

## TRABAJOS ORIGINALES

### **Estreptoquinasa sin albúmina una nueva alternativa para el tratamiento trombolítico del infarto agudo del miocardio**

### **Streptokinase without albumin is a new alternative for thromboembolism treatment of myocardial acute infarction**

**Dr. Amel García Montero,<sup>I</sup> Dra. Danaidys Trueba Rodríguez,<sup>I</sup> Dr. José Luis Mendoza Ortiz,<sup>I</sup> Dra. Mildrey Gil Agramonte<sup>I</sup> y Dr. Orlando Álvarez Toledo.<sup>II</sup>**

<sup>I.</sup> Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba.

<sup>II.</sup> Hospital Hermanos Amejeiras. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La estreptoquinasa con albúmina ha sido evaluada en diversos estudios en pacientes con IMA; la formulación empleada contenía seroalbúmina humana como estabilizante. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, ha desarrollado una nueva formulación sin albúmina que tendría la ventaja de evitar el empleo del hemoderivado. Este producto ha mostrado una adecuada estabilidad.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la estreptoquinasa recombinante (SKr) sin albúmina en el tratamiento del infarto agudo del miocardio.

**Método:** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal y de cohorte donde se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio que ingresaron en la unidad de cuidados especiales del HMC: Dr. Luis Díaz Soto entre los meses de Enero y Julio de 2009. Los casos fueron divididos en dos grupos y tratados de forma aleatoria con estreptoquinasa con y sin albúmina. Se estudió la aparición de reacciones adversas en ambos grupos, así como la intensidad y severidad de las mismas, la mortalidad a los treinta días.

**Resultados:** La aparición de reacciones adversas fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes tratados con SKr con albúmina con un 21.2 %, En el grupo tratado con SKr con albúmina se interrumpió el tratamiento en 9 pacientes: 13.63 %; de ellos en 4 (6.06 %) de forma temporal y 5 pacientes (7.57 %) requirieron interrupción definitiva del tratamiento trombolítico. No ocurrió así en el grupo tratado con estreptoquinasa sin

albúmina donde solo se interrumpió el tratamiento trombolítico en tres ocasiones (10 %) solamente de forma temporal.

**Conclusiones:** La estreptoquinasa sin albúmina es eficaz y produce menos efectos adversos que la SKr con albúmina usada hasta el momento, no obstante es necesario realizar estudios multicéntricos donde se incluyan mayor cantidad de pacientes.

**Palabras clave:** estreptoquinasa sin albúmina, evento adverso, reacción adversa.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** The streptokinase with albumin has been assessed in different studies in patients with acute myocardial infarction (AMI); the formula used contained human serum albumin as stabilizer. The Center of Genetic and Biotechnology Engineering has developed a new formula without albumin with the advantage to avoid the use of hemoderivatives. This

**Objectives:** To assess the effectiveness of the recombinant streptokinase (rSK) without albumin in treatment of myocardial acute infarction.

**Method:** A cohort, longitudinal, descriptive and prospective study was conducted in 96 patients diagnosed with myocardial acute infarction admitted in the special care unit of the "Dr. Luis Diaz Soto" Central Military Hospital between January and July, 2009. The cases were divided into two groups and treated in a randomized way with streptokinase with and without insulin. The appearance of adverse reactions in both groups was analyzed, as well as its intensity and severity and mortality at 30 days.

**Results:** Appearance of adverse reactions was slightly greater in the group of patients treated with rSK with albumin for a 21,2 % in whose group 9 patients quit the treatment: 13.63 % of them in 4 (6.06 %) temporarily and 5 patients (7.57 %) with a definite interruption of thrombolytic treatment. In the group treated with streptokinase without albumin the treatment was interrupted in three occasions (10 %) but only in a temporary way.

**Conclusions:** Streptokinase without albumin is effective and produce less adverse effects than the rSK with albumin used until now, nevertheless it is necessary to conduct multicenter studies with inclusion of a great number of patients.

**Key words:** Streptokinase without albumin, adverse event, adverse reaction.

---

## INTRODUCCION

En Cuba, a mediados de la década de 1980 y tras varios ensayos clínicos se demuestra la reducción de la mortalidad y otros beneficios con respecto al tratamiento del infarto agudo del miocardio (IMA), en 1985 se realizó la primera trombólisis intracoronaria en Cuba en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, y hace 15 años concluyó el estudio con la estreptoquinasa recombinante,<sup>1,2</sup> y su generalización.

El trombolítico utilizado fue la estreptoquinasa recombinante (SKr), la eficacia de la misma para reducir la mortalidad del IMA ha sido demostrada en grandes ensayos clínicos controlados con placebo;<sup>3-5</sup> el primer estudio cubano fue TERIMA-1: Trombólisis con Estreptoquinasa Recombinante en el Infarto Agudo del Miocardio, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado en el que se comparó la SKr con la natural en

224 pacientes.<sup>6</sup> Se demostró su eficacia, pero ocurrieron reacciones adversas, las que fueron mejor estudiadas en el ensayo TERIMA-2,<sup>7</sup> realizado en 2 923 pacientes. La SKr con albúmina ha sido evaluada en diversos estudios en pacientes con IMA;<sup>2-7</sup> la formulación empleada contenía seroalbúmina humana como estabilizante. El CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, ha desarrollado una nueva formulación sin albúmina que tendría la ventaja de evitar el empleo del hemoderivado. Este producto ha mostrado una adecuada estabilidad. Por lo cual nos planteamos como objetivo evaluar la eficacia de la estreptoquinasa recombinante sin albúmina en el tratamiento del infarto agudo del miocardio

## MÉTODOS

Se trató de un estudio fase IV, de farmacovigilancia, prospectivo, longitudinal, aleatorio, de cohorte, multicéntrico, que emplea el método de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados y la notificación voluntaria. Donde se aplica una nueva formulación de la SKr sin albúmina y se compara con un grupo control tratado con SKr con albúmina. Durante el periodo comprendido desde Enero de 2009 que comenzó su aplicación hasta Mayo de 2010, en el Hospital Militar Central: Dr. Luis Díaz Soto.

Criterios de inclusión:

- Clínicos: Dolor precordial típico de más de 30 minutos y que no alivió a pesar de la administración de nitritos y con menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital.
- Electrocardiográficos: Supradesnivel del ST en 0,1 mv en una o más derivaciones de extremidades y/o elevación del ST de 0,2 mv en dos o más derivaciones precordiales o bloqueo completo de rama izquierda agudo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con criterios clínicos y electrocardiográficos que acudieron después de las 6 horas de iniciados los síntomas.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la estreptoquinasa.
- Hemorragia cerebral previa en cualquier momento u otro accidente vascular en el último año.
- Neoplasia intracraneal conocida.
- Sangrado activo.
- Sospecha de disección aórtica.
- Embarazo.
- Cirugía mayor: < 3 meses.
- TAS > 180 mmHg o TAD > 120 mmHg.

Esta investigación utilizó para la confección de su base de datos el método estadístico de tipo descriptivo, elaborando tablas de distribución de frecuencias y las medidas de tendencia central como: la mediana, la media, la moda e inferencial en la interpretación de los resultados obtenidos con técnicas como: prueba de Chi cuadrado, el análisis factorial, la correlación, regresión lineal y otros.

A los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizó un interrogatorio y un examen físico similar al necesario para elaborar su historia clínica y los

complementarios que se le realizan a todo paciente con síndrome coronario agudo con supradesnivel del ST. Además se recogió su voluntariedad de participar en el estudio mediante una planilla de consentimiento informado.

Es bueno resaltar algunos conceptos y definiciones empleadas en el diseño y elaboración del estudio.

En el estudio las reacciones adversas se refieren a un evento adverso que se considera relacionado de forma causal con el producto de la investigación, incluyendo sobredosis e interacciones con otros medicamentos.

Además se establecieron los siguientes códigos de:

Interrupción de tratamiento:<sup>8</sup>

- Interrupción temporal
- Interrupción definitiva
- No interrupción.

## RESULTADOS

En el estudio fueron incluidos 96 pacientes, de ellos 66 tratados con SKr con albúmina y 30 con estreptoquinasa sin albúmina. La distribución según grupos de edades, sexo, el uso de medicamentos previos a la trombólisis; así como los tiempos puerta droga y puerta aguja se comportaron de forma muy similar en ambos grupos de tratamiento.

La aparición de reacciones adversas fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes tratados con SKr con albúmina con un 21,2 % que en el grupo de pacientes tratados con SKr sin albúmina ([tabla 1](#)). Se produjeron durante el estudio un total de 103 reacciones adversas; de ellas 77 en el grupo tratado con SKr con albúmina, más frecuentes que en el grupo tratado con SKr sin albúmina donde solo se observaron 26 reacciones adversas.

**Tabla 1.** Tipo de SKr administrada y eventos adversos

Medicamento administrado	Evento adverso				Total
	No		Sí		
	No.	%	No.	%	
SKr con albúmina	52	78,8	14	21,2	66
SKr sin albúmina	25	83,3	5	16,7	30
Total	77		19		96

$$X^2=0,27, p=0,61$$

En la [tabla 2](#) se puede observar como se distribuyeron las reacciones adversas en los dos grupos de tratamiento; observándose que el evento adverso más frecuente fue la

hipotensión arterial en ambos grupos, 9 en el grupo de estreptoquinasa sin albúmina y 16 en el grupo tratado con SKr con albúmina; ambos para un 30 % aproximadamente de las reacciones adversas que se observaron. El resto de de los eventos adversos se comportaron de forma muy similar continuando en orden de frecuencia en ambos grupos el de otras reacciones adversas donde se incluyeron convulsiones, broncoespasmo, sudoración y cefalea migrañosa. Seguidas además por las náuseas y el vómito respectivamente.

No ocurrió así con la fiebre y la hemorragia intracraneal las cuales no fueron registradas en los pacientes tratados con estreptoquinasa sin albúmina. Constituyendo cada una el 4 % de las reacciones adversas registradas en el grupo tratado con SKr con albúmina.

**Tabla 2.** Reacciones adversas en los diferentes grupos de tratamiento

Tipo de reacción adversa	SKr sin albúmina	SKr con albúmina
Náuseas	3	11
Vómitos	4	9
Fiebre	0	3
Temblores	1	3
Escalofríos	1	7
Manifestaciones alérgicas	0	4
Hipotensión	9	16
Arritmias	1	3
Hemorragia intracraneal	2	3
Otras hemorragias	0	3
Otras reacciones	5	15
Total	26	77

En la [tabla 3](#) se observan las causas de interrupción del tratamiento. Donde en el grupo tratado con SKr con albúmina, se interrumpió en 9 pacientes: 13,63 %; de ellos en 4 (6,06 %) de forma temporal con un tiempo promedio de 13 minutos y 5 pacientes (7,57 %) requirieron interrupción definitiva del tratamiento trombolítico. Siendo las causas más frecuentes de interrupción definitiva la hipotensión arterial mantenida que no respondió a volumen en 2 pacientes y las manifestaciones hemorrágicas también en 2 pacientes; uno de ellos presentó sangrado por los sitios de puntura y el otro una hemorragia cerebral diagnosticada clínicamente y por TAC. No ocurrió así en el grupo tratado con estreptoquinasa sin albúmina donde solo se interrumpió el tratamiento trombolítico en tres ocasiones (10 %) pero solamente de forma temporal con un tiempo promedio entre la suspensión y el reinicio del tratamiento de 9 minutos. Coincidiendo como la causa más frecuente de suspensión del tratamiento la hipotensión arterial; pero en este grupo de pacientes se resolvió con la suspensión temporal y la administración de 230 ml de solución salina. El otro paciente al que se

interrumpió el tratamiento trombolítico de forma temporal fue por presentar náuseas y vómitos que no respondieron al tratamiento expuesto en el diseño del trabajo.

En nuestro trabajo solamente se reportaron dos fallecidos antes de los treinta días, ambos en el grupo de pacientes tratados con SKr con albúmina (por lo cual no se representan en gráfico ni tabla alguna), donde solamente un paciente falleció por una hemorragia intracraneal secundaria al tratamiento trombolítico y el otro por un shock cardiogénico que no tuvo respuesta al tratamiento.

**Tabla 3.** Causas de interrupción del tratamiento trombolítico

Causas	SKr sin albúmina		SKr con albúmina	
	Definitiva	Temporal	Definitiva	Temporal
Hemorragias	0	0	2	0
Alergias	0	0	1	1
Hipotensión	0	2	2	1
Otras	0	1	0	2

## DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos no se encontraron diferencias con respecto a otros trabajos realizados con SKr con albúmina, observándose como ya se explicó anteriormente una ligera tendencia a la reducción de aparición de efectos adversos en el grupo de pacientes tratados con SKr sin albúmina, lo cual pudiera estar relacionado con la disminución de los efectos adversos de la albúmina; aunque no era de esperar diferencias en la farmacología del producto por el cambio de formulación, ya que en ambos casos la molécula se diluye rápidamente en la sangre, donde la concentración de proteínas y de albúmina en particular es muy superior a la proporcionada por la albúmina presente en la formulación tradicional.<sup>9-12</sup> En ambos grupos los eventos adversos más frecuentes fueron: la hipotensión, las náuseas y los vómitos, en ese mismo orden de frecuencia. No ocurriendo así en los estudios TERIMA I y TERIMA 2<sup>6,7</sup> donde las reacciones adversas más frecuentes fueron las arritmias, la hipotensión, los escalofríos y los temblores, existiendo solamente coincidencia en la hipotensión, a diferencia de las dos últimas las cuales tuvieron una incidencia prácticamente nula en nuestro estudio.

Las reacciones adversas potencialmente letales fueron la hemorragia intracraneal con 2,08 %, muy por encima de los estudios GISSI-2 con estreptoquinasa natural que reportó una frecuencia de hemorragia cerebral de 0,29 % de los pacientes tratados, el ISIS-3 un 0,24 % y el estudio GUSTO un 0,5 % y TERIMA 2 donde fue de 0,3 %.<sup>3-7,12,14</sup> La anafilaxia se reportó solamente en 1,04 % por encima también de los estudios antes mencionados. No así cuando se realiza el análisis de la mortalidad global donde en nuestro estudio fue del 2,08 %; mientras en el estudio TERIMA 2 fue del 10,4 %, no obstante dado que nuestro estudio se realizó con una muestra pequeña, esto puede influir considerablemente en los resultados obtenidos por lo que sería necesario realizar un estudio multicéntrico con una casuística mayor.

Las reacciones adversas que más frecuentemente se asociaron con la interrupción definitiva del tratamiento fueron las reacciones alérgicas, la hemorragia y la hipotensión como se observa en la [tabla 3](#) con solamente 1,01 % de interrupción definitiva del tratamiento, aunque en el grupo de SKr sin albúmina no se observó ningún caso, comportándose de forma similar en las investigaciones realizadas.<sup>3-7</sup>

La hipotensión arterial, el evento adverso más frecuente en nuestro estudio con 25,5 % de aparición, también fue la principal causa de interrupción temporal del tratamiento trombolítico, siendo más frecuente aún en el grupo tratado con SKr sin albúmina constituyendo el 37,5 % de todos los eventos adversos con un porcentaje de interrupción temporal muy similar a los estudios realizados por *Herlitz, Lew y cols.*,<sup>15,16</sup> donde mecanismos propuestos por el cual la estreptoquinasa puede generar hipotensión se basa en incrementos de la concentración de plasmina, la cual entonces activa la producción de bradiquinina y caliceína.

En nuestro trabajo solamente se reportaron dos fallecidos antes de los treinta días, ambos en el grupo de pacientes tratados con SKr con albúmina donde solamente un paciente falleció por una hemorragia intracraneal secundaria al tratamiento trombolítico y el otro por un shock cardiogénico que no tuvo respuesta al tratamiento, no así en el grupo de pacientes tratados con SKr sin albúmina donde no existieron fallecidos, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; lo cual pudiera estar relacionado con lo pequeño de la muestra o con la baja letalidad por IMA de nuestra institución, determinada por la correcta aplicación del protocolo de tratamiento del IMA.

La estreptoquinasa recombinante sin albúmina es una formulación eficaz para el tratamiento trombolítico del infarto agudo del miocardio. Así como la aparición de reacciones adversas es menos frecuente al tratar a los pacientes con la misma y a la vez menos severas, ocurriendo menor incidencia de interrupción del tratamiento trombolítico tanto temporal como definitiva que cuando se aplica SKr con albúmina. La mortalidad se comportó de forma muy similar en ambos grupos de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young JJ. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 (4):216-27.
2. Llerena L, Llerena R, Rodríguez de la Vega A, Valdés-Rucabado JA, Fernández-Felipe R, Rodríguez-Bereau C, et al. Trombólisis intracoronaria con Estreptoquinasa Recombinante (SK-R) en el infarto agudo del miocardio. XVII Congreso Nacional de Cardiología, Guadalajara, Jalisco (México) Septiembre 29-Octubre 3, 1991.
3. GISSI (Grupo Italiano per lo Studio de Ila Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-401.
4. 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 acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2:349-60.
5. Lee K, Woodlief L, Topol E, Weaver D, Betriu A. (GUSTO-I investigators). Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients. Circulation 1995; 91: 1659-1668.

6. The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. *Thromb Haemost* 1999; 82(6):1605-9.
7. The TERIMA Group of Investigator. TERIMA-2: national extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. *Thromb Haemost* 2000; 84(6):949-54.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003. Disponible en: <http://www.ctep.cancer.gov>.
9. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932-6.
10. Noble S, McTavish D. Reteplase. *Drugs* 1996; 52: 589-605.
11. Goldstein P. Management of prehospital thrombolytic therapy in ST-segment elevation acute coronary syndrome (< 12 hours). *Minerva Anesthesiol.* 2005 Jun; 71(6):297-302.
12. Reeder GS, Kennedy HS, Rosenson RS. Overview of the management of suspected myocardial infarction. *UpToDate v9.1*, 2001.
13. Braunwald: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed., 1114-1207. W. B. Saunders Company, 2001
14. Simmons ML. Cardiovascular disease in Europe: Challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24: 8-12.
15. 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.
16. 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.

Recibido: 4 de abril de 2011

Aprobado: 14 de mayo de 2011

Amel García Montero. Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba.  
Dirección electrónica: [lcportell@infomed.sld.cu](mailto:lcportell@infomed.sld.cu)