

A 20 años después del ensayo clínico cubano con mayor cantidad de pacientes incluidos, el Cencec cuenta su historia...



Dra. María Amparo Pascual López



MSc. Carlos Sánchez Texidó y Dra. C. María A. Marrero Miragaya

En medio del análisis crítico que realiza toda organización al finalizar cada año natural sobre el trabajo realizado, se rememoran también los resultados insignes previamente alcanzados, como acicate para enfrentar empeños mayores. El 2017 marcó dos lustros desde la terminación del ensayo con mayor tamaño muestral realizado por el Cencec, la "**APLICACIÓN DE LA ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN EL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO**". Un estudio de extensión nacional que inició en 1993, en plena etapa fundacional del centro, y terminó en 1997 con un total de 2 923 pacientes incluidos (2 500 planificados), de 52 sitios clínicos de todo el país.

Es conocido que el valor de un ensayo clínico se atribuye enormemente a la significación clínica del producto en estudio y al problema de salud que resuelve, sin embargo, el rol del centro coordinador del ensayo resulta decisivo en el éxito de la investigación.

Veinte años después, algunos de los principales protagonistas del centro cuentan la historia de este estudio diseñado y conducido por el Cencec con el producto pionero de uno de los principales centros promotores de nuestra industria nacional, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Los investigadores MSc. Carlos Sánchez Texidó, Asistente de Investigación Clínica a cargo del ensayo; la Dra. María Amparo Pascual López, entonces directora del centro e investigadora del estudio y la Dra. C. María Acelia Marrero Miragaya investigadora del centro promotor en aquella época, actualmente investigadora del Cencec y autora de la tesis doctoral que resume el desarrollo clínico del producto, concedieron gentilmente sus impresiones sobre el remoto estudio.

Con qué propósito se realizó el estudio y cuál era la magnitud del problema de salud que pretendía resolver?

- La Estreptoquinasa era un producto líder de la época, fue uno de los primeros productos recombinantes producido y ensayado en Cuba que se obtenían para probar y comercializar; formaba parte del grupo de productos priorizados del MINSAP y del Polo Científico del Oeste de la capital, además de que incidía o trabajaba sobre la

primera causa de muerte que eran, y siguen siendo, las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la principal, el Infarto Agudo del Miocardio.- apuntó el Lic. Carlos Sánchez.

- Este estudio sucedió a otros en fases tempranas, realizados por los investigadores del CIGB, liderados por el Dr. Pedro López Saura, que demostraron que el efecto trombolítico de la estreptoquinasa recombinante cubana era semejante a los productos reconocidos en el mundo.- señaló la Dra María A. Pascual. -El fase II-III que comparó la Estreptoquinasa de Cuba con una registrada en otros países, permitió el registro sanitario en Cuba, pero se hacía necesario demostrar que el producto tenía un efecto en la mortalidad intrahospitalaria por infarto del miocardio así como conocer su perfil de seguridad a mayor escala de pacientes.

- Otros intereses en realizar este estudio, estaban dados por la existencia de diferentes estilos de práctica clínica y conductas frente al infarto, además de limitaciones de recursos financieros que, como consecuencia, impedían la disponibilidad de trombolítico de importación por el precio elevado del mismo.- agregó la Dra. Marrero

Desde el punto de vista del diseño, conducción u organización de la investigación, ¿existe algún elemento innovador que consideren oportuno destacar teniendo en cuenta las condiciones en que se encontraba el país y la poca experiencia del centro creado en 1991?

- La situación del país era crítica en cuanto a recursos; primero, disponer de un producto líder en el mundo para la comparación, resultaba casi imposible y se logró gracias a la colaboración internacional, en ese caso del Profesor Gianni Tognoni, director del Instituto Mario Negri de Milán, Italia, que facilitó el producto comparador con el cual se demostró que tenía el efecto esperado en cuanto a trombolisis y seguridad. - apuntó la Dra. María A. Pascual. – Y para el estudio de extensión, que requería una muestra mayor, que permitiera estimar la mortalidad intrahospitalaria con todo rigor y que su efecto fuera evaluado en instituciones de diferentes características, más cercanas a la práctica médica habitual, fue posible por el apoyo del Ministerio de Salud Pública a nivel nacional y la existencia de la red de coordinación nacional de ensayos clínicos.

- Realmente con relación al diseño del estudio no existía una diferencia con los realizados anteriormente en el mundo. Sin embargo, desde el punto de vista organizativo, el hecho de involucrar a prácticamente todas las instituciones del país que atendían esta entidad, siendo una de las primeras experiencias de la organización resultó no sólo novedoso para Cuba sino también para el mundo. – apuntó la Dra. Pascual.

- Lo innovador era que se hacía por primera vez, no se había hecho un ensayo fase IV jamás y era el ensayo más grande para el Cencec, incluyó 52 hospitales generales de todo el país, con sus servicios de terapia intensiva y yo tuve la oportunidad de visitarlos todos. Otro elemento fue el uso de los coordinadores de la red nacional de ensayos clínicos que en esa época era aún un tanto experimental, pero no solo se ocupaban de la información del ensayo sino de preparar las visitas, coordinar todo (pasaje, hospedaje, transporte dentro de la provincia), además nos acompañaban en la visita de control de calidad lo cual sirvió como un entrenamiento. - señaló el MSc. Carlos Sánchez. - Cuando programábamos una visita a provincia también nos acompañaba alguien del registro de la agencia reguladora, lo que reforzaba el valor de la visita de control de calidad. A mí me acompañó siempre la Dra. Deybis Orta, que con su experiencia en Buenas Prácticas Clínicas y aspectos regulatorios, me hizo el

aprendizaje más fácil; así uno se convierte en un auditor empírico, pero certero.

- Todos los lunes nos reuníamos con autoridades del Ministerio y de los productores, se rendía cuenta de la inclusión, se analizaban los factores de la no inclusión y los aspectos más importantes del ensayo que muchas veces derivaban hacia una visita de urgencia que podía ser en cualquier provincia, y para allí salíamos, a veces hasta al día siguiente de la reunión). - concluyó el especialista.

Cómo se logró vincular investigadores y sitios clínicos de todas las provincias del país?

-Considero que, en esos años, los investigadores clínicos estaban más involucrados desde el diseño y la concepción del estudio, se le daba más relevancia a su participación y estaban mucho más reconocidos que en la actualidad. Por otra parte, la dirección del Ministerio de Salud, a través de su viceministro que era a su vez, Coordinador del Polo Científico y presidía la Comisión de productos Priorizados para el desarrollo, seguía de cerca el proceso y le daba un seguimiento de forma permanente a todos los ensayos clínicos en todo el país. Por último, era una época difícil, que logró desalentar a muchos profesionales y estos estudios constituían un aliciente para los que participaban de alguna manera en ellos. Ya después se convirtió en algo casi cotidiano, que genera muchas obligaciones con las cuales no todos se quieren involucrar en la actualidad. - señaló la Dra. Pascual, quien dirigió el Cencec hasta 2014, y contrastó las semejanzas y diferencias en cada época.

¿Qué significación tuvo este estudio para el Sistema Nacional de Salud?

- De manera general, esta intervención otorgó mayor calidad a la atención al paciente con infarto agudo del miocardio, estandarizó la terapia con este fármaco en todo el país, posibilitó un ahorro por sustitución de importación e incrementó la exportación de la SKr con la consiguiente ganancia de divisa. – sentenció la Dra. C. Marrero

- Un total de casi 3000 pacientes se beneficiaron de este estudio y un número importante de médicos, enfermeros y técnicos se entrenaron en la aplicación del tratamiento en todo el país. - señaló la Dra. Pascual

- Principalmente contar con una nueva herramienta terapéutica eficaz y segura para tratar el infarto q permite aumentar la sobrevida y reducir las secuelas que puedan quedar en el músculo cardiaco. – apuntó el MSc. Carlos Sánchez

Ya se ha señalado el apoyo y el seguimiento estricto del Ministerio de Salud Pública a nivel nacional y la existencia de la red de coordinación nacional de ensayos clínicos. ¿Consideran válido mencionar otras fortalezas que hayan incidido en el éxito de este estudio?

- Tengo la impresión que mucho de esto se debió a la colaboración que se logró en el equipo que integró el ensayo, dígame Investigador Principal, Asistente de Investigación Clínica, la especialista de manejo de datos y los coordinadores provinciales e investigadores, que siempre tenían deseos de ayudar.- señaló el MSc. Carlos Sánchez.- Mencionaría como las principales fortalezas la unidad, el sentido de pertenencia "El ensayo era mío!", yo lo tenía que defender porque el ensayo era mío. No importa lo grande y complicado que fuera, el trabajo era de uno.

¿Qué representó este estudio para el Cencec?

- Para mí se trató de un bautismo de fuego que demostró que sí se podía hacer. La unidad fue un factor importante, todos podíamos apoyarnos en los otros para complementar el trabajo.- apuntó el MSc. Carlos Sánchez

- Este estudio se puede considerar el "Buque insignia" del Cencec. Constituyó un verdadero entrenamiento y prueba de fuego que aún no ha sido superado. El centro ha tenido que enfrentar retos tanto en sus momentos iniciales como en situaciones posteriores, de todos ha salido con éxito y estas pruebas no hacen más que fortalecer la organización y su valioso colectivo. –señaló la Dra. Pascual-. Y no solo contribuyó con el registro y comercialización del producto fuera de Cuba sino que aumentó el prestigio de la medicina cubana y de su capacidad para la investigación.

En el año 2012, como resultado de su investigación doctoral la Dra. Marrero presentó la estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de la eficacia y seguridad de la SKR recombinante en Cuba. Según su opinión ¿qué significado tuvo este estudio de extensión realizado por el Cencec, en la estrategia de desarrollo del producto?

- 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 pude realizar un importante papel en el control de la calidad de los datos obtenidos, así como, en garantizar la credibilidad de un gran volumen de información a través de la recolección de los Cuadernos de Recogida de Datos 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 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) y de la mortalidad. - declaró la Dra. Marrero, confirmando los resultados expuestos en su tesis doctoral

Una mirada atrás en el tiempo demuestra cómo las prioridades del estado cubano, cualesquiera que hayan sido las circunstancias económicas del país, han estado siempre en la misma dirección, priorizando la resolución de los problemas de salud de la población cubana y procurando la soberanía de nuestra industria farmacéutica, más competitiva a nivel internacional y capaz de producir productos eficaces y seguros. El apoyo del MINSAP, la red de coordinación, la unidad, el sentido de pertenencia y el compromiso de los miembros del equipo redundaron en el éxito de lo que podemos considerar hoy, un ícono de la investigación clínica cubana.

Un reconocimiento especial transmitieron los entrevistados a todos los profesionales del país que participaron en este estudio, particularmente a los coordinadores de ensayos clínicos, los investigadores clínicos en especial a los cardiólogos Dr. Alberto Toruncha (Investigador Principal), los doctores Lorenzo Llerena, Pedro Yunes, Rucavado, Gaspar Obregón, a los investigadores del CIGB y a todo el equipo de trabajo del Cencec en particular al personal que realizó el difícil manejo de datos como la Lic. Gladys Jiménez y los técnicos Ernesto Calcagno y Zulema Muñiz. La consulta de un grupo importante de artículos científicos y otros informes de investigación, más adelante relacionados, avalan no solo los resultados del producto, sino que ponen de manifiesto el valor

indispensable del Cencec, en su rol de centro coordinador, y corroboran la acertada decisión de crear este centro en noviembre de 1991.

Como colofón, vale destacar el testimonio de la Dra. María Amparo Pascual, al hacer referencia al potencial humano del Cencec, y muestra el sentir de quienes han integrado el colectivo de trabajo de este centro en sus 26 años de creado: *-Yo me siento orgullosa de formar parte del mismo, cuyas características principales han sido la constancia, la persistencia y la voluntad para hacer las cosas bien. Su sostenibilidad y permanencia no ofrecen dudas.*

Artículos relacionados

1. TERIMA Group of Investigators. Multicenter, randomized, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct (TERIMA). [*Thromb Haemost.*] 1999 Dic [citado 2017 Nov 21]. 82 (6); [1605-9]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613642>
2. TERIMA Group of Investigators. TERIMA-2: national extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. [*Thromb Haemost*] 2000 Dic [citado 2017 Nov 21]. 84 (6); [949-54]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11330244>
3. Mainet D, Del Rosario M, Toruncha A, Prats P, Valenzuela C, López-Saura P. Similar, more than 6-month persisted, antibody and neutralizing activity responses in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant or natural streptokinase. [*Fibrinolysis Proteolysis*] 1998 [citado 2017 Nov 21]. 12 (301-309); Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268949998800234
4. Betancourt BY, Marrero MA, Jiménez G, Valenzuela C, García E, Hernández F, Debesa F, González T, Alvarez L, López PA; Red Nacional de Farmacoepidemiología. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. [*BMC Clinical Pharmacology*] 2005 Nov [citado 2017 Nov 21]. 2;5:5; [aprox 17p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16262910>
5. Hernández L, Marrero MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico patentado en Cuba. [*Biología Aplicada*] 2005 [citado 2017 Nov 21]. 22(3); [aprox 9]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/pdfs/biotecnol%20apl/2005/22/3/ba002203rv182-190.pdf>
6. Armas N, Ortega Y, De la Noval R, Suárez R, Llerena L, Dueñas A. Acute Myocardial Infarction Mortality in Cuba, 1999–2008. [*MEDICC Review*]. 2012 [citado 2017 Nov 21]. 14 (4); [19-25]. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/4375/437542089005.pdf>
7. Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos CECMED. Resumen de las características del producto. 2013 [citado 2017 Nov 21]; [aprox 9p.]. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_heberkinasa_2013-12-27.pdf
8. Marrero MA. Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en cuba. [Tesis]. La Habana: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos CENCEC; 2012. Disponible en: tesis.repo.sld.cu/694/