fácilmente medible tras una corta exposición. ^(63, 64, 65)

La Fase II (terapéutica exploratoria), comienza cuando se diseñan estudios en los que el objetivo principal es explorar la eficacia terapéutica del fármaco en los pacientes. Los primeros estudios exploratorios pueden tener distintos diseños, y podrían incluir controles concurrentes o únicamente comparaciones frente al estado basal. Los estudios siguientes ya deben ser aleatorizados, con controles concurrentes y dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en una indicación terapéutica concreta. Se suelen incluir pacientes que cumplen criterios de

selección muy concretos. Estas poblaciones homogéneas son estrictamente monitorizadas.

Un objetivo importante de esta fase es determinar la(s) dosis y el régimen posológico que se usará en la fase III. Pueden usarse inicialmente diseños de escalado de dosis y después diseños dosis respuesta con grupos paralelos (que también pueden realizarse en la fase III). Las dosis utilizadas en la fase II suelen ser menores que las más altas usadas en la fase I.

Otros objetivos de los ensayos clínicos realizados en esta fase pueden ser la evaluación de variables de resultado, regímenes terapéuticos (incluyendo medicación concomitante) y diversas poblaciones diana (con enfermedad leve versus enfermedad grave).^(63, 64, 65)

La Fase III (terapéutico confirmatoria) comienza cuando se inician las investigaciones en las que el objetivo principal es demostrar o confirmar un efecto terapéutico. Los estudios de esta fase se diseñan para confirmar los datos preliminares acumulados que parecen mostrar que un fármaco es eficaz y seguro en una indicación concreta y una población específica. El propósito también es suministrar una base sólida para obtener la autorización de comercialización y completar la información necesaria para aportar unas adecuadas instrucciones de uso del fármaco.⁽⁶³⁾

Otros objetivos adicionales son avanzar en el conocimiento de la relación dosis-respuesta, explorar el uso en poblaciones más amplias, en diferentes estadios de la enfermedad o en combinación con otros fármacos.⁽⁶³⁾ Si está previsto administrar el fármaco durante largos periodos de tiempo, estos estudios de larga exposición suelen realizarse en esta fase, aunque podrían iniciarse desde la fase II.

Tras la Fase III de investigación del producto se aprueba la comercialización del mismo y se inicia la vida del fármaco en la práctica clínica habitual. A la última fase de postcomercialización del ensayo clínico se le conoce como Fase IV (diversos tipos de estudios sobre uso terapéutico) y se inicia tras la aprobación del fármaco por las autoridades reguladoras. ⁽⁶⁴⁾

Los estudios de fase IV son todos los estudios relacionados con el uso óptimo del fármaco en la indicación aprobada. Pueden tener cualquier tipo de diseño (Farmacoepidemiológicos, Ensayos Clínicos Abiertos y de Farmacovigilancia), siempre que tengan unos objetivos científicos válidos. ⁽⁶⁴⁾

2.4 Estrategia de desarrollo clínico de un medicamento

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y complejo, que necesita gran cantidad de recursos. Según varias estimaciones los costos oscilaban de 300 a 800 millones de € entre 1994 y 2004. ⁽⁶⁶⁾ Además, la probabilidad que una molécula nueva nunca pueda llegar hasta el mercado, por varias razones durante las diferentes etapas del proceso global, es elevada.

En los diez últimos años, los gastos han aumentado regularmente en el sector del medicamento y de las biotecnologías, sin que se haya observado un aumento proporcional de la producción de nuevos medicamentos. Como resultado de lo antedicho, la selección de uno u otro diseño estará en función de los objetivos y el alcance propuestos.

Es válido señalar que en los ensayos clínicos los protocolos de investigación son fundamentales en el desarrollo clínico de los productos. Estos inicialmente se hacían

de manera independiente cada fase, sin tener una visión integral del desarrollo estratégico del producto. En la actualidad existe una tendencia a simplificar los mismos mediante diseños combinados que incluyen varias fases del ensayo, de manera que se implementan estrategias clínicas de desarrollo de un fármaco. Las mismas tienen el fin de disminuir el tiempo de la investigación, el número de pacientes a incluir, los costos y registrar el producto con márgenes de seguridad y eficacia contrastados.

Para poder comprender mejor lo antedicho, la autora considera necesario definir el término estrategia clínica, entendida esta última como la *“descripción de las **prácticas** tendientes a producir **resultados favorables** en relación con un **diagnóstico** particular y que utilizan **recursos prospectivos** definidos para **minimizar el coste**”*. Pueden estar **basados en la investigación**, la literatura o la práctica común, también llamada vía crítica.⁶⁷

En tal sentido, en este trabajo la autora describe las prácticas basadas en investigaciones (ensayos clínicos) desarrolladas para producir resultados favorables (eficacia y seguridad) en relación con un diagnóstico (enfermedades tromboembólicas), mediante la utilización de recursos prospectivos (fases de desarrollo del fármaco).

Su adaptación a esquemas de investigación obedece a la necesidad de dirigir la búsqueda adecuada de nuevas entidades químicas o biológicas, en situaciones diferentes y hasta opuestas. En otras palabras constituye la ruta crítica a seguir por los investigadores contenida en las políticas regulatorias para alcanzar los propósitos, objetivos y metas planteados a corto, mediano y largo plazo.

Cuba no está ajena a estas tendencias. En la década de los años 80 la industria biotecnológica y farmacéutica cubana aceleran su desarrollo. Hacia los años 90 y 91 se desarrolla la infraestructura para la evaluación de nuevos productos y mejorar el proceso de regulaciones farmacéuticas. En el año 1992 estaban creadas las capacidades para la organización de ensayos clínicos.

Así surgió el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos con la misión de garantizar la evaluación clínica de productos farmacéuticos y biotecnológicos así como de equipos médicos realizados en Cuba y en otros países. Ejecutar, además, evaluaciones de terapéuticas para solucionar los problemas de salud de la población y entrenar a personal del Sistema Nacional de Salud Pública en temas afines a los ensayos clínicos, la cual incluyó la capacitación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

2.5 Consideraciones finales del capítulo

En este capítulo se hace una descripción sintética del panorama de los trombolíticos y los elementos involucrados en su uso.

Se presentan las evidencias que permitieron patentar la primera estreptoquinasa recombinante del mundo.

Se presenta, además, al ensayo clínico controlado como representante importante en la obtención de las evidencias científicas necesarias para la estrategia de desarrollo clínico en la evaluación de un fármaco como la estreptoquinasa recombinante de producción nacional.

3 CAPÍTULO II

ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO

3.1 Objetivos del capítulo:

Se presenta la estrategia clínica para el registro sanitario de la molécula de SKr en Cuba mediante la secuencia de ensayos clínicos realizados para su aprobación regulatoria.

Introducción

En los ensayos mencionados en el acápite de la introducción, en los cuales se comparó aleatoriamente la Skr con la Sk natural obtenida por el método tradicional (Awelysin, Laboratorio Germed, Alemania), en una pequeña muestra de pacientes con IMA, se observó que la tolerancia de los pacientes a la Skr fue buena ya que los efectos secundarios fueron escasos y leves, semejantes a los de la Sk natural (SKn) y a los que se han descrito en la literatura para esta última. En dicho estudio se encontró que ambos trombolíticos produjeron signos de fibrinólisis sistémica de igual magnitud.⁽⁶⁸⁾ En la otra investigación que sirve de antecedente a este estudio, se empleó la Skr por vía intracoronaria en 20 pacientes con IMA y se encontró que el porcentaje de reperfusión fue de 70%⁽⁶⁹⁾, cifra similar a la señalada en la literatura para la Sk natural.

Teniendo como premisa los resultados alcanzados hasta ese momento para el producto, se decide implementar una estrategia de desarrollo clínico para la SK teniendo en cuenta que es una molécula de las llamadas “*me too*” (producto con

igual estructura y posibilidades terapéuticas que uno conocido, pero con un desarrollo productivo, químico-farmacéutico y pre-clínico independiente). Para ello se adoptó una estrategia basada en demostrar la similitud terapéutica del producto en cuestión (estreptoquinasa recombinante) con uno de los líderes del mercado mundial, de igual perfil terapéutico. Consistió en:

- Ensayo de cinética de los efectos farmacodinámicos (permeabilidad coronaria, efectos sobre la hemostasia e inmunogenicidad) y estudios de seguridad, comparado con una estreptoquinasa natural establecida.
- Extensión nacional del uso de la estreptoquinasa recombinante en un número elevado de pacientes que permitiera conocer los efectos sobre la letalidad y de esta forma enriquecer la información sobre el perfil de seguridad.
- Farmacovigilancia del producto en la práctica médica para dejar establecido su impacto y seguridad.

El primero, una farmacodinamia comparada, "Trombolisis con Estreptoquinasa Recombinante en Infarto Agudo del Miocardio (TERIMA1)", un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, en el que se comparó la estreptoquinasa recombinante con la natural en 224 pacientes. ⁽⁷⁰⁾ Este trabajo tuvo como objetivo evaluar los efectos de ambos fármacos sobre la permeabilidad coronaria, la hemostasia y la generación de anticuerpos anti-Sk.

Después de los resultados obtenidos en ese estudio se decidió extender la aplicación de la Skr a todos los hospitales de Cuba, en el tratamiento de los pacientes con IMA sin contraindicaciones para el tratamiento trombolítico. El efecto en la mortalidad

hospitalaria se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico, abierto, fase IV, en el cual se incluyeron 2923 pacientes (estudio TERIMA-2).⁽⁷¹⁾ Aún en la actualidad es el estudio clínico con propósitos terapéuticos de mayor tamaño muestral, casi 3000 pacientes en toda Cuba. Gracias a este estudio la autora realizó un importante papel en el control de la calidad de los datos obtenidos así como, en garantizar la credibilidad de un importante volumen de información a través de la recolección de los cuadernos y la revisión minuciosa de estos en relación con los datos de la historia clínica de los pacientes incluidos. La extensión del tratamiento en el país fue una recomendación del estudio TERIMA-2. Esta se sigue a través de un programa de farmacovigilancia nacional, que incluye además la estrategia de llevar a la atención primaria de salud, en atención pre-hospitalaria, la aplicación del trombolítico con disminución de la ventana terapéutica (tiempo que demora desde que el paciente comienza con los síntomas hasta el inicio del tratamiento)⁽⁷²⁾ y de la mortalidad.

Esta propuesta de intervención no se había desarrollado en Cuba con anterioridad y no existía experiencia hasta ese momento de su uso a nivel internacional.

A continuación se presentan los ensayos que permitieron evaluar la eficacia y seguridad de este producto en el IMA.

3.2 Estudio comparativo entre la Estreptoquinasa recombinante y la natural en pacientes con infarto miocárdico agudo. (TERIMA-1).

El objetivo principal de este estudio fue la comparación de los efectos de las estreptoquinasas recombinante (rSK) y natural (nSK) en pacientes con infarto del miocardio agudo (IMA) en relación con los cambios hemostáticos y la permeabilidad coronaria. También en este estudio la comparación de la estreptoquinasa

recombinante con la natural (Streptase®) mostró que no existen diferencias entre las dos moléculas respecto a su antigenicidad e inducción de los anticuerpos anti-SK, ni en la capacidad neutralizante de los mismos.

El estudio se desarrolló en 7 hospitales cubanos y se incluyeron pacientes menores de 70 años, con menos de 12 horas de aparición de los síntomas de IMA, elevación del segmento ST o bloqueos de rama, que no presentaban contraindicaciones para la terapia trombolítica. El ensayo clínico fue aleatorizado y los pacientes recibieron infusión intravenosa de estreptoquinasa natural o recombinante (1,5 millones de unidades) durante una hora. Se hicieron determinaciones de fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno (FDP) y tiempo de trombina. Una angiografía coronaria se realizó después de los 5 - 10 días en aquellos pacientes que dieron su consentimiento y no refirieron alergia a los contrastes de yodo. Las imágenes fueron evaluadas ciegamente por un comité evaluador independiente.

Se incluyeron 224 pacientes (113 SKn y 111 SKr). Los grupos fueron comparables en todas las variables básicas y demográficas sólo que los pacientes que recibieron estreptoquinasa recombinante fueron 5.4 años más viejos, 53,4 vs 58,8 ($p=0.006$). Asimismo, ambos grupos fueron comparables en todas las características clínicas. (Ver tabla 2 en anexo 2)

Ambos tratamientos produjeron los mismos cambios de la hemostasis. Los niveles de fibrinógeno disminuyeron, mientras los PDF y el tiempo de trombina aumentaron inmediatamente después de la trombolisis, aunque regresaron a los niveles basales en los siguientes 2 días, en cambio los valores del fibrinógeno continuaron aumentando hasta el décimo día. (Figura 2)

El porcentaje de pacientes que alcanzó la permeabilidad de sus coronarias (TIMI 2-3) a los 7.8 ± 2.7 y 8.0 ± 2.7 días después de la fibrinólisis fue 53 (70.7%) y 47 pacientes (67.1%) para la SKn y el SKr, respectivamente (diferencia no significativa). (Tabla 4)

La hipotensión y las arritmias fueron los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos. Cinco pacientes de cada grupo fallecieron, uno de ellos del grupo de la SKn debido a sangramiento gastroduodenal probablemente relacionado con el tratamiento. (Tabla 6)

Se concluye que la **permeabilidad** coronaria en los pacientes que recibieron SKr fue similar a los tratados con SKn a los 8 días posteriores a la trombolisis y a los cambios inducidos en el fibrinógeno, FDP y tiempo de trombina. Estos datos sugieren que el mismo perfil riesgo / beneficio reportado para pacientes de IMA tratados con SKn puede esperarse para la SKr.

3.3 Estudio clínico multicéntrico fase IV. Aplicación de la Estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo. Extensión nacional (TERIMA-2).

Con este estudio se logró la extensión del uso de la estreptoquinasa recombinante (SKr) en Cuba y se logró evaluar su efecto sobre la mortalidad intra-hospitalaria en los pacientes con IMA. El estudio no fue controlado contra no tratamiento trombolítico y aleatorizado pues esto no era viable desde el punto de vista ético. En el momento en que se hizo el estudio ya la trombolisis en el IMA era un proceder aceptado en la

práctica médica y no era posible privar a pacientes de su beneficio. Comparar con estreptoquinasa natural en esta fase no hubiera respondido a la pregunta del efecto sobre la letalidad y la equivalencia fármaco-terapéutica había quedado establecida en el estudio anterior. Como control histórico inmediato de la letalidad sin el uso de trombolíticos se tomaron los resultados del estudio de letalidad (15%) por infarto agudo del miocardio (LEIMA)⁷³, que fue una encuesta con el fin de conocer el comportamiento de la letalidad y características clínico-epidemiológicas de los pacientes con infarto miocárdico agudo que tienen indicación de tratamiento trombolítico cuando no lo recibían, realizado durante 3 meses en 1992, durante la preparación y fase de aprobación del presente estudio.

Los objetivos propuestos fueron los siguientes: identificar la letalidad intrahospitalaria por infarto miocárdico agudo (IMA) en pacientes tratados con Estreptoquinasa recombinante (SKr) a los 30 días y 1 año después del tratamiento e identificar y cuantificar las reacciones adversas (RAM) atribuibles al tratamiento.

Estas reacciones se clasifican en inmediatas: (hemorragia, alergia, fiebre, hipotensión arterial durante la venoclisis de la SKr), así como cualquier otra que se pudiera atribuir al mismo; y tardías: enfermedad alérgica tardía o cualquiera otra supuestamente atribuible al tratamiento.

Nos propusimos también identificar y cuantificar la frecuencia de los siguientes eventos: reinfarto, muerte súbita, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, además de cualquier ingreso hospitalario por motivos cardiológicos en las siguientes etapas: hasta 30 días después del tratamiento con SKr; desde 31 días hasta 1 año después del tratamiento.

Se trató de un estudio clínico Fase IV, no controlado, para la evaluación y extensión nacional de un tratamiento conocido.

El estudio tuvo dos periodos que se describen a continuación:

a) Tratamiento: Se aplicó durante 1 hora la SKr a través de una vena periférica con el paciente hospitalizado. Luego de recibir la venoclisis de SKr se mantuvo al paciente ingresado hasta el egreso hospitalario (vivo o fallecido).

b) Seguimiento: Se planificó el seguimiento de los pacientes en consulta especializada durante 1 año después de haber recibido el tratamiento. Los periodos evaluativos de los mismos fueron los siguientes: 30 días, 3, 6, 9 y 12 meses después de tratados.

Se realizó un estudio clínico fase IV en 52 hospitales de las 14 provincias del país, entre los años 1992 y 1995. En ese periodo ingresaron en los centros participantes en el estudio, 7847 pacientes por sospecha de padecer un IMA. Se analizaron un total de 2923 para la letalidad intrahospitalaria y de las reacciones adversas asociadas al uso de la SK. (Tabla 7) No se consideró confiable la información en los primeros 8 pacientes en uno de los hospitales por lo que se eliminaron de la base de datos para la confección del informe. Se analizó la información de los 2915 (99,7%) enfermos restantes.

Se incluyeron pacientes de cualquier edad, con elevación del segmento ST o bloqueo de rama, con menos de 12 horas de aparición de los síntomas de IMA y sin contraindicaciones para la terapia trombolítica. Ellos recibieron 1.5×10^6 IU de SKr por vía intravenosa, durante una hora. El punto final de evaluación del estudio fue la

mortalidad por causas cardíacas (fallo de bomba, ruptura de la pared, arritmia) o cualquier causa y eventos cardiovasculares al alta hospitalaria.

Se calcularon los índices de evidencia médica: reducción absoluta de riesgo de letalidad (ARR), reducción relativa (RRR) y el número de pacientes que es necesario tratar para evitar una muerte (NNT) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, según:

CER: riesgo de letalidad en controles (LEIMA)

EER: riesgo de letalidad con el tratamiento trombolítico

$ARR = CER - EER$

$RRR = ARR/CER$

$NNT = 1/ARR$

Resultados

La edad fluctuó entre 22 y 98 años y el promedio fue de 60,7 (DS 13,1) años. El grupo predominante fue el de 60 - 69 años (27,9 %) y se destacaron también por su frecuencia aquéllos entre 50 - 59 (23,0 %), 70 - 79 (19,4 %) y 40 - 49 años (17,0 %). Entre 40 y 79 años se encontró el 87,3 % del total de pacientes.

Casi tres cuartas partes del total de la muestra perteneció al sexo masculino; el promedio de edad en estos fue 5,5 años menor que el de las mujeres (IC para la diferencia 4,4-6,5) $p < 0,00001$. La gran mayoría de los pacientes recibió aspirina (92,5 %) y beta-bloqueadores (65,3 %), según se sugirió en el protocolo del estudio y en otros ensayos similares. ⁽⁷⁴⁾ (Tabla 8)

El intervalo de tiempo entre el comienzo de los síntomas y el inicio del trombolítico fue de 5 horas y 14 minutos en promedio. Debe destacarse que la demora

experimentada desde la llegada de los enfermos al cuerpo de guardia hasta su arribo al sitio donde se administró la venoclisis de SKr fue de 84,5 minutos y que el tiempo promedio transcurrido entre la llegada al lugar donde se efectuó el tratamiento y el inicio de éste fue de 44,2 minutos. Se destaca que sólo el 22,3 % lo recibió antes de 3 horas después del comienzo de los síntomas y que el 63,4% fue tratado antes de 6 horas después de la aparición del dolor. La tercera parte de los casos recibió la SKr 6 ó más horas después del inicio del IMA.

De los 2915 pacientes tratados con SKr murieron en el hospital 302, lo que representa una letalidad de 10,4 % (9.26 - 11.46%). (Tabla 7) La letalidad se relacionó directamente con la edad ($p < 0,000001$) y como expresión de ello. La edad promedio de los fallecidos fue 9,9 mayor que la de los que sobrevivieron (intervalo de confianza al 95 % para la diferencia, 8,5 - 11,4) (Ver tablas en anexo 2). La letalidad fue significativamente mayor en el sexo femenino, en los que nunca fumaron, en los de piel blanca, y en los que tuvieron antecedentes de diabetes mellitus, de dislipidemia o de infarto miocárdico antiguo. No se asociaron con la letalidad la obesidad, ni el antecedente de hipertensión arterial o de angina.

Entre los eventos que probablemente estuvieron relacionados con la administración de SKr, los más frecuentes fueron las arritmias que se presentaron durante la venoclisis del trombolítico. No obstante, es imposible saber cuándo fueron ocasionados por el trombolítico y cuándo fue consecuencia del IMA. Otros eventos presentes fueron la hipotensión arterial (24,0 %), escalofríos (12,7 %), temblores (12,0 %), vómitos (7,7 %), fiebre (7,3 %) y dolor abdominal o lumbar (6,2 %).⁽⁷⁴⁾

El sangramiento extracerebral (detectado clínicamente o en la necropsia) se presentó en el 3,2 % de la muestra y se clasificó como sangramiento mayor en 0,3 % de los casos. Las manifestaciones alérgicas en su conjunto se diagnosticaron en 3,2 % de los pacientes.

Discusión

Se trató del estudio multicéntrico de mayor magnitud realizado en Cuba hasta ese momento, lo cual permitió obtener resultados en gran número de pacientes en tiempo relativamente breve. Se comprobó, además, la factibilidad de hacer un estudio multicéntrico nacional en una afección cuyo tratamiento debe decidirse a la mayor brevedad posible, por los médicos presentes en el cuerpo de guardia de los hospitales de cualquier nivel.

En este trabajo no se pudo precisar con exactitud el porcentaje de pacientes tratados con SKr en relación con el total de infartos porque algunos hospitales no enviaron el registro de incluidos y no incluidos. Se estimó en 34,5 % considerando solamente los centros que lo remitieron.

Con el fin de tener una aproximación del estimado del impacto de la utilización de la SKr sobre la letalidad intrahospitalaria del IMA, se comparó la letalidad encontrada con la que se obtenía en los mismos hospitales antes del uso de la SKr (15%). Para eso se había hecho en 1992 el estudio LEIMA.⁽⁷³⁾ La letalidad encontrada en el presente estudio en esos hospitales fue significativamente inferior, ($p=0,006385$). (Tabla 9 del anexo 2)

A pesar de que el control no fue concurrente, lo cual no deja de ser una limitación de este resultado, fue muy cercano en el tiempo y la diferencia encontrada es clínicamente significativa. El cálculo del nivel de impacto de la introducción de la SKr arroja una reducción absoluta de riesgo de muerte del 4,6% (intervalo de confianza al 95%: 1,9 – 7,3%), una reducción relativa del 31% (13,0 – 49,0%) y un índice NNT (número de pacientes necesario a tratar para evitar una muerte) de 22 (14 - 53). Estas cifras son considerables y además, la reducción relativa coincide aproximadamente con la encontrada en los estudios GISSI ⁽¹⁾ para la trombolisis, hecho que valida los datos encontrados, a pesar de no haber sido un estudio aleatorizado.

En la evaluación de la seguridad por hipotensión arterial o choque cardiogénico se dejó de tratar con SKr a 560 pacientes; es sabido que éstas son condiciones que provocan una alta letalidad que puede ser reducida mediante la trombolisis. No obstante, debemos decir que al diseñar el protocolo de este estudio se tuvo en cuenta que la SKr era un medicamento relativamente nuevo, semejante a la SKn, y es conocido que esta última puede originar hipotensión arterial. ⁽⁷⁵⁾

Se prestó especial atención a los eventos adversos de mayor severidad que habitualmente se asocian con el uso de trombolíticos; los accidentes cerebrovasculares en general se presentaron en 1,1 %, pero los que pudieron clasificarse como hemorrágicos sólo ocurrieron en 9 pacientes (0,3 %), de los cuales 8 murieron. El sangramiento extracerebral (detectado clínicamente o en la necropsia) se presentó en el 3,2% de los pacientes y se clasificó como mayor en el 0,3% de los

casos. Sólo en 2 pacientes, la autopsia detectó un hemopericardio, esa complicación se consideró como causa del fallecimiento.

Las manifestaciones alérgicas en su conjunto se diagnosticaron en 3,2% de los pacientes. No obstante, hay que señalar que los más graves, como el edema angioneurótico (0,2 %) no fue responsable de la muerte de ningún paciente, y el choque anafiláctico (0,8 %) fue considerado por los clínicos como causante del fallecimiento en 2 de los 22 pacientes en quienes apareció. ⁽⁷⁴⁾

Aunque es riesgoso comparar nuestros datos con los de otros ensayos, a juicio de la autora se puede pensar que la SKr se comportó de modo semejante a la SKn, que es el patrón de comparación de los medicamentos trombolíticos.⁷⁶ Este planteamiento se debe a que la hemorragia se presentó en una proporción algo menor que la que fue informada en el ensayo ISIS-2, donde alcanzó la cifra de 5% ⁽³⁾ y a la del GISSI-2 donde apareció en 4,5% de sus casos. ⁽⁴⁾ Lo mismo ocurrió con respecto al sangramiento severo pues en ellos se presentó en 0,6% y 0,7% respectivamente. En el meta-análisis del Grupo Internacional de Investigadores sobre la Terapéutica Fibrinolítica el sangramiento mayor se presentó en 1,1% de los casos,⁽⁷⁷⁾ aunque en este último se revisó lo ocurrido en pacientes tratados con diferentes trombolíticos.

En este protocolo no hubo limitación por edad y el intervalo síntomas-tratamiento fue razonablemente amplio (12 horas) de acuerdo con los criterios del grupo GISSI. ^(1, 2)

Sin embargo, en el 60 % de los pacientes excluidos la causa fue la llegada al lugar del tratamiento más de 12 horas después del inicio de los síntomas. Debe recordarse además que entre los tratados, un porcentaje muy bajo recibió la SKr antes de 3 horas después de la aparición del dolor torácico lo que debe haber impedido que la

letalidad fuera inferior a la encontrada pues, como ocurrió en este estudio y según la literatura, los beneficios de la terapia fibrinolítica son mayores a medida que se aplica más tempranamente.⁽⁷⁶⁾ En el estudio GISSI,⁽¹⁾ el 83% recibió el fibrinolítico antes de las 6 primeras horas mientras que en nuestra serie sólo 63,4% lo recibió antes de ese tiempo. El beneficio de la fibrinólisis es mayor cuando se administra poco después del comienzo de los síntomas y disminuye rápidamente al cabo de unas horas⁽⁷⁸⁾. Después de este período inicial, la magnitud del beneficio sobre la mortalidad es muy reducida.

El periodo de tiempo que transcurrió entre la llegada de los pacientes al Cuerpo de Guardia y su traslado al sitio donde se administró la SKr, y entre la llegada a este lugar y el comienzo de la terapéutica, fue excesivamente alta pues al sumarlos alcanzó la cifra de 129 minutos.

En opinión de la autora, debe reducirse el intervalo síntomas-tratamiento que fue muy prolongado. Ello se podía lograr, en primer lugar, mediante medidas organizativas y de educación del personal médico y paramédico que interviene en la atención de las urgencias hospitalarias a través de entrenamientos en la Atención Primaria de Salud (APS). Una experiencia como recomendación después del estudio de extensión nacional fue llevar a cabo el Programa Nacional para el control del IMA con la creación del Sistema Integrado de Urgencias Médicas (SIUM).⁷⁹

En el estudio de extensión nacional solo el 34.5 % del total de los pacientes se trataron con estreptoquinasa recombinante. En el registro nacional de EEUU de pacientes con IMA, que incluye más de 200 000 enfermos, el porcentaje que recibió fibrinolíticos de 1990 fue el 10 %, en 1993 el 22 % y en 1994 no superó el 30 %. En

un estudio realizado en hospitales de máximo prestigio de EEUU y Canadá que incluyó pacientes de alto riesgo, con fracción de eyección (FE) inferior al 40 %, sólo recibieron tratamiento fibrinolítico el 33 %.⁽⁸⁰⁾

Un metaanálisis de 6 ensayos con 6.434 pacientes mostró un descenso de la mortalidad hospitalaria por cualquier causa con fibrinólisis pre-hospitalaria frente a la trombolisis intrahospitalaria.⁽⁸¹⁾ Los datos agrupados fueron insuficientes para mostrar una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a más largo plazo, a los 1 o 2 años. No obstante, los resultados del seguimiento del estudio GREAT (Grampian Region Early Anistreplase Trial)⁸² mostraron que el efecto beneficioso de la trombolisis pre-hospitalaria se mantenía a los 5 años en pacientes tratados fuera del hospital, en los que los tiempos de traslado hasta el hospital fueron prolongados.

En España, el porcentaje de pacientes tratados aumento de forma progresiva, del 12 % en 1988 al 50 % en 1994,⁽⁸³⁾ con la aplicación del trombolítico en atención primaria de salud.

Todos estos efectos y el impacto fueron demostrados en varios ensayos clínicos que están entre los más grandes realizados en el mundo. El ensayo ASSENT-2 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic-2)⁸⁴ mostró que la mortalidad a los 30 días y las tasas de hemorragia intracraneal fueron idénticas al comparar tenecteplasa ajustada al peso y tPA-acelerado. El ensayo GUSTO-III⁽³¹⁾ no mostró ninguna ventaja en la supervivencia entre el doble bolo de reteplasa y el tPA-acelerado. El ensayo In-TIME II (Intravenous nPA for Treating Infarcting Myocardium Early-2)⁸⁵ mostró que las tasas de mortalidad a los 30 días fueron similares con el

uso de lanoteplasa o tPA, pero se observó una tasa de hemorragia intracraneal significativamente más alta en los pacientes tratados con lanoteplasa, ahora retirada del mercado.

Conclusiones: Es opinión de la autora y especialistas de cardiología, que una limitante de estos estudios y en general los realizados pre-hospitalarios en el mundo es la ausencia de estudios rigurosos, controlados y aleatorizados. La mayoría de los reportes son estudios de casos post comercialización sin un diseño adecuado que demuestre científicamente, el impacto y las bondades del uso precoz del trombolítico en el IMA.

3.4 Farmacovigilancia de la Estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo en Cuba. Informe de 7 años.

Introducción

Los ensayos clínicos estudian una población limitada de pacientes del orden de los cientos a los miles, durante cortos periodos de tiempo y utilizando estrictos criterios de selección, por lo que no reflejan todas las condiciones de la práctica clínica habitual y difícilmente detecten reacciones adversas raras. Es por ello que es importante el seguimiento de los medicamentos durante la etapa de postcomercialización mediante los estudios de farmacovigilancia.⁸⁶

Como se ha expuesto con anterioridad, el desarrollo de un producto farmacéutico transita por varias fases. La última de ellas o post comercialización se inicia con el registro y aprobación del producto por la entidad regulatoria. En ese momento es necesaria la vigilancia de la efectividad y seguridad del mismo.

Para el caso de seguridad existen diferentes propuestas metodológicas. En este caso la autora evalúa la misma utilizando el método de notificación espontánea.

Este estudio fue diseñado con el objetivo de cuantificar las reacciones adversas asociadas a la administración de Heberkinasa en pacientes con IMA durante la fase de comercialización y en las condiciones habituales de su empleo.

Aunque existe en Cuba un esquema nacional de reporte voluntario, el sistema de vigilancia de la estreptoquinasa empleó una planilla única y funcionó como un sistema nacional independiente. De este modo se pudo obtener información específica para dicho trombolítico que de otra forma no hubiese sido posible y se logro aumentar el número de reportes obtenidos. (Se adjunta planilla en el anexo 2)

Después de concluido el estudio de extensión nacional de uso de la SKr para el tratamiento del IMA en Cuba, se continuó el control del uso de este producto. Para ello existe un Programa Nacional de Farmacovigilancia epidemiológica de la aplicación de la SKr en el IMA, como parte de las estrategias post-mercadeo establecidas.

Se implementó un sistema nacional de farmacovigilancia basado en notificación voluntaria en los servicios que aplican la SKr para el tratamiento del IMA. Se analizaron las características de base de los pacientes, los eventos adversos, la gravedad de los mismos y la relación de causalidad con el fármaco, además, se estudió la mortalidad.

Resultados

Al analizar los resultados, se recibieron 1660 reportes de prescripción del trombolítico de producción nacional desde julio de 1995 hasta julio del 2002.⁸⁷ En total se notificaron 1496 eventos adversos identificados en 792 pacientes (1.9 evento/paciente). La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino (71.3%), predominó la raza blanca (67.2%) y la edad media fue 61.6 ± 13.0 años. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la infusión fue 4.9 ± 3.7 h. Los eventos adversos más frecuentes fueron hipotensión, arritmias, escalofríos, temblores, vómitos, náuseas, alergias, hemorragias y fiebre. Solamente se presentaron 3 casos de hemorragia cerebral. Se notificaron 72 fallecidos, la mayoría relacionado con causas cardiacas propias de la enfermedad. La mortalidad fue casi 3 veces más frecuente en pacientes que tuvieron arritmias ($p= 0.006$) en relación a los que no desarrollaron esta complicación (RO: 2.35, 95% CI: 1.31; 4.23). En la tabla 14 del anexo 2 se muestra la relación entre la ocurrencia de algún evento adverso con las características demográficas y de base y en la tabla 15, la relación con la mortalidad.

Al analizar los resultados obtenidos la autora considera que los esquemas basados en reporte espontáneos son los sistemas de farmacovigilancia más extendidos internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas. A pesar de que existen diversos algoritmos, cuantitativos y cualitativos para su identificación, en este estudio la autora utilizó el método cuantitativo publicado en *“The Scientific Basis of Clinical Pharmacology: Principles and Examples”*. Este método permite evaluar de forma práctica el evento adverso y esta avalado por la sociedad de farmacólogos de EU.⁽⁸⁸⁾

Coincidimos con Eland que estos permiten el monitoreo continuo de la seguridad de un medicamento durante toda la etapa de comercialización. ⁽⁸⁹⁾ Este esquema abarca una población grande y variada en relación a la edad, sexo, estado de las enfermedades y medicamentos concomitantes. De este modo tiene el potencial de aportar información útil sobre factores que pueden predisponer las reacciones adversas a los medicamentos y permiten detectar las reacciones adversas raras.

La autora supone que durante la ejecución se presentó un subregistro de los eventos adversos asociados al fármaco, lo cual está reconocido como la principal limitante de la farmacovigilancia. Se han identificado varias causas que conducen al subregistro, entre ellas: la incertidumbre sobre si el evento podía estar o no causado por un medicamento, la presencia de reacciones triviales o bien conocidas para un fármaco en cuestión, desconocimiento sobre la necesidad de reportar o sobre cómo reportar y la falta de tiempo. ⁽⁹⁰⁾ En este reporte, todos los factores mencionados por la autora pueden haber intervenido en el número de eventos reportados. Begaud y col. estudiaron el nivel de subregistro de eventos adversos en las condiciones del sistema de farmacovigilancia francés y estimaron que se lograba reportar solamente un 5% de los eventos adversos graves. ⁽⁹¹⁾ No obstante, con la información obtenida fue posible dar cumplimiento a los objetivos planteados en el estudio.

Los resultados logrados están en correspondencia con los observados en los estudios anteriores realizados con la Heberkinasa. Al igual que en los estudios TERIMA-1 y 2, ^(70, 71) se encontró que las reacciones adversas más frecuentes de la estreptoquinasa consistían en arritmias, hipotensión, escalofríos, temblores, vómitos, náuseas, fiebre, alergia y hemorragia. Se reportaron otros eventos adversos que

pueden considerarse como esperados teniendo en cuenta el producto y la enfermedad estudiada. De este modo, luego de siete años de implantado el sistema de farmacovigilancia de la estreptoquinasa, no se han presentado reacciones adversas inesperadas a largo plazo o cambios importantes en la frecuencia que impliquen modificaciones en las indicaciones terapéuticas. ⁽⁸⁷⁾

La reacción adversa de mayor significación clínica que se asocia a la estreptoquinasa es el sangramiento, siendo la hemorragia intracraneal la manifestación más grave de este tipo debido al alto porcentaje de mortalidad. El estudio GISSI-2 con estreptoquinasa natural reportó una frecuencia de hemorragia cerebral en un 0.29% de los pacientes tratados, el ISIS-3 un 0.24% y el estudio GUSTO un 0.5%. ^(4, 6, 31) En el presente estudio de farmacovigilancia se reportaron solamente 3 casos de hemorragia cerebral. Aunque el subreporte característico del tipo de farmacovigilancia empleado puede influir en el número pequeño de casos reportados,⁹² se conoce que este tipo de evento no constituye un problema de magnitud para la estreptoquinasa recombinante dado que en el segundo estudio TERIMA se presentaron solamente 9 (0.3%) pacientes con enfermedad cerebrovascular hemorrágica.

La hipotensión arterial fue el evento adverso más frecuentemente reportado en este estudio. En el curso de la aplicación de cualquiera de los fármacos fibrinolíticos puede aparecer hipotensión, pero se ha descrito más frecuentemente con la estreptoquinasa natural. Según Herlitz y cols., en el 90% de pacientes con IMA se observó descenso de la presión arterial durante el tratamiento con estreptoquinasa natural. En el 34 % de ellos la presión sistólica cayó por debajo de 90 mm Hg; en el

24 % la venoclisis fue suspendida, aunque en la mayoría transitoriamente. ⁽⁷⁵⁾ En el 38 % de los casos de Lew y cols., usando también SKn, la presión sistólica descendió a valores de 90 mm Hg o menos. ⁹³ La marcada variabilidad encontrada en la frecuencia de hipotensión arterial en relación con el uso de SKn podría explicarse, en nuestra opinión, por varias razones: i) la definición empleada en los diferentes ensayos no ha sido uniforme; ii) el uso de otros medicamentos conjuntamente con el trombolítico y iii) como complicación del propio IMA.

Conclusiones: La vigilancia de los eventos adversos producidos por la utilización de Sk para el IMA permite modelar su perfil de seguridad con una relación beneficio riesgo a favor del primero.

3.5 Consideraciones finales del capítulo

La estrategia clínica desarrollada permitió el registro de la eficacia de la SKr con el ensayo fase III. Además, validó científicamente la extensión nacional del uso de este trombolítico mediante el ensayo TERIMA 2 y el estudio de farmacovigilancia post-comercialización. Este proceder ha quedado establecido en el país para el manejo del IMA y los estudios permitieron evaluar el perfil de seguridad y efectividad del medicamento, lo cual hizo posible su comercialización a gran escala.

De manera general, esta intervención posibilitó al país un ahorro por sustitución de importación, mayor calidad de la atención al paciente con IMA, estandarizó la terapia con este fármaco en todo el país comparado con las tendencias actuales del manejo de estos pacientes e incrementó la exportación de la SKr con la consiguiente ganancia de divisa.

4 CAPÍTULO III

OTRAS APLICACIONES DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TROMBOEMBÓLICAS

4.1 Objetivos del capítulo

Presentar un grupo de estudios realizados como parte de la estrategia clínica de desarrollo de la SK en otras aplicaciones. Este acápite incluirá los resultados de los ensayos realizados para diferentes entidades como: trombosis de prótesis valvular, venosa profunda y en la fístula arteriovenosa en pacientes hemodializados por insuficiencia renal crónica (IRC).

De tal manera que la autora logre validar nuevas indicaciones del uso de la SK no contenidas en el expediente de registro regulatorio.

4.2 Trombosis de Prótesis de Válvulas Cardiacas

Introducción

La colocación de una prótesis valvular puede estar sujeta a la posibilidad de trombosis como una de sus complicaciones. La incidencia de la trombosis de prótesis valvular oscila entre 0.1 y 8.6% paciente/año según las series de casos estudiadas.

⁽⁹⁴⁾ Los principales factores contribuyentes son la inadecuada terapia anticoagulante y la localización de la prótesis. ⁽⁹⁵⁾ La forma clínica habitual de presentación de la trombosis de prótesis valvulares es la insuficiencia cardíaca grave (40-50%), aunque en un porcentaje no precisado se manifiesta como muerte súbita o se descubre en la necropsia. ⁽⁹⁶⁾

En un porcentaje significativo de los casos (30-50%) la obstrucción se produce a pesar de que los pacientes logren mantener un nivel de intensidad de la anticoagulación adecuado, lo que sugiere que el papel de la formación de pannus o trombos puede ser muy importante independientemente de esto. ⁽⁹⁷⁾

La mortalidad de los pacientes con trombosis graves de las prótesis valvulares sin tratamiento es prácticamente del 100%, siendo la cirugía la terapéutica de elección que a su vez conlleva una mortalidad también elevada (8-30%), que en algunas series puede ser hasta del 60%; además trae consigo costos muy elevados. ^(95, 96, 97)

En pacientes con trombosis de válvulas protésicas el tratamiento trombolítico tiene una frecuencia de éxito del 70% y una mortalidad del 9-10%. ⁽⁹⁸⁾

Hasta el momento, el tratamiento de elección en las trombosis de las válvulas cardíacas protésicas ha sido la cirugía abierta y casi siempre es necesario realizarla de urgencia. Mediante el uso de agentes trombolíticos y en particular la SKr, producida en nuestro país, se puede obtener un 70% de eficacia trombolítica. Este tratamiento, implica un menor riesgo para el paciente, quedando la opción quirúrgica, en muchas ocasiones con alta mortalidad, como una segunda alternativa terapéutica.

DISEÑO GENERAL DEL ENSAYO.

Esta investigación constituyó un ensayo clínico multicéntrico, abierto y sin grupo control, en donde participaron 5 hospitales del país de los cuales 3 correspondieron a Ciudad de la Habana, uno a Villa Clara y el otro a Santiago de Cuba. Con el objetivo de evaluar el efecto del uso de la SKr en el tratamiento de las trombosis de las prótesis de válvulas cardíacas a través de la lisis del trombo, se empleó para el cálculo del tamaño de muestra el método de Fleming para diseños secuenciales de

dos etapas, previéndose incluir 15 pacientes en una primera etapa y 21 en una segunda, de no ser concluyentes los resultados obtenidos en la primera etapa. Al finalizar la primera etapa se obtuvo un porcentaje de éxito capaz de permitir dar por terminado el ensayo.

Se decidió realizar el ensayo sin el empleo de un grupo placebo teniendo en cuenta que el estudio se realiza en pacientes en estado grave que necesitan de una terapia adecuada debido a que la probabilidad de trombolisis espontánea es muy baja, lo cual haría poco útil la utilización del mismo y el riesgo de los pacientes sería muy alto.

El tratamiento consistió en la administración del producto en estudio (SKr), mediante infusión intravenosa a través de una vena periférica de los miembros superiores, a una dosis de ataque de 250 000 UI durante 30 minutos seguida de una dosis de mantenimiento de 100 000 UI por hora durante 72 horas o menos en caso de que se lograra la lisis del trombo. Durante el tratamiento se evaluó clínicamente al paciente a las 4, 12, 24, 48 y 72 horas mientras duró la administración del producto.

Se estudiaron todos los pacientes de cualquier sexo o raza que acudieron a los hospitales participantes y que presentaron trombosis de las prótesis valvulares según los criterios diagnósticos del ensayo. Previo a la inclusión de los pacientes en el estudio se tomaron en cuenta criterios diagnósticos clínicos, ecocardiográficos y fluoroscópicos.

Se consideró que el paciente podía ser incluido en el ensayo cuando presentara un signo ecocardiográfico o fluoroscópico además del cuadro clínico. Quedando así conformados los criterios de inclusión: edad de 15 a 80 años, consentimiento

informado firmado por el paciente o por el familiar y cumplimiento de los criterios diagnósticos.

Los criterios de exclusión definidos se recogen a continuación: maniobras de resucitación cardiopulmonar en los 7 días anteriores, cirugía reciente (menos de 10 días), hemorragia cerebrovascular en los 6 meses anteriores, cirugía intracraneal, espinal u oftálmica en los 2 meses precedentes, trastornos de la coagulación, insuficiencia hepática o renal, haber recibido SKr o SKn en los 6 meses anteriores o alergia a la misma, úlcus péptico activo, sangramiento gastrointestinal en los 3 meses precedentes, antecedentes de hemorragia o sangramiento activo o cualquier otro estado con riesgo de sangramiento, presencia de alguna neoplasia con riesgo de sangramiento, sepsis grave de cualquier otra etiología, sospecha de pericarditis aguda o de aneurisma disecante de la aorta, punción de las arterias carótida o subclavia, o abordaje venoso profundo en los últimos 7 días, hipertensión arterial severa (presión sistólica mayor de 200 o diastólica mayor de 110 mm Hg) y retinopatía diabética o hipertensiva (referidas por el paciente).

VARIABLES DE EFECTO Y SEGURIDAD

Se utilizó como variable principal de respuesta la lisis del trombo, para dar respuesta al objetivo fundamental planteado. Se consideraron como variables de control: el tiempo entre el inicio de los síntomas y la aplicación de la SKr, la edad, el sexo y la raza. Otras variables utilizadas fueron alteraciones de la coagulación, estado hematológico general, localización del trombo, grado de obstrucción, tipo, posición y número de prótesis, tiempo de implantación de la prótesis, regularidad del tratamiento anticoagulante, duración de la infusión, dosis administrada y mortalidad.

Las variables relacionadas con la seguridad del tratamiento fueron: tipo de evento adverso, intensidad del evento adverso, duración del evento adverso, (medido a través de la fecha de inicio y de terminación de tratamiento) y tratamiento de los eventos adversos.

La evaluación de la eficacia se hizo mediante un análisis de frecuencia a la variable principal de respuesta (Éxito total = Éxito Clínico e Imagenológico) y se estimó el intervalo de confianza para este parámetro. Se aplicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para ver la relación entre la edad y el efecto trombolítico, la prueba exacta de Fisher para ver la relación entre el sexo y el efecto trombolítico, así como la prueba chi-cuadrado para ver la relación entre tipo de prótesis y el efecto trombolítico.

Para el análisis de los eventos adversos se hicieron listados por código del paciente, evento adverso, fecha de inicio y fin de ocurrencia del mismo, grado y si provocó interrupción de la infusión.

EVALUACIÓN DEL EFECTO TERAPÉUTICO.

En el análisis de la variable principal de respuesta (lisis del trombo) se consideraron 15 pacientes según estaba previsto en el protocolo de investigación. De estos 15 pacientes incluidos, 2 lograron la lisis del trombo antes de las 24h, 9 entre las 24 y las 48h, 2 entre las 48 y las 72h y 2 después de las 72h. El tiempo de trombolisis se determinó de acuerdo a la dosis total de SKr que se administró a cada paciente.

Para el análisis de los exámenes clínicos en el tiempo y de eventos adversos se tomaron en cuenta los datos de los 15 pacientes incluidos en el estudio.

Con respecto al color de la piel, la mestiza predominó con un número de 8 pacientes, representando un 53.3% del total de pacientes incluidos. En cuanto al sexo hubo predominio del femenino con un número de 11 pacientes (73.3%). En la Tabla 16 del anexo 3 se relacionan las características demográficas por cada paciente con el tiempo de trombolisis y la causa de interrupción del tratamiento en cada caso.

Resultados de la evaluación del efecto terapéutico

A las 72 h correspondientes a la evaluación final se determinó que según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) la mayoría de los pacientes lograron una buena evolución clínica encontrándose en los grados I y II el 93.3 % de los casos. Se muestra en tablas a manera de resumen el listado por código de identificación y evolución clínica de los pacientes en el tiempo según la clase funcional de la NYHA. (Ver tablas 15 y 16 en Anexo 3)

Los resultados finales del examen clínico con respecto al estado inicial que presentaban los pacientes se presentan en tablas del anexo 3. Con relación a la presencia de congestión pulmonar se observó que existió una disminución. De 13 pacientes (86.7%) que inicialmente lo presentaron, solo 1 (6.7%) lo tuvo al final del tratamiento. El ruido protésico aumentó su frecuencia con respecto al estado inicial mostrándose al final del estudio en un 93.3%. (Tabla 17)

RESULTADOS DE EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

El número de pacientes expuestos al tratamiento se correspondió con los 15 pacientes incluidos en el estudio. Se utilizaron 3 lotes del medicamento. Para evaluar

la seguridad se utilizó la clasificación de causalidad recomendada por la OMS para eventos adversos.⁹⁹

Se reportaron eventos adversos en un total de 11 pacientes (73.3%). Los mismos resultaron ser: cefalea, extrasístoles ventriculares, náuseas, dolor lumbar, vómitos, escalofríos, temblores, hipotensión, embolismos, dolores musculares, taquicardia paroxística, taquicardia ventricular no sostenida, desorientación temporoespacial, fibrilación ventricular, dolor abdominal, artralgia, hemorragia en puntos de extracciones sanguíneas, bradicardia, fiebre y flebitis, siendo estos dos últimos los de mayor frecuencia (11.90%) . (Ver tabla 18 del anexo 3)

En general, los pacientes presentaron eventos adversos de intensidad leve y moderada, su relación de causalidad fue clasificada según el algoritmo de la OMS.⁽⁹⁹⁾

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Desde que comenzaron a utilizarse las prótesis mecánicas, la trombosis es una de las complicaciones más graves por sus implicaciones clínicas de morbilidad y mortalidad, cuyo manejo es quirúrgico.^(94, 95, 96) La terapia trombolítica en estos casos se emplea como una alternativa no quirúrgica en la trombosis valvular protésica.

Se consideró válido el diseño del estudio para comprobar la hipótesis de trabajo si tenemos en cuenta que se debía obtener un 70% de eficacia trombolítica. Estos resultados muestran un éxito del 93,3%, siendo esta cifra superior a las obtenidas por otros autores^(100, 101) que van de un 54,5% a un 88,6% y similar a lo encontrado por Rajasekhar et al,⁽⁹⁷⁾ donde también se utilizó estreptoquinasa como trombolítico (92%). En otras series como la de Vitale⁽⁹⁸⁾ con 8 pacientes y la de Renzulli⁽¹⁰⁰⁾ con

20 casos, la trombolisis fue exitosa en todos los casos. En esta última, el agente trombolítico fue el rt-PA. Por su parte, Solorio incluyó 10 pacientes con el mismo esquema de tratamiento utilizado en esta investigación y tuvo un 100% de eficacia terapéutica.

El éxito del tratamiento trombolítico mejora la capacidad funcional del paciente. Solorio ⁽⁹⁶⁾ plantea que los pacientes con clase IV de la NYHA deben ser tratados con cirugía. En la presente investigación el 80% de los casos tenían esa clase funcional, cifra muy superior a la de los estudios de Solorio, Manteiga y Rodaut. ^(96,101,102) Este último autor plantea que la terapia trombolítica no debe ser indicada en pacientes con obstrucción valvular no crítica, clases I - II; y que esta terapia es útil, precisamente, en los pacientes con clase funcional III-IV.

Lengyel et al y Karthikeyan ^(103,104) proponen el uso de la trombolisis en pacientes con alto riesgo quirúrgico (NYHA III - IV) debido al alto riesgo de tromboembolismo cerebral que tienen los mismos (12 %). Según estos autores los pacientes con clase funcional I -II tienen un menor riesgo quirúrgico, y aquellos que tienen un trombo largo e inmóvil se benefician con el uso de heparina más warfarina por 1 a 6 meses; y que la cirugía debe reservarse para los que tienen un trombo móvil o los que no responden a la terapia trombolítica.

La congestión pulmonar y la disminución del ruido protésico son síntomas propios de este tipo de disfunción protésica. En la serie que se analiza, observamos un 86.7% de pacientes con congestión pulmonar al inicio y el 100% de los casos tenían ausencia de los ruidos protésicos. La fibrilación auricular no es posible relacionarla directamente con esta disfunción ya que forma, con gran frecuencia, parte del cuadro

clínico de la enfermedad cardíaca de base aún después de operado el paciente. En la serie de Silber et al ⁽¹⁰⁵⁾ el cuadro predominante fue la manifestación de insuficiencia cardíaca izquierda (76,6%), al igual que en este estudio (86.7%). Silber et al plantean que no hay correlación entre la severidad de la sintomatología y el grado de limitación de los movimientos de la válvula; no obstante, a mayor limitación mayor disfunción valvular, mayor gradiente transvalvular, y mayor repercusión hemodinámica por supuesto acorde a la posición de la prótesis afectada. ⁽¹⁰⁴⁾ Renzulli et al ⁽¹⁰⁰⁾ reportaron un 55% de insuficiencia cardíaca y un 50% de embolismos. En esta serie fue de un 86.7% y un 13.3%, respectivamente.

Seguridad

La dosis total de Skr administrada osciló entre 1 350 000 y 10 500 000 UI. Con relación al fallo de la trombolisis debemos señalar que Silber et al ⁽⁹¹⁾ plantean que los pacientes donde la trombolisis no ha sido efectiva a las 48–72 horas deben ser operados, ya que es muy posible que el fallo sea debido a la presencia de pannus, por lo que no habrá respuesta satisfactoria a la continuación del tratamiento trombolítico. El resto de los casos estuvieron dentro del rango de dosis propuesta a administrar.

La frecuencia de eventos adversos fue alta, aunque la gran mayoría de estos fueron leves o moderados y no constituyeron motivo para interrumpir el tratamiento. Los más frecuentes fueron la fiebre, la flebitis y la cefalea.

Se produjo una sola muerte, debida a fibrilación ventricular, que no puede ser considerada como consecuencia clara o directa del tratamiento trombolítico; ya que esta arritmia maligna y la muerte pueden presentarse en la evolución natural de una

trombosis protésica sin tratamiento trombolítico. El porcentaje de fallecimientos de nuestra serie (6,6%) fue similar al reportado por Birdi et al ⁽¹⁰⁶⁾ e inferior a otros estudios, ⁽¹⁰⁷⁾ donde llega a un 14,5%. La trombosis de una prótesis valvular cardiaca es un evento grave con un compromiso serio para la vida del paciente, reportándose una mortalidad operatoria que llega a un 60% de los casos intervenidos. ⁽¹⁰⁸⁾ Ya desde 1983 Husebye et al ⁽¹⁰⁹⁾ demostraron que la mortalidad operatoria estaba relacionada directamente con una mala capacidad funcional preoperatoria y mayor urgencia de la operación.

Las complicaciones más temidas en la terapia trombolítica reportadas son el embolismo sobre todo cerebral y el sangramiento mayor. La incidencia de embolismo en esta serie (13,3%) fue menor que la de otros estudios que presentaron un 18,2% a 22% de este inconveniente. ^(110, 111) Esta complicación no es indicación, por sí sola, de interrupción del tratamiento trombolítico. Se produce por fractura del trombo secundaria a la trombolisis y a la lisis de esos fragmentos por el efecto residual de 24 horas de la trombolisis.

La ocurrencia de hemorragia aunque en el estudio ocurrió en un solo paciente (6.7%), fue moderada y a consecuencia de la punción en el sitio de extracción sanguínea. Cabe señalar que la dosis total administrada en este paciente fue de 3 300 000 UI con éxito en el resultado final. Resultados similares se obtuvieron por Manteiga et al ⁽¹⁰²⁾ (6%), y en el estudio de Silber et al ⁽¹⁰⁵⁾ se obtuvieron resultados superiores (23,5%).

Las náuseas, escalofríos y temblores se presentaron en tres casos con intensidad de grado leve a moderado. Estos eventos podrían relacionarse con la administración del

medicamento, pero en ningún caso motivó la interrupción del tratamiento y cedieron con la medicación habitual. La hipotensión de intensidad moderada se presentó en dos pacientes, razón por la cual no fue necesario interrumpir el procedimiento. Este evento se solucionó con la administración de volumen. Este evento se ha reportado en otros estudios con el uso de fármacos trombolíticos.⁽⁷⁵⁾

Con relación al éxito de la trombolisis y la localización de la prótesis, Birdi et al⁽¹⁰⁶⁾ encontraron mejor tasa de éxito con la trombolisis en prótesis de localización aórtica que con las mitrales. En la mayoría de los estudios revisados predominaron las trombosis de prótesis valvular mitral, seguidas por las aórticas y tricuspídeas. La menor ocurrencia de trombosis de prótesis en posición aórtica, teniendo en cuenta la cantidad de prótesis de cada tipo que se colocan, pudiera estar debida a la mayor velocidad del flujo sanguíneo en esta posición lo que no favorece el estasis sanguíneo y la trombosis.

De manera general no se encontró relación con las características de la prótesis, el tiempo de iniciados los síntomas y el tiempo de trombolisis, lo cual coincide con otros reportes.^(100,107,112)

La mayoría de los sujetos (53.3%) presentaron irregularidades en el tratamiento anticoagulante, siendo obvia la mayor ocurrencia de trombosis en estos casos. La cifra de pacientes que no tenían un tratamiento anticoagulante regular es similar a las reportadas por Rodaut et al y Silber et al, 58% y 47,1% respectivamente, aunque en estos estudios la irregularidad fue debida completamente a indicaciones médicas y no por abandono o descuido como ocurrió en este estudio. En el caso de los

pacientes que tuvieron regularidad en la toma del mismo se desconoce si la anticoagulación fue eficaz.

La Warfarina resultó ser el anticoagulante más frecuente en nuestro medio. En la mayor parte de los estudios revisados este fue el anticoagulante más utilizado. ^(94, 95)

De manera general podemos plantear que el éxito del tratamiento trombolítico no depende del sexo del paciente. La composición por género de la muestra fue similar a la de Manteiga et al y Silber et al, ^(102, 105) donde predominaba el sexo femenino; sin embargo, Reddy, ^(113, 100) reportó en la India una serie de 38 pacientes en la cual 20 eran hombres y 18 mujeres. No obstante, no se señala en la literatura revisada una asociación entre el sexo del paciente y el éxito o fracaso de la trombolisis. ⁽¹¹⁴⁾

Al comparar los efectos en la reperfusión con otros trombolíticos se carece de estudios controlados a doble ciega que demuestren una diferencia entre los tratamientos.

No se tienen reportes de otras intervenciones que logren aumentar la reperfusión del trombo por encima de lo reportado con el uso de los trombolíticos. La intervención quirúrgica con la consiguiente sustitución de la válvula o extracción del trombo expresa alta mortalidad (8-20.3%) y puede llegar hasta 54.5% en casos emergentes.

⁽¹⁰⁴⁾ Al comparar este proceder con el uso de los trombolíticos es favorable el empleo de estos últimos si tenemos en cuenta que aquellos que no logren un éxito total pueden ir en mejores condiciones, desde el punto de vista hemodinámico, al proceder quirúrgico. El otro tratamiento que se reporta es el uso de anticoagulantes endovenosos ya sea del tipo de heparinas de bajo peso molecular o antiagregantes plaquetarios.

Hasta el momento actual no se reportan datos que evidencien mayor porcentaje de reperfusión sin grandes complicaciones al tratamiento.¹¹⁵

A pesar de que la población que se tuvo en cuenta en el estudio fue pequeña, se obtuvo un elevado porcentaje de lisis del trombo (93.3%) como se muestra en la figura 3 del anexo III, presentándose esta en 14 de los 15 pacientes incluidos y en 12 de ellos antes de concluir las 72 horas de tratamiento. Los resultados obtenidos se pueden extrapolar a una población mayor que no presente criterios de selección tan específicos, incluso se puede pretender con estos resultados diseñar un estudio de extensión del uso de la SKr en esta aplicación.⁽¹¹⁶⁾

En cuanto a la validez externa de los datos se considera que el número de pacientes con resultados exitosos⁽⁹⁶⁾ fue superior al punto de corte 12, por lo que la efectividad de la prueba fue superior a 75%, lo cual es suficiente por ser este un diseño secuencial en dos etapas en el cual no hizo falta pasar a la segunda etapa por cumplirse la hipótesis alternativa.

Si se tiene en cuenta que la aplicación del medicamento no necesita de condiciones especiales para su uso, la autora propone la generalización en otras unidades del sistema de salud con condiciones diagnósticas y de cuidados intensivos apropiadas.

⁽¹¹⁶⁾ Sin embargo, cuando el paciente necesite de un proceder quirúrgico para sustituir la válvula, entonces debe ser remitido a un centro especializado en la intervención.

Al analizar otras dosis del producto consideramos que por los resultados obtenidos no deban existir cambios en la misma. Sin embargo, en el tiempo de duración de la trombolisis se podría intentar la disminución del mismo si tenemos en cuenta que 10

pacientes tuvieron lisis del trombo antes de las 48 horas y en la mayoría de los restantes se alcanzó el Grado II de la NYHA al finalizar el tratamiento.

La autora recomienda extender el uso de la SKr de producción nacional a todo el país para el tratamiento de las TVC, teniendo en cuenta que esta patología causa la muerte entre un 8-60% ⁽¹¹⁷⁾ de los pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos. Esta estrategia de extensión nacional permite mejorar la atención a los pacientes de esta afección con un agente trombolítico de igual eficacia que otros productos usados internacionalmente.

Por otra parte, tomando como referencia la información nacional (35% como promedio de fallecidos postoperatorio), puede estimarse que si de 17 pacientes con trombosis de las válvulas cardíacas que llegan a los hospitales del país por año, el 88.2% de los pacientes que son tratados con trombolíticos tienen una mortalidad de 6.7%, el uso de la SKr podría reducir al 28.3% (absoluto) y al 80% (relativo) de los riesgos, complicaciones y muerte con lo cual se podrían, salvar unas 5 vidas anualmente. ⁽¹¹⁸⁾

4.3 “Aplicación de la SKr en la Trombosis del Acceso Vascular Permanente (TAV) de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) tratados por Hemodiálisis Periódica”.

Se presentan dos ensayos clínicos, multicéntricos, conducidos por la autora para solicitar la aprobación de una nueva indicación del uso de la SK. ¹¹⁹

“Aplicación de la SKr en la TAV de pacientes con IRCT tratados por Hemodiálisis Periódica”. 1996

Introducción: Para el tratamiento de la IRCT por hemodiálisis es necesario la realización de una fístula arteriovenosa (FAV) que sea capaz de brindar un flujo adecuado (200-350 ml/min o más), para lograr aclaramientos de diálisis óptimos. La trombosis de la FAV frecuentemente lleva a su pérdida definitiva, con la consecuente incapacidad de los vasos para volver a ser utilizados. La pérdida sucesiva de accesos vasculares termina por agotar los vasos que potencialmente pueden ser utilizados para realizar la hemodiálisis, hasta que finalmente el tratamiento hemodialítico resulta impracticable. La detección precoz de estenosis de la FAV reduce la incidencia de trombosis de 0.5-1 a 0.17-0.2 episodios por paciente/año. ^(120, 121) Estas consideraciones explican la necesidad de prolongar el mayor tiempo posible la vida media de cada acceso vascular y entre las medidas que se pueden tomar con este fin está la aplicación oportuna de agentes trombolíticos cuando se establece el diagnóstico de TAV. ⁽¹²²⁾

La trombolisis ha sido dividida en tres categorías: farmacológicas, fármaco-mecánicas y mecánicas. Para la trombolisis farmacológica se utilizan 3 enzimas fibrinolíticas diferentes: la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno. ^(53, 54) La estreptoquinasa se ha asociado con algunas reacciones alérgicas, por lo que se emplea recientemente la uroquinasa, sin embargo, su alto costo no permite su extensión. De acuerdo a las técnicas empleadas, los agentes fibrinolíticos pueden ser administrados en forma de infusión continua, en bolo seguida de infusión continua o en inyección intermitente. La SKn ha sido utilizada anteriormente en el tratamiento de la TAV en hemodiálisis, obteniéndose resultados

favorables sobre eficacia y seguridad y lográndose la recuperación del acceso vascular. ^(123, 124)

La autora presenta en este capítulo los dos estudios realizados para otorgar el registro de la SKr en esta nueva indicación.

Objetivo General: Evaluar el efecto de la estreptoquinasa recombinante (SKr) en la trombosis del acceso vascular permanente de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) tratados por hemodiálisis periódica.

Específicos: Evaluar la capacidad de la SKr para eliminar la trombosis del acceso vascular permanente en pacientes con IRCT tratados por hemodiálisis iterada y determinar la incidencia de reacciones adversas.

Método

Se realizó un ensayo clínico abierto. El universo quedó constituido por pacientes cubanos que fueron incluidos en el tratamiento de Hemodiálisis Periódica en los hospitales “Hermanos Ameijeiras”, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) e Instituto de Nefrología.

Criterios diagnósticos

Pacientes sometidos a tratamiento con Hemodiálisis Periódica que presentaron cuadro de trombosis del acceso vascular con los siguientes signos clínicos:

Signo mayor:

- Disminución del flujo sanguíneo que no permitió realizar una hemodiálisis con flujo estable igual a 200 ml/min o más.

Signos menores:

- Disminución muy evidente o desaparición del “*thrill*”, a la palpación del acceso vascular.
- Disminución muy evidente o desaparición del soplo, a la auscultación del acceso vascular.

Se consideró que el paciente podía ser incluido en el estudio cuando el mismo presentaba el signo mayor o los dos signos menores.

Criterios de inclusión

Pacientes con edades entre 15 y 60 años (ambos inclusive). Ambos sexos. Consentimiento escrito del paciente o familiares. Diagnóstico radiológico de Trombosis del Acceso Vascular. Sintomatología clínica con tiempo de evolución menor o igual a 72 horas.

Criterios de exclusión

Alergia a los contrastes yodados. Cirugía reciente (menos de 10 días) excepto en los pacientes de cirugía intracraneal, espinal u oftálmica en las cuales el plazo de recuperación es de dos meses. Endocarditis infecciosa u otra sepsis grave. Traumatismo de cualquier tipo o maniobras de resucitación cardiopulmonar en los 7 días anteriores, excepto cuando sólo se realizó desfibrilación. Antecedentes de sangramiento o trastornos de la coagulación. Tratamiento previo con estreptoquinasa en los 6 meses anteriores; antecedentes de alergia conocida a la estreptoquinasa; úlcera péptica activa en el año anterior, sangramiento digestivo en los 3 meses anteriores, insuficiencia hepática con alteración de los factores de la coagulación, sospecha de pericarditis urémica, retinopatía diabética o hipertensiva (referida por el

paciente), tratamiento con drogas anticoagulantes, punción de las arterias carótida, subclavia o femoral o abordaje venoso profundo en los últimos siete días, hipertensión arterial severa y no controlada (sistólica >200 o diastólica >110 mm de Hg), hipotensión arterial (sistólica < 95 mm de Hg), embarazo, presencia de alguna neoplasia con riesgo de sangramiento (leucemia, carcinoma metastásico de la próstata, etc.), sangramiento activo o cualquier otro estado sistémico con riesgo de sangramiento (anemia aplásica, fibrinólisis, etc.), Accidente cerebrovascular en los seis meses anteriores. Aneurismas con riesgo de ruptura y sangramiento. Enfermedad poliquística de base.

Cuando se habían incluido 10 pacientes se habían obtenido resultados satisfactorios en los pacientes estudiados, razón por la cual se decidió continuar la aplicación del producto, bajo condiciones controladas, hasta llegar a un mayor número de pacientes tratados.

Dosis y esquema de tratamiento utilizado

La dosis total de SKr a utilizar fue de 1 200 000 UI. Se canalizó el extremo arterial del acceso vascular y se infundió la SKr de forma continua a razón de 5 000 UI/min en un tiempo máximo de 4 horas (240 min) o hasta que aparecieran los criterios de reperfusión (reaparición o aumento evidente del soplo y del “*thrill*” en comparación con el estado inicial) establecidos en el protocolo, los cuales podrían aparecer antes de administrar la dosis total de SKr. Entre las variables básicas de respuesta se analizaron la lisis del trombo y el flujo sanguíneo. Como variables explicativas se tuvieron en cuenta el tratamiento recibido, control de la edad, el sexo, raza, peso, talla, y los antecedentes personales.

La evaluación fue radiológica y clínica.

Evaluación Radiológica

Buena: Cuando la fistulografía con contraste realizada en las 24 horas siguientes al tratamiento mostró lisis total del trombo.

Regular: Cuando la fistulografía con contraste realizada en las 24 horas siguientes al tratamiento mostró lisis parcial del trombo.

Mala: Cuando la fistulografía con contraste realizada en las 24 horas siguientes al tratamiento no mostró lisis del trombo.

Evaluación Clínica

Éxito: Cuando en las sesiones de hemodiálisis realizadas entre 2 y 15 días después del tratamiento, el acceso vascular fue capaz de garantizar un flujo sanguíneo estable, igual o mayor a 200 ml/min.

Fracaso: Cuando en las sesiones de hemodiálisis realizadas entre 2 y 15 días después del tratamiento, el acceso vascular no logró brindar un flujo de sangre estable de al menos 200 ml/min.

Resultados y discusión

De los 10 pacientes que fueron incluidos en el ensayo, 8 (80%) completaron la fase de estudio (infusión de 1 200 000 UI de SKr o re-permeabilización total de la fístula) y 2 (20%) no pudieron hacerlo por la aparición de reacciones adversas.

En este estudio 8 pacientes presentaron algún tipo de reacción adversa, lo que representa una frecuencia de un 80 % en relación al total de pacientes incluidos en la investigación (10 pacientes). Las reacciones fueron de intensidad ligera en 7

pacientes y moderada en 1 paciente. En todos los casos se pudieron tratar las reacciones con las medidas terapéuticas previstas en el protocolo.

La tolerancia de los pacientes a la SKr fue buena ya que las reacciones adversas fueron leves. La más frecuente fue el dolor lumbar que se presentó en 3 pacientes (30%) y que se resolvió fácilmente con la aplicación de analgésicos. En 2 pacientes (20%) se presentó un sangramiento ligero en el sitio de punción, el cual se eliminó con compresión manual este tipo de sangramiento ha sido reportado como la complicación más frecuente con el uso de agentes trombolíticos. ⁽¹⁰⁶⁾ Hubo 2 pacientes (20%) que presentaron fiebre la cual desapareció con la aplicación de medidas antitérmicas (MAT). El accidente más serio fue una reacción alérgica con edema angioneurótico, disnea y disfagia que obligó a suspender la infusión con SKr y administrar adrenalina y esteroides, esta paciente se recuperó rápidamente y a pesar de haber recibido una dosis de sólo 225 000 UI del producto se resolvió la trombosis de la fístula y fue egresada sin dificultades a las 24 horas de concluida la infusión.

En el presente estudio fueron incluidos 2 pacientes cuya enfermedad de base era una enfermedad renal poliquística. Esta condición se ha considerado una contraindicación para el uso de agentes trombolíticos en otros estudios por el peligro de sangramiento a este nivel. ⁽¹²⁵⁾ Sin embargo, en estos casos eran pacientes con daño vascular severo y varios accesos vasculares perdidos previamente, por lo que un nuevo acceso trombosado perdido representaría un gran riesgo. El resultado fue exitoso en uno de estos pacientes y ninguno de los dos presentó sangramiento renal.

Comparación con resultados de estudios con intervenciones similares

Mangiarotti et al. con Urokinasa en infusión continua reportó entre un 58-68% de éxito en una larga serie estudiada y publicada en 1984. ⁽¹²⁵⁾

Middlebrook en Philadelphia obtiene un 90% en 29 pacientes tratados con urokinasa al comparar este método con la técnica de trombolisis farmacomecánica donde reporta 88% de éxito en los 24 pacientes estudiados. ⁽¹²⁶⁾

Gerald A. Beathrad en Texas reportó haber obtenido un 58 y 68 % de éxito. ⁽¹²⁷⁾

Poulain utilizando uroquinasa y angioplastia logró una reperfusión exitosa en el 75 % de las fístulas arteriovenosas tratadas. ⁽¹²⁰⁾

Otros autores señalan haber obtenido entre un 58-100 % de éxito con el tratamiento trombolítico asociado a Angioplastia. ⁽¹²⁸⁾

El resultado obtenido por la autora y colaboradores es similar al reportado por otros investigadores. En una serie de 27 pacientes empleando Urocinasa se reportaron similares resultados de los casos tratados ⁽¹²⁹⁾ y con Estreptoquinasa natural se ha reportado reperfusión similar de los casos en una serie de 11 pacientes. ⁽¹³⁰⁾

4.3.1 “Aplicación de la SKr en la TAV de pacientes con IRCT tratados por Hemodiálisis Periódica”. 2000

Introducción:

La Skr es un agente trombolítico utilizado en el estudio antes descrito. En el estudio referido se obtuvieron resultados favorables sobre eficacia y seguridad. Se logró la recuperación del acceso vascular.

Con objetivos similares al estudio anterior se evaluó la eficacia de la Skr en el tratamiento de la TAV permanente de pacientes con IRCT tratados con hemodiálisis

periódica a través de la reperfusión del flujo sanguíneo y la lisis del trombo. La autora se propuso establecer el tipo y la frecuencia de los eventos adversos que puedan aparecer en los pacientes tratados.

La hipótesis de trabajo plantea que con la aplicación de la Skr en el tratamiento de la TAV permanente en pacientes con IRCT tratados por hemodiálisis periódica, se debe obtener un 70 % de eficacia trombolítica.

Diseño General del Ensayo

Esta investigación constituyó un ensayo clínico multicéntrico, abierto y sin grupo control, destinado a evaluar la eficacia de la Skr en el tratamiento de la TAV a través de la recuperación del flujo sanguíneo y de la lisis del trombo. Para el cálculo del tamaño de muestra se empleó el método de Fleming para diseños secuenciales divididos en dos etapas.

El diseño del estudio se realizó sin el empleo de un grupo control teniendo en cuenta que el estudio se realiza en pacientes que necesitan una terapia adecuada, pues la probabilidad de reperfusión espontánea es muy baja, lo cual haría poco útil la utilización de la fistula y el riesgo de los pacientes sería muy alto.

El tratamiento consistió en la administración de 1000 000 UI de Skr (la dosis se redujo, como consecuencia de los resultados del estudio anterior), mediante infusión intravenosa directamente en la porción distal del acceso vascular, a una velocidad de 1500 UI/min durante 1 hora.

En la evaluación inicial y final, al paciente se le realizaron exámenes clínicos, radiológicos y bioquímico-hematológicos. En el seguimiento a los 30 días se evaluó

clínicamente el paciente y se analizó la presencia de cualquier complicación que pudiese existir.

En la selección de la muestra se utilizaron los mismos criterios diagnósticos que en el estudio anterior, se modificaron 2 criterios de inclusión que exponemos a continuación: edad igual o mayor a 15 años y diagnóstico clínico positivo de TAV. En los criterios de exclusión también se presentaron tres modificaciones. Se retiró el criterio de enfermedad poliquística de base y se añadieron 2 nuevos criterios: pacientes que por su estado clínico y a criterio médico necesiten Hemodiálisis de urgencia y cirugía menor reciente (< 7 días)

Resultados y Discusión

En el estudio participaron 13 hospitales del país de los cuales 8 correspondieron a Ciudad de La Habana y 5 a las Provincias de Matanzas, Cienfuegos, Villa Clara, Camagüey y Santiago de Cuba. Se incluyeron un total de 12 pacientes y el número de pacientes no incluidos en el estudio fue de 50, siendo la principal causa de no inclusión la presencia de sepsis de la FAV. El mayor número de incluidos correspondió a los hospitales “Miguel Enríquez” de Ciudad de La Habana y “Manuel Ascunce Domenech” de Camagüey con un total de 3 pacientes en cada sitio.

Las complicaciones del acceso vascular constituyen una causa frecuente de morbilidad en los pacientes en hemodiálisis, representando desde un 14 % hasta un 20 % de todas las causas de hospitalización según algunas series. ^(111,113) La confección y manejo de un acceso vascular seguro continúa siendo un desafío en hemodiálisis, fundamentalmente en aquellos pacientes a quienes, por estenosis

críticas o trombosis completas de los grandes troncos venosos, no es posible ofrecerles accesos convencionales.⁽¹³¹⁾

En este estudio el 58.3 % de los pacientes logró una recuperación del flujo sanguíneo superior a los 200 ml/min, resultados similares a los reportados por otros autores.⁽¹²⁷⁾ Empleando uroquinasa se ha reportado la solución del 72 % de los casos en una serie de 27 pacientes.⁽¹²⁹⁾ Con estreptoquinasa natural se ha reportado reperfusión en el 79 % de los casos en una serie de 11 pacientes.⁽¹³⁰⁾ Los resultados de este estudio coincide con el dato reportado, que la eficacia del tratamiento trombolítico es de alrededor del 70 %, dependiendo del tiempo que haya transcurrido entre la instauración del trombo y la administración del tratamiento.

En este estudio dos casos fueron no evaluables, uno debido a la interrupción del tratamiento a los 5 minutos de comenzado el mismo a causa de una crisis vagal y otro porque no se le pudo determinar el flujo sanguíneo al final del tratamiento por la presencia de un hematoma.⁽¹¹⁹⁾

Tres pacientes constituyeron fracaso terapéutico por no lograr un flujo sanguíneo adecuado. En el caso de un paciente la fístula no se pudo utilizar y el paciente pasó a diálisis peritoneal por su propia decisión.

Al analizar la lisis del trombo al final del tratamiento, 3 pacientes terminaron con lisis parcial observándose en 1 de ellos la presencia de retrombosis al final del seguimiento (30 días); la otra retrombosis ocurrió en una paciente que presentó lisis total al finalizar el tratamiento, pero que presentaba antecedentes de trastornos de la coagulación e hipercolesterolemia. Estos resultados confirman a juicio de la investigadora, que los procedimientos para lisar los trombos en las fístulas difieren en

cuanto al tiempo en que se evalúe al paciente. Al comparar el resultado obtenido con otras series se encontró que la permeabilidad del acceso en nuestro estudio al mes fue de 71.4 % similar a la obtenida en otros estudios 64 % ⁽¹²⁷⁾ y superior en otros que fue de 45 %. ⁽¹²⁶⁾

El presente estudio incluyó un total de 12 pacientes. Se evaluó al final del tratamiento clínica y radiológicamente a los pacientes y se obtuvo que un total de 7 pacientes (58.3 %) lograron un flujo sanguíneo \geq 200 ml/mm (ver figura 4) y 3 (25.0 %) no lo lograron.

Durante el seguimiento se analizó la evaluación clínica y la presencia o no de alguna complicación en los pacientes. Se obtuvo que 2 de ellos presentaron re-trombosis, los cuales habían sido considerados éxito terapéutico. Al analizar los casos con re-trombosis (28.6 %) se observó que en ambos casos, fue necesario realizar otro acceso vascular. En la literatura revisada encontramos a los 3 meses de seguimiento un reporte de 45 % de re-trombosis de los pacientes tratados con urokinasa. ⁽¹²⁶⁾

En los 2 estudios presentados se ha utilizado solamente el método farmacológico con Skr y los resultados no difieren en cuanto a efectividad del producto con el resto de los agentes trombolíticos conocidos, y aunque no fue objetivo del estudio, aproximadamente el 30% de los fracasos obtenidos pudieron deberse a complicaciones primarias inherentes al acceso vascular (estenosis, formaciones pseudoaneurismáticas, etc). ⁽¹¹⁹⁾

En el primer estudio realizado (Fase II) en TAV se logró éxito terapéutico en el 70 % de los casos tratados con un intervalo de confianza entre el 42 % y el 98 %. Sin

embargo, si sólo se toman en cuenta los casos donde la trombosis se confirmó radiológicamente se obtuvo un 85.7 % de éxito del tratamiento. ⁽¹³²⁾ Este resultado es similar al reportado por otros autores. ^(120, 130, 124, 131)

Conclusiones

Los beneficios encontrados en el estudio fueron superiores a los riesgos ya que la mayoría de los pacientes lograron lisis del trombo desde el punto de vista radiológico y solamente se observaron eventos adversos graves en un mínimo de pacientes y no se presentó ninguna muerte en los casos estudiados.

4.4 Aplicación de la Estreptoquinasa recombinante (SKr) en el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) de los miembros

Introducción

Cuando los mecanismos de control de la coagulación se alteran se puede producir un desequilibrio favorable a la función coagulante que con la asociación de otros elementos dan lugar a las distintas modalidades de presentación de las trombosis venosas. Las sustancias trombolíticas penetran en el coágulo y el flujo de las mismas dentro del trombo es un determinante importante de la magnitud de la lisis que ha de obtenerse.

Objetivo general

Evaluar el efecto trombolítico del tratamiento de la TVP con estreptoquinasa recombinante.

Específicos

- Evaluar el efecto de la estreptoquinasa recombinante en la lisis de los trombos de pacientes afectados con TVP.
- Estimar el tiempo necesario para la lisis del trombo en los tratamientos exitosos.
- Conocer los efectos de la estreptoquinasa recombinante sobre los mecanismos de la coagulación durante su administración de altas dosis.
- Estimar la incidencia de eventos adversos debidos al tratamiento de la TVP con estreptoquinasa recombinante.
- Conocer la evaluación de los pacientes durante y después del tratamiento trombolítico hasta los 12 meses de seguimiento.

Metodología

Criterios de inclusión: Diagnóstico de TVP en las regiones antes descritas (aunque concomiten trombos en otras regiones) mediante flebografía. Edad entre 15 y 70 años (ambos inclusive). Consentimiento escrito del paciente o familiares.

Criterios de exclusión: Que hayan transcurrido más de 6 días desde el inicio de los síntomas. Accidente vascular encefálico o cualquier condición que implique riesgo de sangramiento intracraneal. Sangramiento activo o cualquier trastorno de la coagulación (trombocitopenia, trastorno plasmático o trastorno del mecanismo vascular). Diátesis hemorrágica no corregida. Cirugía mayor reciente (<< 14 días). Biopsias profundas (<<14 días). Hipertensión arterial severa (sistólica >> 200 mm Hg o diastólica >> 110 mm Hg). Punción lumbar, paracentesis, acceso venoso profundo (en los últimos 10 días). Insuficiencia hepática con trastornos de la coagulación.

Enfermedad renal severa referida. Traumatismo o maniobras de resucitación cardiopulmonar en los siete días anteriores, excepto cuando sólo se realice desfibrilación. Hemorragia gastro-intestinal reciente (en los 3 meses anteriores).

Úlcera péptica activa en el año anterior. Endocarditis bacteriana. Enfermedad mitral con fibrilación. Embarazo de cualquier tiempo y puerperio antes de los 10 días. Retinopatía diabética hemorrágica. Alergia a contrastes iodados. Tratamiento anterior con estreptoquinasa (<< 12 meses). Aneurismas (sospecha o referidos por el paciente). Neoplasias malignas conocidas.

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Angiología, La Habana. Se usó la vía endovenosa por catéter loco-regional, axilo- subclavia o de la pierna o por vena periférica. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 250 000 UI aplicada por vía intravenosa en un plazo de 30 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 000 UI por hora en infusión continua durante 24 a 72 horas en dependencia del momento de disolución del trombo, de forma tal que en las primeras 24 horas el paciente debe haber recibido 2 650 000 UI, a las 48 horas 4 050 000 UI y a las 72 horas se deberá administrar un total de 7 450 000 UI aproximadamente. Se recogió el consentimiento informado, y la aprobación del comité de ética para la investigación de la institución.

Para las variables cuantitativas se calcularon la media, desviación standard, mínimo y máximo; para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y las relativas. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el sistema SPSSPC sobre Windows 6.0.

Resultados y discusión

Las características demográficas y clínicas de esta serie coinciden prácticamente, con las referidas en la literatura internacional. Además, el tiempo que medió entre el comienzo de la TVP y el tratamiento trombolítico, la dosis de SKr administrada, el tipo y la localización de la TVP, fueron semejantes a otras investigaciones.^{133, 134, 135}

El número de pacientes incluidos fue 9, seis completaron las 72 horas del tratamiento. Hubo éxito en el 100% de los pacientes. La respuesta se clasificó en total o parcial. En el anexo 3 la tabla 23 muestra se observan los datos que miden la eficacia del producto y el examen radiográfico de un paciente de la serie que muestra la lisis del trombo. (Figura 5)

Los eventos adversos encontrados en el estudio se muestran en el anexo 3 en la tabla 24, en orden de frecuencia fiebre (7), escalofríos (5), dolor lumbar, vómitos, flebitis (2) y hemorragia menor, rash cutáneo, prurito, náuseas (1). Todos estos eventos fueron controlables y no pusieron en riesgo la vida de los pacientes ya que se clasificaron de leves según la clasificación de la OMS descrita en el protocolo.⁹⁹

Existe un 45-50% de pacientes señala Altman,⁽¹³⁶⁾ que no se benefician de la terapéutica trombolítica. La relación del trombo y el medio⁽¹³⁷⁾ es un factor que condiciona resistencia a la trombolisis. Las sustancias trombolíticas penetran en el coágulo y el flujo dentro del trombo es un determinante importante de la magnitud de la lisis que ha de obtenerse. El plasma no difunde de forma uniforme sino que forma canales asimétricos con áreas poco profundas.

La trombina que se forma se absorbe a la malla de fibrina y puede condicionar la retrombosis. Un fracaso puede producirse debido a factores mecánicos y hemodinámicos, factores físico-químicos, factores anatómicos y factores

relacionados con la terapéutica, lo cual determina el empleo trombolíticos o combinaciones terapéuticas más activas y permite una acción lítica más precoz y un acortamiento del tiempo de reperfusión. La comparación entre la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno en las dosis que se utilizan habitualmente produce una reperfusión algo más rápida que la estreptoquinasa sola. No obstante, la evolución posterior del paciente entre ambas terapéuticas trombolíticas no parece ser diferentes. ⁽¹³⁸⁾

Wagner y Wells señalan ^(139, 140) que la loco-regional en las trombosis venosas profundas de miembros inferiores no es recomendable por lo cual prefieren la trombosis sistémica. Por otra parte Unikel ⁽¹⁴¹⁾ encuentra que la fibrinólisis loco regional como tratamiento determina una lisis completa en la mitad de los casos tratado por él y una lisis parcial con un tercio del otro 50% de los pacientes. Este autor observó complicaciones en un 6% de los casos, 4,1% de ellos debido a la heparinización y no observó embolismo pulmonar. Por su parte Vedantham ⁽¹⁴²⁾ reporta que en los casos que no presentan lisis completa del trombo sería prudente proceder a realizar una trombectomía mecánica. Una experiencia con dosis única en 25 pacientes fue reportada por la autora y colaboradores. ⁽¹⁴³⁾

Para Angle ⁽¹⁴⁴⁾ la trombolisis fue exitosa en 7 de 8 pacientes (88%) con trombosis de vena cava con lo cual quedó un mínimo de trombosis residual, los restantes 7 pacientes no presentaron edema de miembros inferiores post tratamiento.

El Grupo Cochrane de Enfermedades Vasculares Periféricas en su búsqueda de ensayos controlados aleatorios (ECA) en el Registro Especializado (última búsqueda en octubre de 2007) encontró doce estudios con más de 700 personas fueron

incluidas. La lisis completa del coágulo después de la trombolisis fue significativamente más frecuente en el grupo de tratamiento en el seguimiento a corto plazo, (riesgo relativo (RR) 4.14, 95% intervalo de confianza (IC) 1,22 a 14,01), y en el seguimiento a largo plazo, (RR 2.71, IC 95% 1,84 a 3,99). Un efecto similar se observó también para cualquier grado de mejora de la permeabilidad venosa. Significativamente menor el síndrome post-trombótico ocurrió en aquellos que recibieron trombolisis (RR 0.66, IC 95%: 0,47 a 0,94).⁽¹⁴⁵⁾

El tratamiento actual de la TVP incluye el uso rutinario de la terapia anticoagulante, medias elásticas de compresión graduada y la deambulacion precoz. Las indicaciones de la trombolisis en los últimos años estaba reservada sólo para los pacientes con: trombosis extensa con alto riesgo de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda proximal (vena iliofemoral o femoral), extremidad con amenaza de viabilidad, anomalías anatómicas que predisponen evolución de la enfermedad, buena reserva fisiológica e integridad física (18 -75 años de edad), esperanza de vida de más de 6 meses, reciente aparición de los síntomas (14 días) y ausencia de contraindicaciones para la trombolisis.⁽¹⁴⁶⁾ Sin embargo, el síndrome posttrombótico ha sido cada vez más reconocido como una grave y frecuente complicación a largo plazo de la TVP. Al mismo tiempo, los métodos trombolíticos endovasculares han evolucionado considerablemente en los últimos años, lo que ha provocado la discusión y controversia en cuanto a si deben ser utilizados de manera más liberal. En algunos centros, la trombolisis farmacomecánica dirigida por catéter es ahora realizada de forma rutinaria en el tratamiento de la TVP iliofemoral aguda. Estudios clínicos controlados y aleatorizados que están en curso tienen el objetivo de

determinar cuándo el uso de la trombolisis por catéter es adecuado, en pacientes con TVP proximal aguda. ⁽¹⁴⁰⁾

Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran la seguridad y efecto terapéutico de la SKr en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, teniendo en cuenta el bajo perfil de intensidad de las reacciones adversas, la tolerancia y la evolución clínica favorable de los pacientes incluidos en el estudio.

Consideraciones finales del capítulo

Se presentan los elementos metodológicos que permitieron demostrar la eficacia y seguridad de la Estreptoquinasa recombinante humana en el tratamiento de otras entidades que cursan con trombosis como la que ocurre con las prótesis de válvulas cardíacas, la venosa profunda y la fístula arteriovenosa.

Esto permitió el registro del producto para estas indicaciones en la agencia reguladora nacional y su posterior incorporación al esquema de tratamiento en todos los servicios del país.

Además, se estandarizó el manejo de los pacientes con estas entidades en todo el país, lo que contribuyó a mejorar la atención y disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes que sufren estas complicaciones.

Mejora las posibilidades comerciales en licitaciones y otras circunstancias, con relación al registro de una nueva aplicación de un producto que ha transcurrido por todas las fases de los ensayos clínicos.

5 CAPÍTULO IV

5.1 Discusión General

La trombolisis es un proceder introducido en la práctica médica mundial en la década de 1980. El tratamiento de reperfusión en la fase inicial del IMA con elevación del segmento ST produjo un enorme impacto en su evolución clínica, comparable a la introducción de las unidades coronarias en la década de los sesenta. Este tratamiento permitió una reducción de la mortalidad por infarto del miocardio y otras afecciones, ⁽¹⁴⁷⁾ con la consecuente mejora en la calidad de vida de las poblaciones. Se reporta que la mortalidad en estos pacientes a los que se les ha administrado tempranamente medicamentos trombolíticos es del 10 al 12%, este dato es menos de la tercera parte de la mortalidad entre enfermos que no lo recibieron.

Antes de la era trombolítica en nuestro país existía una alta incidencia, prevalencia y mortalidad por enfermedades del corazón. En el año 1991 el número de defunciones por enfermedades del corazón alcanzó la cifra de 22 128 ⁽¹⁴⁸⁾, siendo la primera causa de muerte. En Cuba al igual que en otros países es el IMA la entidad nosológica reportada de mayor mortalidad entre las enfermedades del corazón.

Cabe señalar que paralelo a este entorno descrito existían diferentes estilos de práctica clínica y conductas tanto diagnósticas como de tratamiento frente al IMA. La existencia de recursos limitados para el diagnóstico y la no disponibilidad de un trombolítico de importación por el precio elevado del mismo, llevó a nuestro gobierno revolucionario pendiente de la salud de nuestro pueblo a la tarea de investigar la molécula de estreptoquinasa natural en el recién creado Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, creado en el año 1986. Desde 1989 se comenzó la fase de

investigación desarrollo para la producción de la Estreptoquinasa de origen recombinante.

Con estos antecedentes y la disponibilidad de un trombolítico de producción nacional se diseñó una estrategia para el desarrollo clínico a la altura de las exigencias de la comunidad científica internacional.

Para este diseño se tuvo en cuenta que la SKr es una molécula de las llamadas “*me too*” (producto con igual estructura y posibilidades terapéuticas que uno conocido, pero con un desarrollo productivo, químico-farmacéutico y pre-clínico independiente). Para ello se eligió la estrategia basada en demostrar la similitud fármaco-terapéutica con un producto líder del mercado que fue demostrada en el estudio TERIMA I y posteriormente la introducción del producto en la práctica y la demostración de su efecto sobre la letalidad.

Una gran cantidad de trabajos han sido publicados en relación a la terapia trombolítica. Los niveles de evidencia y grado de recomendación según el método de David L. Sackett (Medicina Basada en la Evidencia) son elevados referentes a la terapéutica trombolítica. ⁽¹⁹⁾

Evidencia médica

Actualmente son dos los tratamientos de reperfusión disponibles en el arsenal terapéutico: los agentes trombolíticos y la angioplastia primaria.

La angioplastia primaria es el tratamiento de reperfusión de elección en el IMA cuando ésta se realiza en el tiempo adecuado. Su superioridad con respecto a la fibrinólisis se ha demostrado en múltiples ensayos aleatorizados ^(149,150) que ponen

de manifiesto que la reperfusión mecánica, con respecto a la fibrinólisis, conlleva menor mortalidad, re-infarto, tasa de re-oclusión de la arteria causal y hemorragia intracraneal, así como menor incidencia de isquemia recurrente.

El tratamiento trombolítico se reserva para los casos en que no se dispone de equipos para realizar angioplastia primaria. En la red primaria y en instituciones periféricas lejos de los grandes centros de atención, la trombolisis inmediata sigue siendo el proceder de elección.

El intervencionismo percutáneo coronario (IPC) tras fibrinólisis se utiliza y estudia en distintas circunstancias. En unas, se realiza intervencionismo por fallo del tratamiento trombolítico: no consigue abrir la arteria (angioplastia de rescate) o la abre pero se produce su re-oclusión precoz (angioplastia urgente por re-oclusión). En otras situaciones se realiza IPC como tratamiento complementario a la fibrinólisis eficaz (angioplastia sistemática electiva tras fibrinólisis), con objeto de tratar la lesión residual. Finalmente se han utilizado los dos tratamientos asociados con la finalidad de optimizar la reperfusión: angioplastia facilitada. Además, algunos estudios han analizado el posible impacto de abrir la arteria en pacientes que llegan más tarde (más de 12 h) del tiempo clásicamente establecido como límite para beneficiarse de la apertura de la arteria. ^(149, 150)

Comparación con los stents.

Actualmente, el tratamiento trombolítico aún tiene mucho que ofrecer, especialmente cuando se administra en las primeras 3 horas después de iniciarse los síntomas. El desarrollo de regímenes fibrinolíticos pre-hospitalarios podrá ser beneficioso en el tratamiento del IMA con supradesnivel del ST. La ICP puede ser aún la opción

terapéutica preferida para este tipo de IMA en el mundo moderno, pero globalmente no todos los pacientes tienen acceso a este tratamiento. Por tanto, es probable que el tratamiento trombolítico siga siendo parte de la práctica clínica diaria en un futuro próximo y a medio plazo.

Extensión a la atención primaria para reducir el tiempo-ventana

El tratamiento actual del IMA está dirigido al intento de reperfusión de la arteria responsable, cuando se halla totalmente ocluida por un trombo, mientras se encuentra dentro de la ventana en que es posible salvar el tejido amenazado por la isquemia. Este escenario puede presumirse clínicamente en pacientes con síntomas (angor o equivalentes) persistentes (más de 20 minutos) y supradesnivel del ST que no ceden con nitritos.

En estudios experimentales se ha observado que el miocardio sobrevive al insulto isquémico de manera dependiente del tiempo. Así, mientras más precoz es la restitución del flujo, mayor es el porcentaje de tejido salvado. Si la reperfusión se logra dentro de los primeros 60 minutos, el daño es mínimo. Se habla entonces de la primera “hora de oro”, en la cual sería ideal reperfundir el tejido amenazado. Frecuentemente, la reperfusión tan precoz no se logra por demoras hospitalarias en el reconocimiento y el tratamiento efectivo del cuadro. Mientras más tiempo pase, menos efectiva será la reperfusión en cuanto a preservación del tejido amenazado. El registro **GRACE** mostró que la mediana del tiempo síntomas-consulta era de 120 min. en 1999 y de 123 min. en 2006.¹⁵¹

Como podemos observar el tratamiento trombolítico aún tiene mucho que ofrecer, especialmente cuando se administra temprano con una ventana terapéutica, en las

primeras 3 horas después de iniciarse los síntomas. Los resultados hasta la fecha de la trombolisis pre-hospitalaria para el IMA son ciertamente alentadores, pero la aplicación de las estrategias clínicas correspondientes está sujeta a las limitaciones logísticas de los diferentes sistemas sanitarios y regiones geográficas de todo el mundo.

Cuba no está exenta de esta afirmación, después de concluido el estudio de extensión nacional y como parte de las estrategias post-registro se llevó a cabo el Programa Nacional para el control de esta enfermedad con la creación del Sistema Integrado de Urgencias Médicas (SIUM). En el año 1998 comenzó un programa de uso de la SKr en la atención primaria de salud a nivel de policlínicos. Se realizaron entrenamientos a todo el personal médico y para médico, alrededor de 20 000 miembros de los servicios de emergencia nacional fueron capacitados. De esta forma comenzó el programa nacional pre-hospitalario del uso de la SKr. Una limitante de este programa y en general de los sistemas de uso pre-hospitalario en el mundo es la ausencia de estudios rigurosos, controlados y aleatorizados. La mayoría de los reportes son estudios de casos post comercialización sin un diseño adecuado que demuestre científicamente, las bondades del uso precoz del trombolítico en el IMA.

152

Postcomercialización.

Como parte de la estrategia de post-comercialización, la SKr está registrada en 20 países y hay una experiencia muy rica con el producto en Venezuela. Entre los países donde se exporta en mayor cantidad están: Venezuela, Túnez, Irán, Angola, México, Rusia, Argelia, Ucrania, Kazajastán, India, Colombia y República

Dominicana. En el periodo desde 1993 al 2010 el valor exportado asciende a 30, 338 332 USD.

Otras aplicaciones

Como parte de la estrategia de desarrollo clínico y en aras de lograr un tratamiento adecuado a la altura de la comunidad científica internacional, se realizaron estudios clínicos en otras enfermedades de origen trombótico que han sido bien discutidas en el capítulo III de la tesis actual. No obstante, queremos señalar que la trombosis de válvulas cardiacas se mantiene como primera opción de tratamiento siempre que no haya contraindicaciones de uso. Los investigadores cubanos han presentado su experiencia en varios eventos internacionales, donde se ha reconocido el impacto y las bondades del uso de la SKr en esta entidad nosológica.

Dentro de las enfermedades de origen trombótico, la enfermedad cerebrovascular constituye la tercera causa de muerte después de las cardiopatías y el cáncer en los países desarrollados, con una incidencia global de 794 casos por cada 100 000 habitantes. En Cuba, constituye la tercera causa de muerte, siendo a su vez el 70 - 75% de todas las causas de enfermedad cerebrovascular isquémica.

Otra posibilidad de uso de la trombolisis sería el Infarto Cerebral Isquémico, pero el fracaso de los ensayos *Multicentre Acute Stroke Trial Europe (MAST-E)*¹⁵³ y *Multicentre Acute Stroke Trial Italy (MAST-I)*¹⁵⁴, en su momento, solo permitió realizar un estudio piloto con una dosis más baja y la no utilización de aspirina con el objetivo de disminuir la posibilidad de transformación hemorrágica del Infarto Cerebral Isquémico.

Este pequeño estudio demostró la factibilidad de la SKr a bajas dosis en el tratamiento del infarto cerebral isquémico en fase aguda; sin embargo, a pesar de varios intentos de realizar estudios diseñados con un tamaño de muestra representativo desde el punto de vista ético y metodológico. Tales intentos no han sido viables ya sea por estado de la imagenología (necesaria en la pre-inclusión) en algunos sitios o por el tiempo de ventana terapéutica en esta entidad, que es de menos de tres horas entre el comienzo de los síntomas al inicio de la infusión.

Seguridad, eventos adversos

El perfil de beneficio/riesgo evaluado de la eficacia y seguridad de la molécula de SKr permitió obtener el registro sanitario por la autoridad reguladora. Entre los eventos adversos conocidos y reportados por el uso de los trombolíticos, la hemorragia es el principal riesgo del tratamiento. La hemorragia intracraneal es el riesgo hemorrágico más temido y se produce en alrededor del 0,5 al 1,0% de los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico, con un riesgo sustancial de mortalidad o discapacidad. La estreptoquinasa es antigénica y puede ser alergénica, pero la anafilaxia grave o la broncoconstricción raramente se asocian con su empleo (incidencia de < 0,2 a 0,5%)⁽³⁾. En el ensayo ISIS-3⁽⁶⁾ se describió una reacción de tipo alérgico en el 3,6% de los pacientes tratados con estreptoquinasa y en el 0,8% de los tratados con tPA. Raramente se han descrito casos de edema angioneurótico y periorbitario, vasculitis por hipersensibilidad y erupciones cutáneas purpúricas, especialmente después de la administración repetida, y la exposición previa (más de 5 días antes) o una reacción alérgica previa son contraindicaciones relativas al uso de la estreptoquinasa¹⁵⁵.

La SKr cubana tiene eventos adversos reportados en todos los estudios realizados que no difieren de los reportados con la natural. Una manera de reducirlos es la obtención de un producto libre de albúmina ¹⁵⁶ que ha tenido menos eventos adversos en los estudios realizados para su aplicación. ¹⁵⁷ Una alternativa futura es la utilización de esta variante libre de albúmina para minimizar los eventos adversos de temblores y escalofríos reportados con el uso del producto objeto de esta tesis. ¹⁵⁸

6 CONCLUSIONES GENERALES

- La estrategia clínica desarrollada valida la eficacia de la SKr en todas las aplicaciones evaluadas donde los procesos trombóticos tienen un importante papel en la etiopatogenia de estas enfermedades.
- El perfil de beneficio/riesgo evaluado en la práctica médica evidencia el uso seguro de la SKr en enfermedades de origen trombótico.
- El uso de SKr para el manejo de entidades tromboembólicas evidencia la influencia en la disminución de la letalidad de esta intervención terapéutica.

7 RECOMENDACIONES

- Divulgar los resultados de esta investigación en congresos e instituciones relacionadas con el tema.
- Diseñar una investigación que permita evaluar a largo plazo el impacto sobre la mortalidad de la población cubana con enfermedad tromboembólica tratada con este producto.
- Evaluar el impacto de la extensión de la SKr a la atención primaria.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
- ². Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Final report of the GISSI Study. *Lancet* 1987; 2:871-4.
- ³. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected AMI, ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-60.
- ⁴. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI-2). A factorial randomised trial of Alteplase vs. Streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
- ⁵. The International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised. between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336:71-5.
- ⁶. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339:753-70.
- ⁷. Sherry S, Marder VJ. Streptokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) are equally effective in treating acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 114:417-23.
- ⁸. Boland A, Dundar Y, Bagust A, Haycox A, Hill R, Mujica Mota R, et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2003; 7(15).

-
- ⁹. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase duoble-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346:329-36.
- ¹⁰. Hernandez, L, Marrero, MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico. *Biotecnología Aplicada* 2005;22:182-190
- ¹¹. Estrada MP, Hernández L, Pérez A, Rodríguez P, Serrano R, Rubiera R, et al. High level expression of streptokinase in *Escherichia coli*. *Biotechnology* 1992; 10:1138-42.
- ¹². Jagger JD, Davies MK, Murray RG, Littler WA, Flint EJ. Eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Lancet* 1987; 1:34-5.
- ¹³. Collen D, Stump DC, Gold HK. Thrombolytic therapy. *Annu Rev Med* 1988; 39:405-23
- ¹⁴. Collen D. Coronary Thrombolysis: streptokinase or recombinant tissue plasminogen activator? *Ann Intern Med* 1990;112:529-38
- ¹⁵. Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34(3):193-204
- ¹⁶. Sherry S, Marder VJ. Streptokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) are equally effective in treating acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;114:417-2.
- ¹⁷. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systemic review and economic evaluation. *Heath Technology Assessment* 2003; 7:15
- ¹⁸. Salarifar, M., Sadeghian, S., Abbasi, A., Davoodi, G., Amirzadegan, A., Hosseini, S.K., Paydari, N., Moemeni, P. Efficacy of two streptokinase formulations in acute myocardial infarction: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Tehran University Heart Center*. 2009; 4(1): 29-34.
- ¹⁹. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*. 2006; 89:125-128

-
- ²⁰. Paoletti R, Sherry S, editors. Proceedings of the serono symposia. Thrombosis and Urokinase, vol. 9. London: Academia Publisher, 1977. p. 257.
- ²¹. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 1996; 47:315-31.
- ²². Castellino FJ. Recent advances in the chemistry of the fibrinolytic system. *Chem Rev* 1981; 81:431-46.
- ²³. Castellino FJ. Biochemistry of human plasminogen. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10:18-23.
- ²⁴. Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34(3):193-204.
- ²⁵ Bajaj AP, Castellino FJ. Activation of human plasminogen by equimolar levels of streptokinase. *J Biol Chem* 1977;252: 492-8
- ²⁶. Collen D, Bounameaux H, De Cook F, Lijnen HR, Verstraete M. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 73:511-7.
- ²⁷. Walker JE, Ogstron D. The inhibition of tissue activator and urokinase by human plasma. *Thromb Haemost* 1982; 47:265.
- ²⁸. Schreider P, Bachmann F, Sauser D. Urokinase: a short review of its properties and of its metabolism. In: D'Angelo A, Urokinase: basic and clinical aspects. London: Academic Press 1982:1-15.
- ²⁹ Levin EG. Latent tissue plasminogen activator produced by human endothelial cells in culture: evidence for an enzyme inhibitor complex. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1983; 80:6804-8.
- ³⁰. Kohnert U, Rudolph R, Verheijen JH, et al. Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded tPA deletion variant BM 06.022. *Protein Eng* 1992; 66:569-74.

-
- ³¹. GUSTO III Investigators. A comparison of Reteplase with Alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337(16):1118-23.
- ³². Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998; 98:2805-14.
- ³³. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1994; 91:3670-4.
- ³⁴. Modi NB, Fox NL, Clow F-W, et al Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase: results from a phase II study in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:508-15.
- ³⁵. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. *Lancet* 1999 Aug. ; 354(9180):716-22.
- ³⁶. Inoue T, Yaguchi I, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S, Eguchi Y. A new thrombolytic agent, monteplase, is independent of the plasminogen activator inhibitor in patients with acute myocardial infarction: initial results of the Combining Monteplase with Angioplasty (COMA) trial. *Am Heart J* 2002; 144(4):E5.
- ³⁷. Suzuki Y, Kano T, Katayama Y, Tejima E, Harada T. Reduction of infarction volume by bolus injection of pamiteplase, a modified tissue plasminogen activator with a longer half-life. *Neurological Research* July 2003; 25(5):477-80(4).
- ³⁸ InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21(24):2005-13.
- ³⁹. Malke H, Ferretti JJ. Streptokinase: cloning, expression and excretion by *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1984; 81:3557-61.

-
- ⁴⁰. De Renzo EC, Siiteri PK, Hutchings BL, Bell PH. Preparation and certain properties of highly purified streptokinase. *J Biol Chem* 1967; 242:533-42.
- ⁴¹. Taylor FB, Botts J. Purification and characterization of streptokinase with studies of streptokinase activation of plasminogen. *Biochemistry* 1968; 7:232-42.
- ⁴². Brockway WJ, Castellino FJ. A characterization of native streptokinase and altered streptokinase isolated from a human plasminogen activator complex. *Biochemistry* 1974;13:2063-70.
- ⁴³. Huang TT, Malke H, Ferretti JJ. Heterogeneity of the streptokinase gene in group A *Streptococci*. *Infect Immun* 1989; 57: 502-6.
- ⁴⁴ Malke H. Polymorphism of the streptokinase gene-implications for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteri* 1993; 278:246-57.
- ⁴⁵ Kim IC, Kim JS, Lee SH, Byun SM. C-terminal peptide of streptokinase, Met369-Pro373, is important in plasminogen activation. *Biotechnol Mol Biol Int* 1996;40:939-45
- ⁴⁶. Chibber BAK, Castellino FJ. Regulation of the streptokinase-mediated activation of human plasminogen by fibrinogen and chloride ions. *J Biol Chem* 1986;261:5289-95.
- ⁴⁷. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy. Current status. *N Engl J Med*, 1988;318:1512-20,1585-95
- ⁴⁸. Malke H, Roe B, Ferretti J. Nucleotide sequence of the streptokinase gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Gene* 1985; 34:357-62.
- ⁴⁹. Gase K, Ellinger T, Malke H. Complex transcriptional control of the streptokinase gene of *Streptococcus equisimilis* H46A. *Mol Gen Genet* 1995; 247:749-58.
- ⁵⁰. Grafe S, Ellinger T, Malke H. Structural dissection and functional analysis of the complex promoter of the streptokinase gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Med Microbiol Immun* 1996; 185:11-7.
- ⁵¹. Malke H. Polymorphism of the streptokinase gene-implications for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteri* 1993; 278:246-57

-
- ⁵² . Wong SL, Ye RQ, Nathoo S. Engineering and production of streptokinase in *Bacillus subtilis* expression-secretion system. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60:517-23
- ⁵³ . Estrada MP, Hernández L, Pérez A, Rodríguez P, Serrano R, Rubiera R et al. High-level expression of streptokinase in *Escherichia coli*. *Biotechnology* 1992; 10:1138-42
- ⁵⁴ . Estrada MP, Felipe AP, Chaple RR, Serrano R, Hernández L, Rodríguez P, et al., inventors; Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba, assignee. Method for the isolation of a gene which codes for streptokinase, nucleotide sequence obtained recombinant DNA and transformed microorganisms. US patent 5,296,366. 1994
- ⁵⁵ . West SK, King V, Carey TS et al. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence: Evidence Report, Technology Assessment No 47. Pub no 02-E016. Rockville, Md, Agency for Healthcare Quality and Research, 2002.
- ⁵⁶ . Sullivan G. The role of services researchers in facilitating intervention research. *Psychiatric Services* 2005; 56:537–42.
- ⁵⁷ . Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine-based evidence, a prerequisite for evidence-based medicine. *British Medical Journal* 1997;315:1109–10
- ⁵⁸ . Guidelines International Network. (GIN) Scotland, 2007. Fecha de acceso octubre 2009) Disponible en URL: <http://www.g-i-n.net>.
- ⁵⁹ . Sutton G. Putrid gums and 'Dead Men's Clothes': James Lind aboard the *Salisbury*. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003; 96:605-8.
- ⁶⁰ . Morabia A. Claude Bernard was a 19th century proponent of medicine based on evidence. *J Clin Epidemiol* 2006; 59:1150-4.
- ⁶¹ . Hill AB. The clinical trial. *N Eng J Med* 1952; 247:113-9.
- ⁶² . Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). *Control Clin Trials* 2002; 23:380-8.
- ⁶³ . A concise Guide to Clinical Trial. Hacksaw A. 2009.

-
- ⁶⁴. Clinical trials: A methodologic perspective. Piantadosi. S. 2ed.2005.
- ⁶⁵. Textbook of Clinical trial. Machin, Day & Green. 2006.
- ⁶⁶. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG (2003). The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs. *Journal of Health Economics*; 22: 151-158.
- ⁶⁷. Diccionario Mosby - Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud, Ediciones Hancourt, S.A. 1999. Fecha de acceso diciembre 2011. Disponible en: http://www.medicinesformankind.eu/upload/pdf/IMI_SP.pdf
- ⁶⁸. Toruncha A, Torres W, Mora E, León L, Padrón N, Castañeda M et al. Comparative clinical trial in patients with acute myocardial infarction using recombinant and natural streptokinase. *Biotecnología Aplicada* 1992; 9: 289-91
- ⁶⁹. Llerena L, Llerena R, Rodríguez de la Vega A, Valdés-Rucabado J A, Fernández-Felipe R, Hernández-Cañero A. Trombolisis intracoronaria con Estreptoquinasa Recombinante (SK-R) en el infarto agudo del miocardio. Presentado en el XVII Congreso Nacional de Cardiología, Guadalajara, Jalisco (México) Septiembre 29 - Octubre 3, 1991.
- ⁷⁰. The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. 1999; 82(6):1605-09.
- ⁷¹. The TERIMA Group Investigators. TERIMA-2: National extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba.. *Thrombosis & Haemostasis* 2000;83(6):949-954.
- ⁷². Vera Muyar CR, Morales Pérez C. Enfermedad cerebrovascular. Seguimiento y rehabilitación en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17(1):27-34
- ⁷³. Toruncha A, Pedroso F, López D, Monterrey P, Prohías J, Mateu N: Letalidad y características clínico-epidemiológicas de los pacientes con infarto miocárdico agudo que tienen indicación de tratamiento trombolítico cuando no lo reciben. Presentado en el VIII Foro Nacional de Ciencia y Técnica, Hospital Hnos. Ameijeiras, C. Habana, Noviembre 2 de 1993.

-
- ⁷⁴. Salarifar, M., Sadeghian, S., Abbasi, A., Davoodi, G., Amirzadegan, A., Hosseini, S.K., Paydari, N., Moemeni, P. Efficacy of two streptokinase formulations in acute myocardial infarction: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Tehran University Heart Center*. 2009; 4(1): 29-34.
- ⁷⁵. Herlitz J, Hartford M, Aune S, Karlsson T. Occurrence of hypotension during streptokinase infusion in suspected acute myocardial infarction, and its relation to prognosis and metoprolol therapy. *Am J Cardiol* 1993;71:1021-4.
- ⁷⁶. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, Schmidt KH, Knorst M, Scheld M, Thimme M. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur Heart J* 2005; 26:933–940. First published on January 6, 2005, doi:10.1093/eurheartj/ ehi093.
- ⁷⁷. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-22
- ⁷⁸. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771-5
- ⁷⁹. Sosa A, Martinez S, Gonzalez E, Méndez A. trombolisis pre-hospitalaria y hospitalaria estudio comparativo. *Emergencias*. Vol. 12. Extraordinario, Jun 2000.
- ⁸⁰. Wilkinson J, Foo K, Sekhri N, Cooper J, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis AD: Interaction between arrival time and thrombolytic treatment in determining early outcome of acute myocardial infarction. *Heart* 2002, 88:583-586.
- ⁸¹. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(20):2686-92.
- ⁸². GREAT Group. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992; 305(6853):548.53.

-
- ⁸³. Stern R, Arntz HR. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med.* 5(4):4719; Dec 1998.
- ⁸⁴. Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic Investigators, Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction; the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9180):716-22.
- ⁸⁵. In TIME-II, Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early: In TIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21(24):2005-13.
- ⁸⁶. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH: Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 54:483-488.
- ⁸⁷. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. Marrero MA, Betancourt BY, Jiménez G, Valenzuela C, García E, Hernandez-Bernal F, Debesa F, González T, Álvarez L, López-Saura P. *BMC Clin Pharmacol* 2005 Nov 2; 5(1):5.
- ⁸⁸. Spector, R. "The Scientific Basis of Clinical Pharmacology: Principles and Examples". Little, Brown and Co. Boston. 1986.
- ⁸⁹. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, and et.al. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(4):623-7.
- ⁹⁰. WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. WHO Technical Report Series No.863, Annex 9. Geneva: World Health Organization; 1996.
- ⁹¹. Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288(13):1588.

-
- ⁹². Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diogène E, Pérez Peña J, Avila J, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54(3):335-36
- ⁹³. Lew AS, Laramée P, Cercek B, Shah PK, Ganz W. The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72:1321-6
- ⁹⁴. Kontos GJ, Schaff HV, Orzulak TA, Puga FJ, Pluth JR, Danielson GK. Thrombotic Obstruction of Disc Valves: Clinical Recognition and Surgical Management. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:50-5.
- ⁹⁵. Ryder SJ, Bradley H, Brannan JJ, Turner MA, Bain WH. Thrombotic obstruction of the Bjork-Shiley valve: Glasgow experience. *Thorax* 1984; 39: 487-92.
- ⁹⁶. Solorio S, Sánchez H, Madrid R, Badui E, Valdespino A, Murillo H, et al. Trombolisis en la trombosis protésicas valvular mecánica. Manejo con Estreptoquinasa. *Archivo Inst Cardiol Méx Vol* 64: 51-55, 1994.
- ⁹⁷. Rajasekhar D, Balakrishnan K. G, Venkitachalam C. G, Tharakan J, A, Titus T, Pillai V. R, et al. Thrombolytic Therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *Indian Heart J* 1994; 46(2); 101-5.
- ⁹⁸. Vitale N, Renzulli A, Cerasuolo F, Caruso A, Festa M, DeLuca L et al. Prosthetic valve obstruction: thrombolysis versus operation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 365-70.
- ⁹⁹. Edwards RI, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 10(2): 93-102, 1994.
- ¹⁰⁰. Renzulli A, Vitale N, Caruso A, Dialetto G, de Luca L, Schinosa T, Cotrufo M. Thrombolysis for prosthetic valve thrombosis: indications and results. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 212-8.
- ¹⁰¹. Roudaut R, Labbe T, Lorient-Rodaut M, Gosse P, Baudet E, Fontan F et al. Mechanical Cardiac Valve Thrombosis: Is Fibrinolysis Justified ? *Circulation* 1992; 86 : Suppl II:II-8-II-15.

-
- ¹⁰². Manteiga R, Souto JC, Altes A, Marteo J, Arís A, Domínguez JM et al. Short-course thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 780-84.
- ¹⁰³. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB et al. Guidelines for management of left-side prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1521-6.
- ¹⁰⁴. Karthikeyan G, Math RS, Accelerated infusion of streptokinase for the treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009 Sep 22; 120(12):1108-14. Epub 2009 Sep 8.
- ¹⁰⁵. Silber H, Khan SS, Matloff JM, Chaux A, DeRobertis M, Gray R. The St Jude valve: thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation* 1993; 87: 30-7.
- ¹⁰⁶. Birdi I, AngeliniGD, Bryan AJ. Trombolytic therapy for left-side heart valve thrombosis. *J Heart Valave Dis* 1995; 4:154-159.
- ¹⁰⁷. Reyes-Cerezo E, Jerjes-Sánchez C, Fibrinolytic therapy in left side-prosthetic valve acute thrombosis. In depth systematic review. *Arch Cardiol Mex*. 2008 Jul-Sep; 78(3):309-17.
- ¹⁰⁸. Ledain L. A, Ohayon J. P, Colle J. P, Roudaut F. M. L, Roudaut R. P, Besse P. M: Acute Thrombotic obstructution with disc valve prothesis diagnostic considerations and fribrinolytic treatment. *J Am Cardiol* 1986; 1: 743-751.
- ¹⁰⁹. Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ et al. Reoperation on prostetic heart valves: an analysis of risk factors in 582 patients. *J Thorac Cardiovac Surg* 1983; 86: 543-52.
- ¹¹⁰. Karthikeyan G, Mathew N. Timing of adverse events during fibrinolytic therapy with streptokinase for left-sided prosthetic valve thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Mar 17.

-
- ¹¹¹ . Koller PT, Arom KV. Trombolytic therapy of left'side prosthetic valve thrombosis. *Chest* 1995; 108: 1683-9.
- ¹¹². Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jaïs C, Pillois X, Coste P, DeMaria A. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19; 41(4):653-8.
- ¹¹³. Reddy NK, Padmanabhan TNC, Singh S. Thrombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: immediate and follow-up results. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 462-71.
- ¹¹⁴. Agrawal D, Dubey S, Saket B, Bhargava M, Mehta N, Lohchab SS, Satsangi DK, Nigam M, Gupta BK, Khanna SK. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis in Third World countries. *Indian Heart J*. 1997 Jul-Aug; 49(4):383-6.
- ¹¹⁵. Cáceres Lóriga F M, Pérez López H, Morlans Hernández K, Sainz, González de la Peña B A, Valiente Mustelier J, Marrero Miragaya, M A, Rodiles Aldana F, Tratamiento trombolítico en la trombosis valvular protésica. Experiencia en el Instituto de Cardiología de Cuba. *Mapfre Medicina*, 2005; 16: 81-85
- ¹¹⁶. Cáceres-Lóriga,FM, Pérez-López,H, Marrero-Mirayaga, MA, Morlans-Hernández, K. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Apr;21(2):185-90.
- ¹¹⁷. Deviri E, Pinhas S, Wisenbaugh T, Cronje S: Obstruction of mechanical heart valve prostheses; clinical aspects and surgical management. *J Am Cardiol* 1991; 17: 646-650.
- ¹¹⁸. López HP, Cáceres FM, Hernández KM, Sánchez HF, González N, Marrero MA, López-Saura P, Sigarroa F, Mendoza Y, Rodríguez J. Thrombolytic therapy with recombinant streptokinase for prosthetic valve thrombosis. *J Card Surg* 2002;17:387–393.
- ¹¹⁹ . Marrero Miragaya MA y colaboradores. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Aplicación de la Estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de la trombosis del acceso vascular permanente en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal tratados con hemodiálisis periódica. Estudio 1996 y 2000.

Expediente Clínico para el Registro. Agencia Regulatoria nacional. CECMED. La Habana. Cuba.

¹²⁰. Poulain F. et al. Local Thrombolysis and Thromboaspiration in the treatment of Acutely Thrombosed Arteriovenous Hemodialysis Fistulas. *Cardiovasc. Intervent Radiol.* 1991; 14:98-101.

¹²¹. Renal Data System, Annual Data Report. US Department of Health and Human Services: International Comparisons of ESRD Therapy. April 14, 2010; Chapter 12, 165-171.

¹²². Asif A, Leon C, Orozco-Vargas LC, et al. Accuracy of physical examination in the detection of arteriovenous fistula stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1191.

¹²³. Klimas C. Streptokinase in thrombosis of vascular access. *Trans Amer Soc Artificial Intern Organ*, 1984; 30 : 511.

¹²⁴. Khanna Sudhir, Sniderman Kenneth. Superior Vena Cava Stenosis associated with Hemodialysis Catheters. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 21, No. 3, March 1993; 278-281.

¹²⁵. Mangiarotti G, Canavese C, Thea A, et al. Urokinase treatment for arteriovenous fistula declotting in dialyzed patients. *Nephron* 1984 ; 36:60-64.

¹²⁶. MR Middlebrook, MA Amygdalos et al. Thrombosed hemodialysis grafts: Percutaneous mechanical ballon declotting versus thrombolysis. *Radiology* 1995 ; 73:77-196.

¹²⁷. Beathard GA. Thrombolysis of the treatment of thrombosed dialysis access grafts: A Nephrologist View. *Seminars in Dialysis*. Vol. 8, No. 3, May - June, 1995; 162-165.

¹²⁸. Ehrman Karen O , Gaylord Gregg M . Thrombolytic Therapy for Ocluded Dialysis Access Grafts. *Seminars in Interventional Radiology*. Vol 9, No. 3, September 1992.

¹²⁹. Lorraine S. Maintaining patency of dialysis vascular access. *Dialysis & Transplantation*, 1992; 11: 687.

¹³⁰. Golberg, JP. Intravenous streptokinase for thrombolysis of occluded acces. Its use in patients undergoing hemodialysis. *Arch Int Med*, 1985; 145:1405.

-
- ¹³¹. Daugirdas Jt. Ing Ts. Handbook of dialysis. Boston, Little Brown, 1988
- ¹³². Rocek M, Peregrin JH. Mechanical thrombolysis of thrombosed hemodialysis native fistulas with use of the Arrow-Terrotola percutaneous thrombolytic device: our preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2000 Oct; 11(9):1153-8.
- ¹³³. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:1–5
- ¹³⁴. Vaughan P, Gardner J, Peters F, Wilmott R. Risk factors for venous thromboembolism in general surgical patients. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:1037–9.
- ¹³⁵. Ng CM, Rivera JO. Meta-analysis of streptokinase and heparin in deep vein thrombosis. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:1995–2001.
- ¹³⁶. Altman R y Ramirez J.: Factores que contribuyen al fracaso de la trombolisis. Cuadernos de trombosis. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia* # 14, 1998. Pág. 17,
- ¹³⁷. Blinc A., Francis, CHW., Kennedy, SD. , Bryant RG., Mander, VJ.,: Flow through cloaks determines the rate and pattern of fibrinolysis. *Thrombosi Haemost* 1993; 69:581.
- ¹³⁸. Krishna, P, Vedantham, S. The Role of Thrombolysis in the Clinical Management of Deep Vein Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011; 31: 479-484 doi: 10.1161/ATVBAHA.110.213413
- ¹³⁹. Wagner T.: Regional Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis., *Medizinische Welt*, 1997, Vol. 48. Iss e, pp. 71-74.
- ¹⁴⁰. Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thromb Haemost* 2001;86:499 –508.
- ¹⁴¹. Unikel, B., Bahi, M., Kahaan, K.: Experiences with loco-regional lysis in deep vein thrombosis. *Medizinische Welt*, 1997, Vol.48, Iss 2, pp. 91-95
- ¹⁴². Vedantham S, Vesely TM, Parti N, et al. Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:1001– 8.

-
- ¹⁴³ . Torres Jiménez C.; Fernandez Montequín J., Edouard Otrante D; Borrás Miguens. M; Morales Jiménez E.; Marrero Miragaya M. Aplicación de dosis única de Estreptoquinasa recombinante (Heberkinasa) en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP). Revista Panamericana de Flebología y Linfología N° 45. 2008: Pág. 18-25.
- ¹⁴⁴ . Angle, JF., Matsumoto, AH, Shammab, MAI., Hogspiel, KD. Spinosa, DL.: Transcater regional en terapia con Urokinasa en pacientes con trombosis de vena cava inferior. Journal of vascular and international Radiology, 1998, Vol: 9, Iss 6, pp. 917-925.
- ¹⁴⁵ . Watson L, Armon M. Thrombolysis for acute deep venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18: Art No. CD002783
- ¹⁴⁶ . Köhrmann, M, Schellinger, P, Schwab, S, The only evidence based neuroprotective therapy for acute ischemic stroke: Thrombolysis. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 24 (2010) 563–571
- ¹⁴⁷ . Kiernan, T.J., Gersh, B.J. Trombólisis en el infarto agudo de miocardio: estado actual. Med Clin N Am 91 (2007) 617 – 637.
- ¹⁴⁸ . Ministry of Public Health of Cuba: Health Statistics Yearbook 1991. [<http://www.infomed.sld.cu/servicios/estadisticas>].
- ¹⁴⁹ . Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003 ; 361:13-20.
- ¹⁵⁰ . Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, et al. Primary coronary angioplasty compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Sixmonth follow up and analysis of individual patient data from randomised trials. Am Heart J. 2003;145:47-57.
- ¹⁵¹ . Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de Werf F, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to

2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J*. 2008;29:609-17.

¹⁵². Sosa A, Martinez S, Gonzalez E, Méndez A. trombolisis pre-hospitalaria y hospitalaria estudio comparativo. *Emergencias*. Vol. 12. Extraordinario, Jun 2000.

¹⁵³. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke: the Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996 Jul 18; 335 (3): 145-50.

¹⁵⁴. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke: Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995 Dec 9; 346 (8989): 1509-14.

¹⁵⁵. Salarifar, M., Sadeghian, S., Abbasi, A., Davoodi, G., Amirzadegan, A., Hosseini, S.K., Paydari, N., Moemeni, P. Efficacy of two streptokinase formulations in acute myocardial infarction: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Tehran University Heart Center*. 2009; 4(1): 29-34.

¹⁵⁶. López M, González LR, Reyes N, Sotolongo J, Pujol V: Stabilization of a freeze-dried recombinant streptokinase formulation without serum albumin. *J Clin Pharm Ther* 2004, 29:367-363.

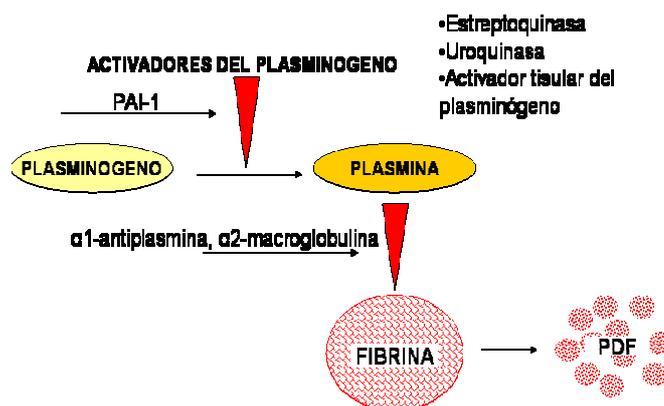
¹⁵⁷. Llerena LD, Betancourt BY, Quirós JJ, Sainz B, Valdés JA, Zorio B, Díaz-Rojo G, García AI, Villanueva LH, Filgueiras CE, Cabrera F, Echarte JC, Pérez del Todo JM, Guerrero I, López L, García EJ, Nadal B, López-Saura P: Angiographic patency study of an albuminfree recombinant streptokinase formulation in acute myocardial infarction. *J Pharm Pharm Sci* 2004, 7:372-377.

¹⁵⁸. Llerena LD, Caceres-Loriga FM, Betancourt BY, Marrero MA: Recombinant streptokinase: evidences from clinical use. *Eur Heart J* 2005, 26:1448-1449.

ANEXOS

ANEXO 1.

Figura 1. Cascada de reacciones involucradas en la disolución de los coágulos de fibrina



Fuente: Esquema tomado del libro Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1991; 34(3):193-204.

Tabla 1. Principales activadores del plasminógeno incorporados a la terapia fibrinolítica.

tPA	uPA	Sk
Proteasa sérica	Proteasa sérica	No es una enzima
Activador fibrinespecífico	Activador no fibrinespecífico	Activador no fibrinespecífico
Peso molecular: 70 kDa	Peso molecular: 55 kDa	Peso molecular: 47 kDa
Producida por las células del endotelio vascular	Producida en el riñón y secretada en la orina	Producida en el cultivo de estreptococos beta hemolíticos del grupo C

Fuente: Tabla tomada del artículo Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico publicado Biotecnología Aplicada 2005; 22:182-190

ANEXO 2. TABLAS DE LOS ESTUDIOS DEL CAPITULO II

ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO

Estudio comparativo entre la Estreptoquinasa recombinante y la natural en pacientes con infarto miocárdico agudo. Efectos sobre la permeabilidad coronaria, la coagulación, el sistema fibrinolítico y la generación de anticuerpos a la estreptoquinasa. (TERIMA-1).

Tabla 2. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS DE LOS PACIENTES DE CADA GRUPO DE TRATAMIENTO

Característica	Streptase		Heberkinasa		p
	n	%	n	%	
Número	111	100	113	100	N.S.
Sexo Masculino	92	82,9	89	78,8	N.S.
Edad promedio (D.S) años	53,4 (9,1)		58,8 (9,3)		0,006
IMA confirmado	103	92,8	108	95,6	N.S.
IMA con Q	98	88,2	101*	90,1	N.S.
Localización del IMA con Q					
Anterior	38	34,2	28	25,0	N.S.
Inferior	42	37,8	54	48,2	N.S.
Lateral	6	5,4	3	2,7	N.S.
Múltiple	12	10,8	16	14,2	N.S.
Hipertensión arterial	52	46,8	50	44,2	N.S.
Diabetes Mellitus	12	10,8	21	18,6	N.S.
Fumador y exfumador	92	82,9	92	81,4	N.S.
Dislipidemia	13	11,7	7	6,3	N.S.
Infarto Previo	18	14,4	13	11,5	N.S.
CORONARIOGRAFIA	84	76,7	81	71,7	N.S.
FALLECIDOS	2	1,8	6	4,4	N.S.

* En una planilla no constaba la información.

IMA: Infarto Miocárdico Agudo N.S.: p > 0,05

Tabla 3. INTERVALO ENTRE INICIO DE SINTOMAS Y TROMBOLISIS

TIEMPO	Streptase		Heberkinasa	
	n	%	n	%
< 1 hora	2	1,8	3	2,7
1 - < 3 horas	29	26,2	33	29,2
3 - < 6 horas	50	45,0	52	46,0
≥ 6 horas	30	27,0	25	22,1
TOTAL	111	100,0	113	100,0

Tabla 4. PERMEABILIDAD DEL VASO RELACIONADO CON EL INFARTO

PERMEABILIDAD	Streptase		Heberkinasa		p
	n	%	n	%	
SI	53	70,7	47	67,1	N.S.
NO	22	29,3	23	32,9	N.S.
Total	75	100,0	70	100,0	N.S.

N.S. No significativo

Tabla 5. PRINCIPALES FARMACOS ADMINISTRADOS ADEMAS DEL TROMBOLITICO

FARMACOS	Streptase		Heberkinasa		p
	n	%	n	%	
Aspirina	98	88,3	104	92,0	N.S.
Heparina	12	10,8	9	7,9	N.S.
Beta-bloqueadores	60	54,0	67	59,3	N.S.
Nitroglicerina	42	37,8	44	38,9	N.S.

N.S. No significativo

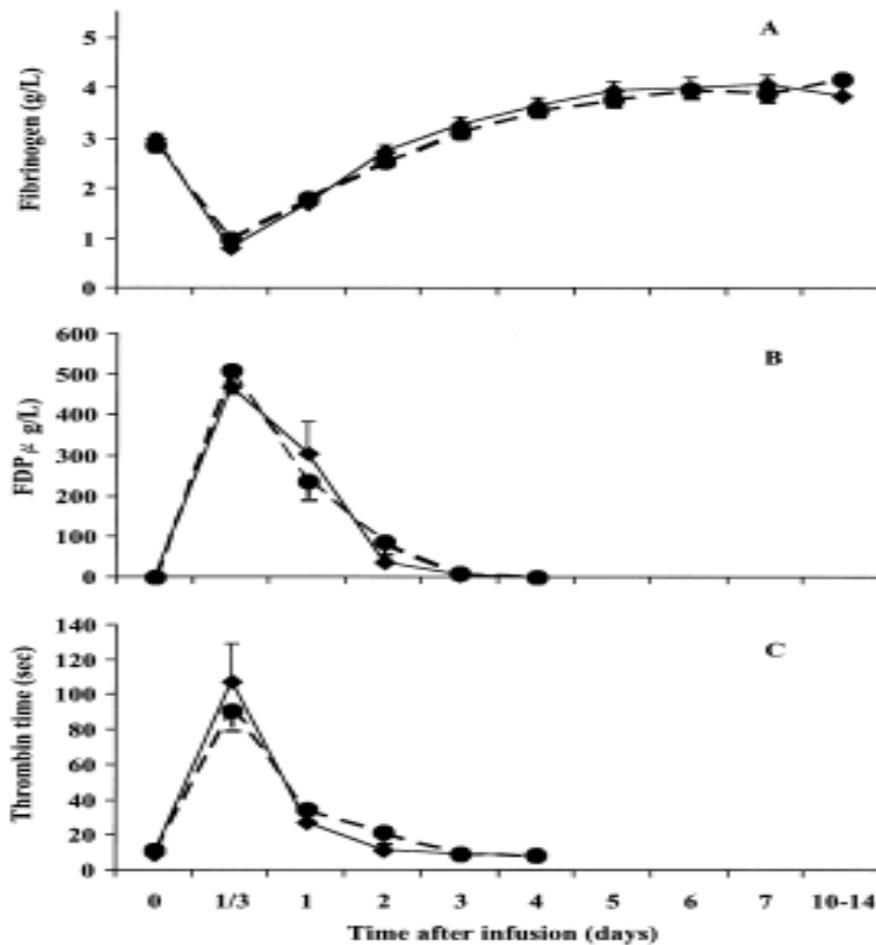


Fig. 1 Kinetics of hemostasis alterations in acute myocardial infarct patients after a 1 h intravenous infusion of 1,500,000 units of natural (squares; solid lines) or recombinant (circles; broken line) streptokinase. A) Fibrinogen; B) Fibrinogen degradation products and C) Thrombin time

Figura 2. Fuente: Figura tomada del artículo de la autora The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinase in acute myocardial infarct. 1999; 82(6):1605-09.

Tabla 6. EFECTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES AL TROMBOLITICO

EFECTOS	Streptase		Heberkinasa		p
	n	%	n	%	
Accidente cerebrovascular no definido	1	0,9	-	-	
Hipotensión arterial*	23	20,9	25	22,1	N.S.
Bradicardia sinusal*	12	10,8	15	13,3	N.S.
Reinfarto	-	-	1	0,9	N.S.
Arritmia ventricular*	50	45,0	45	39,8	N.S.
Arritmia supraventricular	13	11,7	16	14,2	N.S.
Bloque aurículo ventricular	10	9,0	5	4,4	N.S.
Rash cutáneo	1	0,9	2	0,9	N.S.
Edema angioneurótico	1	0,9	1	0,9	N.S.
Púrpura anafilactoide	1	0,9	-	-	
Fiebre	2	1,8	3	2,7	N.S.
Vómitos y náuseas*	4	3,6	6	5,3	N.S.
Escalofríos*	4	3,6	2	1,8	N.S.
Sangramiento menor	2	1,8	6	5,3	N.S.

* Durante la infusión o 2 horas después de finalizada. N.S. No significativo.

Estudio clínico multicéntrico fase IV. Aplicación de la Estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo. Extensión nacional (TERIMA-2).

Tabla 7. IMA registrados. Letalidad

IMA registrados	No.	%	IC (95%)
Total	7847		
Incluidos	2923		
No incluidos	4924		
Fallecidos antes del alta hospitalaria	302	10.36	9.26 - 11.46
Modelos recibidos de seguimiento a los 30 días	1812		
Fallecidos después del alta y hasta 30 días del IMA	12	0.66	
Mortalidad total a los 30 días		10.95 *	9.80 - 12.11

* Calculada según Kaplan-Meier, censurando la información de los pacientes de los cuales no se recibió información del seguimiento a los 30 días.

IC: intervalo de confianza al 95%

Tabla 8. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS Y DE BASE

		TOTAL		FALLECIDOS		p
		N	%	N	%	
SEXO	MASCULINO	2169	74,4	179	8,3	< 0,00000
	FEMENINO	746	25,6	123	16,5	
COLOR DE LA PIEL	BLANCA (1)	2250	77,2	252	11,2	0,006326 (1 vs. 2)
	NEGRA/MESTIZA (2)	642	22,1	50	7,8	
	AMARILLA	8	0,3	0	0	
TABAQUISMO	FUMADOR (1)	1785	61,2	141	7,9	1 vs 2 0,0358 1 vs 3 0,108 x10 ⁻⁸ 2 vs 3 0,00468
	EX - FUMADOR (2)	435	14,9	46	10,6	
	NUNCA FUMO (3)	657	22,5	106	16,1	
HIPERTENSIÓN	SI	1395	47,9	150	10,8	p > 0,05
	NO	1517	52,0	151	9,9	
DIABETES	SI	368	12,6	51	13,9	0,00835
	NO	2541	87,2	249	9,8	
OBESIDAD	SI	481	16,5	53	11,0	p > 0,05
	NO	2428	83,3	247	10,2	
DISLIPIDEMIA	SI	243	8,3	17	6,9	p = 0,038
	NO	2655	91,1	282	10,6	
ANGINA PREVIA	SI	933	32,0	108	11,6	p > 0,05
	NO	1978	67,9	193	9,8	
INFARTO ANTIGUO	SI	391	13,4	50	12,8	0,0398
	NO	2517	86,3	249	9,9	

Las sumas que no totalizan 2915 se debe a casos en que no se conoció la información

Tabla 9. COMPARACIÓN DE LA LETALIDAD CON LA ENCUESTA LEIMA EN LOS HOSPITALES QUE PARTICIPARON Y EL ESTUDIO TERIMA-2.

	LEIMA (1)		TERIMA-2	
	N	%	N	%
PACIENTES	448	100,0	1686	100,0
FALLECIDOS	64	14,1	171	10,1

p = 0,006385

Tabla 10. DATOS SOBRE SANGRAMIENTO EN VARIOS ESTUDIOS

ESTUDIO	SANGRAMIENTO	
	TOTAL	SEVERO
ISIS - 2	5	0,6
GISIS - 2	4,5	0,7
TERIMA-2	3,2	0,3

Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group. Lancet 1994; 343:311-22.

Tabla 11. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ESTREPTOQUINASA EN VARIOS ENSAYOS.

TIPO DE ACCIDENTE	FRECUENCIA %			
	GISSI - 2E INTERNACIONAL	GUSTO	ISIS - 3	TERIMA-2
TOTAL	0,94	1,22	1,0	1,1
HEMORRÁGICO	0,29	0,49	0,2	0,3
ISQUÉMICO	0,44	0,53		0,6
DESCONOCIDO		0,16	0,8	0,2

Las celdas vacías corresponden a datos no confirmados

Tabla 12. REACCIONES ALÉRGICAS EN PACIENTES TRATADOS CON ESTREPTOQUINASA EN VARIOS MEGA-ENSAYOS.

ENSAYOS	FRECUENCIA %	
	ALERGIA	CHOQUE ANAFILÁCTICO
GISSI	2,4	,01
ISIS - 2	4,4	
GISSI - 2	2,0	
INTERNACIONAL	1,7	
ISIS - 3	3,6	
GUSTO	5,8	0,65
TERIMA-2	3,2	0,8

NOTA: Las celdas vacías corresponden a datos no informados en las publicaciones

Tabla 13. EVENTOS CARDIACOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (%)

EVENTO	ESTUDIOS							
	GISSI	ISIS - 2	GISSI - 2	GISSI-2 INTERNAC:	ISIS - 3	GUSTO	LEIMA	TERIMA-2
INSUFICIENCIA CARDIACA	12,8	-	8,1	-	17,4	17,1	20,5	12,2
CHOQUE CARDIOGÉNICO	-	-	4,9	6,2	7,1	6,6	8,0	1,4
REINFARTO	4,1	2,8	2,3	3,0	3,5	3,7	3,1	2,4
ANGINA	17,0	-	10,0	-	-	19,7	6,0	10,0

NOTA: Las celdas vacías corresponden a datos no informados en las publicaciones

Farmacovigilancia de la Estreptoquinasa recombinante en el infarto miocárdico agudo en Cuba.
Informe de 7 años.

Tabla 14. Relación entre la ocurrencia de algún evento adverso con las características demográficas y de base

		Evento adverso		P (chi-cuadrado)		
		Sí	No			
Sexo	Masculino	442 (52.6%)	399 (47.4%)	0.807		
	Femenino	150 (51.7%)	140 (48.3%)			
Color de piel	Blanca	402 (51.2%)	378 (48.5%)	0.168		
	Mestiza / Amarilla	123 (56.9%)/3 (75%)	93 (43.1%) / 1 (25%)			
	Negra	66 (58.4%)	47 (41.6%)			
Edad	<= 40	24 (49.0%)	25 (51.0%)	0.455		
	40 – 60	266 (55.1%)	217 (44.9%)			
	> 60	272 (51.5%)	256 (48.5%)			
	<= 3h	167 (44,2%)	211 (55.8%)			
Tiempo e/ inicio de los síntomas y la infusión	3 < t <= 6	217 (54,8%)	179 (45.2%)	0.004		
	6 < t <= 9	79 (53,4%)	69 (46.6%)			
	9 < t <= 12	31 (47,7%)	34 (52.3%)			
	> 12h	10 (83,3)	2 (16.7%)			
	Aspirina	Sí	514 (52.4%)		467 (47.6%)	0.547
		No	94 (50.0%)		94 (50.0%)	
	Beta-bloqueadores	Sí	367 (54.0%)		313 (46.0%)	0.114
No		241 (49.3%)	248 (50.7%)			
Nitrosorbide	Sí	87 (57.6%)	64 (42,4%)	0.139		
	No	521 (51.2%)	497 (48.8%)			
Medicamentos concomitantes (S / N)	Lidocaina	Sí 11 (30.6%) No 597 (52.7%)	25 (69.4%) 536 (47.3%)	0.008		
	Nitropental	Sí 12 (50.0%) No 596 (52.1%)	12 (50.0%) 549 (47.9%)	0.842		
Aminas	Sí	9 (37,5%)	15 (62,5%)	0,149		
	No	599 (52,3%)	546 (47,7%)			
Nitritos y nitratos	Sí	92 (46,7%)	105 (53,3%)	0,102		
	No	516 (53,1%)	456 (46,9%)			
NTG (E.V.)	Sí	27 (57,4%)	20 (42,6%)	0,445		
	No	581 (51,8%)	541 (48,2%)			

Tabla 15. Relación entre la mortalidad y los eventos adversos

Reacción adversa		Fallecido		P (chi-cuadrado)	RO	IC 95%
		Sí	No			
Hemorragia	Sí	3 (10.0%)	27 (90.0%)	0.426*	1.709	(0.503; 5.814)
	No	55 (6.1%)	846 (93.9%)			
Arritmia	Sí	18 (11.4%)	140 (88.6%)	0.006	2.358	(1.312; 4.237)
	No	40 (5.2%)	733 (94.8%)			
Hipotensión	Sí	12 (8.2%)	135 (91.8%)	0.307	1.426	(0.736; 2.762)
	No	46 (5.9%)	738 (94.1%)			
Alergia	Sí	0	26 (100%)	0.400*	--	--
	No	58 (6.4%)	847 (93.6%)			
Escalofríos	Sí	7 (4.9%)	136 (95.1%)	0.460	0.744	(0.330; 1.672)
	No	51 (6.5%)	737 (93.5%)			
Temblores	Sí	4 (3.5%)	110 (96.5%)	0.168	0.514	(0.182; 1.447)
	No	54 (6.6%)	763 (93.4%)			
Fiebre	Sí	2 (7.4%)	25 (92.6%)	0.683*	1.212	(0.279; 5.236)
	No	56 (6.2%)	848 (93.8%)			
Vómitos	Sí	5 (6.4%)	73 (93.6%)	0.811*	1.034	(0.401; 2.667)
	No	53 (6.2%)	800 (93.8%)			
Náuseas	Sí	2 (6.5%)	29 (93.5%)	1.000*	1.039	(0.241; 4.464)
	No	56 (6.2%)	844 (93.8%)			

ANEXO 3: TABLAS DE LOS ESTUDIOS DEL CAPITULO III

Trombosis de Prótesis de Válvulas Cardíacas

Tabla 16. Relación entre las características demográficas de los pacientes, el tiempo de trombolisis y la causa de interrupción del tratamiento.

Código de Identif.	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Sexo	Raza	Tiempo de trombolisis (horas:min)	Causa de interrupción
SL1	24	62.5	176	Masc	M	24:30	TC antes de 72 h
SL2	35	50.0	149	Fem	B	42:30	TC antes de 72 h
SL3	31	78.5	165	Fem	M	51:30	TC antes de 72 h
SL4	36	52	146	Fem	M	62:30	TC antes de 72 h
SL5	51	80.0	169	Masc	B	25:30	TC antes de 72 h
SL6	30	58.0	187	Masc	M	31:30	TC antes de 72 h
SL7	46	58.0	158	Fem	B	47:30	TC antes de 72 h
SL8	52	48.0	144	Fem	M	11:30	Fallecimiento del paciente
SL9	36	55.0	-	Fem	M	47:30	TC antes de 72 h
SL10	37	57.5	160	Fem	M	35:30	TC antes de 72 h
IC1	43	61.0	165	Fem	M	48	TC antes de 72 h
IC2	13	33.0	137	Masc	B	41*	TC antes de 72 h
IC3	46	60.0	170	Fem	B	13	TC antes de 72 h
HA1	44	-	-	Fem	B	75:30	No interrumpió tto
HA2	25	-	-	Fem	B	103	No interrumpió tto

Para este caso la dosis utilizada fue calculada según el peso del niño comenzando con 150000 UI en 1h y continuando a razón de 50000 UI/h.

Tabla 17. Distribución de pacientes según la clase funcional de la NYHA al inicio y al final del tratamiento

Clasificación	Evaluación Inicial		Evaluación final	
	No.	%	No.	%
Grado I	0	0.0	7	46.7
Grado II	1	6.7	7	46.7
Grado III	2	13.3	0	0.0
Grado IV	12	80.0	1	6.7
Total	15	100	15	100

Tabla 18. Listado por código de identificación y evolución clínica de los pacientes según la clase funcional NYHA.

Código de Identificación	Grados de Clasificación					
	Inicial	4 horas	12 horas	24 horas	48 horas	72 horas
SL1	4	4	2	2	2	2
SL2	4	2	2	2	2	2
SL3	4	4	2	2	2	2
SL4	4	3	2	2	2	2
SL5	4	2	2	1	1	1
SL6	4	2	2	2	2	2
SL7	4	2	2	1	1	1
SL8	4	4	4	-	-	4
SL9	4	2	2	1	1	1
SL10	4	4	3	2	1	1
IC1	3	3	1	1	1	1
IC2	2	2	2	1	1	1
IC3	3	3	2	2	-	2
HA1	4	4	2	2	2	1
HA2	4	4	3	2	2	2

Tabla 19. Distribución de pacientes de acuerdo al examen clínico

	Congestión Pulmonar		Ruido Protésico	
	Inicial No.(%)	Final No. (%)	Inicial No.(%)	Final No.(%)
Sí	13 (86.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	14 (93.3)
No	2 (13.3)	14 (93.3)	15 (100)	1 (6.7)
Total	15 (100)	15 (100)	15(100)	15 (100)

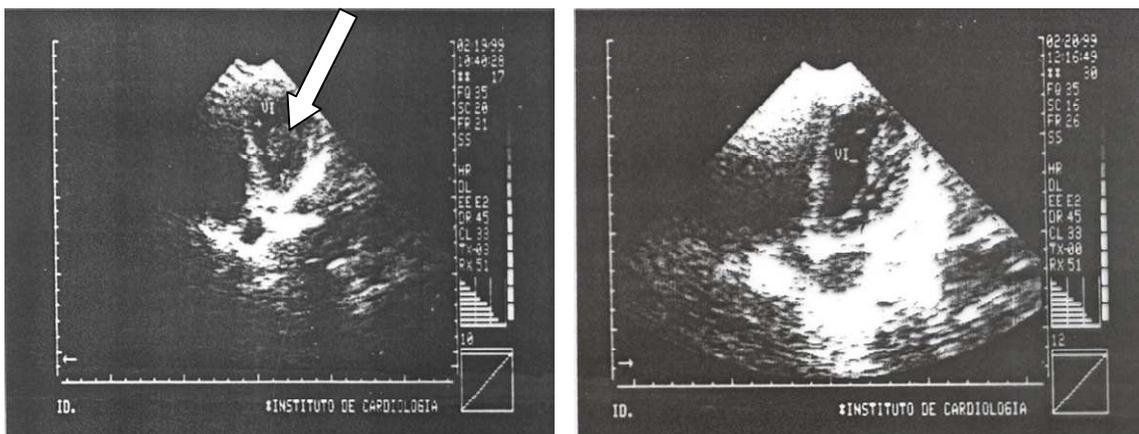
Tabla 20. Distribución de pacientes por Evento Adverso producido.

Eventos Adversos	Evento adverso x paciente	%*
Fiebre	5	33.3
Flebitis	5	33.3
Cefalea	4	26.7
Extrasístoles ventriculares	3	20.0
Náuseas	3	20.0
Dolor Lumbar	3	20.0
Vómitos	2	13.3
Escalofríos	2	13.3
Temblores	2	13.3
Hipotensión	2	13.3
Embolismos	2	13.3
Dolores musculares	1	6.7
Taquicardia Paroxística	1	6.7
Taquicardia ventricular no sostenida	1	6.7
Desorientación Temporoespacial	1	6.7
Fibrilación Ventricular	1	6.7
Dolor abdominal	1	6.7
Artralgia	1	6.7
Hemorragia en puntos de extracciones sanguíneas	1	6.7
Bradicardia	1	6.7
Total	42**	

* Porcentaje calculado con respecto al total de pacientes incluidos en el estudio (15).

** 1 paciente pudo presentar varios eventos adversos

Figura 3. Imágenes del ecocardiograma de un paciente antes y después de la trombolisis.



La flecha indica el trombo inicial, a la derecha, a las 72 h no se observa imagen por lisis del trombo

“Aplicación de la SKr en la Trombosis del Acceso Vascular Permanente (TAV) de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) tratados por Hemodiálisis Periódica”

Tabla 21. Relación de pacientes de acuerdo a sus características demográficas, examen radiológico y a los criterios de evaluación final. 1er estudio

No. Inclus.	Edad	Sexo (*)	Raza (**)	Peso (Kg)	Flujo (ml/min)	Fistulografía	Evaluación Clínica	Evaluación Radiológica
1	40	M	N	77	< 200	Trombosis	Éxito	Regular
2	52	M	N	70	< 200	Trombosis	Éxito	Regular
3	35	F	N	48	< 200	No realizada	Fracaso	No disponible
4	35	F	N	42	< 200	Trombosis	Éxito	Regular
5	29	F	B	51	< 200	No realizada	Fracaso	No disponible
6	35	F	N	58	< 200	Trombosis	Éxito	Bueno
7	34	F	B	55	< 200	Trombosis	Fracaso	Malo
8	45	M	B	49	< 200	No realizada	Éxito	No disponible
9	21	M	M	62	< 200	Trombosis	Éxito	Bueno
10	56	M	B	48	< 200	Trombosis	Éxito	Regular

Lisis del trombo y re-utilización de la FAV



A) Trombosis de la fistula pre-tratamiento
B) Flebografía post-tratamiento (lisis total del trombo)

Figura 4. Fuente: Foto tomada del documento del registro

Tabla 22. Relación de pacientes de acuerdo a sus características demográficas, examen radiológico y a los criterios de evaluación final. 2do estudio

No	Edad (años)	Sexo*	Raza **	Peso (kg)	Talla (cm)	Causa de IRC***	Estenosis al inicio	Grado de oclusión al inicio	Flujo Sanguíneo (≥ 200 ml/min)			Rpta Final	Evaluación Radiológica Final
									Inicial	Final	Sgto		
1	26	M	N	55.0	-	-	Sí	Parcial	No	Sí	Sí	Exito	Lisis total
2	58	M	B	58.5	167	NA	No	Total	No	-	-	-	-
3	27	M	M	54.0	175	NO	No	Total	No	Sí	Sí	Exito	Lisis total
4	42	M	M	82.0	168	G	No	Total	No	Sí	Sí	Exito	Lisis total
5	35	M	M	70.0	174	NA	No	Total	No	Sí	Sí	Exito	Lisis total
6	33	M	M	60.0	170	G	No	Total	No	-	-	-	Lisis parcial
7	54	F	M	65.0	146	D	No	Parcial	No	Sí	No	Exito	Lisis total
8	44	F	B	44.5	159	NA	Sí	Parcial	No	Sí	Sí	Exito	Lisis total
9	51	M	B	73.0	163	G	Sí	Total	No	Sí	No	Exito	Lisis parcial
10	59	M	B	47.0	156	G	Sí	Total	No	No	No	Fracaso	No lisis
11	59	M	B	53.0	162	D	Sí	Total	No	No	No	Fracaso	-
12	60	M	N	85.0	180	D	No	Total	No	No	No	Fracaso	Lisis parcial

*Sexo F: femenino
M: masculino

Raza B: blanca *Causa de IRC NA: nefroangioesclerosis
N: negra NO: nefropatía obstructiva
M: mestiza G: glomerulopatía
D: diabetes

Aplicación de la Estreptoquinasa recombinante (SKr) en el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) de los miembros

Tabla 23. Evaluación clínica e imagenológica de los pacientes

No.	Evaluación Clínica	Evaluación Imagenológica					
		Flebografía		Flujometría Doppler		Echo-Doppler color	
		antes	después	antes	después	antes	después
1	Éxito	Completa	Total	N P	P	N P	P
2	Éxito	Completa	Parcial	-	P	N P	P R
3	Éxito	Completa	Total	P	-	N P	P
4	Éxito	Completa	Parcial	-	-	N P	P R
5	Éxito	Parcial	Total	N P	P	-	-
6	Éxito	Completa	Parcial	-	-	N P	N R
7	Éxito	Parcial	Total	-	-	N P	P
8	Éxito	Completa	Parcial	N P	-	N P	P
9	Éxito	Completa	Parcial	N P	P	N P	P

N P No permeable, P Permeable, P. R. Parcial recanalizado, N. R. No recanalizado

Figura 5. Radiografías de un paciente del estudio que muestra múltiples trombos en la foto de la izquierda y en la del centro a las 24 horas comienza a mejorar el flujo y a las 72 horas en la imagen de la derecha hay lisis con restablecimiento del flujo



Tabla 24. Relación de eventos adversos presentados por cada paciente

No. Inclusión	Edad	Sexo (*)	Evento Adverso	Grados de Severidad	Tratamiento para contrarrestarlo	Evolución
1	46	F	Fiebre* hipotensión, escalofríos	3	P. + S. T.	Buena
2	22	F	Fiebre*	2	P.	Buena
3	42	F	Dolor lumbar, rash cutáneo, flebitis	1	B. + P.	Buena
4	60	M	Prurito, flebitis superficial	1	B	Buena
5	42	F	Hematoma espontaneo fiebre* y escalofríos y vómitos	3	H. + B.	Buena
6	33	M	Fiebre* escalofríos, vómitos	2	P. + B	Buena
7	35	M	Fiebre* escalofríos nauseas	2	P. + B	Buena
8	70	F	Fiebre*	1	P	Buena
9	62	F	Fiebre* dolor lumbar escalofríos	1	P. + B	Buena

*MAT (Medidas Antitérmicas). P. paracetamol, B. benadrilina, H. hidrocortisona, S:T: suspensión temporal de la infusión

ANEXO 4

Revisores externos

Dra. Martha de Jesús González Griego
Dra. en Ciencias Médicas
Especialista de Segundo grado en Inmunología
Profesora Auxiliar
Investigadora Auxiliar
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Dr. Fidel Cáceres Loriga
Dr. en Ciencias Médicas
Especialista de Segundo Grado en Cardiología
Profesor Titular.
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Dra. Ana Julia Garcia Milian
Especialista de Segundo Grado en Farmacología.
Máster en Economía de la Salud
Diplomado en Farmacoepidemiología
Investigadora Auxiliar
Profesora Auxiliar
Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología