

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Departamento Ciencias Farmacéuticas

TRABAJO DE DIPLOMA

Título: *Administración de Serendictus® en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE. -2"*

Autor: *Yusnabys Cabrera García*

Tutores: *Lic. Yaritsy Abreu Gómez.
Dra. C. Leisy Nieto Reyes.*

Asesora: *María Margarita Rios Cabrera*

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

DIPLOMA THESIS

Title Administration of Serendictus® in patients with acute cerebral infarction of ischemic etiology. COURAGE – 2 Study

Author: Yusnabys Cabrera García

Thesis Director: Lic. Yaritsy Abreu Gómez.
Dra. C. Leisy Nieto Reyes.

Advisory: María Margarita Rios Cabrera

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubian” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

Atribución- No Comercial- Compartir Igual



Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419



PENSAMIENTO

**LA MEDICINA ES UN MAR
DE INCERTIDUMBRE POR
NO SABERLO TODO Y DE
IMPOTENCIA DE NO
PODERLO TODO.**

LALEO.COM





DEDICATORIA

“DEDICATORIA”

Dedico el presente trabajo a toda mi familia en especial a mis padres Masiel García Alegría y Osneldy Mursulí Sánchez que por su gran esfuerzo y dedicación, me permitió alcanzar esta meta en mi vida. A mis abuelos que siempre confiaron en mí y me prestaron su apoyo. A mi novio que siempre estuvo presente cuando lo necesité. A todas mis amigas que me apoyaron en estos cinco años de mi vida y, a todas esas personas que de una forma u otra me permitieron llegar a cumplir esta meta.



AGRADECIMIENTOS.

A las primeras personas que quiero agradecer es a mis padres que no me dejaron decaer para que siguiera adelante y a mis profesores porque sin ellos esta carrera no se hubiera logrado.

A mis tutoras Licenciada Yaritsy Abreu Gómez y la Dra. C. María Elisa Jorge Rodríguez que a pesar de las circunstancias me brindaron todo su esfuerzo y dedicación para lograr este trabajo.

A la profesora Dra. Leisy Nieto Reyes que siempre estuvo dispuesta a apoyarme en mi trabajo de diploma y por la revisión del trabajo.

A la Lic. Mariela Margarita por ofrecernos la posibilidad de insertarnos en este tema y brindarnos toda la información del ensayo clínico y orientarnos para su procesamiento.

A mi novio por ser una gran fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más, brindándome su comprensión y cariño.

A mi abuela que, aunque ya no se encuentra físicamente me apoyo en cada paso junto a mi abuelo.

A mi hermano, suegros, chichi y familia que me brindaron su apoyo incondicional

A mis amigos presentes y pasados, a mis amigas Beti, Keilam, Lietsy, Dainelis, Eliany, Sary, Naidy, Angela, Grisel, Yilenys y compañeros de aula que sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que durante estos cinco años estuvieron a mi lado apoyándome y lograron que este sueño se hiciera realidad a todas infinitas gracias.

¡Muchas gracias!!!



RESUMEN

RESUMEN

La isquemia cerebral es considerada la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad en adultos. Serendictus® es una terapia combinada entre el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el péptido liberador de la hormona de crecimiento (GHRP-6), con propiedades citoprotectoras en diferentes contextos experimentales relacionados con el sistema nervioso. Los efectos citoprotectores del EGF y el GHRP - 6 estimulan mecanismos pleiotrópicos de supervivencia, los cuales se han evidenciado en la mayor resistencia al daño en varias líneas celulares ante un amplio espectro de situaciones patogénicas. Ambos principios activos muestran un adecuado perfil de seguridad en seres humanos, en diferentes nichos terapéuticos, al igual que su combinación en pacientes afectados por la problemática de Salud objeto de esta investigación. El presente trabajo incluye los resultados obtenidos la evaluación de la seguridad evaluada en un ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado, realizado con Serendictus® en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica en el período de julio 2019 a la actualidad. El análisis de la frecuencia de eventos adversos y sus características nos hacen plantear, en términos de seguridad, que la coadministración EGF+GHRP-6 es segura y tolerable, se presentó la muerte de dos pacientes por eventos adversos representando este 5,3% del total de pacientes. Los resultados en términos de probabilidades de efecto beneficioso y de efectos neurológicos favorables fueron consistentes a través de todos los análisis ya escalas utilizadas, que incluye la evaluación por estratos y de manera global. La intervención farmacológica se asoció a una mayor y significativa supervivencia.

ABSTRACT

Cerebral ischemia is considered the third cause of death and the first cause of disability in adults. Serendictus® is a combination therapy between epidermal growth factor (EGF) and growth hormone releasing peptide (GHRP-6), with cytoprotective properties in different experimental contexts related to the nervous system. The cytoprotective effects of EGF and GHRP-6 stimulate pleiotropic survival mechanisms, which have been evidenced in the greater resistance to damage in several cell lines in a wide spectrum of pathogenic situations. Both active principles show an adequate safety profile in humans, in different therapeutic niches, as well as their combination in patients affected by the health problem that is the object of this research. The present work includes the results obtained from the safety evaluation evaluated in a phase III, multicenter, open, controlled and randomized clinical trial, carried out with Serendictus® in patients with acute cerebral infarction of ischemic etiology in the period from July 2019 to the present. The analysis of the frequency of adverse events and their characteristics make us consider, in terms of safety, that the co-administration of EGF + GHRP-6 is safe and tolerable; two patients died due to adverse events, representing this 5.3% of the patients total patients. The results in terms of probabilities of beneficial effect and favorable neurological effects were consistent across all the analyzes and at the scales used, including the evaluation by strata and globally. Pharmacological intervention was associated with a longer and significant survival.



ÍNDICE

**ÍNDICE**

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
1.1. Infarto Cerebral Agudo de naturaleza isquémica (IC). Definiciones, clasificación e incidencia.	4
1.2. Mortalidad, consecuencias y factores de riesgo del infarto cerebral agudo de etiología isquémica	7
1.3. Tratamientos tradicionales del infarto cerebral agudo de etiología isquémica	10
1.4. Terapia incluida en el estudio clínico evaluado en el presente trabajo. Investigaciones previas que avalan el ensayo.	19
1.4.1. Factor de crecimiento Epidérmico (EGF)	20
1.4.2. Péptido-6 liberador de hormona de crecimiento (GHRP-6)	21
1.4.3. Combinación del Factor de Crecimiento Epidérmico y el Péptido-6 Liberador de Hormona de Crecimiento (CIGB-845).	22
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.	26
2.1. Tipo de estudio	26
2.2. Universo y muestra	26
2.3. Criterios diagnósticos	28
2.4. Criterios de inclusión y exclusión	28
2.5. Criterios de parada del ensayo o de alguno de los grupos de estudio	29
2.6. Criterios de salida	29
2.7. Definición de variables	30
2.8. Criterios de seguridad clínica	32
2.9. Técnica de recogida de la información	32
2.10. Procesamiento para el análisis de los datos	32
2.11. Aspectos éticos de la investigación	32
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	34
3.1. Universo y muestra	34
3.2. Resultados de la caracterización de la muestra, según los factores de riesgo (FR) modificables y no modificables.	
	¡Error
! Marcador no definido.	
3.2.1. Resultados de los factores de riesgo no modificables (Edad, Sexo y Raza)	35
3.2.2. Factores de riesgo modificables	39
3.2.4. Índice de masa corporal (IMC)	42
3.3. Resultados de las pruebas complementarias realizadas para diagnosticar el ICTUS en los pacientes incluidos en el ensayo.	42
3.4. Resultados obtenidos para medir la seguridad y tolerabilidad en el ensayo clínico.	44
3.4.1. Comportamiento de los Signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura).	45
3.4.2. Comportamiento de los datos de laboratorio clínico.	48
3.4.3. Resultados de los eventos adversos (EA) detectados al administrar el tratamiento en cada grupo de estudio.	51
CONCLUSIONES.	63
RECOMENDACIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65



INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) o ictus es la segunda causa de muerte global y la primera de discapacidad en el adulto además constituye una de las primeras causas de ingreso hospitalario (1), por otra parte, conlleva otras comorbilidades asociadas entre ellas, que aumentar el riesgo de demencia y crisis epilépticas (2). Esta patología es una emergencia neurológica en la que la atención especializada y multidisciplinaria protocolizada que contemple la atención a todos los aspectos relacionados con el tiempo son los factores determinantes en su pronóstico: la diferencia entre la recuperación o la discapacidad, e incluso en algunas personas, puede ser la diferencia entre la vida y la muerte (3); es considerada la tercera causa de muerte global en Cuba.

El ictus es una enfermedad considerada como uno de los principales problemas socio sanitarios del mundo en la actualidad (1). Cada seis segundos, independientemente de la edad o el sexo, una persona morirá a causa de un ictus. El accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte para las personas mayores de 60 años, y la quinta causa en las personas de 15 a 59. Actualmente se han conseguido grandes avances en su manejo, pero aún así el impacto del ictus en lo relativo a la morbilidad dada su relación con el envejecimiento de la población y a la prevalencia de los factores de riesgo tales como presión arterial alta, la inactividad física, el tabaquismo, el uso excesivo de alcohol que son factores de riesgo cruciales para padecer esta enfermedad (1).

Dicha afección se caracteriza por tener una etiología multifactorial en la que intervienen factores de riesgo con diferente grado de importancia, de forma que su suma se asocia a un aumento del riesgo de sufrir estos eventos cerebrovasculares, siendo frecuente la asociación de los mismos en individuos de la tercera edad (4-5).

La neuroprotección es una alternativa terapéutica o profiláctica, cuyo objetivo es la prevención de la pérdida neuronal que ocurre en enfermedades del sistema nervioso, implica proteger las células expuestas al daño y fortalecer los mecanismos endógenos que intervienen en la neuroregeneración (6). En el proyecto de neuroprotección del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), existe una línea de investigación cuyo objetivo es desarrollar alternativas terapéuticas al tratamiento de

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”

Página 1



enfermedades del sistema nervioso, y muy especialmente para el infarto cerebral, entidad que constituye uno de los principales blancos para el desarrollo de candidatos terapéuticos neuroprotectores.

Se han desarrollado múltiples alternativas terapéuticas, promisorias en un inicio, pero fallidas más tarde al evaluarse en la clínica. En estos momentos no existe ninguna terapia efectiva para esta condición, dirigida a disminuir el volumen del infarto y las secuelas en términos de discapacidad y de demencia. Una de las causas que explica por qué los resultados experimentales no se reproducen en los estudios clínicos es que los múltiples mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral no pueden abordarse con un solo agente farmacológico que controle toda la cascada de eventos bioquímicos y moleculares que se producen en este contexto isquémico.

Actualmente se sugiere que las terapias combinadas pudieran ser estrategias más efectivas porque se dirigen simultáneamente a diferentes puntos de la cascada de eventos fisiopatológicos propios del insulto isquémico. Igualmente se aboga por intervenciones farmacológicas que estimulen la ocurrencia de mecanismos endógenos de neuroprotección. Considerando lo anterior, el grupo de neuroprotección del CIGB ha estudiado por años el efecto de la terapia combinada (**Serendictus®**) entre el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el péptido liberador de la hormona de crecimiento (GHRP-6) en modelos relevantes de infarto cerebral (7-8). Tanto el EGF como el GHRP-6 han mostrado sus propiedades citoprotectoras en varios contextos experimentales relacionados con el sistema nervioso. Estos efectos citoprotectores son similares a los mecanismos endógenos de neuroprotección y se dirigen a blancos múltiples de la fisiopatología en la isquemia cerebral. Los resultados de estas investigaciones preclínicas demuestran que esta terapia combinada reduce tanto la sintomatología neurológica como el volumen del infarto cerebral. Lograr esta dualidad de efectos clínicos-patológico, está en correspondencia con las recomendaciones del sector académico industrial que rige el desarrollo de los candidatos neuroprotectores (STAIR, por sus siglas en inglés) (9).

Teniendo en cuenta lo referido y que la población de la isla es de las más envejecidas, es que surge la necesidad, por parte de los autores, de realizar la presente investigación; la misma fue realizada con 38 pacientes atendidos en el Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro" ubicados en la provincia de Villa Clara en el

Yusnabys Cabrera García

"Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2"



período comprendido entre 21 de julio de 2019 hasta la fecha actual pues el estudio aún no ha concluido.

En este marco el presente trabajo de investigación está dirigido a resolver el siguiente problema científico: ¿El tratamiento con Serendictus® será seguro en el tratamiento de pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica?

Para resolver el problema científico propuesto el trabajo propone la siguiente

hipótesis:

Hipótesis: La administración de Serendictus® puede ser segura y tolerable en el tratamiento del infarto cerebral agudo en pacientes de etiología isquémica.

A partir de esta hipótesis se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Evaluar la seguridad, tolerabilidad de la administración de Serendictus®, en una dosis fija, en el tratamiento de pacientes con infarto cerebral agudo en la etiología isquémica.

Específicos:

1. Caracterizar la muestra incluida en el estudio, según los factores de riesgo modificables y no modificables.
2. Identificar los eventos adversos presentados en los grupos de estudio.
3. Clasificar los eventos adversos según su frecuencia, intensidad, causalidad y resultados.
4. Valorar la seguridad y la tolerabilidad de Serendictus®, a través de los eventos adversos clínicos, los signos vitales y exámenes de laboratorio hemoquímicos.



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. Infarto Cerebral Agudo de naturaleza isquémica (ICTUS). Definiciones, clasificación e incidencia.

La enfermedad cerebrovascular (ECV) se refiere a cualquier anormalidad cerebral, producto de un proceso patológico que comprometa los vasos sanguíneos. Se ha descrito como la patología neurológica invalidante con más prevalencia en la población mayor de 65 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Enfermedad Cerebrovascular (ECV) se define como un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y que persiste más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular (10). Las guías de práctica clínica para las enfermedades cerebrovasculares de la Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos (2007) refiere como concepto de enfermedad cerebrovascular (ECV) a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia y en el que uno o más vasos sanguíneos cerebrales están afectados por un proceso patológico (11).

✓ **Clasificación según su localización y etiología**

El ECV puede clasificarse según su localización o su etiología. La clasificación etiológica más utilizada en Cuba es la dada por el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECVSEN) (Figura 1.1) (13-14)

- I. Infarto aterotrombótico: Aterosclerosis de arteria grande. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebro basilar, en el que se cumple alguno de los siguientes criterios:
 - ✓ Aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
 - ✓ Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral:



- edad mayor de 50 años, hipertensión arterial (HTA), *Diabetes Mellitus*, tabaquismo o hipercolesterolemia.
- II. Infarto lacunar (o “de pequeño vaso”): Infarto de pequeño tamaño ($<1,5$ cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral. Habitualmente se traduce clínicamente en un síndrome lacunar en pacientes con antecedentes personales de HTA u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.
- III. Infarto cardioembólico: Infarto generalmente de tamaño medio o grande, topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, una cardiopatía embolígena: presencia de un trombo o un tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, Fibrilación Auricular (FA), enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (<3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca globalodiscinesia.
- IV. Infarto de causa inhabitual: Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, etc.) o por una enfermedad sistémica (infección, neoplasia, etc.).
- V. Infarto de etiología indeterminada: Incluye pacientes con dos o más posibles causas, aquéllos con causa desconocida tras una búsqueda exhaustiva o por estudio incompleto.

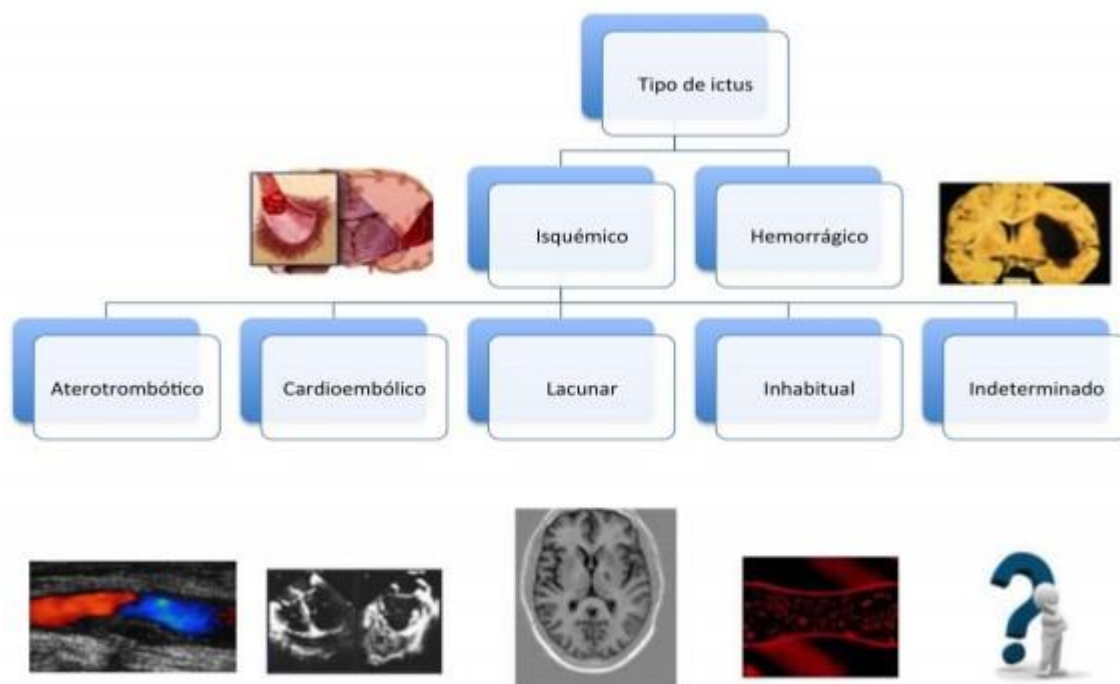


Figura 1.1 Clasificación etiológica del ictus (figura tomada de Fernández Domínguez (2014) (14).

La clasificación etiológica de esta enfermedad presenta una mayor incidencia de infartos cardioembólicos en las mujeres (15-17). Por su parte, los infartos aterotrombóticos predominan en los hombres. Si atendemos a la localización, el Infarto de Circulación Total Anterior (TACI, siglas en inglés) es el tipo de infarto predominante en las mujeres, mientras que sufren con menos frecuencia, Infartos de Circulación Posterior (POCI, siglas en inglés) (18).

Se considera que el ictus tiene un efecto especialmente devastador en la mujer, por lo que se está convirtiendo en un problema de salud pública de primer orden en el sexo femenino. Estudios muestran que la mujer presenta peor recuperación tras un infarto cerebral (IC) y se ha sugerido que es debido a la mayor edad de las mujeres en el momento del ictus y a la mayor frecuencia de IC cardioembólicos en estas, por lo que tienen mayor gravedad. Sin embargo, algunos estudios apuntan a que es debido a un efecto específico del sexo femenino, si bien existen pocos estudios con tamaños muestrales grandes que analicen en profundidad esta cuestión (19). Por otra parte, un análisis conjunto de los ensayos clínicos NINDS, ATLANTIS y ECASS ha demostrado que las mujeres con IC tienen un beneficio neto más marcado que en el caso de los hombres con el tratamiento con fibrinólisis

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGFyGHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”

Página 6



intravenosa (IV); los estudios han confirmado que probablemente se encuentre un beneficio más neto a la mujer ya que desaparece la habitual tendencia a la peor evolución en el sexo femenino (20).

Estudios epidemiológicos sobre la incidencia del ictus muestran resultados dispares: así, el estudio Framingham realizado en Reino Unido muestra una incidencia global de 5,35 ictus/1.000 habitantes/ año (21). Otro estudio británico ha mostrado un descenso de su incidencia desde la década de los 60, señalando también la existencia de un gradiente norte-sur: de este modo, las comunidades localizadas más al norte como Escocia, presentaban una incidencia mayor a la encontrada en las poblaciones más al sur (22). Ésta asimetría geográfica ha sido encontrada en otras publicaciones: así se ha visto que tanto el sureste de los EEUU como el sureste de España presentaban también mayor mortalidad por ictus, hecho conocido como “el cinturón del ictus” (22-23). Se ha postulado que estas diferencias podrían estar en relación, entre otras causas, como factores socioeconómicos.

1.2. Mortalidad, consecuencias y factores de riesgo del infarto cerebral agudo de etiología isquémica

La enfermedad cerebral vascular (ECV), representa un conjunto de entidades clínicas que afectan la vasculatura cerebral, dentro de las cuales está contenido el evento cerebro vascular. El ictus, previamente conocido como “apoplejía” y descrito por primera vez por Hipócrates, ocurre aproximadamente cada 40 segundos, y cada 4 minutos una persona muere a causa de esta patología. El 60% de estos eventos ocurren fuera del hospital (24). Esta patología representa la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera causa de discapacidad en las personas adultas (25-26) y la segunda causa de demencia (27). Anualmente 15 millones de personas en el mundo sufren un ictus; de éstas, casi 6 millones mueren y otros 5 sufren una discapacidad permanente como consecuencia del mismo, lo que repercute de forma muy significativa en las familias y la sociedad (28-29). En Cuba se registró un incremento progresivo de la mortalidad por ECV desde finales de la década de los 70. En los últimos 5 años la tasa bruta de mortalidad por esta enfermedad ascendió de 74,0 por cada 100 000 habitantes en el 2006, a 86,9 por cada 100 000 habitantes en el 2010; de ellas alrededor del 85 % de los pacientes tienen 60 años o más. La ECV isquémica es predominante con respecto a la hemorrágica y a la vez, entre *Yusnabys*

Cabrera García



las causas de ictus isquémico, la más frecuente es la oclusiva (26); Esta patología sigue siendo la tercera causa de muerte global, precedidas por las enfermedades cardiovasculares y las patologías malignas.

Como hemos visto anteriormente, existen diferentes tipos de ictus y, además, con diferente distribución de los factores de riesgo vascular (FRV) entre ellos (30). Existen los FRV clásicos (conocidos y estudiados desde hace años), dentro de los cuales distinguimos factores modificables y no modificables. Entre los modificables, en los que podemos incidir para reducir el riesgo de ictus, destacan la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la Diabetes Mellitus (DM), el estilo de vida y la hiperlipidemia (DL) entre otros. En cuanto a los no modificables, en los que no es posible realizar intervención preventiva alguna, destacan la edad, el sexo y la historia familiar (31). Además, en los últimos años se ha relacionado esta enfermedad con Nuevos FRV entre los cuales está la homocisteína y el ácido úrico (32).

Con respecto a la edad del accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte para las personas mayores de 60 años, y la quinta causa en las personas de 15 a 59. Cada seis segundos, independientemente de la edad o el sexo, una persona morirá a causa de un ictus. También puede afectar a los niños, inclusive los recién nacidos. En un ictus, la atención debe ser lo más precoz posible porque cuanto más tiempo pasa sin que el cerebro reciba flujo de sangre, mayor es el daño que se causa. Por este motivo, puede incrementarse el volumen de la lesión y las consecuencias en términos de muerte o discapacidad. Actualmente se han conseguido grandes avances en su manejo, pero aún así el impacto del ictus en lo relativo a la morbilidad dada su relación con el envejecimiento de la población y a la prevalencia de los factores de riesgo tales como presión arterial alta, la inactividad física, el tabaquismo, el uso excesivo de alcohol que son factores de riesgo cruciales para padecer esta enfermedad (32-33). En Cuba no se debe olvidar que es la causa más importante de invalidez o discapacidad a largo plazo en el adulto y la segunda causa de demencia, y que consume entre 3% y 4% del gasto sanitario (34).

Sobre el sexo, en las últimas décadas, numerosos análisis han demostrado que el impacto del IC es mayor en la mujer que en el hombre, siendo la primera causa de muerte en el sexo femenino y mostrando a su vez un peor pronóstico que en los hombres (35). Se considera que el ictus tiene un efecto especialmente devastador en la mujer, por lo que se está convirtiendo en un problema de salud pública de primer

Yusnabys Cabrera García



orden en el sexo femenino. Estudios previos muestran que la mujer presenta peor recuperación tras un infarto cerebral (IC) y se ha sugerido que es debido a la mayor edad de las mujeres en el momento del ictus y a la mayor frecuencia de IC cardioembólicos en éstas, por lo que tienen mayor gravedad. Sin embargo, algunos estudios apuntan a que es debido a un efecto específico del sexo femenino, si bien existen pocos estudios con tamaños muestrales grandes que analicen en profundidad esta cuestión. Por otra parte, un análisis conjunto de los ensayos clínicos NINDS, ATLANTIS y ECASS ha demostrado que las mujeres con IC tienen un beneficio neto más marcado que en el caso de los hombres con el tratamiento con fibrinólisis intravenosa (IV). Sin embargo, no existen estudios que hayan confirmado estos datos en la práctica clínica habitual (14).

El ictus constituye la primera causa de invalidez en adultos y es una de las que ocasionan mayor mortalidad: alrededor de un 10% de las muertes en los países industrializados se deben a enfermedades vasculares cerebrales. Además, la demencia subsiguiente al ictus comienza a suponer un problema de salud importante. El 80% de los ictus son isquémicos y, por tanto, derivan de la falta de aporte sanguíneo adecuado a un área cerebral. En condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral es de 55 mL/100 g/min, lo que asegura una liberación continuada de oxígeno y glucosa, que sirven como sustratos para mantener los potenciales de membrana de las neuronas, así como la síntesis y liberación de neurotransmisores. Cuando el flujo disminuye a valores de 10 a 15 mL/100 g/min, el daño neuronal puede ser irreversible después de 30 minutos, mientras que en las regiones que rodean a esta zona, donde la reducción del flujo es menor (de 15 a 35 mL/100 g/min), el metabolismo celular se detiene, pero la célula se mantiene viable (36); esta región hipoperfundida se conoce como 'zona de penumbra' y, en su interior, las células sufren una disminución de las propiedades de excitabilidad eléctrica, sin que se perturben irreversiblemente los gradientes de iones (37-38). En la zona de penumbra se preserva el metabolismo energético y, por tanto, la neurona no está condenada a la necrosis celular. Sin embargo, si no se restablece la perfusión sanguínea ni se bloquean los mecanismos excitotóxicos, el tejido en penumbra puede derivar hacia la muerte celular, es posible visualizar este proceso mediante técnicas de imaginología y su recuperación o conversión al infarto se ha documentado en modelos experimentales (39).

Yusnabys Cabrera García

"Coadministración de EGFyGHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2"



1.3. Tratamientos tradicionales del infarto cerebral agudo de etiología isquémica

El objetivo principal para el tratamiento de esta enfermedad es prevenir la extensión del tejido lesionado y potenciar la capacidad del paciente para funcionar por sí mismo. En este objetivo la fisioterapia va a contribuir muy positivamente ya que se va a encargar de minimizar y adaptarse a los déficits o discapacidades del paciente que ha sufrido un ictus y facilitar su reintegración social. Es un proceso activo que requiere la colaboración y capacidad de aprendizaje del paciente y de su familia. Depende de la gravedad del ictus, la lesión neurológica se recupera totalmente o parcialmente en un período de tiempo que puede llegar según los últimos estudios hasta los 12 meses si recibe tratamiento fisioterápico continuo (40).

Se han desarrollado múltiples alternativas terapéuticas, promisorias en un inicio, pero fallidas más tarde al evaluarse en la clínica. En estos momentos no existe ninguna terapia efectiva para esta condición, dirigida a disminuir el volumen del infarto y las secuelas en términos de discapacidad y de demencia. Una de las causas que explica por qué los resultados experimentales no se reproducen en los estudios clínicos es que los múltiples mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral no pueden abordarse con un solo agente farmacológico que controle toda la cascada de eventos bioquímicos y moleculares que se producen en este contexto isquémico. A continuación, se resumen las estrategias terapéuticas de carácter neuroprotectoras más comúnmente aplicadas en el tratamiento de esta enfermedad y los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos realizados en cada uno (41,42):

✓ Bloqueadores de canales de Calcio (Nimodipina): El calcio desempeña un papel importante en la patología del daño cerebral isquémico. Los antagonistas de calcio, como la nimodipina, bloquean selectivamente los canales de calcio de lenta activación, reducen la entrada de calcio en las neuronas y con ello producen un efecto beneficioso en neuronas sometidas a isquemia. Los resultados de los estudios preclínicos y los estudios clínicos han sido inconscientes en término de neuroprotección (43, 44).

✓ Antagonistas del glutamato: El glutamato es el retransmisor excitatorio más relevante del sistema nervioso, en condiciones de isquemia induce daño por excitotoxicidad. El glutamato interacciona con los receptores N-metil-Daspartato(NMDA) y el ácido propionico 3-hidroxi-5metil-4isoxalzole (AMPA), que son relevantes en neuroprotección. Los estudios clínicos con estos agentes fueron

Yusnabys Cabrera García



detenidos en la fase piloto, abandonados por la aparición de efectos adversos graves o por la elevada mortalidad y por eficacia terapéutica (45).

✓ Agonistas del receptor GABA (Clometiazole): El ácido gamma amino butírico (GABA), es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia. El clometiazole potencia el efecto del GABA por su efecto agonista en el receptor GABA(A). Los estudios preclínicos de este agonista de GABA evidenciaron que su efecto protector estaba asociado a una administración inmediata después del reto isquémico. En los estudios clínicos la administración del clometiazole fue 12 horas posteriores al evento isquémico y no demostró eficacia terapéutica (46).

✓ Magnesio: El magnesio puede considerarse como un antagonista endógeno del calcio, que puede proteger por diversos mecanismos que influyen el bloqueo de los receptores NMDA, la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios, el bloqueo de canales de calcio y la relajación del músculo liso vascular. En el estudio clínico que evaluó el magnesio en términos de mejorar supervivencia o reducción de discapacidad no se demostró efectividad e incluso la mortalidad fue mayor en el grupo que se trató con magnesio (47, 48).

✓ Los antioxidantes: Estos son otros grupos de drogas que se han usado como neuroprotectores. El NXY-059 es un atrapador de radicales que se evaluó en modelos de isquemia focal permanente y transitoria en especies roedoras y en primates no humanos y sus resultados beneficiosos se comprobaron en más de un laboratorio. Los resultados de los estudios clínicos no fueron satisfactorios debido al perfil bioquímico de este agente, caracterizado por la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la poca penetración de las células y su escaso potencial redox. Al fracaso de los estudios clínicos también contribuyó que el tiempo de administración fue mayor al que se había demostrado experimentalmente.

El mesilatotirilazad (U-74006F), otro antioxidante de tipo amino-esteroide inhibidor del proceso de peroxidación lipídica dependiente de hierro, fue evaluado en preclínica y posteriormente en clínica, pero estudio fue abandonado por falta de efectividad (49).

Por su parte, el ebselen es un compuesto de selenio con actividad similar a la enzima glutatión-peroxidasa que inhibe adicionalmente el peroxinitrito con el cual se realizó un estudio clínico controlado con buenos resultados (50). El agente antioxidante

edaravone (MCI-186) es un colector radical de oxígeno y bloquea el proceso de peroxidación lipídica, fue evaluado con resultados satisfactorio en modelos de isquemia

Yusnabys Cabrera García



cerebral global y focal, este estudio clínico evidenció una mejoría clínica a los tres meses según la escala modificada de Rankin (51).

✓ Precursores de fosfolípidos: Lacitocolina(citidina 5-difosfocolina) es el producto limitante en la síntesis de fosfatidilcolina a partir de colina. Se administra por vía oral, se hidroliza en citidina y colina, la cual se absorbe rápidamente, pasa la barrera hematoencefálica y se incorpora a la fracción de fosfolípidos de las membranas neuronales. Los experimentos en modelos de isquemia cerebral demostraron que la protección de la citocolina depende del momento en que se inicia el tratamiento (52). Los experimentos de isquemia por oclusión de la arteria cerebral media realizadas por el grupo de Hurtado y col. (2007) evidenciaron que el tratamiento crónico con citocolina empezando 24 horas posterior a la isquemia y sostenido hasta 28 días, produce una mejoría clínica funcional e incrementa la red dendrítica en la corteza cerebral motora. Los estudios clínicos han demostrado que la citocolina es un medicamento bien tolerado y seguro, que produce una recuperación sensorial y motora y contribuye a la neuroplasticidad (52-53).

En **Cuba** se evalúan varias moléculas promisorias para el tratamiento de esta enfermedad entre las cuales la que posee los estudios más avanzados es la biomolécula conocida como α que es la terapia combinada entre el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el péptido-6 liberador de la hormona de crecimiento (GHRP-6), la cual ha mostrado propiedades citoprotectoras en varios contextos experimentales relacionados con el sistema nervioso. Los efectos citoprotectores del EGF y el GHRP-6 estimulan mecanismos pleiotrópicos de supervivencia, los cuales se han evidenciado en la mayor resistencia al daño en varias líneas celulares ante un amplio espectro de situaciones patogénicas. Estos efectos citoprotectores son similares a los mecanismos endógenos de neuroprotección y se dirigen a blancos múltiples de la fisiopatología de la isquemia (54-55).

Los resultados de estas investigaciones preclínicas en modelos de isquemia cerebral global y focal demuestran que la co-administración del EGF+GHRP-6 reduce tanto la sintomatología neurológica como el volumen de infarto cerebral. Lograr esta dualidad de efectos, clínico-patológico, está en correspondencia con las recomendaciones del sector académico industrial que rige el desarrollo de los candidatos neuroprotectores (56-57).

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



El infarto cerebral (IC) representa el 85% de todos los ictus por lo que el estudio de éste con el fin de mejorar su tratamiento y pronóstico, es de vital importancia en nuestra sociedad. El objetivo de la neuroprotección en isquemia cerebral es preservar la viabilidad de las células en las zonas de penumbra isquémica y limitar la extensión del daño irreversible. Atenuar el daño cerebral que sigue al evento isquémico es un reto difícil de solucionar. Para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica existen dos estrategias, una dirigida a la revascularización con el uso de agentes trombólicos y antiagregantes y la otra es una estrategia de neuroprotección con drogas que preserven las neuronas y glías (58).

1.4. La investigación clínica en Cuba

El desarrollo de la industria biofarmacéutica en Cuba y el incremento en las demandas de tratamiento de los pacientes portadores de enfermedades crónicas, degenerativas y que causan lesiones graves en la calidad de vida de las personas, exigen el reordenamiento y perfeccionamiento de la estrategia, planificación y diseño de las investigaciones biomédicas, en sus diferentes etapas de desarrollo, en aras de demostrar seguridad y eficacia de los posibles candidatos a medicamentos y además brindar una opción de tratamiento a pacientes portadores de enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida que pueden beneficiarse con estas terapias previo a su Registro Sanitario (RS) (59).

Son múltiples los productos y también los centros promotores, nacionales e internacionales, participantes, conveniados a través del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) con el fin de poner a disposición de la población los mejores métodos profilácticos, terapéuticos y diagnósticos (60-61). Las investigaciones se realizan sobre la base del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) que asegura la solidez científica del estudio y garantiza la solidez ética (62-63).

El ensayo clínico (EC) es la metodología idónea para evaluar una terapéutica o intervención en humanos, comúnmente conocido como el estándar de oro y constituye también un paradigma para el registro sanitario de tecnologías sanitarias en general (64). En un ensayo clínico se evalúan nuevos fármacos o tratamientos médicos a través de su aplicación a seres humanos, probando de esta forma sus efectos y seguridad terapéutica. Para el estudio y aprobación de nuevas vacunas contra el cáncer se han realizado numerosos ensayos en varios hospitales del país y en el exterior (65).

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



El procedimiento aceptado para la realización de la investigación clínica es el ensayo clínico que se define, de acuerdo a la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés *International Conferencen Harmonisation*) como “cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar:

- ✓ Los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación
- ✓ Identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación (perfil de seguridad)
- ✓ Estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación.
- ✓ Establecer la eficacia del producto en investigación para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada (66).

En el marco de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad.

El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a estas guías de buenas prácticas clínicas, las cuales contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar acerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica aseguran que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo sean creíbles. Las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos. Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano (67-68).

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, el tiempo medio que se tarda en comercializar una nueva molécula oscila alrededor de los 10 años. Los estudios clínicos para probar nuevos tratamientos incluyen una serie de pasos denominadas fases (I, II, III y IV) que se exponen a continuación (69):

- Fase I. Seguridad y tolerancia. Farmacocinética y Farmacodinámica.

Constituyen el primer paso en la investigación de un producto en estudio en el hombre. Corresponden fundamentalmente a estudios de farmacocinética y farmacodinamia.

Abarcan las primeras pruebas en humanos, normalmente en voluntarios sanos, para

Yusnabys Cabrera García



evaluación preliminar de tolerancia, evidencia de acciones farmacológicas, rangos y regímenes seguros de dosificación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (en el caso de cáncer y sida), y orientan la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

- Fase II. Efectos, seguridad, tolerancia y otros aspectos farmacológicos.

Esta fase comprende la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con número limitado de pacientes que padecen la enfermedad de interés para estudiar una actividad biológica específica, el control o la profilaxis.

La fase II-a “temprana” refleja los estudios iniciales (estudios piloto) para recabar la primera evidencia de la eficacia. En la fase II-b “tardía” se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas a preguntas sobre la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica, exigiendo una monitorización rigurosa de cada paciente.

Los estudios fase II pueden servir como un proceso de selección para elegir aquellos fármacos con verdadero potencial para ser desarrollados en fase III, proporcionar información preliminar sobre la eficacia del fármaco y suplementar los datos de seguridad obtenidos en la fase I, también sirven para determinar rango de dosificación apropiado. Por lo general son ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos. Los criterios de inclusión y exclusión son estrictos.

- Fase III. Eficacia, seguridad y tolerancia.

Incluye un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un producto nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando se encuentre en el mercado y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la medicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que se destina el medicamento. La seguridad sigue siendo uno de los objetivos principales.

- Fase IV. Estudios posteriores al registro y farmacovigilancia.

Corresponden a los estudios *postmarketing*, es decir, aquellos que se realizan con fármacos comercializados. Se llevan a cabo para efectuar la farmacovigilancia del producto incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo, así como posibles efectos del fármaco sobre la patología en sí misma o estudios de morbilidad y mortalidad. También se utiliza la fase IV para estudiar nuevas indicaciones del

Yusnabys Cabrera García



producto, nuevas formulaciones y formas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos.

El diseño y metodología de cada ensayo clínico, sus consideraciones éticas y su ejecución, serán sometidos a la aprobación del Comité de Ética en la Investigación Científica y Consejo Científico Institucional de los hospitales participantes y el Departamento de Asuntos Regulatorios del Centro Promotor. Durante la conducción el protocolo será monitoreado por el Grupo de Monitoreo del Centro Promotor, verificando el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (70).

➤ **Eventos adversos en el desarrollo de un ensayo clínico.**

Los médicos y todo el personal involucrado en el desarrollo de un protocolo deberán conocer los siguientes conceptos para manejar adecuadamente los eventos que se puedan presentar durante el desarrollo del estudio:

Evento adverso (EA): Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este producto (71-72).

Evento adverso no esperado: Cualquier experiencia que no haya sido previamente identificada su naturaleza, severidad, o frecuencia en el Manual del investigador o en el protocolo. Cuando se habla de inesperado, es desde el punto de vista del evento que no ha sido previamente observado o documentado, pero no como resultado de una anticipación a partir de las propiedades farmacológicas del producto (71-72).

Reacción adversa: Cualquier respuesta nociva a un producto, asociada con su uso a cualquier dosis. Implica que la relación causal entre el medicamento y el evento adverso es una posibilidad razonable (71-72).

Reporte expedito (rápido) de eventos adversos: Reportes inmediatos procedentes de cualquier tipo de investigación clínica o epidemiológica, para dar información importante sobre eventos de tipo serios e/o inesperados a entidades reguladoras e investigadores u otro personal relacionado.

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGFy GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



El tratamiento de reacciones adversas dependerá del tipo e intensidad de éstas(71). El investigador clínico principal en cada sitio de investigación, es el máximo responsable de la atención adecuada y decidirá si el paciente continúa o no en el ensayo. En caso de eventos adversos serios (según las consecuencias para el paciente), esperados (según el conocimiento previo del evento) y con relación de causalidad, se debe informar de manera inmediata al centro promotor.

En caso de que el Investigador clasificara el evento adverso como **Serio, Inesperado y con relación de causalidad**, dicho especialista procederá al Reporte Exedito el cual comprenderá:

- El reporte inmediato por el Investigador Clínico del ensayo al Comité de Ética Institucional, en las primeras 24 horas después de producirse el mismo.
- El reporte inmediato al Promotor, en 24 horas después de conocerse el mismo.
- El reporte inmediato por el Promotor a la Agencia Reguladora.

Para estos dos últimos casos el plazo de reporte será el siguiente:

En caso de Evento Adverso Inesperado Grave que cause la muerte o ponga en peligro la vida del paciente de la investigación, se reportará tan pronto como sea posible y nunca después de 7 días calendarios contados a partir del primer momento en que se conoce de la ocurrencia del evento.

En caso de Eventos Adversos Inesperados Graves que no sean fatales o que no amenacen la vida, se reportará al promotor y este a la autoridad regulatoria cubana (CECMED) tan pronto como sea posible, y nunca después de 15 días calendarios contados a partir del primer momento en que se conoce de la ocurrencia del evento (73).

El reporte expedito del investigador clínico al comité de ética, al promotor y a la agencia reguladora se realizará por medio del reporte expedito, previa consulta del PNO #2247 que forma parte de la carpeta del puesto de trabajo.

El promotor es el responsable de comunicar a los investigadores clínicos de los otros sitios que participan en el ensayo, al CENCEC, a los Comités de Ética (a través de los investigadores clínicos) y a las agencias reguladoras cualquier información acerca de los eventos adversos detectados durante la ejecución del ensayo clínico. Todo lo relacionado con los eventos adversos debe quedar documentado explícitamente en la Historia Clínica (HC) primero y después transferida la información de la HC al

Yusnabys Cabrera García



Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). Deben además notificarse o reportarse todos los eventos adversos que así lo requieran (73).

Los ensayos clínicos además de valorar la eficacia y seguridad de un determinado producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica en seres humanos; pueden constituir al mismo tiempo una estrategia útil para uniformar la práctica médica, elevar la calidad de la atención al paciente y mejorar la organización de un servicio de salud, por lo que tienen el potencial de salvar vidas, de reportar beneficios en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, de contribuir a cambios en patrones de manejo de enfermedades así como de modificar en ocasiones indicadores importantes de salud (74).

El diseño y metodología de cada ensayo clínico, sus consideraciones éticas y su ejecución, serán sometidos a la aprobación del Comité de Ética en la Investigación Científica y Consejo Científico Institucional de los hospitales participantes y el Departamento de Asuntos Regulatorios del Centro Promotor. Durante la conducción el protocolo será monitoreado por el Grupo de Monitoreo del Centro Promotor, verificando el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (70).

Las variables principales de evaluación aplicadas en el ensayo clínico incluido en el presente trabajo fueron la seguridad y la tolerabilidad, medidas a través de los eventos adversos en los que se analizó el tipo la duración, intensidad, gravedad y causalidad. En este contexto estos aspectos están definidos como sigue:

La **tolerancia farmacológica** es la condición caracterizada por la disminución en la capacidad de respuesta de un fármaco frente a determinada dosis, la cual, se adquiere después de un contacto repetido con determinado medicamento, componentes y sustancias o con otros fármacos de similar actividad. Es decir, estos son los casos en donde los fármacos no responden como tratamiento para una enfermedad determinada en un paciente en específico. Esto, no quiere decir que el medicamento no funcione, sino que, pese a que el medicamento funciona, el cuerpo del paciente y su sistema inmunológico ya ha creado resistencia por el contacto continuo con el fármaco. La eficacia del fármaco puede ser total o parcial, esto, debe ser considerado por el médico tratante, puesto que puede que sea necesario eliminar el fármaco para el paciente por completo o aumentar la dosis (75).



Uno de los mecanismos responsables de la tolerancia es el metabolismo acelerado, por ejemplo, por la inducción de enzimas hepáticas tales como las enzimas del sistema citocromo P-450. Generalmente, la tolerancia conduce a que se requieran dosis crecientes de un medicamento para producir el mismo efecto. Otros posibles mecanismos son una disminución en la afinidad de unión entre un fármaco y un receptor, y una disminución en el número de receptores. Los mecanismos responsables de la tolerancia a un fármaco no siempre se conocen.

La tolerancia farmacológica cruzada <https://farma.ebizaro.com/tolerancia-farmacologica-uso-los-farmacos/>

Por su parte la **seguridad** de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes. Teniendo en cuenta que la terapia con medicamentos es uno de los servicios sanitarios más utilizados, es necesario prestar una especial atención a la seguridad en el uso de los mismos. La seguridad de un medicamento definiría en sentido positivo la ausencia de toxicidad o riesgos. En sentido estricto, la toxicidad de un medicamento designa los efectos indeseables dependientes de la dosis que aparecen cuando se utilizan dosis altas, cuando hay acumulación o en caso de intoxicación (76).

1.5. Terapia incluida en el estudio clínico evaluado en el presente trabajo. Investigaciones previas que avalan el ensayo.

La isquemia cerebral es la tercera causa de muerte y la primera causa de discapacidad en adultos. Hasta el momento no existe un abordaje terapéutico efectivo para reducir los daños asociados al infarto cerebral. En el proyecto de neuroprotección del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología existe una línea de investigación cuyo objetivo es desarrollar alternativas terapéuticas dirigidas al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso, y muy especialmente para el infarto cerebral, entidad que constituye uno de los principales blancos para el desarrollo de candidatos terapéuticos neuroprotectores. Los resultados de este proyecto están relacionados con las evidencias preclínicas del efecto neuroprotector de Serendictus®, (co-administración de EGF+GHRP6) como pruebas de concepto para el tratamiento de la Esclerosis múltiple y de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, los cuales han sido premiados por la Academia de Ciencias de Cuba en el año 2013 (77). A continuación, se describen las

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



investigaciones más importantes que reafirman lo anteriores para cada fármaco por separado y para la combinación de ambos.

1.5.1. Factor de crecimiento Epidérmico (EGF)

Esta familia comprende 6 moléculas peptídicas estructuralmente relacionadas: el EGF, el factor de crecimiento transformante alfa (TGF), la anfiregulina (AR), el EGF de unión a heparina (HB-EGF), la betacelulina (BTC) y la epiregulina (EPR). Existen 4 genes que codifican diferentes miembros de la familia de los receptores de EGF (EGFR); el EGFR (ERBB1), y los homólogos 2, 3 y 4 del oncogén de la leucemia eritroblástica viral (ERBB2, ERBB3 y ERBB4, respectivamente). Todos estos receptores son del tipo tirosina-quinasa (78-79). De manera general, los receptores ERBB se activan por unión de ligandos de la familia EGF o de la familia de las neuregulinas (NRG) (las que se unen a ERBB3 y/o ERBB4), y transducen la señal a través de homodimerización o heterodimerización con otras moléculas ERBB, seguido de auto o transfosforilación de residuos de tirosina presentes en sus extremos citoplasmáticos. A continuación, se activan múltiples vías de señalización intracelular, incluyendo la vía Ras-Raf-MAPK, y la vía del fosfatidil-inositol 3 quinasa (PI3K) y el oncogén homólogo al timoma viral murino (AKT), (PI3K-AKT). La activación de estas vías de transducción de señales promueve dos eventos: la proliferación celular y la citoprotección por inhibición de las señales de apoptosis (80-81).

La fosforilación de AKT mediada por PI3K estimula los mecanismos de supervivencia celular mediante la fosforilación del promotor de muerte celular asociado a Bcl-2 (Bad), lo cual determina que este pierda sus funciones pro-apoptóticas y que no se active la caspasa 9 (82). AKT también favorece los mecanismos de supervivencia celular mediante la activación de genes de supervivencia a través de la activación del factor nuclear kappa activador de células B (NF- κ) (83).

La familia EGF está implicada en procesos fisiológicos tales como el crecimiento, la diferenciación, el mantenimiento y la reparación de varios tejidos incluyendo los del sistema nervioso (84). Por su parte, el receptor de EGF (EGFR) se encuentra en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, motoneuronas, nervios cutáneos, corpúsculos sensoriales, células gliales satélites, neuronas sensoriales primarias de los ganglios de las raíces dorsales, y en células de Schwann (84). Además de su función neurotrópica, el EGF tiene otros efectos en el sistema nervioso: estimula la proliferación de células

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



madres progenitoras multipotentes, la migración celular durante la ontogenia y la diferenciación de neuronas y glías (85-86).

Para determinar los perfiles farmacocinéticos de hrEGF (Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante) administrado su distribución en órganos y vías de eliminación se realizaron estudios en ratas y perros tras una administración única, tanto por vía tópica como endovenosa. El comportamiento cinético del hrEGF tras la administración intravenosa se caracteriza por una rápida fase de distribución seguida de una fase de eliminación más lenta, tanto en sangre como en plasma. Se obtuvo como resultado que la orina es la principal vía de eliminación además de que el riñón es el órgano principal que participa en la captación y el metabolismo hrEGFy que apenas existe paso del mismo cuando se administra tópicamente (87). El producto incluido en el ensayo clínico se presenta como una preparación liofilizada para administración endovenosa Péptido-6 liberador de hormona de crecimiento (GHRP-6).

En los primeros años de la década del 1980 se describió un grupo de sustancias sintéticas con propiedades liberadoras de la hormona de crecimiento (88). Estos compuestos se desarrollaron a partir de la molécula metaencefalina mediante cálculos teóricos de energía conformacional, modificaciones químicas y estudios de actividad biológica. Este grupo de moléculas, denominadas secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS), incluye los péptidos 1, 2 y 6 liberadores de la hormona de crecimiento (GHRP1, GHRP2 y GHRP6), la hexarelina, y compuestos no peptídicos como el MK-0677 (88-89).

El GHRP6 es una de las moléculas más estudiadas de la familia de los GHS. Es un péptido soluble y de gran estabilidad, de seis aminoácidos, cuya secuencia es: His-DTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ (88). La liberación de la hormona de crecimiento inducida por el GHRP6 depende de la dosis, y ocurre en varias especies de mamíferos, incluyendo al humano (89). Esta acción se logra mediante la administración de los GHRP por vía intravenosa, subcutánea, intranasal e incluso oral (91). Actualmente, los GHRP se emplean en la práctica clínica de enfermedades neuroendocrinas, tanto para diagnóstico como para tratamiento (92-93).

El GHRP-6 es un secretagogo de la hormona de crecimiento que también mejora la viabilidad del tejido en diferentes órganos. Se evaluó la farmacocinética de este péptido en nueve voluntarios sanos masculinos después de una sola administración de bolo intravenoso de 100, 200 y 400 µg/kg de peso corporal el GHRP-6 se cuantificó en

Yusnabys Cabrera García



plasma humano mediante un método LC-MS específico. Este análisis de dependencia de la dosis reveló una tendencia notable para que el área debajo de la curva aumente proporcionalmente con la dosis administrada. Se observaron picos de concentración de GHRP-6 atípicos durante la fase de eliminación en cuatro de los sujetos estudiados (94).

El EGF es el principio activo del Heberprot-P, producto registrado en Cuba y en numerosos países para el tratamiento intralesional de la ulcera del pie diabético, con demostrada eficacia/efectividad y un adecuado perfil de seguridad (94). Así mismo, este principio activo, en otras formas farmacéuticas, ha sido empleado con pacientes pediátricos y adultos quemados, y en el tratamiento de la úlcera péptica gastroduodenal, ulcerapostGH-flebiticaítica, proctitis, radiógena, y otras enfermedades (96).

El CIGB ejecutó un ensayo clínico de fase I, no controlado, de escalado de dosis en voluntarios sanos con el objetivo de determinar la seguridad y la tolerabilidad, así como para evaluar la farmacocinética y la farmacodinamia de este péptido sintético de seis aminoácidos. El péptido tubo un aceptable perfil de seguridad; se completaron los 6 niveles de escalado de dosis. No se reportaron eventos adversos graves; sólo leves y moderados, guardaron relación de causalidad con el péptido objeto de estudio y cedieron espontáneamente sin necesidad de terapia farmacológica (97).

Se realizó un estudio farmacocinético luego de administrar 400µg/kg de GHRP-6 a ratas wistar de sexo masculino por vía intravenosa. Se tomaron muestras de sangre a diferentes minutos y horas para determinar la radioactividad en el plasma. Se demostró que este péptido presenta un perfil biexponencial de concentración plasmática con relación al tiempo. La mayor acumulación de radiactividad se encontró en el tracto gastrointestinal, indicador de una posible excreción biliar. De manera general el comportamiento del péptido fue similar al reportado por otros autores para moléculas análogas obtenidas por vía sintética o recombinante (98). El producto incluido en el ensayo clínico se presenta como una preparación liofilizada para administración endovenosa.

1.5.2. Combinación del Factor de Crecimiento Epidérmico y el Péptido-6 Liberador de Hormona de Crecimiento (Serendictus®).

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



La coadministración del factor de crecimiento epidérmico y del péptido-6 liberador de hormona de crecimiento como producto único, nombrado como CIGB-845, partió sus propiedades fisiológicas y farmacológicas en eventos experimentales, preclínicos y clínicos donde se destacan efectos citoprotectores en tejidos hepáticos, cardíacos, y resultados llamativos en el tratamiento de quemaduras, cicatrización, procesos quirúrgicos degenerativos, degeneración tisular en radioepidermitis y radiodermatitis, úlceras por extravasación de citostáticos y úlceras por insuficiencia circulatoria.

Las aplicaciones terapéuticas de los avances en inmunología se traducen en el desarrollo explosivo de diversos fármacos para el tratamiento de innumerables enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, degenerativas etc. (99). Las evidencias obtenidas hasta el momento y los datos clínicos aportados por los ensayos clínicos culminados y en curso, dieron lugar a que el CECMED otorgara el registro sanitario a estos productos. A continuación, se listan algunos trabajos de investigación realizados por el CIGB y otras instituciones cubanas en la investigación preclínica y clínica de esta combinación terapéutica:

Se trata del primer reporte de exposición en humanos de la combinación del EGF + GHRP-6, específicamente en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. En términos de seguridad el producto objeto investigación tuvo un aceptable perfil de seguridad, y en la evaluación del efecto, el tratamiento experimental exhibió una notable proporción de pacientes con evolución neurológica favorable y supervivencia, respecto al grupo control (que recibió la terapia convencional establecida en la práctica médica) (83).

El efecto cardiotrópico del GHRP-6 fue evaluado por Juan Valiente, Diana Garcia del Barco, Gerardo Guillen, Hector Santana Fiorella Altruda, Guido Tarone, Lorenzo Silengo, Jorge Berлагаen el año 2013 a través de una caracterización mediante ecocardiografía bidimensional in vivo; técnica apropiada para evaluar el efecto del GHRP-6 sobre la función cardíaca, pues los resultados son exactos y reproducibles, con una aceptable variabilidad intra observador, y porque permite evaluar el corazón íntegramente. Se demostró que la administración aguda del péptido GHRP-6 a ratones adultos provocó un aumento significativo de la función cardíaca, expresada como fracción de eyección, sin que se elevara la frecuencia cardíaca: efecto precoz que logra mantenerse en el tiempo. También se evidenció que luego del uso crónico de un beta bloqueador, el GHRP-6 incrementó la función ventricular sistólica. Esta demostración

Yusnabys Cabrera García



podiera ser relevante como aproximación terapéutica en la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica, pues el efecto inótropo positivo (i.e., que favorece la contractilidad de la fibra muscular cardiaca) en ausencia de efecto cronotrópico positivo (i.e., sin incremento en la frecuencia cardiaca), son beneficios terapéuticos deseables: se logra incrementar la función del miocardio, sin que aumente considerablemente el consumo de oxígeno. Lo anterior es un objetivo importante para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Hasta el momento, las opciones terapéuticas dirigidas a aumentar el inotropismo cardiaco solo se asocian con un incremento de la frecuencia cardiaca mediado por la estimulación de receptores adrenérgicos, que a su vez incrementan las demandas metabólicas del miocardio (100-101).

Como estudio toxicológicos, se realizó un estudio de toxicidad aguda en ratas Sprague-Dawley (código del estudio preclínico EP/TX/02.05) este experimento se realizó en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de la Habana, donde el péptido se administró a dosis única por vía intraperitoneal (1.2mg/kg/día como dosis terapéutica máxima del péptido GHRP-6 propuesta según resultados preclínicos). La evaluación final evidenció varios aspectos importantes que sirvieron de base para estudios posteriores; hubo un consumo homogéneo de alimentos en todos los grupos de tratamiento, no hubo muertes ni alteraciones durante las observaciones clínicas, así como tampoco hubo alteraciones morfológicas en los órganos observados ni se evidenciaron efectos tóxicos atribuibles a la sustancia de ensayo. Los hallazgos microscópicos reportados en las glándulas adrenales, considerados elementos de toxicidad y relacionados con la administración de altas dosis del péptido, fue de 50 veces la respuesta dosis terapéutica calculada a partir de los modelos preclínicos. Se concluyó que la formulación GHRP-6 a la dosis terapéutica calculada en preclínica no evidencia alteraciones sistémicas agudas que comprometan la seguridad, mostrando un adecuado marco de seguridad (102).

La combinación que se estudia en el presente trabajo fue utilizada para remediar la fisiopatología de la isquemia cerebral, utilizándose dos modelos de isquemia cerebral, severa y moderada. El tratamiento de la combinación EGF+GHRP-6 produjo una mejoría significativa en el grado neurológico respecto al grupo control de vehículo y a los tratamientos con EGF y GHRP-6 de manera independiente. En ambos modelos de isquemia cerebral global no hubo infartos en el 50% de los animales tratados con la combinación EGF+GHRP-6 (103). Estos mismos autores reportan un año más tarde, **Yusnabys Cabrera García**



por vez primera, que en modelos experimentales de infarto cerebral la co-administración de EGF+GHRP6 fue efectiva porque en animales sometidos a isquemia-reperfusión produjo una atenuación de los signos clínicos neurológicos, redujo el área de las zonas de daño cerebral, y conservó la densidad neuronal. La correspondencia entre el resultado clínico beneficioso y la reducción del daño a nivel de tejido es uno de los criterios que con más fuerza definen una buena estrategia de neuroprotección, por lo que estas evidencias constituyen una prueba de concepto robusta del efecto neuroprotector de esta alternativa terapéutica en isquemia cerebral (77).



MATERIALES Y MÉTODOS

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.

2.1. Tipo de estudio

Se realizará un ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado, con el objetivo primario de evaluar la eficacia y la seguridad de la coadministración de EGF y GHRP-6 (Serendictus®) en el tratamiento de pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica en pacientes atendidos en el Hospital Universitario “Arnaldo Milian Castro”; ubicado en la provincia de Villa Clara en el período comprendido entre 21 de julio de 2019 hasta la actualidad no ha concluido el estudio.

Descripción del método de aleatorización

Se realizará una aleatorización centralizada en el CIGB. El procedimiento de aleatorización será realizado por el Grupo de Suministros de la Dirección de Investigaciones Clínicas del CIGB. Para garantizar la asignación equiprobable de los grupos de estudio (razón 1:1) se confeccionará una lista aleatoria en bloques de 4 individuos a través de una herramienta informática donde cada número de inclusión tendrá asignado un tratamiento. De este modo se garantiza un balance entre los grupos en la cantidad de individuos incluidos. El número de inclusión del paciente será consecutivo y se corresponderá con el número de tratamiento, según lista aleatoria central.

Cada hospital tendrá en Farmacia un “stock” con el tratamiento experimental (completo: 14 dosis de Serendictus® por paciente), suficientes para garantizar el tratamiento previsto en el protocolo sin interrupciones por este concepto, siendo responsabilidad del CIGB el continuo abastecimiento de medicamentos según el ritmo de inclusión en cada sitio clínico.

La información del grupo de tratamiento (experimental o convencional) solo se conocerá después de incluido el paciente. Al momento de la inclusión (después de verificados los criterios de selección y obtenido el consentimiento oral del paciente o familiar), el investigador clínico (o en su defecto el CIC) se comunicará telefónicamente con el monitor del estudio en el centro promotor (CIGB) quién, después de recogida la información general del paciente a incluir, asignará el número de inclusión y el tratamiento correspondiente.

Enmascaramiento

Yusnabys Cabrera García



No procede. El estudio será abierto; se conocerá el grupo de tratamiento asignado a cada paciente, aunque esta información será revelada después de la inclusión del sujeto en el ensayo.

2.2. Universo y muestra

Universo: estará constituido por aquellos pacientes adultos, residentes permanentes en Cuba (con plenos derechos constitucionales), que acudan a los servicios de urgencias de los hospitales participantes en el estudio y que presenten signos y síntomas clínicos de infarto cerebral agudo (ICA).

Muestra: Se incluyeron 38 pacientes en total (22 pacientes en el grupo con tratamiento farmacológico en estudio y 16 pacientes en el grupo control):

Grupo I (Serendictus®; 75 µg EGF y 5,0 mg GHRP-6): una 1ra dosis en el momento de la inclusión en el estudio y posteriormente cada 12 horas durante 7 días (14 administraciones en total), además del tratamiento convencional.

Grupo II (grupo control): Tratamiento convencional.

Todas las administraciones del producto objeto de estudio serán en bolos intravenosos, lentamente, durante 3 minutos $\pm$ 20 segundos (primero se administrará el EGF y seguidamente el GHRP-6).

Se considerará tiempo 0 (el 1er día) el momento en que se incluye al paciente en el estudio (una vez confirmados los criterios de selección y obtenido el consentimiento oral por parte del paciente / representante legal, si procede).

El equipo médico que ejecuta el estudio se responsabilizará con toda la atención médica que reciban los pacientes, a partir del momento que son recibidos. Los pacientes permanecerán ingresados siete días como mínimo (el egreso hospitalario debe ocurrir entre 12-24 horas de la última administración del producto de investigación). El periodo de seguimiento será de un año, aunque a los seis meses se procederá con el manejo de datos, análisis estadístico e informe técnico final que se enviará al CECMED. Posteriormente, fuera de protocolo, se hará un seguimiento y evaluación adicional de los pacientes al año del evento cerebrovascular, que generará un 2do informe que se anexará al oficial (e igualmente se enviará a la agencia nacional reguladora de medicamentos).

2.3. Criterios diagnósticos

Se considerarán elegibles todos los pacientes, de ambos sexos, con un defecto neurológico focal causado por trastornos del aporte circulatorio a un determinado territorio encefálico. De ser posible, antes de la inclusión del paciente en el estudio, se confirmará el diagnóstico (ICA de etiología isquémica) por imágenes de tomografía axial computarizada (TAC); sin embargo, este examen imagenológico no será obligatorio para la inclusión del paciente en el estudio, por lo que ante cualquier dificultad técnica que impida la confirmación diagnóstica por TAC, predominará el criterio clínico del facultativo, aunque sí deberá realizarse el estudio imagenológico en tan pronto como sea posible. Tiempo de inicio de los síntomas: El tiempo de inicio de los síntomas se debe determinar de forma precisa y se considerará como el último momento en que se supo que el paciente estaba libre de síntomas. Como el cuadro puede iniciarse mientras está durmiendo el paciente sin que provoque su despertar, en caso de que se reconozcan las manifestaciones cuando despierte, entonces el inicio corresponde al último momento que se supo estuvo libre de síntomas antes de ir a la cama. Si el paciente tiene un ligero deterioro que luego empeora rápidamente, el inicio corresponde al momento en que aparece el primer síntoma. Por otra parte, si el paciente presenta manifestaciones clínicas que desaparecen completamente (ataque transitorio de isquemia) y luego tiene un segundo cuadro, se tomará como inicio el momento de comienzo de los síntomas del último evento.

2.4. Criterios de inclusión y exclusión

Se considerarán elegibles todos los pacientes, de ambos sexos, con un defecto neurológico focal causado por trastornos del aporte circulatorio a un determinado territorio encefálico, confirmado (ICA de etiología isquémica) por imágenes de tomografía axial computarizada (TAC).

Criterios de inclusión

1. Cumplimiento de los criterios diagnósticos (anteriormente descritos).
2. Edad entre 19 y 80 años, incluyendo ambas.
3. Tiempo entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la administración de Serendictus® menor de 12 horas.
4. Voluntariedad del paciente (o familiar) mediante el otorgamiento del consentimiento

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGFy GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”

informado (oral).

Criterios de exclusión

1. Estado de coma (Escala de Glasgow menor de 8).
2. Puntaje en la escala NIHSS < 5 ó > 20 .
3. Cuando el defecto neurológico se pueda explicar por otra entidad diferente al ICA.
4. Pacientes con síntomas o signos neurológicos que regresen a la normalidad antes del inicio del tratamiento.
5. Hipertensión arterial grave y no controlada (sistólica > 200 mm Hg o diastólica > 120 mm Hg) que no desciende después de tratamiento.
6. Hipotensión arterial (sistólica < 95 mm Hg) que no responda al tratamiento habitual.
7. Forma de instalación del cuadro clínico con convulsiones.
8. Pacientes con alteraciones neurológicas de base que pudiesen interferir con el proceso de evaluación funcional durante el curso del estudio.
9. Pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas.
10. Embarazo o lactancia en el momento de inclusión en el estudio (referido por la paciente o el familiar).
11. Incapacidad mental evidente para emitir el consentimiento y actuar en consecuencia con el estudio.

2.5. Criterios de parada del ensayo o de alguno de los grupos de estudio

Toxicidad grave superior al 30% con elevada probabilidad (>0.90) y causalidad demostrada (probable o definitiva) atribuible al tratamiento experimental (Serendictus®), detiene la inclusión, el tratamiento y el estudio.

Mortalidad significativa en uno de los grupos objeto de estudio, con el 50% de los pacientes incluidos en el estudio, detiene el ensayo clínico.

El cierre del ensayo clínico se producirá solo después que el comité de dirección realice un análisis detallado de la situación. La decisión se informará a los investigadores (incluidos sus CEIC/CER), así como al CECMED.

2.6. Criterios de salida

Todos los pacientes, una vez que sean asignados al tratamiento e independientemente de que interrumpan el estudio, formarán parte de los análisis estadísticos planificados (análisis por “intención de tratar” y “por protocolo”). Se recogerá toda la información disponible tanto sobre eficacia como seguridad. En el caso de los pacientes que abandonen voluntariamente se procurará obtener la causa del abandono.

Yusnabys Cabrera García



2.7. Definición de variables

Seguridad y tolerabilidad del tratamiento con Serendictus®, para lo cual se registrarán los siguientes parámetros:

Eventos adversos clínicos: Se describirá el tipo, duración, intensidad, relación de causalidad, conducta seguida y resultado. Para ello, se evaluará al paciente a través del interrogatorio, examen físico y monitoreo de funciones neurológicas, como mínimo diario en la Semana 1 (durante la administración de Serendictus® en régimen de ingreso hospitalario), y en los meses 1,3 y 6, por consulta externa (momento en que finaliza el estudio), pero también en cualquier otro momento en que se presente algún evento adverso.

Signos vitales: Tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura axilar. El registro de los signos vitales se realizará al inicio del estudio (antes de la administración de Serendictus® u otro tratamiento) y post-inicio del tratamiento: a los 30 minutos, cada una hora (las primeras 8 horas) y después cada 8 horas mientras el paciente permanezca ingresado. Este seguimiento podrá realizarse con una mayor frecuencia en caso de detectarse alguna alteración.

Exámenes de laboratorio (hematológicos y bioquímicos): Se realizarán en los laboratorios clínicos de cada hospital. Las mismas se realizarán al inicio (antes de la 1ra administración de Serendictus®), al 8vo día (antes del egreso, 12 – 24 horas después de la última administración de Serendictus®) y en las evaluaciones correspondientes a los meses 1 y 6.

La Carpeta del Investigador deberá documentar los valores de referencia de las determinaciones hematológicas y bioquímicas que se realizan en cada uno de los hospitales participantes en el estudio. El mismo será emitido por el Laboratorio Clínico y deberá estar actualizado (anualmente, según la duración del ensayo clínico), fechado, acuñado y firmado por el Jefe de ese Departamento. Un ejemplar deberá enviarse al centro promotor (CIGB).

Operacionalización de variables.

A continuación, se muestra la operacionalización de las variables (Tabla 2.1), lo que es fundamental porque a través de ellas se precisan los aspectos y elementos que se quieren conocer y registrar con el fin de llegar a conclusiones.

Tabla 2.1. Operacionalización de las variables incluidas en el estudio.

Variable	Tipo	Escala	Descripción
1-Edad	Cuantitativa Discreta	50 - 59 años 60 - 69 años. 70 - 79 años. 80 años y más.	Edad cronológica según años cumplidos.
2-Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Se considerará según el sexo biológico.
3-Tipo de eventos adversos (EA)	Categoría nominal	Se describirá en frecuencia de aparición de cada uno de los tipos de eventos adversos presentados	EA: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica, al que se le administra un producto farmacéutico y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento.
4-Grado de intensidad o severidad de los eventos adversos	Cualitativa Nominal Politómica	Leve Moderada Grave(grado3) Grave(grado4) Grave(grado5)	La clasificación de los EA de acuerdo a su Intensidad o severidad, se realizó según CTCEA (versión 4.0).
5-Relación causal con tto	Cualitativa Nominal Politómica	No relacionada Dudosa Posible Probable Definitiva	Se refiere a la asociación causal entre el producto de investigación y el evento adverso
6-Gravedad de los eventos adversos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Completamente resuelto En mejoramiento Presente e invariada Muerte por el evento adverso	Se refiere a las consecuencias para el paciente



2.8. Criterios de seguridad clínica

Se consideró que el producto era seguro y bien tolerado en un paciente cuando no se asoció a eventos adversos de grado mayor e igual que 3.

2.9. Técnica de recogida de la información

Se obtuvo la información necesaria a partir del libro de registros de la UCIE y las historias clínicas.

De cada paciente se recopilaron los siguientes datos:

- 1- Número de historia clínica.
- 2- Edad.
- 3- Sexo.
- 4- Fecha de Ingreso.
- 5- Antecedentes patológicos.
- 6- Diagnóstico.
- 7- Egresado Vivo.
- 8- Egresado Fallecido.
- 9- Medicamento administrado
- 10- Otros medicamentos empleados.
- 11- Reacciones Adversas reportadas.

2.10. Procesamiento para el análisis de los datos:

Para el procesamiento de los datos se utilizaron procedimientos de estadística descriptiva (frecuencia y por cientos) y se relacionaron variables de manera no inferencial. Los datos se presentaron en forma de tablas y los resultados se muestran en las figuras y los cuadros para su mejor comprensión.

2.11. Aspectos éticos de la investigación:

El ensayo clínico está debidamente avalado desde el punto de vista ético por las siguientes razones: El protocolo del ensayo clínico fue presentado y discutido en un Taller de Unificación de Criterios con la participación de un centenar de especialistas participantes en el estudio, además de líderes de opinión en el país. El documento en cuestión será evaluado y aprobado por los CER / CEIC de las instituciones participantes, quienes valorarán los aspectos científicos, metodológicos y éticos. Por



último, se solicitará la autorización para el inicio del ensayo clínico a la agencia reguladora nacional de medicamentos (CECMED).

Considerando la preclínica realizada en diferentes modelos animales, la experiencia clínica de ambas formulaciones en diferentes nichos terapéuticos y los resultados del ensayo fase I-II donde se estudió la seguridad y eficacia de la coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral isquémico, se espera en el presente ensayo clínico un adecuado perfil de seguridad. No se esperan eventos adversos graves, no obstante, en caso de que ocurran, se tomarán las medidas necesarias para contrarrestarlos, lo cual puede incluir la interrupción definitiva del tratamiento.

Los pacientes incluidos pueden obtener un beneficio terapéutico de su participación, pues se espera que la administración endovenosa de EGF y GHRP-6, por su efecto neuroprotector, favorezca la no expansión del área inicial del infarto cerebral.

Los pacientes y familiares conocerán los posibles inconvenientes que tiene el uso del producto, las pruebas que se realizarán (de su importancia y utilidad), así como los procedimientos necesarios para las tomas de muestra de sangre, entre otros.

La tabla 2.2 muestra la distribución de pacientes incluidos en el estudio, en el hospital universitario Arnaldo Milian Castro perteneciente a la provincia de Villa Clara, donde el grupo I consta de 22 pacientes representando el 57.89 % y el grupo II consta de 16 representando el 42.10 % de los pacientes estudiados.

Tabla 2.2. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio.

Provincia	Hospital	Grupo I		Grupo II		total	
		No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%
Villa Clara	Arnaldo Milian Castro	22	57.89	16	42.10	38	100



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. Universo y muestra

El infarto cerebral (IC) representa el 85% de todos los ictus (6,8), por lo que el estudio de éste, con el fin de mejorar su tratamiento y pronóstico, es de vital importancia en nuestra sociedad.

Se incluyeron en el estudio 38 pacientes, que fueron atendidos bajo el diagnóstico de infarto cerebral agudo de etiología isquémica en Hospital Universitario “Arnaldo Milian Castro”; ubicado en la provincia de Villa Clara en el período comprendido entre 21 de julio de 2019 hasta la actualidad, a los cuales se les aplicó como tratamiento la mezcla de EGF+GHRP-6. Todos los datos generados en la investigación fueron considerados en los análisis realizados.

El producto de investigación fue administrado a los 22 pacientes incluidos en el Grupo I y la totalidad de estos el (100.0%, 22/22 pacientes) completó el esquema terapéutico previsto (14 administraciones de la combinación EGF+GHRP-6), por lo que consideramos adecuado su cumplimiento. Existió un grupo control con 16 pacientes, que recibieron los cuidados y manejo médico previsto para la atención de estos casos. El tratamiento se cumplimentó en régimen hospitalario, bajo la observancia de los investigadores clínicos. La asistencia de los pacientes a las diferentes consultas de evaluación externa fue aceptable (todos los pacientes vivos en los diferentes tiempos de medición fueron evaluados).

El estudio tuvo una aleatorización centralizada en el CIGB. Los investigadores clínicos, en cada unidad asistencial, una vez verificados los criterios de selección, se comunicaron con el centro promotor del estudio, cuyos monitores asignaron el código de identificación del paciente y el grupo de tratamiento.

3.2. Resultados de la caracterización de la muestra, según los factores de riesgo (FR) modificables y no modificables.

Un FR se define como la característica biológica o hábito que permite identificar a un grupo de personas con mayor probabilidad que el resto de la población general en presentar una determinada enfermedad durante su vida. La mayoría de los ictus, tanto isquémicos como hemorrágicos, están relacionados con un grupo reducido de 10 FR

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”

(104). A continuación, se presentan el comportamiento de los los factores de riesgo considerados en el desarrollo del ensayo clínico que ocupa el presente trabajo.

3.2.1 Resultados de los factores de riesgo no modificables (Edad, Sexo y Raza)

Para realizar el ensayo clínico se seleccionaron los factores de riesgo no modificables reconocidos como los bienes documentados, los cuales desde la década del 90 se encuentran bien relacionados con la ICTUS isquémico.

✓ EDAD

Dentro de los FR no modificables para el ictus, el principal es la edad, ya que la incidencia de ictus se duplica aproximadamente cada 10 años a partir de los 55 años, aunque las cifras cambian de manera considerable. A partir de los 75 años, las tasas específicas de mortalidad vascular descritas al ictus por grupo de edad (década) se sitúan en la primera causa de muerte (105).

Tabla 3.1. Valores promedios de la edad para los pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica incluidos en el estudio.

Edad (valores promedios, Años)	Grupo I	Grupo II	Total
Media	66,5	64,0	65,0
Mediana	70	70,5	70.25
(Mínimo; Máximo)	(58;79)	(42;78)	(42;79)

Del total del universo de 38 pacientes, en todos fue considerada la edad (tabla3.1); de manera general se observa un promedio de 66 años y una homogeneidad en los grupos.

Este comportamiento de distribución de edades en el grupo de estudio coincide con un estudio llevado a cabo por Vila Córcoles y col. (2014) en España donde se encontró un predominio del 45,6% de individuos comprendidos en el rango de edades 60-69 años (106). Aunque es importante precisar que en otros trabajos se ha encontrado la prevalencia de promedios de edad ligeramente mayores, por solo citar alguno esta la investigación realizada en México por Ruiz Sandoval y col. (2018), en la cual hubo un predominio de los ancianos mayores de 75 años (107).

Estos resultados avalan la relación íntima existente entre el ictus y la edad, a mayor edad aumenta el riesgo de presentación, tanto el transitorio como el permanente, y

Yusnabys Cabrera García

coinciden con estudios publicados donde se comprueba que la incidencia de la enfermedad es mayor a partir de los 60 años (108, 109).

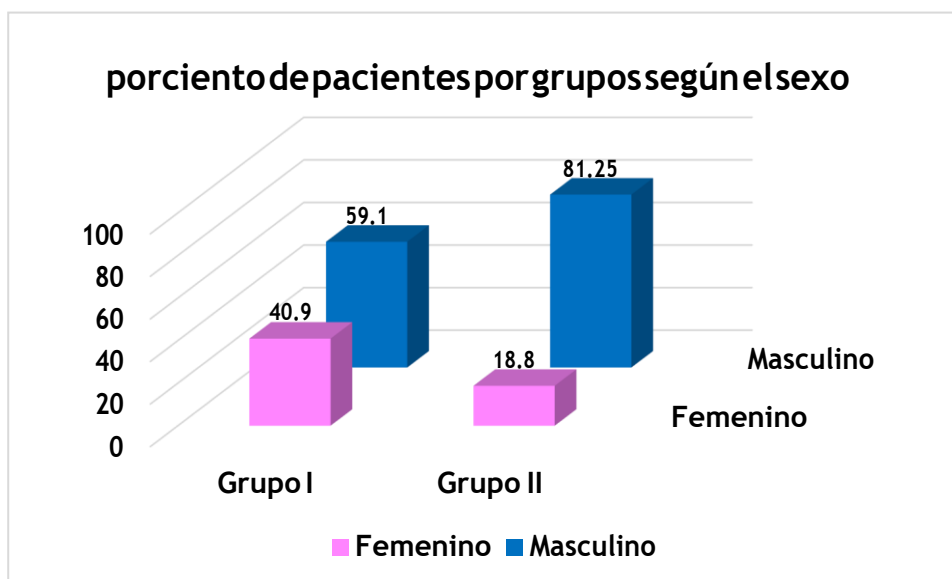
✓ SEXO

Otro FR que tiene suma importancia es el sexo, ya que el ictus es más prevalente en hombres que en mujeres, excepto por encima de los 85 años y entre los 35 y 45 años (3). Las muertes por enfermedad vascular en la mayor parte del mundo son más numerosas en mujeres que en hombres, aunque la tasa ajustada por edad y tipo de enfermedad vascular es superior en los hombres (2). Si se atiende a la prevalencia del ictus, existen también pocos datos que analicen diferencias entre mujeres y hombres. Aunque no se han encontrado grandes diferencias por sexo, algún estudio apunta a una menor prevalencia en mujeres jóvenes (<54 años), duplicándose la misma en éste sexo a partir de los 85 años. No obstante, en las últimas décadas numerosos estudios han demostrado que el impacto del IC es mayor en la mujer que en el hombre, siendo la primera causa de muerte en dicho sexo, y mostrando a su vez un peor pronóstico que en los hombres (110-112).

Tabla 3.2. Número de pacientes en la muestra estudiada según sexo.

Género	Número de pacientes		
	Grupo I	Grupo II	total
Femenino	9	3	12
Masculino	13	13	26
Total en %	57.9%	42.1%	100%

Figura 3.1. Comportamiento en porciento de los pacientes por grupos, según el sexo



La tabla 3.2 recoge el número de pacientes por sexo en cada grupo y su porcentaje está representado en la figura 3.1. Esta la distribución en el ensayo se corresponde con la prevalencia reportada para esta patología, aunque es preciso aclarar que los pacientes incluidos en el estudio no tuvieron una distribución uniforme en cuanto a este parámetro. Hubo cierto predominio del género masculino en ambos grupos, con más énfasis en el grupo control (81,25%). Este comportamiento coincide con el que muestran muchos estudios reportados, donde el ictus se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres (113).

Sobre este parámetro la literatura consultada destaca que a nivel internacional existen varios registros poblacionales que también analizan la diferente incidencia del ictus entre sexos. Se reporta que los hombres tienen mayor riesgo que las mujeres, pero éstas presentan mayor mortalidad y las secuelas son más discapacitantes (114). Se estima una tasa estandarizada por edad (de 45 a 84 años), de 362 hombres y 186 mujeres/100.000 hab (115).

Varios estudios realizados en Oxford, Suecia y Estados Unidos (Greater Cincinnati-Northern Kentucky stroke study) demuestran que para edades inferiores a 75 años la incidencia de ictus es menor en la mujer, aunque a partir de los 75 años aumenta considerablemente, llegando a superar en un 50% la incidencia de los hombres de la misma edad (116-117). Por otra parte, las mujeres padecen su primer evento ictal más tardíamente que los hombres. Si para los hombres la edad del primer ictus se sitúa en torno a los 68, 6 años, en las mujeres se retrasa hasta los 72,9 años (118). La explicación más plausible de estas diferencias probablemente

Yusnabys Cabrera García

radique en la longevidad de la mujer, lo que hace que la incidencia de ictus aumente conforme avanza la edad de la misma (14, 119).

En Cuba la información existente sobre la epidemiología del ictus en adultos mayores es limitada, obligando a realizar frecuentemente comparaciones con otros grupos etáreos, lo cual tiende a incrementar la presencia de sesgos en este tipo de estudios. Linares y col (2019) realizaron un estudio de esta patología con una prevalencia del sexo femenino, coincidiendo con estudios reportados recientemente en México (120-122); Sin embargo, otro estudio llevado a cabo en la provincia de Santiago de Cuba encontró un predominio del sexo masculino (123), lo que a su vez coincide con otros estudios realizados en España (124-125) y reportes recientes realizados en Costa Rica (126).

✓ **RAZA.**

En diversos estudios se ha demostrado que las personas de origen afroamericano e hispanoamericano presentan una mayor incidencia y mortalidad por ictus, que la raza oriental (127-129), probablemente relacionado con la mayor prevalencia en estos grupos de factores de riesgo cerebrovasculares, tales como HTA, DM y obesidad, junto a una peor respuesta a los tratamientos; esto determina que la raza sea otro de los FR no modificable a considerar en esta patología. Estudios recientes citan que en Estados Unidos y el Reino Unido los accidentes cerebrovasculares son casi dos veces más altos en la población afroamericana (130).

Tabla 3.3. Número de pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica, según la raza en la muestra evaluada.

Raza	Número de pacientes		
	Grupo I	Grupo II	Total
Negra	1	3	4
Mestiza	2	0	2
Blanca	19	13	32

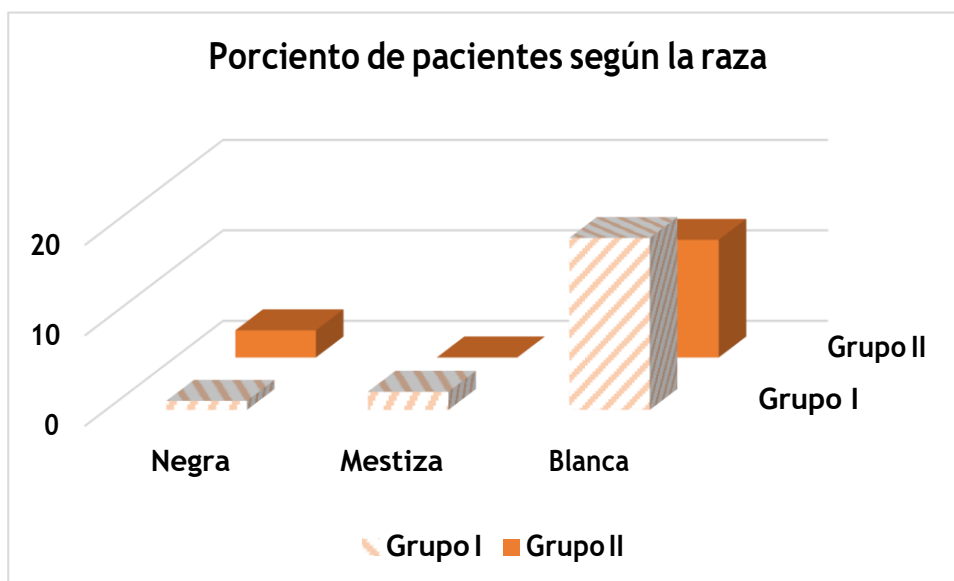


Figura 3.2. Porciento de pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica, según la raza en la muestra evaluada.

La población en Cuba se caracteriza por estar conformada por un porciento mayor de la raza blanca, seguida de la raza negra. Este comportamiento posee total correspondencia con la distribución de pacientes en la muestra evaluada, como se observa en la figura 3.2 que representa el porcentaje de pacientes, según su raza, en cada grupo de estudio (datos tomados de la tabla 3.3).

3.2.2 Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo modificables considerados en el presente trabajo se resumen en la tabla 3.4 y su comportamiento se muestra en la figura 3.3, representado para cada grupo. Todos los pacientes refirieron factores de riesgos, siendo las enfermedades de mayor frecuencia la hipertensión arterial (60,5%), con más del 50 % de los pacientes de cada grupo y la *diabetes mellitus* (23,7%). Entre los hábitos tóxicos de mayor frecuencia de manera global se refirieron el tabaquismo (39.5 %) y el alcoholismo (47,4%). De manera general hubo homogeneidad en los grupos.

Tabla.3.4. Distribución de los pacientes según sus factores de riesgo modificables para la aparición de una enfermedad cerebrovascular.

Variable	Grupo I	Grupo II	Total
Hipertensión Arterial (HTA)	13	10	23
Diabetes Mellitus (DM)	8	1	9
Enfermedad Arteria coronaria (EAC)	6	1	7
Fibrilación atrial	5	0	5
Hipotiroidismo	0	1	1
Infarto cerebral antiguo	3	0	3

Yusnabys Cabrera García

Cardiopatía hipertensiva	1	0	1
Parkinson	1	0	1
Insuficiencia venosa periférica	1	1	2
Hiperlipidemia	0	1	1
EPOC	0	1	1
Gastritis	1	0	1
Glaucoma de ángulo cerrado	0	1	1
Pangreatitis crónica	1	0	1
Cataratas	1	1	2
Enfermedad gotosa	1	0	1
Tabaquismo	9	6	15
Alcoholismo	10	8	18
Sedentarismo	1	1	2
Obeso	0	1	1

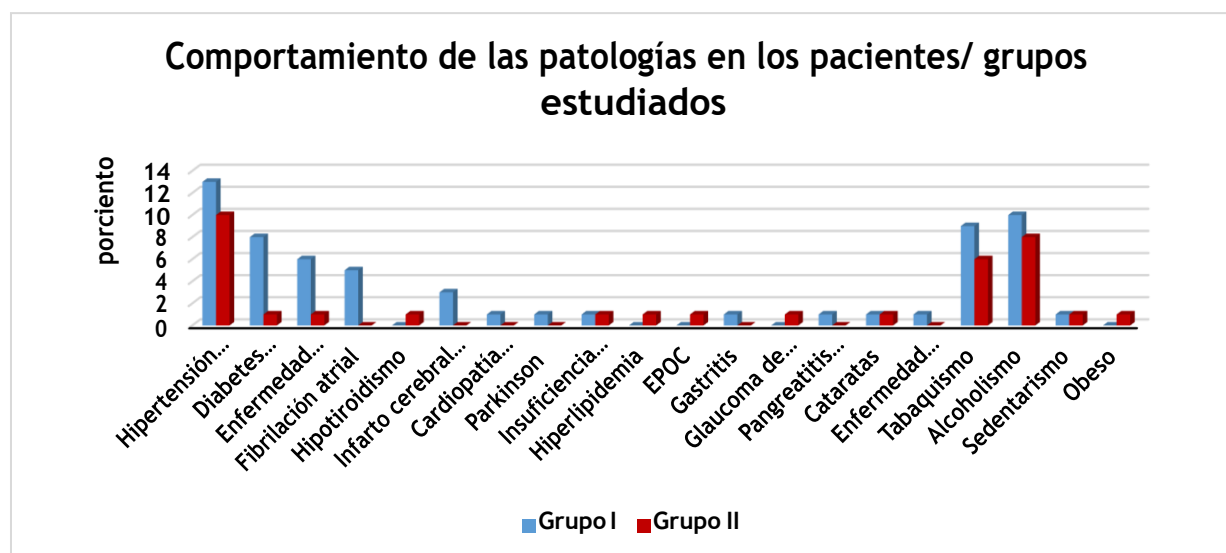


Figura 3.3. Comportamiento en porcentaje de los pacientes según sus antecedentes patológicos personales (factores de riesgo modificables) para la aparición de una enfermedad cerebrovascular.

Según su frecuencia porcentual en los pacientes, los factores de riesgo se clasificaron en: muy alta (más del 60%), alta (entre el 60 y el 30%), media (entre menos del 30 y 10%) y baja (menos de 10%). Presente en los pacientes de los grupos I y II respectivamente, la HTA fue el factor de riesgo de mayor prevalencia; el factor de riesgo de alta frecuencia fue la *Diabetes Mellitus*; mientras el tabaquismo, el alcoholismo y la enfermedad coronaria, presentaron una frecuencia media y el resto de los factores considerados se clasificaron con baja frecuencia con menos del 10% (tabla 3.4). Como se representa en la figura 3.3 después de la HTA la *Diabetes Mellitus* es el

Yusnabys Cabrera García

segundo FR más representado entre los pacientes estudiados, seguida por el tabaquismo y el alcoholismo. Por ser estos cuatro factores los más representados a continuación se comparan con su comportamiento en estudios reportados a nivel internacional.

La literatura consultada indica que, al igual que en la nuestra, la mayoría de investigaciones identifican la **HTA** como el factor de riesgo de mayor prevalencia, el más importante en la EVC de naturaleza isquémica (108, 131); Vasan RS y col. (2002), en el estudio Framingham identificaron este parámetro como el factor de riesgo más frecuente en los pacientes con ictus, tanto en el de tipo isquémico como hemorrágico, incrementándose el mismo por la asociación con otros factores de riesgo cerebrovascular, las personas con presión arterial inferior a 120-80 tienen la mitad de riesgo de presentar un ictus, el riesgo relativo de la población hipertensa es de 3.1 en hombres y de 2.9 en mujeres (132-133). Por su parte, otro estudio desarrollado en Estados Unidos y Canadá obtuvo una prevalencia de la HTA en la población en general del 30-40% (135), encontrándose cifras mayores de 140-90 en el 77% de los pacientes que sufren un ictus (136).

El componente sistólico parece ser el predictor más importante de ictus (137). En la raza negra la HTA es más prevalente, de hecho, tienen 1,3-1,8 veces más riesgo de padecer un ictus en comparación con la raza blanca (138). El tratamiento conlleva una reducción del riesgo, marcándose como objetivo cifras inferiores a 120-130/80, sugiriendo los resultados del estudio HOPE y PROGRESS, que los IECAS deberían utilizarse en pacientes que han presentado un ictus (139-140).

La **DM** aumenta de manera independiente de padecer arteriosclerosis y sufrir ictus isquémico (141). Existe mayor riesgo de ictus en pacientes con diabetes no insulino-dependientes respecto a los insulino-dependientes. Los diabéticos, además de tener mayor predisposición a desarrollar aterosclerosis, tienen una mayor prevalencia de HTA, dislipemia y obesidad. El control de la presión arterial es muy importante en este tipo de pacientes, ya que la presión arterial (inferior a 130/80 mm Hg) se asocia con una disminución del riesgo de ictus de hasta del 40% (142).

El **tabaquismo** resultó ser el tercer factor de riesgo con mayor presencia en la muestra, con frecuencia media, lo que se considera acorde con lo reportado ya que el tabaco se ha implicado como el riesgo de ictus y se ha relacionado tanto con el ictus isquémico como con el hemorrágico, siendo el riesgo un 50% mayor en fumadores.

Yusnabys Cabrera García

Este riesgo se eleva de manera paralela al número de consumidos, siendo mayor el riesgo en mujeres, y además la exposición pasiva también incrementa el riesgo (143-144). Finalmente el riesgo de enfermedad vascular es bastante importante incluso con un consumo bajo de cigarros (145). Existe también un riesgo elevado de enfermedad vascular en fumadores pasivos, tanto para la EAC como para el ictus, y para el cáncer (146-147).

Al igual que el tabaco el **alcohol** en grandes cantidades es un FR sobre el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico. El consumo de más de 150 g/día de alcohol se relaciona a un riesgo dos veces superior de ictus hemorrágico. El alto y habitual consumo de bebidas con alcohol puede llevarnos a una HTA, alteraciones de la coagulación, arritmias cardíacas y disminución del flujo sanguíneo cerebral (148). Se ha demostrado relación entre el consumo de alcohol con el riesgo vascular y que esta relación se da de forma que el bajo consumo podría tener un efecto protector frente a un efecto perjudicial que ocurre con el consumo de cantidades mayores del mismo (149-150).

3.3. Resultados de las pruebas complementarias realizadas para diagnosticar el ICTUS en los pacientes incluidos en el ensayo.

Debido a la premura del tratamiento de un ictus agudo, el proceso diagnóstico debe ir dirigido, en primer lugar, a confirmar el diagnóstico y descartar otras entidades clínicas que lo puedan imitar, determinar el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico), establecer la topografía y extensión de la lesión encefálica, conocer la situación del sistema vascular y saber cuál es su etiología y patogenia. Este proceso se debe completar en el menor tiempo posible y nos debe permitir indicar el tratamiento correcto al paciente y dar un pronóstico evolutivo a corto y largo plazo. El proceso diagnóstico en pacientes con sospecha de ictus incluye los siguientes apartados: historia clínica, exploración neurológica y general y pruebas complementarias (151)

3.3.1. Electrocardiograma (ECG) y Tomografía Axial Computarizada (TAC)

El ictus isquémico de mecanismo embólico de origen cardíaco se estima en un 15-20%, porcentaje que es claramente superior en pacientes jóvenes (menores de 45 años) donde alcanza una prevalencia del 25-50%. Las alteraciones cardíacas asociadas con más frecuencia con la embolia cerebral son la fibrilación auricular (FA) no valvular (FANV) (45%), el infarto agudo de miocardio (15%), la disfunción ventricular

Yusnabys Cabrera García

izquierda (10%), la enfermedad valvular reumática (10%) y las prótesis valvulares cardíacas (10%). Esto implica que en todos los pacientes con infarto cerebral hay que descartar que la etiología sea una fuente cardíaca de émbolos. Para ello se dispone del electrocardiograma (ECG), que se realizará a todos los pacientes (151).

Por su parte, la TAC cerebral sin contraste es la técnica de neuroimagen inicial en la mayoría de los casos por su accesibilidad y rapidez en su realización. La TAC cerebral muestra una lesión hipodensa compatible con infarto cerebral tras las 24 horas de inicio del mismo. Sin embargo, en las primeras seis horas ya pueden verse signos precoces de infarto cerebral en más de la mitad de los casos (152). Se ha demostrado además que el puntaje NIHSS correlaciona bien la cantidad de tejido infartado visto por tomografía axial computarizada (TAC) (153). Todo paciente debe contar con una neuroimagen para confirmar el diagnóstico o bien para realizar diferenciales, así como para guiar el tratamiento y valorar complicaciones posteriores. La TAC es el estudio de elección para iniciar con el diagnóstico, por su fácil acceso, su capacidad para determinar cambios isquémicos versus hemorrágicos y la costo-efectividad.

Tabla 3.5. Distribución de pacientes según resultados iniciales del electrocardiograma (ECG), así como etiología y localización del infarto cerebral.

Variable			Grupo I	Grupo II	Total
N			22	16	38(100%)
ECG	Normal		9(40,9%)	11(73,3%)	20(54,1%)
	Alterado		13(34.2%)	5 (31,3%)	18(47,4%)
	No especificado		0	0	0
TAC					
Etiología del infarto	Isquémico		20(90,9%)	13(86,7%)	33(86.8%)
	Hemorrágico		0	1(6.3%)	1(2.6%)
Localización de La lesión	Territorio de la arteria cerebral media	Derecha	1(4,5%)	5(31,3%)	6(15,8%)
		Izquierda	13(59,1%)	4(25%)	17(44,7%)
	Territorio de la arteria cerebral anterior	Derecha	2(5,3%)	0	2(5,3%)
		Izquierda	0	2(5,3%)	2(5,3%)
	Territorio de la arteria cerebral posterior	Derecha	0	0	0
		Izquierda	2(5,3%)	0	2(5,3%)
	Territorio vertebro- basal		1(4,5%)	0	1(2,6%)
	Hipodensidad a nivel del nucleo gris		1(4,5%)	0	1(2,6%)
	Arteria coroidea		1(4,5%)	0	1(2,6%)

Las evaluaciones de electrocardiograma (ECG) y del TAC al inicio del estudio se resumen en la tabla 3.5. Donde el 54,1% de los pacientes en cada grupo presentaron un ECG normal, mientras que el 47,4% presentaron alteraciones del ECG; el 86,8% de los infartos cerebrales agudos, detectados por TAC, fueron de etiología isquémica al momento de la evaluación inicial, al segundo y cuarto día evolutivo, aunque posteriormente en un paciente hubo una transformación hemorrágica en el cuarto día evolutivo (paciente AM-25, del grupo II con sobrevida a los 6 meses). Las localizaciones más frecuentes de manera global fueron territorio de la arteria cerebral media izquierda (44,7%) y territorio de la arteria cerebral media derecha (15,8%); solo 6 paciente no presentaron localización de la lesión, representando el 15,8%.

En el presente ensayo clínico no se produjeron cambios electrocardiográficos en ninguno de los pacientes incluidos atribuibles a la administración de EGF+GHRP-6, brindando elementos adicionales de seguridad. Importante resultó el hecho de que la administración de GHRP-6 no provocó bradicardia en ningún paciente, confirmándose los beneficios clínicos una vez más a partir de las mejoras realizadas a la formulación (cambios de excipientes), avalándose la seguridad de la nueva formulación.

3.4 Resultados obtenidos para medir la seguridad y tolerabilidad en el ensayo clínico.

El ensayo clínico es la metodología idónea para evaluar una terapéutica o intervención en humanos, comúnmente conocido como el estándar de oro y constituye también un paradigma para el registro sanitario de tecnologías sanitarias en general. En la actualidad, uno de los mayores retos que enfrenta la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica, una vez transcurrida la etapa de investigación preclínica, es justamente la etapa de evaluación clínica. El estudio de seguridad de un medicamento incluye un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un producto nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando se encuentre en el mercado y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la medicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes lo más amplia posible y representativa de la población general a la que se destina el medicamento (154).

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”

Página 44

3.4.1 Comportamiento de los Signos vitales durante el ensayo clínico (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura).

Los cuidados generales en un paciente con ICTUS incluyen el mantenimiento dentro de los límites normales de la presión arterial, la glucemia, la gasometría y la temperatura, así como la prevención y detección precoz de las complicaciones, que en condiciones ideales se realizarán en la unidad intensiva. Esto mejora significativamente la mortalidad y morbilidad a medio plazo y por ello se deben monitorizar **los signos vitales** y el estado neurológico del paciente en las primeras 48h o mientras permanezca inestable (154). Durante el ensayo fueron como signos vitales la tensión arterial, la Frecuencia cardíaca, la Frecuencia respiratoria y la Temperatura. A continuación, se muestran los cambios que mostraron estos signos vitales durante el tratamiento.

En la figura 3.4 representa los cambios que mostró la tensión arterial durante el ingreso hospitalario de los pacientes; A: Grupo Control y B: Grupo de intervención.

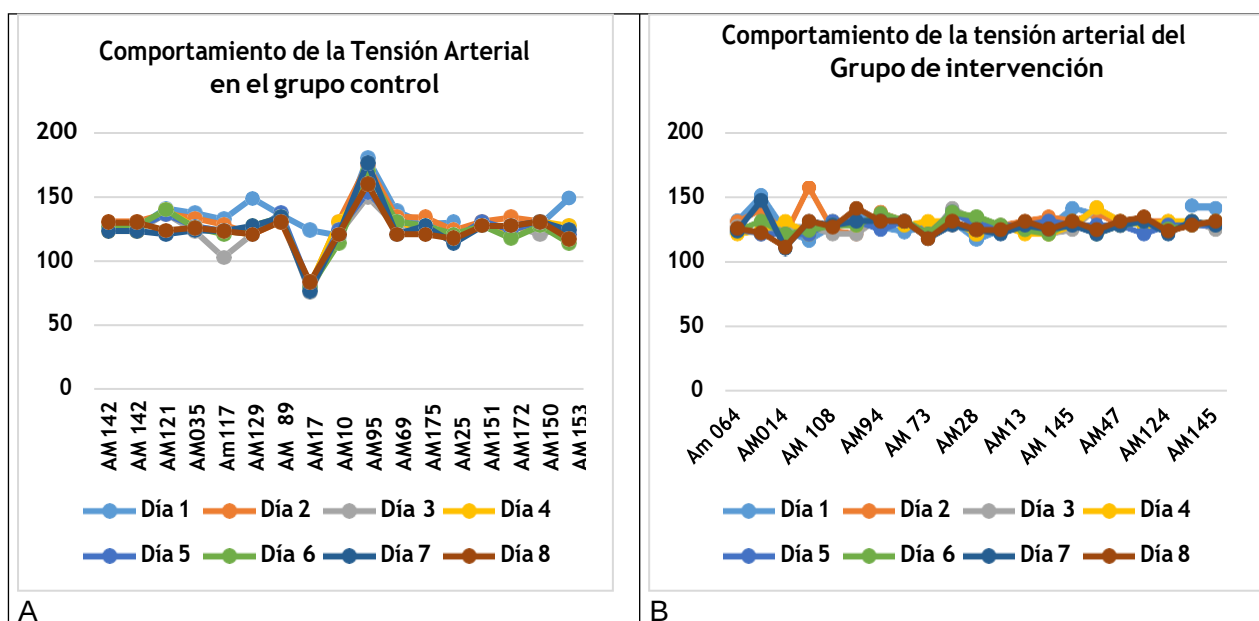


Figura 3.4. Comportamiento de la tensión arterial en los pacientes incluidos en el estudio durante el ingreso hospitalario. A: Grupo I (Intervención) y B: Grupo II (Control).

Como se observa en la figura la tensión arterial en el grupo control (A) se presentan dos pacientes con evidente descontrol, uno con tensión alta y otro con tensión baja a lo largo del periodo evaluado, el resto de los pacientes se mantiene con estabilidad en este parámetro. Por su parte en el grupo de intervención (B) se observa de forma

evidente una estabilidad en todos los pacientes, existiendo solo ligeros ascensos en dos pacientes. La tendencia central de la presión arterial diastólica se encuentra dentro de los valores normales. Existen múltiples evidencias de la relación entre la variabilidad en el control de la presión arterial y el pronóstico tras un ictus, lo que se debe al papel que juega en la presión de perfusión cerebral y en el flujo sanguíneo regional. Los datos de estudios observacionales establecen una relación que, en la mayoría de los casos, revelan un patrón en “J” o en “U”, con cifras inferiores a 130mmHg o superiores a 150mmHg de presión sistólica asociados a un peor pronóstico funcional. Por otro lado, cuando se han comparado reducciones de la presión arterial por debajo de 140mmHg frente a 180mmHg de presión sistólica, no se han obtenido beneficios en la reducción de muerte y discapacidad (155-156).

Con respecto al comportamiento de la frecuencia cardíaca (Figura 3,5 A y B) no hubo variaciones patológicas en la mayoría de los pacientes de ambos grupos, observándose muy pocas alteraciones en una minoría.

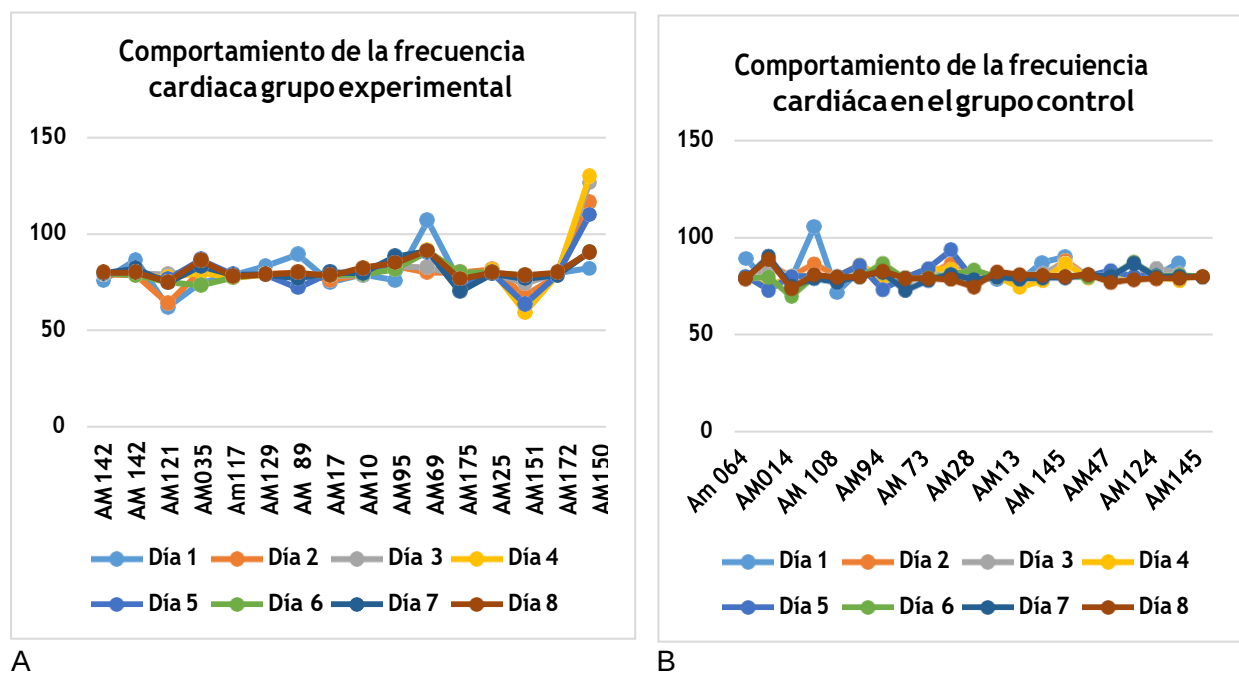


Figura 3.5. Comportamiento de la frecuencia cardíaca en los pacientes incluidos en el estudio durante el ingreso hospitalario. A: Grupo I (Intervención) y B: Grupo II (Control).

La frecuencia respiratoria tuvo un comportamiento similar a la frecuencia cardíaca, con pocas variaciones a lo largo de todo el estudio en ambos grupos (Figura 3.6); sin embargo, hay que resaltar que la misma se mantuvo en valores por encima de 18

respiraciones por minutos para la casi totalidad de los pacientes, a lo largo del período evolutivo.

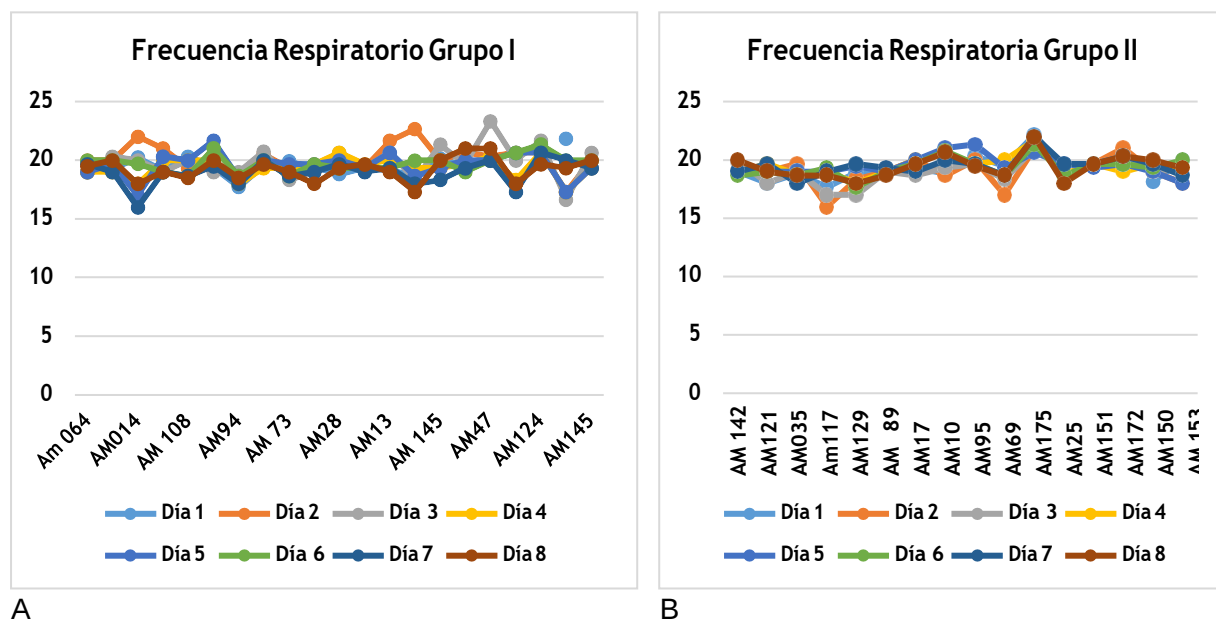


Figura 3.6. Comportamiento de la frecuencia respiratoria en los pacientes incluidos en el estudio durante el ingreso hospitalario. A: Grupo I (Intervención) y B: Grupo II (Control).

Finalmente, los valores de temperatura no variaron de manera importante durante el período considerado para ninguno de los dos grupos (Figura 3.7). Está bien documentado el efecto nocivo de la hipertermia ($>37,5^{\circ}\text{C}$) en el ictus, sobre todo cuando ocurre en las primeras 24 horas, estableciéndose una relación directa entre esta y el tamaño del infarto, el déficit neurológico y la dependencia a los tres meses. Sin embargo y hasta la fecha no hay datos suficientes que avalen la administración profiláctica de antitérmicos o de aplicar técnicas de hipotermia (157-158). En general, la media o mediana, según el análisis de normalidad, se encontró dentro de los valores de referencia en todos los tiempos evaluados.

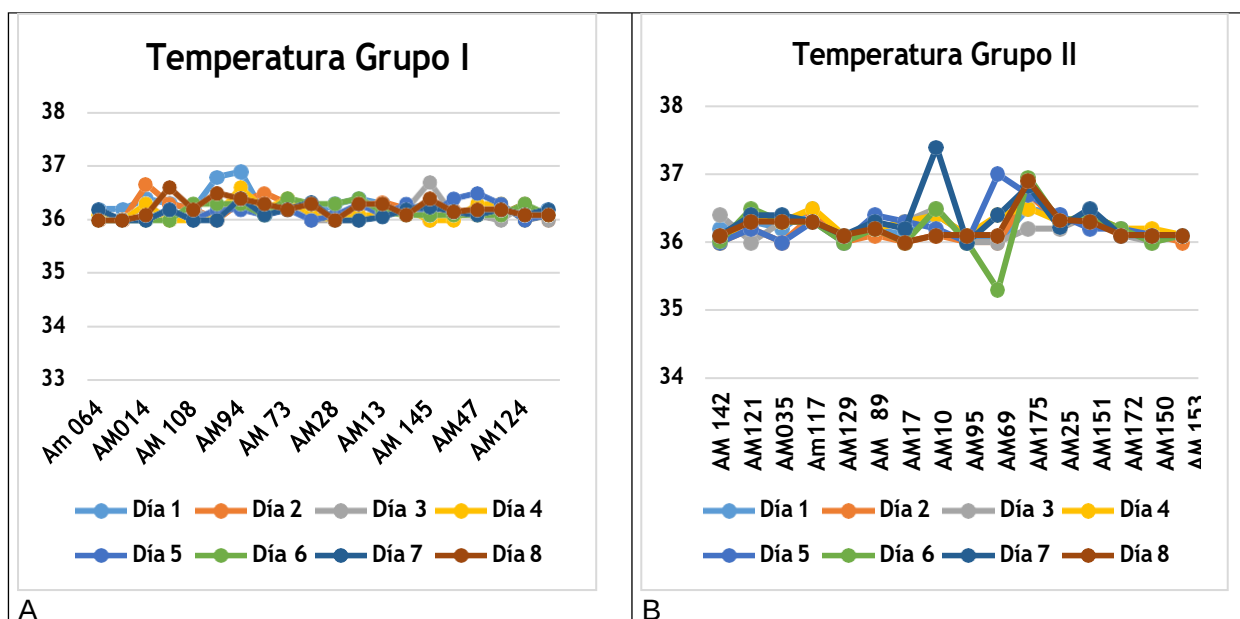


Figura 3.6. Comportamiento de la frecuencia respiratoria en los pacientes incluidos en el estudio durante el ingreso hospitalario. A: Grupo I (Intervención) y B: Grupo II (Control).

3.4.2 Comportamiento de los datos de laboratorio clínico durante el ensayo.

El paciente diagnosticado con ictus debe ser estudiado de manera exhaustiva para identificar correctamente la causa del ictus en el transcurso de su estancia en el hospital, recomendándose que se realicen diferentes pruebas complementarias, entre las que se encuentra un seguimiento analítico que incluya hemoglobina, estudios inmunológicos, estudio de coagulación, serologías, colesterol, hormonas, homocisteína, etc. (104).

Entre los parámetros clínicos a los cuales se les dio seguimiento en cada paciente durante el ensayo clínico se encontraron hemoglobina (g/L) y los leucocitos. A continuación, se muestran los resultados obtenidos para cada grupo en estudio.

3.4.2.1. Hemoglobina

Un control adecuado de la hemoglobina resulta muy importante en un paciente con ICTUS ya que cuando este parámetro está bajo puede ocasionar una falla cardíaca y un síndrome de hiperviscosidad cuando está alta, lo que traería serias complicaciones para esta patología, que de por sí resulta en extremo complicada.

La tabla 3.6 muestra la estadística descriptiva de los datos obtenidos para cada grupo en los seis momentos en los cuales se realizaron las determinaciones.

Yusnabys Cabrera García

Tabla 3.6. Valores promedios obtenidos para el parámetro **hemoglobina**, en cada grupo en estudio.

Tiempo	Parámetro	Valores obtenidos	
		Grupo I	Grupo II
Inicial	N	21	14
	Media $\pm$ DE	12,0 $\pm$ 6,2	12,6 $\pm$ 3,0
	Mediana $\pm$ RI	12,5 $\pm$	12,5 $\pm$
	(Mínimo;Máximo)	(8,5;15,8)	(10,9;17,1)
Egreso	N	20	14
	Media $\pm$ DE	11,6 $\pm$ 6,1	12,1 $\pm$ 1,9
	Mediana $\pm$ RI	12,1 $\pm$	12,9 $\pm$
	(Mínimo;Máximo)	(10,2;14,2)	(10,2;15,5)
1 mes	N	20	14
	Media $\pm$ DE	12,4 $\pm$ 6,3	10,4 $\pm$ 2,6
	Mediana $\pm$ RI	12,8 $\pm$	13,1 $\pm$
	(Minimo;Maximo)	(9,2;15,0)	(8,3;14,4)
6 meses	N	19	9
	Media $\pm$ DE	12,1 $\pm$ 5,9	12,5 $\pm$ 1,4
	Mediana $\pm$ RI	12,2 $\pm$	12,3 $\pm$
	(Minimo;Maximo)	(9,4;15,9)	(12,3 $\pm$ 14,8)

Como se puede observar en la figura 3.7 los valores de hemoglobina para el grupo I como en el grupo II en estudio, se encuentran dentro de los valores normales para este parámetro, que varían para las féminas y los hombres, en un rango típico entre de 10,4 y 13,1 g/L.

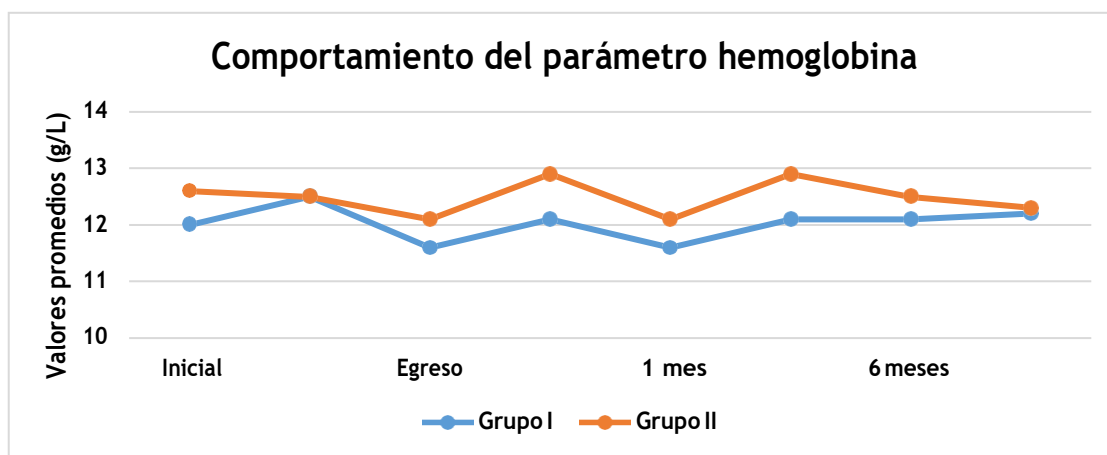


Figura 3.7. Comportamiento del parámetro hemoglobina (g/L) en el tiempo.

3.3.2.3. Valores de leucocitos

Los leucocitos tienen una amplia gama de efectos biológicos, algunos de los cuales protegen contra enfermedades vasculares, mientras que otros son perjudiciales. El recuento de leucocitos se asocia con varios factores de riesgo de múltiples enfermedades, entre ellas las enfermedades cerebro vasculares. Estos hallazgos tienen asociaciones positivas con el peso corporal, la presión arterial sistólica, el tabaquismo, los niveles de insulina y las asociaciones negativas con el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, el consumo de alcohol, la actividad física o el estado físico

Tabla 3.7. Valores promedios obtenidos para el parámetro valores de leucocitos, en cada grupo en estudio.

Variable		Grupo1	Grupo2
Inicial	N	21	16
	Media±DE	9,7±3,0	9,0±3,0
	Mediana±RI	9,25±	9,3±
	(Minimo;Maximo)	(0,28;16,2)	(6,5;12,7)
Egreso	N	21	16
	Media±DE	8,5±3,9	8,8±4,1
	Mediana±RI	9,3±	9,5±
	(Minimo;Maximo)	(6;16,2)	(6,5;15,6)
1 mes	N	20	15
	Media±DE	7, 8±3,3	7,3± 2,3
	Mediana±RI	7,5±	7,6±
	(Minimo;Maximo)	(6;14,8)	(5,1;13,2)
6 meses	N	19	9
	Media±DE	7,6±3,6	7,8±3,6
	Mediana±RI	6,2±	6,6±
	(Minimo;Maximo)	(6;15,2)	(7,5;11,1)

En la figura 3.8 (Datos tomados tabla 3.7) presenta los valores promedios obtenidos para el parámetro de leucocitos y su comportamiento, respectivamente, en cada grupo en estudio. Como se observa este parámetro muestra una estabilidad en las etapas inicial y el egreso, pero a partir del primer mes de haberse detectado la patología se puede notar un descenso en los valores del parámetro, aunque este es pequeño y cae en los valores normales establecidos para este parámetro.

Yusnabys Cabrera García

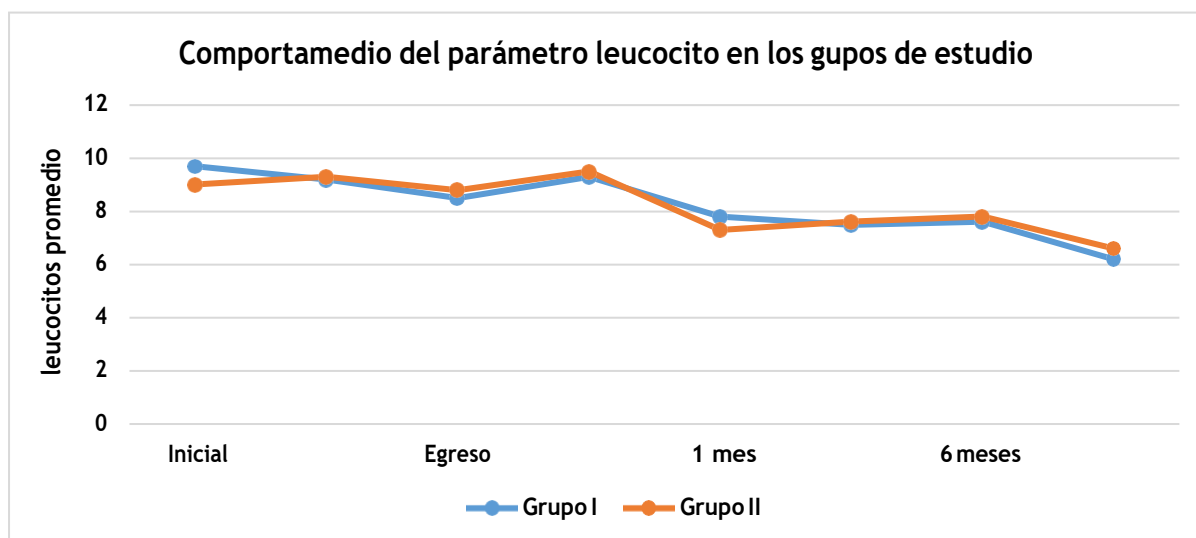


Figura 3.8. Comportamiento de los valores promedios obtenidos para el parámetro Leucocitos($\times 10^9/L$), en cada grupo en estudio.

3.4.3. Resultados de los eventos adversos (EA) detectados al administrar el tratamiento en cada grupo de estudio.

Se considera como eventos adversos todas las incidencias médicas ocurridas a partir del momento de la inclusión de los pacientes en el estudio. Se realizó una búsqueda activa de cualquier evento adverso durante el ingreso hospitalario de los pacientes y posterior al egreso en las consultas de evaluación previstas. Según la literatura consultada los eventos adversos más frecuentes reportados para estos medicamentos independiente son la administración del EGF, están la fiebre, los escalofríos, los vómitos, los temblores (159). La literatura especializada reporta el rubor facial como el evento adverso mas frecuente luego de la administración de GHRP-6. El presente estudio registró este evento adverso en un paciente, aunque el mismo puede estar presente en aquellos pacientes con sudoración. Otros eventos adversos también son informados en investigaciones clínicas dirigidas a la terapia de deficiencias de GH, tales como retención del líquido, hipertensión arterial y altragias (160).

La tabla 3.8 muestra el número de pacientes que tuvieron eventos adversos, clasificando los mismos en graves y menos graves, atendiendo a la gravedad del evento presentado los que pueden estar relacionados con el tratamiento aplicado en el ensayo clínico. De los 38 pacientes incluidos en el estudio 33 pacientes (86.8%)

presentaron eventos adversos, de ellos 3 fueron relacionados con el tratamiento y 3 pacientes tuvieron EA graves

Tabla 3.8. Número de pacientes en los que se encontraron eventos adversos por grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Total de pacientes con algún evento adverso.	Pacientes con algún evento adverso relacionados con el tratamiento.	Pacientes con algún evento adverso graves relacionado con el tratamiento.	Pacientes con algún evento adverso grave.
Grupo I	19	3	0	2
Grupo II	14	0	0	1
Total	33	3	0	3

Por su parte, la figura 3.9 representa el porcentaje de pacientes con eventos adversos, según la clasificación de la tabla anterior, para cada grupo de tratamiento. Como se observa el mayor número de EA fueron reportados en los pacientes del grupos tratados con la combinación terapéutica en estudio (grupo I), mientras que en los grupo control (Grupo II) hubo una disminución de EA graves relacionados con el tratamiento.

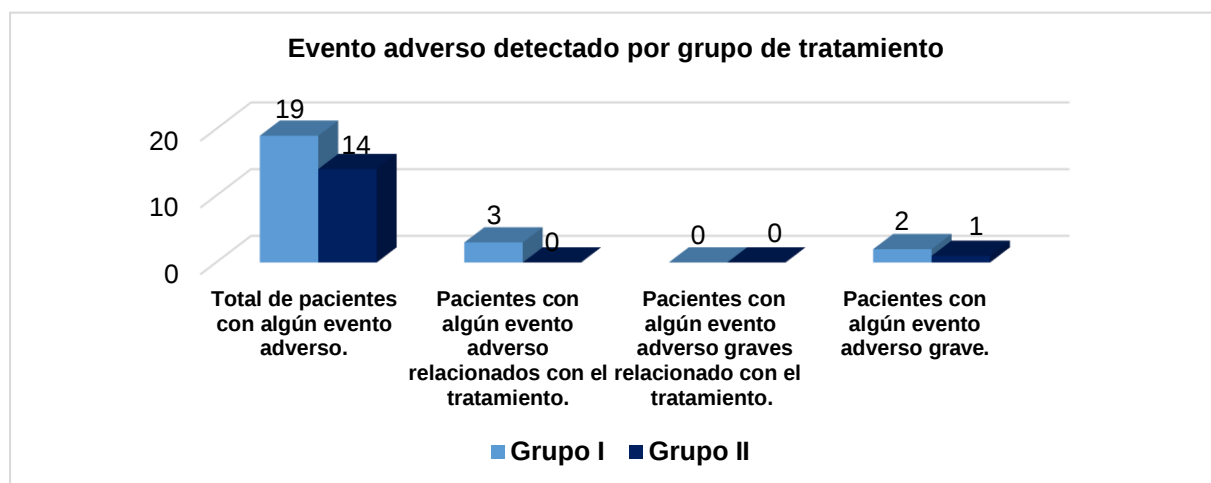


Figura 3.9. Comportamiento de los eventos adversos en los dos grupos de tratamientos

La tabla 3.9 muestra el número de pacientes y de eventos adversos reportados por grupo de tratamiento, teniendo en cuenta el sistema de órganos afectado o la patología relacionada con este. Se registraron 134 eventos adversos (62 eventos adversos diferentes en un total de 33 de los 38 pacientes incluidos en el estudio); se analizó la intensidad leve y moderada, respectivamente. En los eventos reportados hubo 3 pacientes con relación de causalidad con el producto de investigación. En la mayoría de los casos los eventos fueron resueltos completamente. Los eventos adversos más



frecuentes fueron: bronqueoneumonía, hiperglucemia, fiebre, náuseas, escalofríos, HTA, entre otros. En el grupo I (intervención) 19 de 22 pacientes reportaron eventos adversos, en el grupo II (control) 14 de 16 pacientes reportaron eventos adversos.

Tabla 3.9. Número de eventos adversos reportados por grupo de tratamiento.

Eventos adversos	Número de eventos adversos		Número de pacientes / %			
	No. de veces que presentó el EA	% de evento adverso	Grupo I	%	Grupo II	%
Total	62	100	44	70,9	28	45,2
HTA	10	16,1	6	13,6	4	14,3
Náuseas	7	11,2	5	11,4	2	7,2
Vómitos	5	8,1	3	4,8	2	7,2
Leucorrea	1	1,6	-	-	1	3,6
Trombocitopenia	1	1,5	-	-	1	3,6
Hiperglucemia	10	16,1	8	12,9	2	7,2
Intranquilidad	1	1,6	-	-	1	3,6
Sudoración	9	14,5	7	15,3	2	7,2
Sofocos	3	4,8	3	4,5	-	-
Escalofríos	6	8,9	5	11,4	1	3,6
Anemia	2	3,2	2	5	-	--
Equimosis	2	3,2	2	5	-	-
Aumento del TGO	1	1,6	1	2,3	-	-
Aumento del TGP	1	3,2	1	2,3	-	-
Infección respiratoria	1	1,6	1	2,3	-	-
Leucocitosis	1	1,6	1	2,3	-	-
Bronqueoneumonía	11	17,7	6	13,6	5	17,9
Ansiedad	2	3,2	-	-	2	7,2
Absceso	1	1,6	1	2,3	-	-
Fatiga	2	3,2	2	5	-	-
Epigastria	1	1,6	1	2,3	-	-
Gastritis	1	1,6	1	2,3	-	-
Ictero	1	1,6	1	2,3	-	-
Insomnio	4	6,5	3	4,5	1	3,6
Palidez	1	1,6	1	2,3	-	-
Fiebre	6	9,7	5	11,4	1	3,6
Trombocitosis	1	1,6	1	2,3	-	-
Infección urinaria	2	3,2	2	5	-	-
Insuf. Respiratoria	1	1,6	1	2,3	-	-
Hipopotasemia	2	3,2	1	2,3	1	3,6
Hipoalbuminemia	1	1,6	1	2,3	-	-
Sangrado dig. bajo	1	1,6	1	2,3	-	-
Sangrado dig. Alto	1	1,6	1	2,3	-	-
Convulsión	2	3,2	1	2,3	1	3,6
Estudio cenfusional	1	1,6	1	2,3	-	-
Fractura ósea	1	1,6	1	2,3	-	-
Bradycardia	1	1,6	-	-	1	3,6

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



Acidosis metabólica	1	1,6	-	-	1	3,6
Hipotensión arterial	2	3,2	-	-	2	7,2
Malestar general	1	1,6	-	-	1	3,6
Estreñimiento	1	1,6	-	-	1	3,6
Cririo gotosa artrítica	1	1,6	-	-	1	3,6
Dolor precordial	1	1,6	1	2.3	-	-
Mov. Involuntarios	1	1,6	1	2.3	-	-
Profilaxis de evento adverso	3	4,8	3	4,5	-	-
Temblores	1	1,6	1	2.3	-	-
Cefalea	1	1,6	1		-	-
Síndrome de presión	1	1,6	-	-	1	3,6
Edema en MI	1	1,6	-	-	1	3,6
Infarto agudo miocardio	1	1,6	-	-	1	3,6
Edema agudo pulmonal	1	1,6	1	2.3	-	-
Taquicardia	1	1,6	1	2.3	-	-
Shook multifactorial	1	1,6			1	3,6
Rubor facial	1	1,6	1	2.3	-	-
Ambioprolaxis	1	1,6	1	2.3	-	-
Insuf. Venosa	1	1,6	-	-	1	3,6
Fibrilación	1	1,6	-	--	1	3,6
Disnea	2	3,2	1	2.3	1	3,6
Diarreas	1	1,6	1	2.3	-	-
Febrícula	1	1,6	-	-	1	3,6
Frialdad	1	1,6	1	2.3	-	-
Hipertensión hindrocrineana	1	1,6	1	2.3	-	-

La figura 3.10 representa los por cientos de eventos adversos. Como se observa en el grupo I la mayor cantidad de eventos adversos que se presentan son bronconeumonía, hiperglucemia y sudoraciones, mientras que en el grupo II (control) hay una disminución significativa de EA, y los que más se presentan son bronconeumonía e hipertensión arterial.

Es importante señalar que, la Bronconeumonia o infecciones respiratorias en general, son infecciones comunes en pacientes con ICA porque muchas veces estos enfermos tienen disminuido el nivel de conciencia, pueden tener convulsiones, muchos necesitan de una sonda de levin y del uso de antiacidos, los enfermos de estas patologías en su mayoría son ancianos con una inmunidad senecente. Todos estos factores contribuyen a la inmovilidad del paciente y a que tenga micro y macroaspiraciones siendo la causa de neumonias aspirativas. La Hiperglucemia constituye parte de la respuesta

neurohumoral ante cualquier estrés, por lo tanto acompañan a la enfermedad cerebrovascular isquémica de forma habitual.

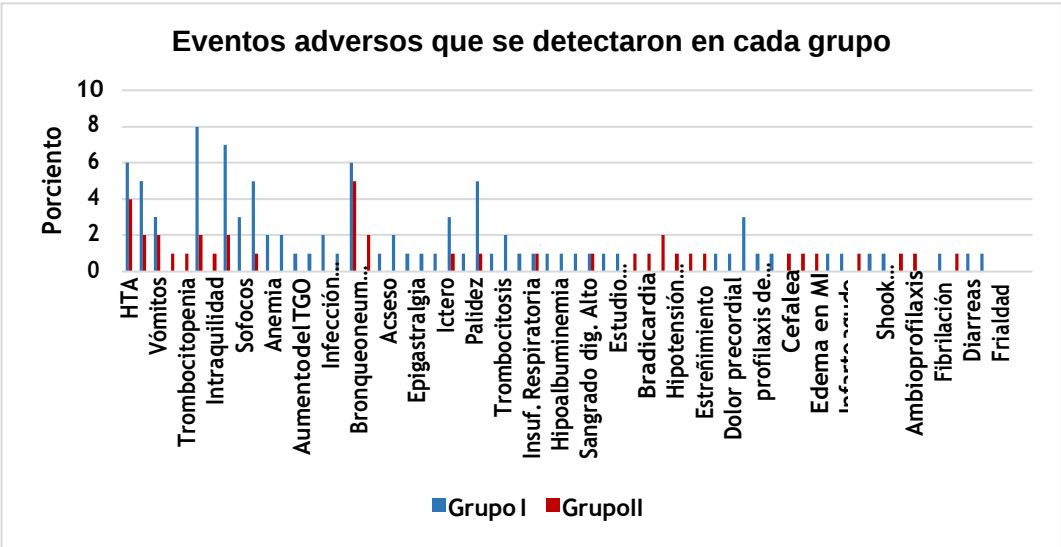


Figura 3.10. Eventos adversos detectados según el sistema o patologías que los generan, en cada grupo de tratamiento.

A continuación, se realiza un análisis de los eventos adversos detectados en el estudio, teniendo en cuenta la frecuencia de aparición, la intensidad y la causalidad.

✓ **Frecuencia**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), menciona que uno de cada diez pacientes sufre algún daño derivado de la atención en salud en el mundo. Frente a esta situación la misma establece la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente con la finalidad de fomentar la investigación como elemento esencial en el mismo y así disminuir los incidentes ocasionados a los pacientes hospitalizados en una entidad sanitaria (10).

Tabla 3.10. Frecuencia de aparición de los eventos adversos más representativos, reportados en cada grupo

Eventos adversos	Frecuencia de aparición		
	Grupo I	Grupo II	Total
Bronconeumonía	6	5	11
Hiperglucemia	8	2	10
Hipertensión arterial	6	4	10
Sudoración	7	2	9
Náuseas	5	2	7

Fiebre	5	1	6
Escalofríos	5	1	6
Vómitos	3	2	5
Sofocos	3	–	3

La tabla 3.10 muestra los EA que con mayor frecuencia se reportaron para cada grupo, a través del número de pacientes que padecieron los mismos, según los trastornos generales del organismo. El EA que predominó fue la bronconeumoía con un total de 11 apariciones de las cuales 6 se presentaron en el grupo I y 5 en el grupo control; seguida a esta se encuentra la hiperglucemia y la hipertensión arterial HTA, presentando cada una 10 apariciones para la hiperglucemia 8 se presentaron en el grupo I y 2 del grupo control y la HTA 6 en el grupo I y 4 en el grupo control, otro evento fueron la sudoración con 9 y la fiebre con 7 apariciones y le siguieron náuseas, escalofríos, vómitos y sofocos.

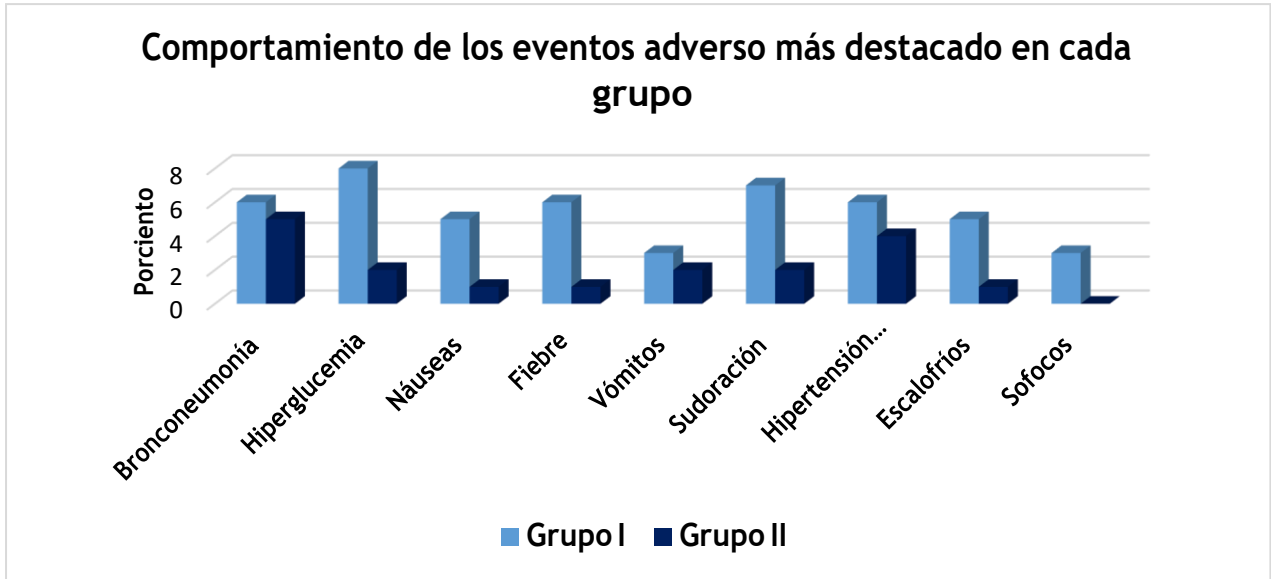


Figura 3.11. Por ciento de la frecuencia de aparición de los eventos adversos reportados en cada grupo

Como muestra la figura 3.11, al analizar individualmente cada grupo, en el grupo I predominó como EA de la hiperglucemia y la sudoración, siendo menor la aparición de vómitos, sofocos e insomnio; en el grupo II aparecen más representados la bronconeumonía, seguido por la HTA, siendo menos las náuseas el insomnio y la fiebre.

Teniendo en cuenta lo anterior el análisis de la **frecuencia** de eventos adversos y sus características nos hacen plantear, en términos de seguridad, que la coadministración EGF+GHRP-6 es segura y tolerable.

Teniendo en cuenta los resultados mostrados anteriormente los eventos adversos fueron clasificados según intensidad, casualidad y gravedad; los cuales a su vez fueron subclasificados en diferentes grados.

✓ **Intensidad**

Tabla 3.10. Número de eventos adversos detectados en el estudio según intensidad

Tipo de Clasificación	Grupo I	Grupo II	Total
	No. eventos	No. eventos	No. eventos
Leve	57	27	84
Moderada	24	9	33
Grave(grado3)	5	6	11
Grave(grado4)	2	-	2
Grave(grado5)	4	-	4
Total de eventos	92	42	134

La tabla 3.10 muestra el número de eventos adversos detectados en el estudio clasificados según la intensidad de los mismos. En el grupo I se reportaron 92 eventos adversos, de los cuales 57 presentaron una intensidad leve en 19 pacientes, moderada 24 eventos reportados en 13 pacientes, grave (grado 3) se reportaron 5 eventos en 4 pacientes, grave (grado 4) solo se presentó 2 eventos en 1 solo paciente donde este evento pone la vida del paciente en peligro y grave (grado 5) se presentó 4 eventos en 2 pacientes donde hay muerte de estos pacientes relacionada a estos evento adverso. En el grupo control se determinaron 27 eventos en 10 paciente con una intensidad leve, 9 eventos con una intensidad moderada presente en 6 pacientes, 5 pacientes presentaron 5 eventos con una gravedad de grado 3, no se presentaron eventos con gravedad de intensidad 4 y 5.

Los eventos adversos de grado 3, 4 y 5 que se presentaron para ambos grupos se son: grado 3 (hiperglucemia, HTA, infección respiratoria, bronqueoneumonía, Movimientos involuntarios; grado 4 (Infarto agudo miocardio, Edema agudo pulmonar); grado 5(Insuficiencia respiratoria, hipertensión hindrocrineana, bronqueoneumonía, shook multifactorial) estos eventos de grado 5 está presente en dos pacientes del grupo I, a

los que les causó la muerte a ambos (AM 47 y AM 152); estos eventos no estuvo relacionado con el tratamiento de **Serendictus®**.

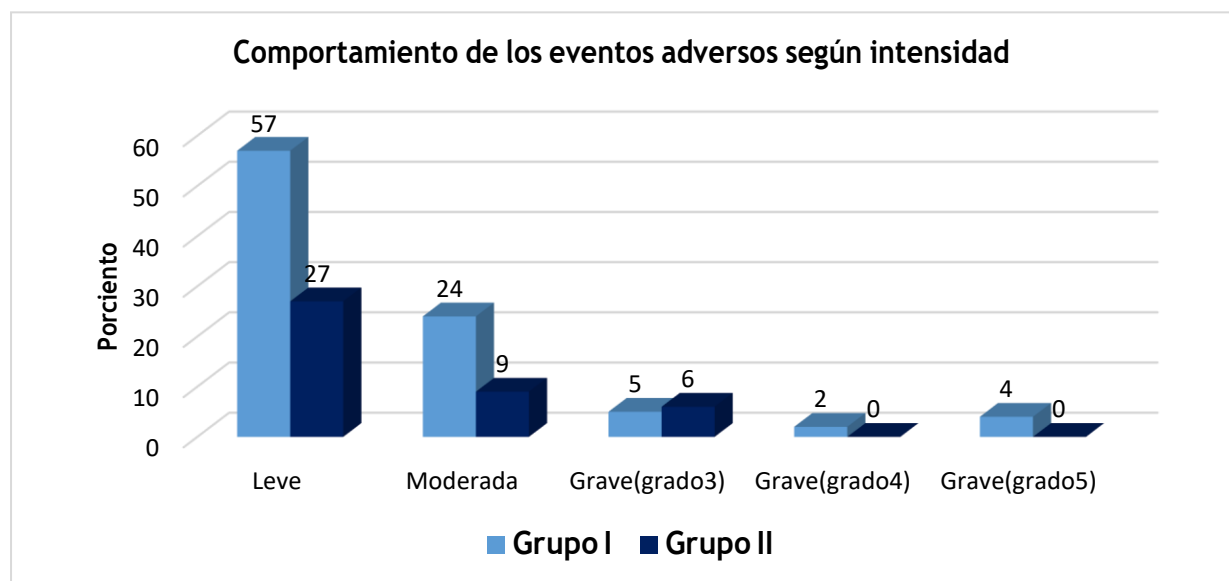


Figura 3.12. Comportamiento del porcentaje de los eventos adversos detectados en el estudio según la intensidad.

Por su parte, como se observa en la figura 3.12 la mayoría de los eventos se clasifican como leves y moderados con un 42,5% y 20,1%, respectivamente. De los 134 eventos reportados hubo 17 eventos graves en 12 pacientes; de estos dos pacientes del grupo I presentaron eventos adversos que le ocasionó la muerte (Insuficiencia renal, edema agudo pulmonar, Hiperglucemia y bronconeumonía), ninguno asociado con la administración de nuestra combinación farmacológica.

✓ Causalidad

Tabla 3.11. Número de eventos adversos detectados en el estudio según causalidad

Tipo de Clasificación	Grupo I	Grupo II	Total
	No. eventos	No. eventos	No. eventos
No relacionada	56	42	98
Dudosa	-	-	-
Posible	18	-	18
Probable	14	-	14
Definitiva	4	-	4
Total de eventos	92	42	134

La tabla 3.11 representa el número de reacciones adversas clasificadas según la causalidad. De los 134 eventos adversos reportados 98 de los eventos reportados no hubo relación de causalidad con el producto de investigación, lo que representa esto el

Yusnabys Cabrera García

73,1 % del total de eventos, no se presentó ningún evento con relación de causalidad dudosa. Por su parte, 32 de los EA (23.88%) se incluyeron entre los posibles y probable y 4 EA se le atribuyeron de manera definitiva al producto de investigación para un 2.98% del total.

De los 134 eventos adversos, se presentaron 4 eventos de causalidad definitiva que se le atribuye a la aplicación del medicamento son: Rubor facial, Fiebre, Equimosis y Profilaxis de evento adverso. Estos eventos se presentaron 3 paciente de un total de 33 para un tanto por ciento de 9.1% de representatividad. Estos 4 eventos fueron completamente resueltos y tuvieron una intensidad leve.

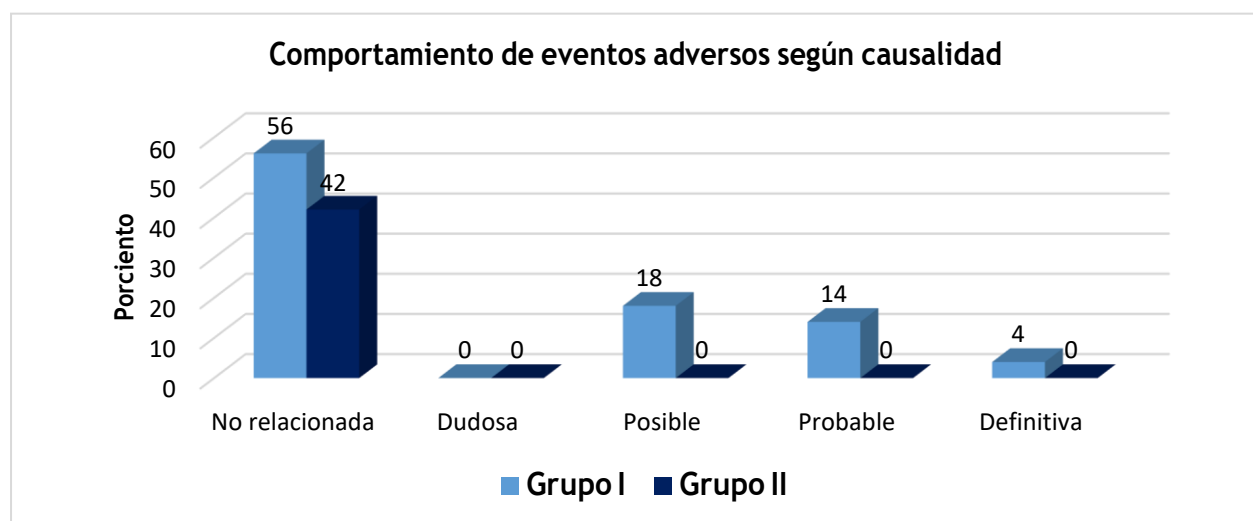


Figura 3.13. Comportamiento de los eventos adversos detectados en el estudio según causalidad, en cada grupo en estudio.

Al analizar el comportamiento de estos EA por grupo de estudio se observa en la figura 3.13 la mayoría de los eventos se encuentran no relacionados para el grupo I y el grupo control representando el 73,1 % de los eventos y la menor cantidad lo presentó la relación de causalidad dudosa y definitiva representando del total el 0,0% y el 2,9 % este comportamiento lo sufrió ambos grupos.

✓ Gravedad

La farmacovigilancia es una de las estrategias principales de la farmacoepidemiología, se ocupa de identificar y valorar las consecuencias del uso, agudo y crónico, de los medicamentos en la población o en subgrupos de pacientes, pero sobre todo en los efectos adversos que provocan, por lo que brinda la posibilidad a las autoridades sanitarias de tomar decisiones sobre su utilización.

Yusnabys Cabrera García

Tabla 3.12. Número de eventos adversos detectados en el estudio según la gravedad de los mismos.

Tipo de Clasificación	Grupo I	Grupo II	Total
	No. eventos	No. eventos	No. eventos
Completamente resuelto	81	41	122
En mejoramiento	-	-	-
Presente e invariada	2	1	3
Muerte por el evento adverso	4	-	4
Empeoramiento	5	-	5
Total de eventos	92	42	134

La tabla 3.12 cita el número de eventos adversos, clasificados según la gravedad, mientras que la figura 3.14 muestra su comportamiento en por ciento. Este análisis permitió comprobar que la mayoría de los eventos adversos (91,0%) fueron resueltos completamente en los dos grupos de tratamiento; en el grupo I el 5,4 % de los eventos adversos fueron empeorando (presión, anemia, leucocitosis, trombocitosis y síndrome depresivo) mientras que el 4,3% ocasionó la muerte (Insuficiencia. Respiratoria, hipertensión hindrocrineana, bronqueoneumonía y shock multifactorial) esto ocurrió en un bajo porcentaje. En el grupo control el 97,6 % de los eventos fueron resuelto y el 2.3 % de los eventos tuvo una gravedad presente e invariada.

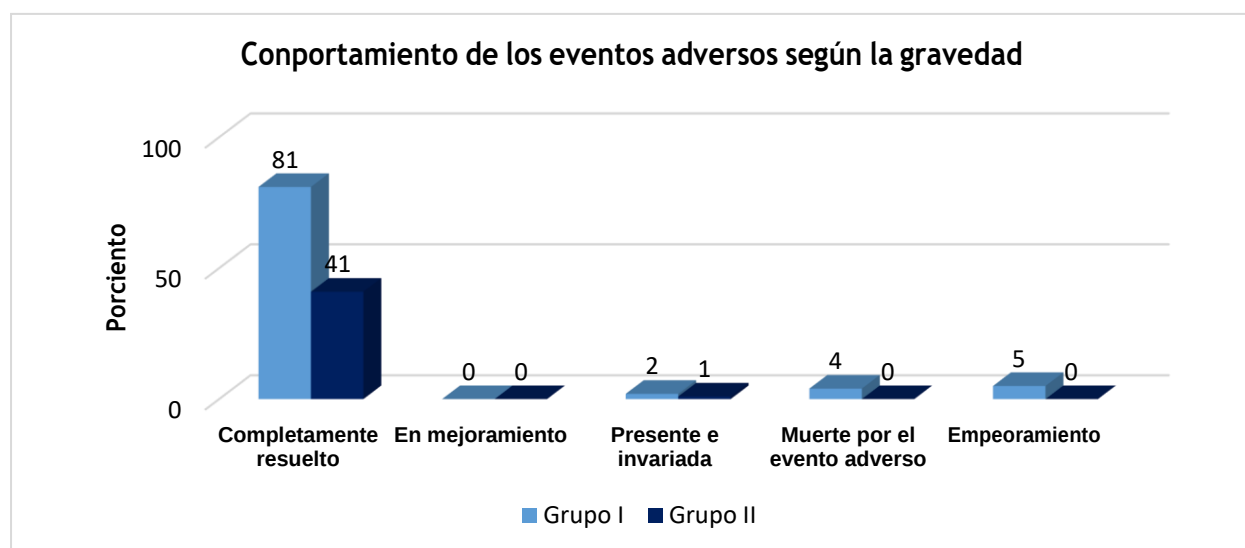


Figura 3.14. Comportamiento de los eventos adversos detectados en el estudio según la gravedad de los mismos.

El análisis de la frecuencia de eventos adversos y sus características nos hacen plantear, en términos de seguridad, que la coadministración EGF+GHRP-6 es segura y tolerable.

Los efectos neuroprotectores de esta combinación en los modelos de isquemia cerebral global constituyen importantes pruebas de conceptos a favor del uso de esta alternativa terapéutica en la clínica. Con el presente trabajo se logró reafirmar que la estrategia de esta terapia combinada para reducir el impacto del daño isquémico es acertada ya que los efectos, comunes y/o exclusivos, de los principios activos de cada ingrediente afectan diferentes puntos de la cascada de eventos moleculares y bioquímicos desencadenados por la isquemia; según refieren los investigadores que proponen esta combinación (102).

✓ Eventos adversos simultáneos

Tabla 3.13 Frecuencia de aparición de eventos adversos simultáneos

EA simultáneos	Grupo I	Grupoll	Total
Náuseas y Conjuntivitis	1	-	1
Aumento de la TGO Y TGP	1	-	1
Sofocos y Escalofríos	1	-	1
Sudoración y sofocos	1	-	1
Palidez, Gastritis y Ictero	1	-	1
Anemia, Leucocitosis y trombositocis	1	-	1
Fiebre y Escalofríos	2	-	2
Sudoración y Náuseas	3	-	3
Náuseas y Rubor facial	3	-	3
Sudoración y Bradicardia	-	1	1
Fiebre, Escalofríos y Malestar general	-	1	1
Vómitos, Escalofríos y Acidosis metabólica	-	1	1
Escalofríos y Edema en MI	-	1	1
Sudoración y Hipotensión arterial	-	1	1
Sudoración y temblores	1	-	1
Vómitos y Sudoración,	1	-	1

Yusnabys Cabrera García

Polipnea y Equímosis	1	-	1
Frialdad, Vómitos, Náuseas y Aumento de la TGP	1	-	1
Total	18	5	23

La tabla 3.13 lista los eventos adversos simultáneos detectados en el estudio; de los 134 eventos adversos que se presentaron, en los 33 pacientes (14 pacientes presentaron eventos adversos simultáneos de los cuales 12 del grupo I y 2 del grupo control), 23 eventos adversos fueron simultáneos, lo que representa el 17,4 %. De estos los que aparecieron con una mayor frecuencia fueron sudoración con náuseas y náuseas con rubor facial, que tuvieron 3 apariciones de cada uno representando el 4,5 % del total; en un segundo grupo estuvo la fiebre con escalofríos que se presentó 2 veces (1,5% del total). Estos eventos adversos simultáneos se recogieron a la misma hora y a la misma fecha cada uno.

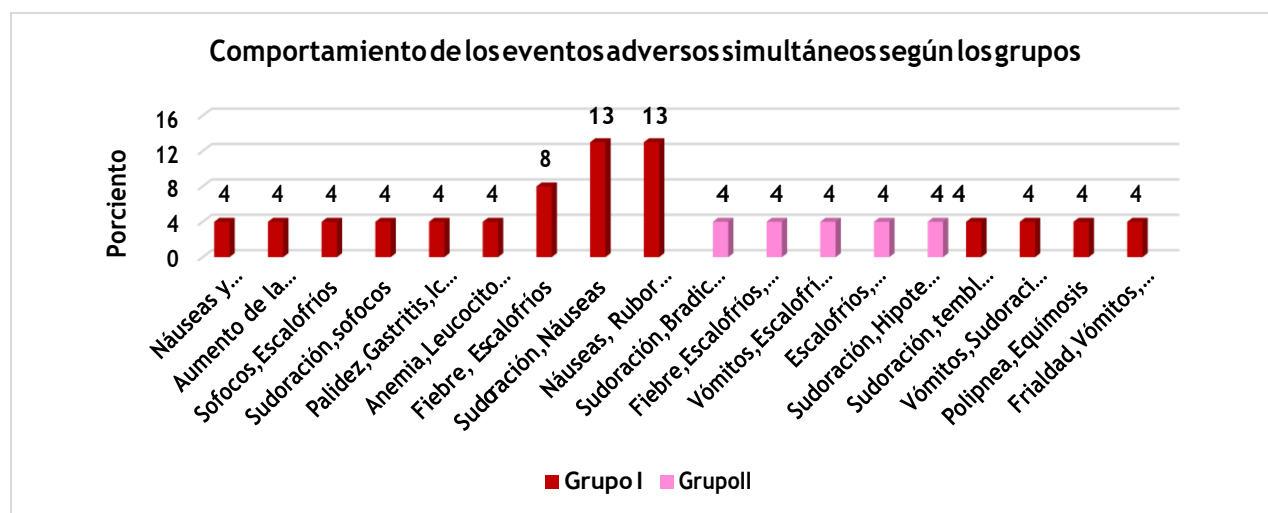


Figura 3.15. Comportamiento de los eventos adversos simultáneos

En la figura 3.15 muestra el comportamiento de los eventos adversos simultáneos según los grupos donde se pudo comprobar que la sudoraciones con náuseas y náuseas con rubor facial representaron el mayor porcentaje (13,0%), seguidos por la fiebre con los escalofríos que estuvieron en un 8,7 %; el resto de los eventos adversos se comportan de la misma manera, representando el 4,3%.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

En la muestra de pacientes con Infarto Cerebral Agudo de Naturaleza Isquémica (ICTUS) tratados con la coadministración de EGF y GHRP-6, en el marco del ensayo clínico COURAGE-2:

1. Predominó el sexo masculino (68.4%), la raza blanca (84%) y el promedio de edad fue de 67 años.
2. Los datos obtenidos en las pruebas del laboratorio clínico mostraron una estabilidad a lo largo de todo el estudio para los dos grupos de tratamiento, incluidos en los valores de referencia de cada parámetro, lo que avala la terapia evaluada.
3. Se presentaron 134 eventos adversos, de los cuales el 87,3 % de intensidad leve o moderada, el 73,1 % sin relación de causalidad con el producto de investigación y el 91,0 % fueron completamente resueltos.
4. Se consideró que el producto es seguro y bien tolerado en un paciente pues no se asoció a eventos adversos de grado mayor e igual que 3.

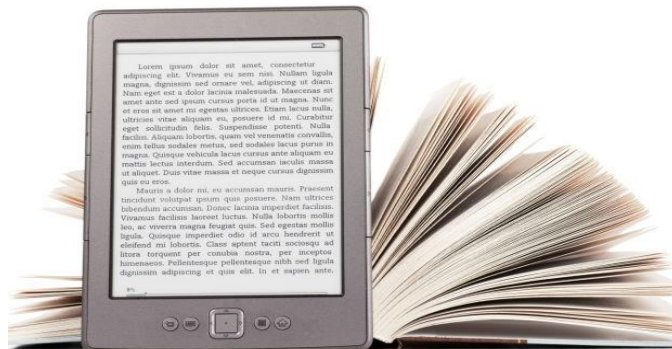


RECOMENDACIONES



RECOMENDACIONES

1. Se recomienda extender el estudio incluyendo otros pacientes, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, con el objetivo de aumentar la muestra para que sea más representativa en la población.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Royo-bordonada MÁ, Armario P, María J, Bejarano L, Pedro- J, Alvarez FV, et al. Colaboración Especial Adaptación Española de las Guías Europeas de 2016 sobre Prevención spanish Adaptation of the 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Las VI Guías Europeas de Prevención Cardiovascular repr. 2016; 90:1–24.
2. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJ V, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the oxford vascular study. *Stroke*. 2013; 44(10): 2854–61.
3. Giménez Gaibar A. Isquemia cerebral. *An Patol Vasc*. 2010;4(1): 32–3.
4. Vila-Córcoles A, Satué-Gracia E, Ochoa-Gondar O, Diego-Cabanes C, Vila-Rovira A, Bladé J, et al. Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011). *Rev Neurol*. 2014; 59: 490-96.
5. Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P, Bravo A, Valencia C, Fuentes-Ferrer M, et al. El ictus en pacientes muy ancianos: mitos y realidades. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 53-8.
6. Hamed SA. The multimodal prospects for neuroprotection and disease modification in epilepsy: relationship to its challenging neurobiology. *Restor Neurol Neurosci* .2010; 28(3): 323-48.
7. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* .2009 Mar; 40(3Suppl): S111-S114.
8. Del Barco DG, Montero E, Coro-Antich RM, Brown E, Suarez-Alba J, Lopez L, et al. Coadministration of epidermal growth factor and growth hormone releasing peptide-6 improves clinical recovery in experimental autoimmune encephalitis. *Restor Neuronal Neurosci* .2011; 29(4): 243-52.
9. Albers GW, Anwer UE, Ashwood T, Barone F C, Basta SL, Bogousslavsky J ,Buchan AM. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*.1999; 30(12): 2752-8.



10. Klaassen P G. Enfermedad cerebro vascular [monografía en línea] Neurología Dpto. Especialidades, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción Chile; 2010; [acceso 13 de enero de 2020].
11. Buergo Zuaznábar MA, Fernández Concepción O. Guías de práctica clínica. Enfermedad cerebrovascular. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008 [citado 30 Ene 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/guia_enf_cerebrovascular/completo.pdf
12. Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/.
13. Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L, ad hoc. Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN: Stroke: classification and diagnostic criteria. Neurología 1998; 13(supl 3): 3–10.
14. Fernández Domínguez Jéssica. La evolución clínica del infarto cerebral según el sexo. Tesis Doctoral. Madrid, Universidad autónoma de Madrid, 2014.
15. Kapral MK, Degani N, Hall R, Fang J, Saposnik G, Richards J et al. Gender differences in stroke care and outcomes in Ontario. Womens Health Issues. 2011; 21: 171-176.
16. Smith M, Lisabeth L, Brown D, Morgenstern L. Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients. Neurology. 2005; 65: 855-858.
17. Giralt D, Domingues-Montanari S. Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea Gainza M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. Acta Neurol Scand .2012; 125: 83-90.
18. Giralt D, Domingues-Montanari S. Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea Gainza M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. Acta Neurol Scand 2012;125: 83-90.
19. Anuario Estadístico de Salud 2018. Gaceta Oficial de la República de Cuba. No 59 Extraordinaria, 24 de octubre de 2018, [Internet] ISSN: 1561-4433, Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>, <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
20. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2013. Nota de prensa 26 de noviembre de 2014. URL: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>.
21. Wolf P. Epidemiology of Stroke. En Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. Ed. Churchill Livingstone, 4ª ed. ISBN 0-443-06600-0. 2004.



22. Liao Y, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Giles WH. Factors explaining excess stroke prevalence in the US stroke belt. *Stroke*. 2009; 40: 3336-3341.
23. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, Marín-Martín J. Factors explaining excess stroke prevalence: The Spanish stroke-belt. *Stroke*. 2010; 41: e114.
24. Tadi, P; Lui, F. Acute Stroke (Cerebrovascular Accident) In: StatPearls [En Internet] 2019 Ene. [Citado el15 de Enero, 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369>
25. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Basun H, Corder EH, Winblad B, et al. Incidence of dementia in relation to stroke and the apolipoprotein E epsilon4 allele in the very old. Findings from a population-based longitudinal study. *Stroke*. 2000; 31(1): 53-60.
26. Melkas S, Laurila JV, Vataja R, Oksala N, Jokinen H, Pohjasvaara T, et al. Post-Stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012; 27(4): 401-8.
27. Emsley HC, Smith CJ, Tyrrell PJ, Hopkins SJ. Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care. *Neurocrit Care*. 2008; 9(1): 125-38.
28. Strandgaard S, Paulson OB. Pathophysiology of stroke. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990; 15 Suppl 1: S38-S42.
29. Hamed SA. The multimodal prospects for neuroprotection and disease modification in epilepsy: relationship to its challenging neurobiology. *Restor Neurol Neurosci*. 2010; 28(3): 323-48.
30. Wolf P. Epidemiology of Stroke. En *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. Ed. Churchill Livingstone, 4ª edición. ISBN 0-443-06600-0.
31. Bhatnagar P, Scarborough P, Smeeton NC, Allender S. The incidence of all stroke and stroke subtype in the United Kingdom 1985 to 2008: a systematic review. *BMC Public Health*. 2010; 10: 539.
32. Giménez Gaibar A. Isquemia cerebral. *An Patol Vasc*. 2010; 4(1): 32-3.
33. Royo-bordonada MÁ, Armario P, María J, Bejarano L, Pedro- J, Alvarez FV, et al. Colaboración especial adaptación española de las Guías Europeas de 2016 sobre Guías Europeas de Prevención Cardiovascular repr. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2016; 90:1-24.



34. Linares Cánovas Lázaro Pablo, Llanio González Raudel, Márquez Hernández Humberto. Ictus isquémico en pacientes mayores de 60 años atendidos en el hospital Dr. León Cuervo Rubio. *Revista Universidad Médica Pinareña*. 2019; 15(1): 3-12.
35. Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M, Monaco S, Torgano G, Anticoli S et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J InternMed*. 2013; 24 (2): 167.171.
36. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med*. 2000; 36: 483.
37. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia –the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12: 723-5.
38. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg*. 1982; 56: 482-97.
39. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1276-93. Instituto de Neurología y Neurocirugía Ciudad de la Habana, Cuba 2007 [accesado 8 de marzo de 2010]. *Medisur*. 2007; 5(1) Especial.
40. Cuadrado A, Interna M. Rehabilitación del ACV: evaluación, pronóstico y tratamiento. *Galicia Clin*. 2009; 70(3): 25–40.
41. Nildome T, Morimoto N, Lijima S, Akaike A, Kihara T, Sugimoto H. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation. *Eur J Pharmacol* 2006; 548(1-3): 1-8.
42. Satoh T, Enokido Y, Kubo T, Yamada M, Hatanaka H. Oxygen toxicity induces apoptosis in neuronal cells. *Cell Mol Neurobiol*. 1998; 18(6): 649-66.
43. Erecinska M, Silver IA. Calcium handling by hippocampal neurons under physiologic and pathologic conditions. *Adv Neuronal*. 1996; 71 :119-36.
44. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001928.
45. Camacho A, Massieu L. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death. *Arch Med Res*. 2006; 37(1): 11-8.
46. Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, et al. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-1): final results. *Stroke*. 2002 Jan; 33(1): 122-8.

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



47. Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* .2003 Jan; 3(1): 9-20.
48. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363 (9407): 439-45.
49. Van der Worp HB, Kappelle LJ, Algra A, Bar PR, Orgogozo JM, Ringelstein EB, et al. The effect of tirilazad mesylate on infarct volume of patients with acute ischemic stroke. *Neurology* .2002 Jan 8; 58(1): 133-5.
50. Ogawa A, Yoshimoto T, Kikuchi H, Sano K, Saito I, Yamaguchi T, et al. Ebselen in acute middle cerebral artery occlusion: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Cerebro vasc Dis* .1999; 9(2): 112-8.
51. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebro vasc Dis*. 2003; 15(3): 222-9.
52. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis* .2007; 26(1):105-11.
53. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke* .2011; 42(1Suppl): S33-S35.
54. Cibrian D, Ajamieh H, Berlanga J, Leon OS, Alba JS, Kim MJ, et al. Use of growth-hormone-releasing peptide-6(GHRP-6) for The prevention of multiple organ failure. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5): 563-73.
55. Berlanga J, Caballero ME, Ramírez D, Torres A, Valenzuela C, Lodos J, et al. Epidermal growth factor protects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 94(3): 219-23.
56. Guo S, Lo EH. Dysfunctional cell-cell signaling in the neurovascular unit as a paradigm for central nervous system disease. *Stroke*. 2009; 40 (3 Suppl): S4-S7.
57. Lo EH. Experimental models, neurovascular mechanisms and translational issues in stroke research. *Br J Pharmacol*. 2008;153 Suppl 1: S396-S405.
58. Green AR, Shuaib A. Therapeutic strategies for the treatment of stroke. *Drug Discov Today*. 2006;11(15-16): 681-93.



59. The European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of regulation (EC) No726/2004. London: EMEA; 2007.
60. Peña MD RJ, Álvarez S, Ballagas C, Pascual MA, Fors M, Velázquez N, Santos JJ. Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas. Rev Cubana de Invest Bioméd. 2013; 32(2): 20-24.
61. Cuevas-Pérez O, Fernández-Ruiz D, J. D-D. La certificación de sitios clínicos en buenas prácticas clínicas para la realización de ensayos. Medisur. 2015; 13(4): 2-5.
62. Fors-López M, Costa-Castro N, Viada-González C, Pérez-Rodríguez O. Desde la investigación biomédica a la clínica: avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Revista de Ciencias Médicas de La Habana. 2014; 20(1): 8-9.
63. MM. FL. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Rev Cubana Salud Pública. 2012; 38(5): 771-80.
64. Cuevas Pérez OL, Molina Gómez AM, Fernández Ruiz DR. Clinical Trials and their Impact on Society. Medisur. 2015; 14(1): 8-10.
65. Sotolongo León A, Hernández Ramírez. Modelo de descripción de arquitectura de almacenes de datos para ensayos clínicos del Centro de Inmunología Molecular. Revista Cubana de Ingeniería. 2012;1(III): 15-20.
66. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. Int Dig Health Legis. 1997;48: 231-4.
67. Álvarez Guerra S. Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica. Rev Cubana Farm. 2011; 45(3): 39-5.
68. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud; GuiaSalud.es. 2016:[1p.]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>
69. Manterola C, Otzen T. Experimental Studies 1st Part. Clinical Trial. Int J Morphol. 2015; 33(1): 342-9.
70. Méndez Triana R, Rodríguez Rivas M, Botello Ramíre E. Certificación de Buenas Prácticas Clínicas: necesidad de preparar los sitios clínicos y los servicios involucrados

Yusnabys Cabrera García

"Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2"



en ensayos clínicos para alcanzar esta condición. Acta Médica del Centro. 2015;9(2): 59-62.

71. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010.

72. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. Surg Today. 2016; 46: 668–85.

73. Laborí C, González J, Rodríguez PC, M H. Efecto de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF combinada con BCG intravesical en el tratamiento del carcinoma urotelial no invasivo de vejiga. Protocolo de Investigación, CIM. 2010: 1-50.

74. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Medicines in Development Biologics Washington, PhRMA. 2013; 16: 28-30.

75. Tomillero Alemany A. Farmacología clínica de la metilenodioximetanfetamina (MDMA, EXTASIS) tras su administración en dosis repetidas. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad autónoma de Barcelona; 2001.

76. Madurga M, Soucheiron C. Buenas prácticas de farmacovigilancia: una propuesta. En: Grupo IFAS (ed.): “Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea”. Jarpyo, Madrid, 1998, pp. 113-130.

77. Lee DC, Fenton SE, Berkowitz EA, Hissong MA. Transforming growth factor alpha: expression, regulation, and biological activities. Pharmacol Rev. 1995; 47(1): 51-85.

78. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. Endocr Relat Cancer. 2005;12Suppl 1: S17-S27.

79. Carpenter G. The EGF receptor: a nexus for trafficking and signaling. Bioessays. 2000; 22(8): 697-707.

80. Sweeney C, Carraway KL, III. Ligand discrimination by ErbB receptors: differential signal in gthrough differential phosphorylation site usage. Oncogene. 2000; 19(49): 5568-73.

81. Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, et al. Aktphosphorylation of BAD couple's survival signals to the cell-intrinsic death machinery. Cell 1997; 91(2): 231-41.



82. Hatano E, Brenner DA. Akt protects mouse hepatocytes from TNF- α - and Fas-mediated apoptosis through NK-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(6): G1357-G1368.
83. Yamada M, Enokido Y, Ikeuchi T, Hatanaka H. Epidermal growth factor prevent soxygen-triggered apoptosis and induces sustained signalling in culture drat cerebral cortical neurons. *Eur J Neurosci.* 1995; 7(10): 2130-8.
84. Xian CJ, Zhou XF. EGF family of growth factors: essential roles and functional redundancy in the 67 nerve system. *Front Biosci.* 2004; 1(9): 85-92.
85. Shen YM, Meltzer H, Saljooque F, HS U. Stimulation of the epidermal growth factor receptor induces glial-specific protein expression in the human DAOY neuroecto derma lcell line. *Dev Neurosci.* 2001; 23(1): 84-90.
86. Niidome T, Morimoto N, Lijima S., Kihara T., Sigimoto H. Mechanisms of cells death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation. *Eur J Pharm.* 2006; 548 (1-3): 1-8.
87. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that act on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology.* 1984; 114(5): 1537-45.
88. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptido mimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev.* 1997; 18(5): 621-45.
89. Bowers CY. Growth hormone-releasing peptide (GHRP). *Cell Mol Life Sci.* 1998; 54(12): 1316-29.
90. Ghigo E, Arvat E, Gianotti L, Imbimbo BP, Lenaerts V, Deghenghi R, et al. Growth hormone releasing activity of hexarelin, a new synthetic hexapeptide, after intravenous, subcutaneous, intranasal, and oral administration in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(3): 693-8.
91. Micic D, Casabiell X, Gualillo O, Pombo M, Dieguez C, Casanueva FF. Growth hormone secretagogues: the clinical future. *Horm Res.* 1999; 51Suppl 3: 29-33.
92. Smith RG, Sun Y, Betancourt L, Asnicar M. Growth hormone secreta gogues: prospects and potential pitfalls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18(3): 333-47.



93. Cabrales A, Gil J, Fernández E, Valenzuela C, Hernandez-Bernal F, García I, et al. Pharmacokinetic study of Growth Hormone-Releasing Peptide 6(GHRP-6) in nine male healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 48:40-6
94. García DB-H, Martínez NS, Coro-Antich RM, Machado JM, Alba JS, Salgueiro SR, et al. Epidermal growth factor and growth hormone-releasing peptide-6: combined therapeutic approach in experimental stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2013; 31(2):213-23.
95. Fernández-Montequin JI, Betancourt BY, Leyva-González G, Mola EL, Galan-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J*. 2009; 6(1): 67-72.
96. Selma-Housein K-H, Hernández-Bernal F, Abreu AA, Valenzuela CM, Berlaga J, López-Saura PA. Clinical safety of Growth Hormone-Releasing peptide 6 (GHRP-6) in healthy volunteers. *Invest Medicoquir* 2014; 6(1): 81-91.
97. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001; 18; 104(12): 1430-5.
98. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Medicines in Development Biologics. Washington, PhRMA. 2013; 16: 2-8.
99. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2012; 38(3): 359-67.
100. Morici N, Sacco A, Oliva F, Ferrari S, Paino R, Milazzo F, et al. Epinephrine for acute decompensated heart failure and low output state: friend or foe? *Int J Cardiol*. 2011; 149(3): 384-5.
101. CIGB. Informe Final Estudio COURAGE. Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. La Habana; 2018.
102. García DB-H, Martínez NS, Coro-Antich RM, Machado JM, Alba JS, Salgueiro SR, et al. Epidermal growth factor and growth hormone-releasing peptide-6: combined therapeutic approach in experimental stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2013; 31(2): 213-23.
103. Subirós N, Pérez-Saad H, Berlanga JA, Aldana L, García Illera G, Gibson C, Yusnabys Cabrera García



García-del Barco D. Assessment of dose – effect and therapeutic time window in preclinical studies of rhEGF and GHRP-6 coadministration for stroke therapy. *Neurological Research*. 2015

104. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112–23. Available from:

<http://www.thelancet.com/article/S0140673610608343/fulltext>.

105. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke Incidence among White, Black, and Hispanic Residents of an Urban Community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* [Internet] 1998; 147(3): 259–68. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/cgi/content/long/147/3/259>

106. Vila-Córcoles A, Satué-Gracia E, Ochoa-Gondar O, Diego-Cabanes C, Vila-Rovira A, Bladé J, et al. Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011). *Rev Neurol* [Internet] 2014; 59: 490-96. Disponible en: <https://medes.com/publication/95087>

107. Ruiz Sandoval JL, Cantú Brito C, Chiquete E, Parra Romero G, Arauz A, Villaseñor Cabrera TJ, et al. Enfermedad vascular cerebral isquémica aguda en mayores de 75 años en la primera década del siglo XXI en México. *Revista Mexicana de Neurociencia* [Internet] 2017; 8(2): 42-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn171f.pdf>

108. Garro-Zúñiga M, Alvarado-Echeverría I, Henríquez-Varela F, Monge-Bonilla C, Sibaja-Campos M, Rojas Villalobos Y, Torrealba-Acosta G, Sanabria-Castro A. Enfermedad vascular cerebral isquémica aguda en un hospital de tercer nivel en Costa Rica. *Neurología Argentina* [Internet] 2018; 10(2): 72-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.11.003>.

109. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. *Rev. Española Cardiol*. 2006; 59 (3): 264-274

110. Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M, Monaco S, Torgano G, Anticoli S et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med*. 2013; 24 (2): 167.171.

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”

Página 74



111. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2011. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>
112. Organización Mundial de la Salud. The atlas of heart disease and stroke. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/.
113. Gutiérrez, R; Fuentes, B; Díez, E. Ictus isquémico. Infarto cerebral y ataque squémico transitorio. *Medicine*. 2019; 12(70): 4085-4096.
114. Kelly-Hayes M, Beister A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham Study. *J Stroke Cerebrovascular Dis*. 2003;12: 119-26.
115. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. *Rev. Española Cardiol*. 2006; (3): 264-274
116. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005; 366: 1773-1783.
117. Kisseal B, Schneider A, Kleindorfer D et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke*. 2004; 35: 426-431.
118. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40: 1082-1090.
119. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 915-926.
120. Linares Cánovas LP., Llanio González R., Márquez Hernández H. Ictus isquémico en pacientes mayores de 60 años atendidos en el hospital Dr. León Cuervo Rubio Ictus isquémico en pacientes mayores de 60 años atendidos en el hospital Dr. León Cuervo Rubio. *Revista Universidad Médica Pinareña*. 2019; 15(1): 3-12.
121. Ruiz Sandoval JL, Cantú Brito C, Chiquete E, Parra Romero G, Arauz A, Villaseñor Cabrera TJ, et al. Enfermedad vascular cerebral isquémica aguda en mayores de 75 años en la primera década del siglo XXI en México. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2017; 8(2): 42-53. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn171f.pdf>.
122. Pérez Blanco VM, Causa Palma N, Abal Peña GC, Pérez Abal G. Enfermedad Cerebro Vascular Isquémica. Comportamiento preventivo. Policlínico No. 1. Manzanillo.

Yusnabys Cabrera García



Multimedia [Internet]. 2016; 20(4): 745-757. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2016/mul164f.pdf>

123. Berenguer Guarnaluses LJ, Pérez Ramos A. Factores de riesgo de los accidentes cerebrovasculares durante un bienio. MEDISAN. 2016; 20(5): 621 -629.

124. Vila-Córcoles A, Satué-Gracia E, Ochoa-Gondar O, Diego-Cabanes C, Vila-Rovira A, Bladé J, et al. Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011). Rev Neurol[Internet]. 2014; 59: 490-96. Disponible en:<https://medes.com/publication/95087>

125. Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P, Bravo A, Valencia C, Fuentes-Ferrer M, et al. El ictus en pacientes muy ancianos: mitos y realidades. Med Clin (Barc)[Internet]. 2013; 140: 53-8.

126. Gutiérrez López Y., Chang Fonseca D., Carranza Zamora AJ. Evento cerebro vascular isquémico agudo. Revista Médica Sinergia. 2020; 5(5): e476. ISSN:2215-4523 / e-ISSN:2215-5279

127. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a Biracial Population: The Excess Burden of Stroke among Blacks. Stroke. 2004; 35(2): 426–31.

128. White H, Boden-Albala, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wrigts CB et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks and hispanics: the Northem Manhattan Study.Circulation. 2005; 111: 1327-31.

129. Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JM, Uchino K, Garcia N et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with Non-Hispanic whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. Am J Epidemiol. 2004; 160: 376-83.

130. Carolina García Alfonso, Andrea Martínez Reyes, Valentina García, et al. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. Universitas Medica [Internet]. 2019, 60 (3): 1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60>.

131. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Strokeepidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003; 2: 43–53..



132. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW, Seshadri S, Wolf PA, Levi D et al. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 105: 48-53.
133. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Fergusson TB, Flegal K et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119: 480-6.
134. Wong ND, López VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 2431-6.
135. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 countries, Canada, and United States. *JAMA*. 2003; 289: 2363-9.
136. Wong ND, López VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 2431-6.
137. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke*. 1990; 21: 637-741.
138. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
139. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation, Study Investigators. *Lancet*. 2000. 22 (355): 253-9.
140. GYHLip and DG Beevers. ACE inhibitors in vascular disease: some PROGRESS, more HOPE. *Journal of Human Hypertension*. 2001; 15: 833-835.
141. Folsom, A. Rasmussen, M. Chambless, L. Cooper, L. Schmidt, M. Heiss GGH. Body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care*. 1999; 22(7): 1077-83.
142. Giménez Gaibar A. Isquemia cerebral. *An Patol Vasc*. 2010; 4(1): 32-33.



143. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008; 39(9): 2439–43.
144. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R BA. Cigarette Smoking the American Academy of Family Physicians, Doctors Ought to Care, and oth Since the current Framingham Study. 2015.
145. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* [Internet]; 2004; 364(9438): 937–52. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673604170189/fulltext>.
146. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2004; 96(2): 99–106. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/long/96/2/99>.
147. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, Eilerman J, et al. Ischemic stroke survivors' opinion regarding research utilizing exception from informed consent. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32(4): 321 –6.
148. Giménez Gaibar A. Isquemia cerebral. *An Patol Vasc*. 2010; 4(1): 32–3
149. Dinicol Antonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health : The Dose. *Clin Proc* [Internet]. 2014; 89(3): 382–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.005>.
150. Kenneth J. Mukamal, M.D., M.P.H., M.A., and Eric B. Rimm SD. Alcohol's Effects on the Risk for Coronary Heart Disease: The Dose. *Inc* [Internet] . 2014; 89(3): 382–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.005>.
151. Martínez-Sánchez P., Fuentes B. y Ruiz Ares G. Ictus isquémico, infarto cerebral y ataque isquémico transitorio. *Medicine*. 2015; 11(71): 4230-41.
152. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment—systematic. Review. *Radiology*. 2005; 235(2): 444-53.
153. Walls, R; Hockberger, R; Gausche-Hill, M. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Vol.2. 9ª Ed. Elsevier. 2017.
154. Alonso de Leciñana M, Egido J a, Casado I, Ribó M, Dávalos a, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. 2014; 29(2): 102–22.

Yusnabys Cabrera García

“Coadministración de EGF y GHRP-6 en pacientes con infarto cerebral agudo de etiología isquémica. Estudio COURAGE.-2”



155. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol*. 2016; 12(2): 137–46.
156. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947.
157. Den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HMA, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(5): 434–40.
158. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1469–493X (Electronic): CD001247.
159. Cabrales A, Gil J, Fernández E, Valenzuela C, Hernandez-Bernal F, García I, et al. Pharmacokinetic study of Growth Hormone-Releasing Peptide 6 (GHRP-6) in nine male healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 48: 40–6.
160. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, et al. Treatment of Adults with Growth hormone (GH) Deficiency with Recombinant Human GH. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993; 76: 309–17.