



Estreptoquinasa recombinante sin albúmina en el infarto agudo de miocardio: estudio de farmacovigilancia (TIMES)

Recombinant Albumin-free Streptokinase in Acute Myocardial Infarction: Pharmacovigilance Study (TIMES)

Karem María Catasús-Alvarez¹ , Antonio Angel Pelegrín-Martínez² , Katty-Hind Selman-Housein Bernal³ , Ronald Aroche-Aportela⁴ , Francisco Hernández-Bernal⁵ , Grupo de investigadores del estudio TIMES⁵

¹ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB. La Habana, Cuba.

² Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba.

³ Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

⁴ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

⁵ Los datos institucionales de los autores se listan en el anexo.

Resumen

Introducción: El infarto agudo de miocardio representa un problema de salud pública en Cuba; constituye la principal causa de morbimortalidad. La terapia fibrinolítica con Heberkinasa (estreptoquinasa recombinante) ha sido eficaz y segura para esta enfermedad. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba desarrolló una nueva formulación de estreptoquinasa recombinante sin albúmina, para evitar el uso de este hemoderivado.

Objetivo: Evaluar la seguridad de la estreptoquinasa recombinante sin albúmina en el tratamiento del infarto agudo de miocardio en condiciones de la práctica médica habitual.

Métodos: Se realizó un estudio de farmacovigilancia y multicéntrico; se empleó el método de monitorización activa durante el tratamiento y la notificación voluntaria. El protocolo siguió las directrices de la Declaración de Helsinki. Se incluyeron pacientes adultos que cumplieron con los criterios diagnósticos y de selección, quienes recibieron 1 500 000 UI de estreptoquinasa recombinante sin albúmina por vía endovenosa. La información solicitada incluyó: tipo de evento adverso, duración, gravedad, resultado y relación causal. Se aplicó un algoritmo cuantitativo de farmacovigilancia para establecer el grado de imputabilidad. Se calculó la proporción de cada reacción adversa en la población estudiada.

Resultados: Se reportaron 213 pacientes; el 43,7 % (93) con eventos adversos. Los eventos de mayor frecuencia fueron: hipotensión arterial (30,0 %), náuseas (14,6 %), vómitos (11,7 %) y arritmias (6,1 %). Ocho pacientes fallecieron, cuyas causas se establecieron de origen cardíaco.

Conclusiones: La trombólisis con estreptoquinasa recombinante sin albúmina en el infarto agudo de miocardio resultó segura y efectiva, con reducción de la mortalidad y las complicaciones asociadas.

Palabras clave: estreptoquinasa; trombólisis; farmacovigilancia; infarto agudo de miocardio.

Abstract

Introduction: Acute myocardial infarction represents a public health problem in Cuba; it constitutes the main cause of morbidity and mortality. Fibrinolytic therapy with Heberkinase (recombinant streptokinase) has been effective and safe for this disease. The Center of Genetic Engineering and Biotechnology of Cuba developed a new formulation of recombinant streptokinase without albumin, to avoid the use of this hemoderivative.

Objective: To evaluate the safety of recombinant albumin-free streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction under conditions of routine medical practice.

Methods: A pharmacovigilance and multicenter study was performed; the method of active monitoring during treatment and voluntary reporting was used. The protocol followed the guidelines of the Declaration of Helsinki. Adult patients who met the diagnostic and selection criteria were included and received 1,500,000 IU of recombinant albumin-free streptokinase intravenously. The information requested included: type of adverse event, duration, severity, outcome and causal relationship. A quantitative pharmacovigilance algorithm was applied to establish the degree of imputability. The proportion of each adverse reaction in the studied population was calculated.

Results: 213 patients were reported; 43.7% (93) with adverse events. The most frequent events were: arterial hypotension (30.0%), nausea (14.6%), vomiting (11.7%) and arrhythmias (6.1%). Eight patients died, whose causes were established to be of cardiac origin.

Conclusions: Thrombolysis with recombinant albumin-free streptokinase in acute myocardial infarction was safe and effective, with reduced mortality and associated complications.

Keywords: streptokinase; thrombolysis; pharmacovigilance; acute myocardial infarction.

Introducción:

La etiología más común de la cardiopatía isquémica es la aterosclerosis de las arterias coronarias. El infarto agudo de miocardio (IAM) constituye la forma clínica grave con mayor mortalidad.(1) Estas enfermedades han sido la principal causa de muerte en Cuba desde hace más de cuatro décadas. En el año 2022 fallecieron en Cuba 32 872 personas por enfermedad del corazón.(2) El impacto demográfico, sanitario y social de estas entidades está aumentando y va a continuar haciéndolo en los próximos decenios.

En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, se obtuvo en el año 1990 la estreptoquinasa recombinante (SKr-Heberkinasa), mediante la clonación del gen que codifica para la expresión de la SK en el *Escherichia coli* como microorganismo hospedero. Fue la primera molécula de SK obtenida por las técnicas de ADN recombinante.(3)

La SKr es un agente fibrinolítico, que interactúa con el plasminógeno y forma un complejo activo con actividad de proteasa; es capaz de convertir otras moléculas de plasminógeno en plasmina, enzima que degrada al principal componente de los coágulos sanguíneos, la fibrina. Se evaluó en varios ensayos clínicos realizados en pacientes con IAM, cuyos resultados de eficacia permitieron su registro sanitario en Cuba hace tres décadas.(4,5,6)

La Heberkinasa empleada hasta el momento en la práctica médica habitual contiene seroalbúmina humana como estabilizante. El CIGB ha desarrollado una nueva formulación sin albúmina, con adecuada estabilidad, que evita el empleo del hemoderivado. No se esperan diferencias en la farmacología del producto por el cambio de formulación. Al ser administrada la SKr por vía endovenosa de forma directa al torrente sanguíneo, la molécula se diluye rápidamente en la sangre, donde la concentración de proteínas y de albúmina, en particular, es muy superior a la presente en la formulación tradicional. El objetivo de este estudio fue identificar la ocurrencia de reacciones adversas atribuibles a la nueva formulación de SKr en pacientes con IAM.

Métodos:

Se realizó un estudio de farmacovigilancia (fase IV), prospectivo, multicéntrico en cinco hospitales de cuatro provincias cubanas. Se empleó el método de monitorización activa durante el tratamiento y la notificación voluntaria (TIMES-Tratamiento del Infarto agudo de Miocardio con ESTreptoquinasa recombinante). El ensayo se realizó en salas de hospitalización y los pacientes se seleccionaron por investigadores clínicos, especialistas en cardiología, medicina interna y cuidados intensivos, quienes se responsabilizaron con las evaluaciones clínicas y de seguridad, así como de la recolección adecuada de la información primaria.

El protocolo siguió las directrices de la Declaración de Helsinki. Al tratarse de un estudio de farmacovigilancia, posautorización de un producto registrado (con tres décadas de experiencia de uso en el infarto agudo de miocardio, en condiciones de práctica médica habitual), y ejecutado bajo las condiciones aprobadas, los comités de ética de la investigación científica (CEIC) en los hospitales participantes en el estudio conocieron de los propósitos de esta investigación (actualizar la data clínica de seguridad y efectividad del producto en el

mundo real). Estos CEIC verificaron el progreso del estudio y la adherencia de los investigadores al protocolo; se aseguró la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes involucrados, y se proporcionó una garantía pública de esa protección. La agencia nacional reguladora de medicamentos (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos-CECMED) se notificó al inicio de la investigación.

Al tratarse de un producto introducido en la práctica médica, con demostrado beneficio terapéutico y al considerar la urgencia médica, no se solicitó a los pacientes el consentimiento de participación en el estudio. El equipo de investigación respetó los aspectos éticos, incluida la integridad de los pacientes, al asegurar la confidencialidad de sus datos personales.

El universo de estudio se constituyó por adultos de cualquier sexo con residencia permanente en La Habana, Cienfuegos, Ciego de Ávila y Santiago de Cuba, que cumplieron los criterios diagnósticos de IAM (dolor torácico o cuadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica con una duración mayor de 30 minutos; tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la infusión con SK no mayor de 12 horas; y electrocardiograma con presencia de supradesnivel del segmento ST de más de 1 mm en dos o más de las derivaciones DI, DII, DIII, aVL, y aVF o de más de 2 mm en dos o más derivaciones precordiales contiguas o bloqueo de rama izquierda).

Entre los criterios de exclusión se consideraron todas las condiciones médicas que constituyen contraindicaciones para el uso de la SKr, incluidas en el prospecto sanitario del producto tales como pacientes con hemorragia interna activa; neurocirugía reciente; traumatismo craneal o neoplasia cerebral; enfermedades cerebrovasculares; disección aórtica; hipertensión severa no controlada; cirugía o biopsia de un órgano en las últimas tres semanas; traumatismos grave reciente (2-4 semanas); traumatismos menores con riesgo (10 días), incluida la reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada; trastornos de la hemostasia o empleo de anticoagulantes; hemorragia profusa gastrointestinal o genitourinaria reciente (tres meses); úlcera péptica activa; retinopatía diabética hemorrágica referida; otras hemorragias internas recientes o condiciones donde existiera riesgo de sangrado importante o fuera difícil de manejar a causa de su localización; tromboflebitis séptica; pericarditis aguda; endocarditis infecciosa; embarazo o parto reciente; hipersensibilidad a ingredientes de la formulación y administración de SKr en los seis meses precedentes.

La SKr sin albúmina se administró en dosis única de 1 500 000 UI, en el transcurso de 60 minutos, a través de una vena periférica. El contenido de cada bulbo se disolvió en 5 mL de agua para inyección, que se introdujo en el bulbo por las paredes para no formar espuma. Luego de rotar suavemente cada bulbo para facilitar la disolución, el contenido se transfirió asépticamente a un frasco de venoclisis que contenía 100 mL de dextrosa 5 % o solución salina fisiológica. A esta solución no se le agregaron otras sustancias. La administración del fármaco pudo ser interrumpida por la aparición de algún criterio de exclusión, evento adverso grave (o no bien tolerado por el paciente, a criterio facultativo) o abandono voluntario.

La variable principal fue la ocurrencia de eventos adversos (EA). Estos se registraron cuidadosamente de acuerdo con el tipo, la duración, gravedad, el resultado y la relación causal. La gravedad de los EA se clasificó en cinco niveles: (1) leve, si no fue necesaria terapia; (2) moderado, si se necesitó un tratamiento específico; (3) grave o médicamente significativo sin compromiso inmediato para la vida; causa hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante; (4) potencialmente mortal: requiere intervención urgente y (5) muerte relacionada con EA.(7) Se utilizó una evaluación cualitativa para clasificar la relación causal como definitiva, probable, posible o dudosa.(8) Espacialmente, se indagó en las reacciones adversas esperadas con la terapia fibrinolítica (fiebre, escalofríos, temblores, arritmias, sangrado, cefalea, entre otras).

Como variable secundaria se evaluó la letalidad intrahospitalaria y se consideraron como variables de control la edad, el sexo, el color de la piel, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la infusión de SKr, la terapia concomitante y el tratamiento previo con SKr.

Se generó un sistema de entrada de datos en OpenClinica (www.openclinica.com), el cual es una plataforma de software libre que permite la captura, el almacenamiento y la gestión electrónica de los datos. Después de la revisión y corrección de errores de las planillas recibidas en el CIGB, se procedió a la entrada por duplicado en bases de datos por operadores diferentes, para el posterior proceso de comparación automática y corrección de las bases, necesarios para el análisis estadístico con la información certera del estudio.

Se empleó el software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15,0 para el análisis estadístico. En función de cumplimentar y dar solución a los objetivos del estudio: a) se estimó la distribución de frecuencias de las características demográficas y de base, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores mínimos y máximos) de las variables cuantitativas; y se precisó si la distribución de estas variables era normal; b) se construyó una tabla resumen con la especificación de cada reacción adversa (frecuencia, duración, grado y tipo de interrupción que provocó).

Resultados:

Se realizaron 213 notificaciones espontáneas de pacientes con IAM, que recibieron terapia trombolítica con SKr sin albúmina. La mayoría de los reportes (130; 61,0 %) procedió del Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas de Santiago de Cuba, seguido de los hospitales capitalinos Calixto García y Luis Díaz Soto con 48 y 28 planillas, respectivamente. Otros siete reportes se realizaron realizados por hospitales de Cienfuegos (Gustavo Aldereguía, cinco planillas) y Ciego de Ávila (Roberto Rodríguez de Morón, dos planillas).

La tabla 1 muestra las características demográficas y de base de los pacientes incluidos en el estudio. Predominó el sexo masculino (64,8 %) y la raza blanca (41,8 % en correspondencia con el comportamiento étnico de la población cubana). La edad media fue de 63 años; osciló entre 30 y 93. Asimismo, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la terapia trombolítica con SKr fue de una mediana de tres horas; y el 98,1 % de los pacientes no tenían antecedentes de haber recibido este tratamiento.

Tabla 1 - Características demográficas y de base de los pacientes

Características		Total
Sexo	Masculino	138 (64,8 %)
	Femenino	75 (35,2 %)
Color de la piel	Blanca	89 (41,8 %)
	Negra	45 (21,1 %)
	Mestiza	76 (35,7 %)
	Amarilla	3 (1,4 %)
Edad (años)	Media \pm DE	63,1 \pm 11,0
	Mediana (RI)	63 (16)
	(Mínimo; máximo)	(30; 93)
Tiempo entre inicio de los síntomas y la infusión SKr (horas)	Media \pm DE	3,31 \pm 2,02
	Mediana (RI)	3,00 \pm 3,33
	(mínimo; máximo)	(0,02; 12)
Tratamiento previo con SKr	No	209 (98,1 %)
	Sí	4 (1,9 %)
Terapia concomitante	Aspirina	131 (61,5 %)
	Beta-bloqueadores	88 (41,3 %)
	Nitrosorbide	46 (21,6 %)
	Antihipertensivos	34 (16,0 %)
	Antianginosos	19 (8,9 %)
	Diuréticos	11 (5,2 %)
	Antiarrítmicos	7 (3,3 %)
	Analgésicos	4 (1,9 %)
	Broncodilatadores	3 (1,4 %)
	Antagonista H2	2 (0,9 %)
	Cardiotónico (Digoxina)	2 (0,9 %)
	Antidiabético (Glibenclamida)	2 (0,9 %)
	Pentoxifilina	1 (0,5 %)
	Lidocaína	1 (0,5 %)
	Anticoagulante (fraxiheparina)	1 (0,5 %)
	Antiemético (gravinol)	1 (0,5 %)
	Vitaminas (B1, B6 y B12)	1 (0,5 %)
	Antimicótico (ketoconazol)	1 (0,5 %)
	Beta Adrenérgico (dobutamina)	1 (0,5 %)
	Sedante (diazepam)	1 (0,5 %)
	Cardioversión x RCP	1 (0,5 %)

Leyenda: DE: desviación estándar; RI: rango intercuartílico.

Tabla 2 - Descripción de los eventos adversos

Evento adverso	Frecuencia	Duración (minutos)		Gravedad		Causalidad		Interrupción de la fibrinólisis	
Pacientes con al menos un evento adverso: 93 (43,7 %)									
Hipotensión arterial	64 (30,0 %)	Media ± DE	33,4 ± 92,5	Leve	27 (42,2 %)	Probable	20 (31,3 %)	Temporal	30 (46,9 %)
		Mediana (RI)	15 (15)	Moderado	24 (37,5 %)	Posible	38 (59,4 %)	Definitiva	4 (6,3 %)
		(mín; máx)	(5; 720)	Grave	7 (10,9 %)	Dudoso	6 (9,4 %)	No interrupción	30 (46,9 %)
				Muy grave	6 (9,4 %)				
Náuseas	31 (14,6 %)	Media ± DE	10,5 ± 7,8	Leve	29 (93,5 %)	Probable	15 (48,4 %)	Temporal	6 (19,4 %)
		Mediana (RI)	10,0 (5)	Moderado	2 (6,5 %)	Posible	10 (32,2 %)	No interrupción	25 (80,6 %)
		(mín; máx)	(2; 35)			Dudoso	6 (19,4 %)		
Vómitos	25 (11,7 %)	Media ± DE	7,5 ± 7,0	Leve	21 (84,0 %)	Probable	16 (64,0 %)	Temporal	3 (12,0 %)
		Mediana (RI)	5,0 (8)	Moderado	4 (16,0 %)	Posible	8 (32,0 %)	No interrupción	22 (88,0 %)
		(mín; máx)	(1; 25)			Dudoso	1 (4,0 %)		
Arritmia	13 (6,1 %)	Media ± DE	35,9 ± 69,5	Leve	6 (46,2 %)	Probable	10 (76,9 %)	Temporal	5 (38,5 %)
		Mediana (RI)	7,5 (9)	Moderado	2 (15,4 %)	Posible	3 (23,1 %)	Definitiva	1 (7,7 %)
		(mín; máx)	(1; 220)	Grave	3 (23,1 %)			No interrupción	7 (53,8 %)
				Muy grave	2 (15,4 %)				
Temblores	9 (4,2 %)	Media ± DE	33,1 ± 59,5	Leve	5 (55,6 %)	Probable	9 (100 %)	Temporal	3 (33,3 %)
		Mediana (RI)	15,0 (8)	Moderado	4 (44,4 %)			No interrupción	6 (66,7 %)
		(mín; máx)	(5; 180)						
Hemorragia en el sitio de punción	5 (2,3 %)	Media ± DE	275,0 ± 459,6	Leve	3 (60,0 %)	Dudoso	5 (100 %)	Definitiva	1 (20,0 %)
		Mediana (RI)	65,0 (740)	Moderado	2 (40,0 %)			No interrupción	4 (80,0 %)
		(mín; máx)	(10; 960)						
Escalofríos	7 (3,3 %)	Media ± DE	13,3 ± 5,2	Leve	3 (42,9 %)	Probable	7 (100 %)	Temporal	3 (42,9 %)
		Mediana (RI)	15,0 (8)	Moderado	4 (57,1 %)			No interrupción	4 (57,1 %)
		(mín; máx)	(5; 20)						
Rash cutáneo	3 (1,4 %)	Media ± DE	27,5 ± 10,6	Moderado	3 (100 %)	Dudoso	3 (100 %)	Definitiva	2 (66,7 %)
		Mediana (RI)	27,5 (4)					No interrupción	1 (33,3 %)
		(mín; máx)	(20; 35)						
Broncoespasmo	1 (0,5 %)			Moderado	1 (100 %)	Dudoso	1 (100 %)	Temporal	1 (100 %)
Disnea	1 (0,5 %)			Leve	1 (100 %)	Dudoso	1 (100 %)	No interrupción	1 (100 %)
Dolor lumbar	3 (1,4 %)			Leve	3 (100 %)	Dudoso	3 (100 %)	No interrupción	3 (100 %)
Dolor retroesternal	1 (0,5 %)			Muy grave	1 (100 %)	Dudoso	1 (100 %)	Definitiva	1 (100 %)
Sudoración	1 (0,5 %)			Moderado	1 (100 %)	Posible	1 (100 %)	Temporal	1 (100 %)
Dolor abdominal	1 (0,5 %)			Leve	1 (100 %)	Dudoso	1 (100 %)	No interrupción	1 (100 %)

Leyenda: DE: desviación estándar; máx: máximo; mín: mínimo; RI: rango intercuartílico

Del total de pacientes tratados se informaron eventos adversos en 93/213 casos (43,7 %). Se consideraron como eventos adversos todas las incidencias médicas ocurridas a partir del momento de la administración del producto en estudio, tuvieran o no relación de causalidad atribuible a este. En la tabla 2 se describen los eventos adversos reportados, así como la frecuencia de ocurrencia y su descripción (duración, gravedad y si requirió interrupción de la fibrinólisis).

En relación con el total de pacientes tratados con SKr sin albúmina, los eventos adversos de mayor frecuencia fueron la hipotensión arterial (30,0 %), las náuseas (14,6 %), los vómitos (11,7 %) y las arritmias (6,1 %). En general los eventos resultaron de corta duración. Destacó la baja frecuencia de escalofríos (3,3 %) y temblores (4,2 %), así como la nula aparición de fiebre, a diferencia de lo descrito para la Heberkinasa (con aditivo de albúmina).

En total se reportaron 165 eventos adversos, de los cuales el 83,0 % (137) tuvo relación causal demostrada (probable o posible) atribuible a la SKr sin albúmina. Los restantes eventos adversos no se relacionaron con el producto o su relación causal fue dudosa (tabla 2).

En nueve pacientes (4,2 %) resultó necesario la interrupción definitiva de la infusión de SKr. Las principales causas fueron la hipotensión arterial, arritmia, hemorragia en el sitio de punción, rash cutáneo y dolor retroesternal. Asimismo, fue necesario interrumpir de manera temporal la fibrinólisis en 52 pacientes (24,4 %); la hipotensión arterial constituyó la principal causa (tabla 2). La interrupción temporal es una de las medidas indicadas para el manejo de la caída de la tensión arterial durante el curso de la infusión de este tratamiento.

Del total eventos adversos reportados, la mayoría fue de leve intensidad (99; 60,0 %). Solo se informaron eventos adversos graves/muy graves en el 12 % de los pacientes (tabla 3). Las eventualidades médicas muy graves (definidas como aquellas que pusieron en peligro la vida del paciente o causaron la muerte) fueron: la hipotensión (6; 3,6 %), arritmias (2; 1,2 %) y dolor retroesternal (1; 0,6 %).

Tabla 3 - Número de eventos adversos presentados y su intensidad.

Variables		N (%)		
Número de eventos adversos por pacientes N = 93	1	50 (53,8 %)	Media ± DE	1,7 ± 1,1
	2	26 (28,0 %)	Mediana (RI)	1 (1)
	3	10 (10,8 %)	(mínimo; máximo)	(1; 5)
	4	2 (2,1 %)		
	5	5 (5,4 %)		
Grado de intensidad de los eventos adversos	Leve	99 (60,0 %)		
	Moderado	46 (27,8 %)		
	Grave	10 (6,1 %)		
	Muy grave	10 (6,1 %)		
	Total de eventos	165		

El 3,8 % de los pacientes estudiados (8/213) falleció durante el ingreso hospitalario; en todos los casos por causas de origen cardíaco (tabla 4). Se detectó una asociación significativa entre la muerte y el no uso de la aspirina como tratamiento concomitante.

Tabla 4 - Mortalidad intrahospitalaria

Variables		Total (%)
Evolución del paciente	Vivo	205 (96,2 %)
	Fallecido	8 (3,8 %)
Causas de muerte	Shock cardiogénico	5 (2,3 %)
	Arritmia	3 (1,4 %)

Discusión:

El presente estudio de farmacovigilancia se diseñó para investigar la seguridad de la SKr sin albúmina, empleada en la terapia fibrinolítica del IAM en condiciones habituales de uso. Se empleó una planilla única y funcionó de manera independiente al sistema de reporte establecido en el país; se obtuvo información específica. Los resultados analizados indican que la SKr sin albúmina constituye un fármaco con buen perfil de seguridad. Es relevante la reducción de eventos adversos tipo fiebre, escalofríos y temblores, observados en los ensayos clínicos precedentes con Heberkinasa (con el aditivo de este hemoderivado).^(3,4,7)

Está establecido que la SKr se administre en los pacientes con un tiempo, entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la infusión, no mayor de 12 horas, lo que se cumplimentó en la totalidad de los pacientes estudiados, de los cuales, el 95,5 % fue trombolizado en las primeras seis horas.

Las características demográficas y de base mostraron un comportamiento similar a estudios precedentes con Heberkinasa.^(4,9)

La mayoría de los eventos adversos reportados tuvieron una relación causal (posible o probable), atribuida al producto de investigación. Sin embargo, como la SKr se administra en dosis única (sin reexposición al trombolítico) no fue posible establecer relaciones definitivas de causalidad, ya que también muchos de los eventos reportados pueden explicarse por el estado clínico del paciente u otros fármacos concomitantes.

Las principales reacciones adversas notificadas disminuyeron con respecto a estudios previos, donde se empleó Heberkinasa (con albúmina como excipiente);^(3,4,7) se observó baja o nula frecuencia de arritmias, fiebre, escalofríos y temblores. Sin embargo, el tamaño muestral de la presente investigación fue pequeño, por lo que cualquier interpretación se ve limitada y bajo sesgos.

Los eventos adversos graves o muy graves reportados, que pusieron en peligro la vida de los pacientes o causaron la muerte, no pueden atribuirse de forma definitiva al uso del trombolítico. Independientemente del tamaño muestral, la mortalidad registrada fue baja (3,8 %) con respecto a los reportes de estudios previos y a lo descrito en el estudio de extensión nacional con Heberkinasa.^(2,4)

Se han identificado varias causas que conducen al subregistro de eventos adversos, entre ellas, la incertidumbre sobre si el evento podía ser o no causado por un medicamento, la presencia de reacciones triviales, o bien conocidas para un fármaco en cuestión, el

desconocimiento sobre la necesidad de reportar o cómo reportar y la falta de tiempo.⁽¹⁰⁾

En el presente estudio todos los factores mencionados pueden haber intervenido. La Agencia Europea de Medicamentos realizó una encuesta para comprender mejor su enfoque en la recopilación, gestión y notificación de eventos adversos relacionados con medicamentos. Sus resultados corroboran el subregistro de eventos adversos en las condiciones del sistema de farmacovigilancia, así como la necesidad de directrices claras sobre la recopilación y el uso de información del mundo real en los marcos regulatorios, para lograr niveles elevados y completos de calidad de los datos de seguridad.⁽¹¹⁾

Los resultados tienen validez interna adecuada; el estudio se ejecutó con buenas prácticas clínicas y se tomaron medidas de aseguramiento para garantizarlas. Los sistemas de análisis estadístico empleados están validados internacionalmente. Se describen de manera muy precisa las probabilidades de ocurrencia de cada evento adverso, así como su relación con las características demográficas y de base de los pacientes.

Como medida de balance beneficio-riesgo se estimaron los factores de Bayes, considerando como beneficio la sobrevida y como riesgo la ocurrencia de eventos adversos graves/muy graves o la muerte. El valor del factor de Bayes fue 12,0, con evidencias a favor del beneficio (la probabilidad de beneficio es 12 veces superior a la del riesgo de la fibrinólisis con SKr sin albúmina en el IAM).

Teniendo en cuenta el número de pacientes estudiados, y tratándose de una nueva formulación de SKr, los resultados están en correspondencia con los observados en estudios anteriores con Heberkinasa. A diferencia de los estudios TERIMA-1 y -2^(3,4) se encontró que las reacciones adversas más frecuentes de la SKr consistían en hipotensión arterial, náuseas y vómitos, con baja frecuencia de arritmias, alergias, hemorragias (en el sitio de punción), escalofríos, y temblores; llamó la atención la ausencia de fiebre. La hipotensión arterial es el único evento adverso de total coincidencia con estudios anteriores, y se reportó como el de mayor frecuencia. La nueva formulación de SKr sin albúmina no reportó cambios importantes que impliquen modificaciones en las indicaciones terapéuticas.

Las hemorragias se asocian con la terapia fibrinolítica como la reacción adversa de mayor relevancia clínica, con alto porcentaje de mortalidad; sin embargo, en este estudio no se reportó hemorragia intracraneal. El estudio GISSI-2 con estreptoquinasa natural (SKn) informó la presencia de hemorragia cerebral en el 0,29 % de los pacientes tratados; el ISIS-3 un 0,24 %, y el estudio GUSTO un 0,5 %.^(12,13,14) Aunque puede influir el subregistro en estudios de farmacovigilancia, se conoce que este tipo de evento no constituye un problema de magnitud para la SKr, dado que en el TERIMA-2 solo se reportó enfermedad cerebrovascular hemorrágica en 9/2923 (0,3 %) pacientes.

La hipotensión arterial fue el evento adverso más frecuentemente reportado en TIMES, lo que coincide con lo reportado por Khalid y otros,⁽¹⁵⁾ quienes aseveran que la fisiopatología subyacente resulta poco comprendida.

La arritmia cardíaca ha sido señalada como indicador de reperfusión^(16,17) en el tratamiento trombolítico; sin embargo, no se asoció con la mortalidad ni constituyó una de las principales reacciones adversas reportadas (solo se presentó en el 6,1 % de los pacientes).

En un metaanálisis de 23 ensayos aleatorizados, en los que se comparó la trombólisis con la intervención coronaria percutánea,⁽¹⁸⁾ se observó que este último tuvo mejores resultados en las variables medidas a los 30 días, incluyendo la mortalidad (7,0 % vs. 9,0 %, $p = 0,0002$), reinfarto no fatal (2,5 % vs. 6,8 %, $p < 0,0001$), y accidente cerebrovascular (1,0 % vs. 2,0 %, $p = 0,0004$). No obstante, el tratamiento fibrinolítico sigue siendo el método de mayor elección en la práctica médica cubana por su accesibilidad.

Conclusiones

Se concluye que la reperfusión farmacológica con SKr sin albúmina en pacientes con infarto agudo de miocardio resultó efectiva y segura, con disminución de la mortalidad y las complicaciones asociadas. Las reacciones adversas asociadas a la SKr sin albúmina siguieron un patrón de respuesta conocido; la mayoría fue de intensidad leve a moderada, con relación de causalidad atribuible al producto. Fueron bajos la frecuencia de arritmias, los escalofríos, temblores y las alergias, con ausencia de fiebre. La trombólisis con SKr se confirma como una estrategia de reperfusión segura en pacientes con IAM

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre Cardiopatía Isquémica 2020. Ginebra: OMS;2021 [acceso 15/05/2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/9-2-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2022. La Habana: MINSAP; 2023 [acceso 18/11/2023]. Disponible en: <https://files.sld.cu/editorhome/files/2023/09/Anuario-Estadistico-de-Salud-2022-Ed-2023.pdf>
3. Estrada MP, Hernández L, Pérez A, Rodríguez P, Serrano R, Rubiera R, et al. High level expression of streptokinase in *Escherichia Coli*. Biotechnology (NY). 1992;10:1138-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt1092-1138>
4. 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. Biotechnología Aplicada. 1992;9:289-91. Disponible en: <https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotechnol%20Apl/1995/12/3/p%20194%20-%20195%20.pdf>
5. The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. Thromb Haemost. 1999;82(6):1605-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614886>
6. The TERIMA Group of Investigator. TERIMA-2: national extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. Thromb Haemost. 2000 [acceso 15/05/2023];84(6):949-54. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/11330244>
7. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0; November 27, 2017 [acceso 15/05/2023]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
8. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. En: Kalant H, Roschlau WHE, editors. Principles of medical pharmacology. Oxford University Press, New York; 1998 [acceso 15/05/2023];791-800. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>

9. Betancourt BY, Marrero-Miragaya MA, Jiménez-López G, Valenzuela-Silva C, García-Iglesias E, Hernández-Bernal F, *et al.* Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. *BMC Clin Pharmacol.* 2005;5(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6904-5-5>
10. García-Abeijón P, Costa C, Taracido M, Herdeiro MT, Torre C, Figueiras A. Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf.* 2023;46(7):625-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01302-7>
11. Plueschke K, Jonker C, Strassmann V, Kurz X. Collection of Data on Adverse Events Related to Medicinal Products: A Survey Among Registries in the ENCePP Resources Database. *Drug Saf.* 2022;45(7):747-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01188-x>
12. GISSI-2: A factorial randomised trial of Alteplase versus Streptokinase and Heparin versus no Heparin among 12 490 patients with Acute Myocardial Infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet.* 1990;336(8707):65-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91589-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91589-3)
13. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of Streptokinase versus Tissue Plasminogen Activator versus Anistreplase and of Aspirin plus Heparin versus Aspirin alone among 41 229 cases of suspected Acute Myocardial Infarction. *Lancet.* 1992 [acceso 15/05/2023];339(8796):753-70. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2887430/>
14. The GUSTO investigators. An International randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(10):673-82. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001>
15. Khalid K, Ahmad RE, Tong AYH, Lui SY, Abidin IZZ. Pathophysiology of streptokinase-induced hypotension in acute myocardial infarction: a systematic review of clinical evidence. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2021;6:e85-e94. DOI: <https://doi.org/10.5114/amsad.2021>
16. Abbasnezhad M, Shahnazarli G, Sadeghi MT, Parizad R, Aghdam NK, Nasiri B, *et al.* Evaluation of ventricular tachyarrhythmias in patients with myocardial infarction after streptokinase therapy. *Cardiovasc Biomed J.* 2021;1(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.18502/cbj.v1i1.7510>
17. Takada T, Shishido K, Hayashi T, Yokota S, Miyashita H, Yokoyama H, *et al.* Impact of Late Ventricular Arrhythmias on Cardiac Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol.* 2019;1. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5345178>
18. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J. Acute Cardiovascular Care.* 2023;13(1):55-161. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad156>

Otros investigadores que formaron parte del estudio

Hospital General Dr. Juan B. Zayas, Santiago de Cuba: Dr. Pedro R. Hernández-Jústiz, Dr. José F. Nápoles-Vaillant, Dr. Leonardo Seara-Ortíz.

Hospital Universitario Calixto García, La Habana: Dr. Carlos A. Delfín-Ballesteros, Dra. Amarylis Domínguez-Torres, Dr. Rigoberto Bravo-Pérez, Dr. Ariel R. Oduardo-Pérez, Dr. Susana Jaén-Véliz, Dr. Manuel Villar-Pena, Dr. Adalberto Rodríguez-Álvarez, Dr. Reinaldo E. Pantoja-Millan, Dra. María I. Rojas-Gispert,

Dr. Darío Díaz-Vázquez.

Hospital Militar Dr. Luis Díaz Soto, La Habana: Dr. Amel García-Montero, Dr.C. Osvaldo Miranda-Gómez, Dr. Héctor L. Lara-Fernández.

Hospital Universitario Gustavo Aldereguía, Cienfuegos: Dr. Francisco García-Valdés, Dr. José L. Acosta-Hernández, Dr. Carlos A. Rodríguez Armada.

Hospital Provincial Roberto Rodríguez, Morón, Ciego de Ávila: Dr. Ignacio Martínez Rodríguez

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba: MSc. Angela D. Tuero-Iglesias, Dr.C. Carmen M. Valenzuela-Silva.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Francisco Hernández-Bernal.

Curación de datos: Karem M. Catasús-Álvarez y Francisco Hernández-Bernal.

Análisis formal: Francisco Hernández-Bernal.

Investigación: Antonio A. Pelegrín-Martínez.

Metodología: Francisco Hernández-Bernal y Karem M. Catasús-Álvarez

Administración del proyecto: Francisco Hernández-Bernal.

Recursos: Antonio A. Pelegrín-Martínez y Francisco Hernández-Bernal.

Supervisión: Francisco Hernández-Bernal, Ronald Aroche-Aportela y Katty-Hind Selman-Housein Bernal.

Redacción – borrador original: Francisco Hernández-Bernal y Karem M. Catasús-Álvarez.

Redacción – revisión y edición: Katty-Hind Selman-Housein Bernal, Ronald Aroche-Aportela y Francisco Hernández-Bernal.

Conflicto de intereses

Los autores Karem M. Catasús-Álvarez y Francisco Hernández-Bernal son empleados del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, donde se produce la SKr y se desarrolló la formulación. Los demás autores no tienen ningún conflicto de intereses. Ninguno de los autores ha recibido honorarios por consultoría ni pagos por presentaciones en eventos científicos.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Francisco Hernández-Bernal, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB. La Habana, Cuba. E-mail: hernandez.bernal@cigb.edu.cu



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).