

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA TROMBOLISIS SISTÉMICA CON
ESTREPTOQUINASA EN COMPARACIÓN A OTROS FIBRINOLÍTICOS EN EL EMBOLISMO
PULMONAR AGUDO**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Medicina de Emergencias para optar al grado académico de Especialista en Medicina de
Emergencias

NICOLÁS RODRIGO LÓPEZ FERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mi familia.

Agradecimientos

Agradezco a mi novia María Adina.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias”



Dr. Manrique Moya Duran

Tutor de la tesis



Dr. Wilfredo Gómez Herrera

Director del Programa de Posgrado en Medicina de Emergencias



Nicolás Rodrigo López Fernández

Candidato

Tabla de contenido

Resumen	vi
Abstract	vii
Lista de cuadros	viii
Lista de tablas	ix
Lista de figuras	x
Lista de abreviaturas	xi
1. Introducción	1
1.1 Antecedentes.....	2
1.2 Pregunta de Investigación	6
1.3 Objetivos.....	6
2. Metodología	7
2.1 Identificación de los estudios	8
2.1.1 Criterios de inclusión	8
2.1.2 Criterios de exclusión	9
2.1.3 Metodología de selección de los estudios	9
2.2 Proceso de revisión sistemática	9
2.3 Proceso del metaanálisis	10
2.3.1 Análisis estadístico, generación de tablas y gráficos	11
3. Resultados	12
2.1 Revisión sistemática.....	13
2.2 Metaanálisis	17
4. Discusión	21
Apéndices	29

Resumen

Antecedentes: La estreptoquinasa se utiliza como estrategia de reperfusión farmacológica en el embolismo pulmonar agudo desde los años sesenta. El advenimiento de los trombolíticos fibrinoespecíficos fue desplazando a la estreptoquinasa de la práctica clínica de los países con mayores recursos económicos, sin embargo, la misma se sigue utilizando en países de menor ingreso económico como lo es Costa Rica. **Objetivo:** Analizar mediante metaanálisis de la mortalidad, la eficacia de la fibrinólisis sistémica con estreptoquinasa en comparación a otros regímenes fibrinolíticos en el embolismo pulmonar agudo. **Selección de estudios:** Se realizó la búsqueda de investigaciones en las bases de datos electrónicas de Pubmed, Librería Cochrane, CORE, EBSCO Host: Academic Search Complete, y SciELO. Se identificaron 4 estudios para ser incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis, para un total de 383 individuos. **Resultados:** El resultado primario era determinar la relación de la mortalidad global de la estreptoquinasa contra los otros regímenes fibrinolíticos (OR 1.1, con IC 95% 0.45-2.72); el resultado secundario era determinar la relación de las complicaciones hemorrágicas totales (OR 0.41, con IC 95% 0.25-0.66) y complicaciones hemorrágicas mayores (OR 0.85, con IC 95% 0.44-1.64) de la estreptoquinasa contra los otros regímenes fibrinolíticos. **Conclusión:** La estreptoquinasa es igual de eficaz a otros regímenes fibrinolíticos para tratar a los pacientes que sufren un embolismo pulmonar agudo, se asocia a menos complicaciones hemorrágicas totales, pero no así para las complicaciones hemorrágicas mayores.

Abstract

Background: Streptokinase is used as a pharmacological reperfusion strategy in acute pulmonary embolism since the 1960s. The advent of fibrine-specific thrombolytics was displacing streptokinase from the clinical practice of countries with greater economic resources, however, it is still used in countries with lower economic income such as Costa Rica. **Objective:** To analyze the efficacy of systemic fibrinolysis with streptokinase by meta-analysis of mortality in comparison with other fibrinolytic regimens in acute pulmonary embolism. **Selection of studies:** Research was conducted in the electronic databases of Pubmed, Cochrane Library, CORE, EBSCO Host: Academic Search Complete, and SciELO. Four studies were identified to be included in the systematic review and meta-analysis, for a total of 383 individuals. **Results:** The primary outcome was to determine the ratio of the overall mortality of streptokinase against the other fibrinolytic regimens (OR 1.1, with 95% CI 0.45-2.72); The secondary result was to determine the relationship of total hemorrhagic complications (OR 0.41, with 95% CI 0.25-0.66) and major hemorrhagic complications (OR 0.85, with 95% CI 0.44-1.64) of streptokinase against the other fibrinolytic regimens. **Conclusion:** Streptokinase is equally effective than other fibrinolytic regimens to treat patients suffering from acute pulmonary embolism, it is associated with fewer total hemorrhagic complications, but not for major hemorrhagic complications.

Lista de cuadros

Cuadro 1.	Principales Factores de Riesgo Hereditarios, Adquiridos o Mixtos Asociados al Tromboembolismo Venoso 1
Cuadro 2.	Características de los Estudios Incluidos en la Revisión Sistemática de Trombólisis Sistémica con Estreptoquinasa contra Otro Fibrinolítico en el Embolismo Pulmonar Agudo 13

Lista de tablas

Tabla 1.	OR de la Mortalidad Global de la Trombólisis con Estreptoquinasa comparada con Otros Fibrinolíticos	17
Tabla 2.	OR de los Eventos Hemorrágicos en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos	18
Tabla 3.	OR de los Eventos Hemorrágicos Mayores en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos	19

Lista de figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios incluidos para revisión sistemática y metaanálisis 13
Figura 2.	Diagrama de Bosque de los OR de la Mortalidad Global de la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos 18
Figura 3.	Diagrama de Bosque de los OR de los Eventos Hemorrágicos en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos 19
Figura 4.	Diagrama de Bosque de los OR de los Eventos Hemorrágicos Mayores en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos 20

Lista de abreviaturas

ACT: Activated clotting time
Bx: Biopsia
BNP: Péptido atrial natriurético
CASP: Critical Appraisal Skills Programme
Cx: Cirugía
Cohor: Cohorte
DSVD: Disfunción sistólica ventrículo derecho
Dx: Diagnostico
d: Días
E: Exclusión
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
ECV: Evento cerebro vascular
FA: Fibrilación atrial
FDA: Food and drug administration
FE: Fracción de eyección
GRE: Glóbulos rojos empacados
GUSTO: Global Utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries
h: Horas
Hb: Hemoglobina
HPN: Heparina
HTN: Hipertensión
Hto: Hematocrito
I: Inclusión
IAMCEST: Infarto agudo al miocardio con elevación del ST
IC: Intervalo de confianza
IFN: Infección
IH: Insuficiencia hepática
IR: Insuficiencia renal
IU: Unidades internacionales
IV: Intravenoso
m: Meses
mill: Millones
n: Número
N/D: No definido
N/I: No indicado
OR: Odds Ratio / Razón de momios
PAD: Presión arterial diastólica
PAMAP: Presión arterial media de la arteria pulmonar
PAS: Presión arterial sistólica
PERC: Pulmonary embolism rule out criteria
PKT: Plaqueta
Prosp: Prospectivo
Ptes: Pacientes
RCP: Resucitación cardiopulmonar
RCT: Estudio controlado randomizado
RVP: Resistencia vascular pulmonar
Sem: Semana
SNC: Sistema nervioso central
STK: Estreptoquinasa
Sx: Síntomas
Tb: Tuberculosis
TCE: trauma cráneo encefálico
TEP: Tromboembolismo pulmonar
TGI: Tracto gastrointestinal
TNK: Tenecteplasa
TPT: Tiempo parcial de tromboplastina
TT: Tiempo de trombina
TUG: Tracto genitourinario
TVP: Trombosis venosa profunda
Tx: Tratamiento
UKN: Uroquinasa
VCI: Vena cava inferior
VD: Ventrículo derecho
V/Q: Ventilación/perfusión

1. Introducción

1.1 Antecedentes

El embolismo pulmonar ocurre cuando un trombo se fragmenta o se libera del sistema venoso donde se encuentra adherido (usualmente del sistema venoso profundo de los miembros inferiores) y viaja por la sangre hasta ocluir alguna parte del sistema arterial pulmonar¹. La triada de Virchow, descrita por primera vez en 1856, establecía la contribución de 3 factores en la formación de los trombos: la estasis venosa, la lesión vascular y la hipercoagulabilidad, siendo estas las condiciones predominantemente asociadas a los fenómenos tromboembólicos venosos².

Una vez que el trombo se instala en la vasculatura pulmonar hay liberación de mediadores vasoactivos, que en conjunto a la obstrucción generada llevan a un aumento súbito de la presión arterial pulmonar, que a su vez aumenta la poscarga ventricular derecha; y dado que el ventrículo derecho es una estructura de pared delgada y débil en comparación al ventrículo izquierdo, los aumentos súbitos en la poscarga pueden inducir más fácilmente hipoquinesia y dilatación, con subsecuente falla cardíaca derecha y choque³.

La incidencia anual de la enfermedad tromboembólica es de aproximadamente 1-2 casos por cada 1000 personas, está estrechamente asociada con la edad, pues la incidencia aumenta 1% por cada año de vida por encima de los 75 años⁴ y además es la tercera causa de muerte entre los pacientes hospitalizados⁵. Los factores de riesgo para presentar la enfermedad tromboembólica venosa pueden ser hereditarios, adquiridos o mixtos (factores hereditarios que requieren interacción con factores adquiridos para manifestarse)^{6,7}. A continuación se muestran los principales factores de riesgo asociados:

Cuadro 1. Principales Factores de Riesgo Hereditarios, Adquiridos o Mixtos Asociados al Tromboembolismo Venoso

Adquiridos	Hereditarios	Mixtos
Edad	Déficit antitrombina	Hiperhomocisteinemia
Inmovilización	Déficit proteína C	Niveles elevados factor VII
Cirugía	Déficit proteína S	Niveles elevados de fibrinógeno
Malignidad	Factor V Leiden	Niveles elevados factor XI
Embarazo y Puerperio	Factor II G20210 A	Niveles elevados factor IX
Anticonceptivos orales		
Terapia de Reemplazo hormonal		
Síndrome antifosfolípido		
Síndrome mieloproliferativos		

Fuente: Modificado de Franco R. & Reitsma P. Genetic risk factors of venous thrombosis. Hum Gent. 2001. 109: pag 374.

Las manifestaciones clínicas del embolismo pulmonar, incluyen aquellos síntomas y signos asociados a la trombosis venosa profunda (dolor, edema e impotencia funcional de algún miembro inferior) en los casos que asocian esta patología o encontrarse dentro de un espectro clínico que incluye a pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos como tos, sibilancias, disnea de ejercicio o manifestarse como un cuadro súbito de dolor torácico, disnea, síncope, colapso cardiovascular y muerte súbita⁸. El diagnóstico de la enfermedad normalmente requiere aplicación de los scores clínicos como el Wells, Geneva o el PERC y de la realización del dímero-D (por su valor predictivo negativo) en los casos en que el paciente tenga moderado riesgo para padecer una embolia pulmonar aguda. En los casos de pacientes de alto riesgo o de moderado riesgo con un corte de dímero-D positivo, el angiotac de tórax es el estudio de elección para descartar o confirmar la sospecha clínica⁹.

La estratificación del riesgo posterior al diagnóstico del tromboembolismo pulmonar y el inicio oportuno del tratamiento es fundamental por la alta mortalidad que puede tener esta enfermedad¹⁰. La severidad de la enfermedad usualmente se asocia al tamaño del embolo, pero una afectación importante en la vasculatura pulmonar no siempre se traduce a una peor condición clínica del paciente¹¹.

La tromboembolia pulmonar aguda puede estratificarse como un embolismo pulmonar de bajo riesgo, que es aquel paciente normotenso que tiene ausencia de marcadores de disfunción ventricular derecha o de necrosis miocárdica; mientras que el tromboembolismo submasivo o de riesgo intermedio es aquel paciente que mantiene PAS > 90, pero con datos de disfunción ventricular derecha o de necrosis miocárdica determinados mediante los hallazgos ecocardiográficos, electrocardiográficos, o elevación de biomarcadores como el BNP o la troponina¹².

El embolismo pulmonar de alto riesgo o masivo es aquel que se presenta con choque o hipotensión persistente; es una emergencia que se asocia a una alta morbimortalidad, presentándose la mayoría de las muertes en la primera hora desde el inicio de los síntomas y la instauración rápida de la perfusión de la vasculatura arterial pulmonar es esencial para salvar la vida del paciente¹³.

Actualmente el manejo de los fenómenos de tromboembolismo venoso requiere de anticoagulación por al menos 3 meses desde el momento del diagnóstico. En los casos de tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio alto (aquel con marcadores de imagen de

disfunción ventricular derecha positivos y biomarcadores de daño miocárdico positivos) y el embolismo pulmonar de alto riesgo son candidatos a estrategias de reperfusión que incluyen: la terapia fibrinolítica sistémica o dirigida por catéter, o de reperfusión mecánica mediante cateterismo arterial pulmonar o de embolectomía quirúrgica según sea el caso¹⁴.

Recientemente en el metaanálisis de Chatterjee y colaboradores demostró un beneficio en la mortalidad de los pacientes trombolizados en el embolismo pulmonar agudo en comparación a la anticoagulación; donde solo 63 de los 1061 pacientes incluidos para el análisis, el fibrinolítico utilizado correspondió a la estreptoquinasa¹⁵. Otro metaanálisis del 2015 que estudiaba la eficacia de la trombólisis contra la heparina en la embolia pulmonar aguda confirma el beneficio en la mortalidad de los pacientes donde se brinda terapia de reperfusión mediante fibrinólisis sistemática en el tromboembolismo pulmonar; en esta investigación solo el 9% de los pacientes se utilizó estreptoquinasa y en menos de la mitad de estos pacientes la fibrinólisis fue administrada de manera sistémica¹⁶.

Actualmente las guías de la ESC para el diagnóstico y manejo del embolismo pulmonar agudo, recomiendan con un nivel de evidencia IB la terapia trombolítica en el manejo del embolismo pulmonar de alto riesgo y con un nivel de evidencia IIa la consideración de terapia trombolítica en el embolismo pulmonar de riesgo intermedio alto¹⁷. Si bien la estreptoquinasa ha sido aprobada por la FDA para la fibrinólisis en la enfermedad tromboembólica pulmonar, la escasa evidencia de su efectividad y seguridad en relación con otros regímenes trombolíticos, hacen que la estreptoquinasa sea relegada a una segunda o tercera línea o no se recomiende como tratamiento en algunas guías¹⁸. En nuestra revisión no pudimos identificar ningún estudio con resultado centrado en el paciente que sugieran que un fibrinolítico es superior a otro.

La estreptoquinasa su margen de seguridad y eficacia ha sido ampliamente estudiada como parte de la terapia fibrinolítica en el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. Los estudios que comparaban la estreptoquinasa contra la alteplasa en pacientes trombolizados por un IAMCEST tenían mortalidad a 35 días similar (favoreciendo ligeramente a la alteplasa) e incidencia de eventos hemorrágicos intracraneales menores¹⁹. El estudio GUSTO-1 comparó la eficacia de la estreptoquinasa contra la alteplasa y el rol de la heparina subcutánea comparada contra la administración IV de la misma, como parte de la terapia del IAMCEST. En este estudio participaron 41,021 pacientes que sufrieron un infarto y se asignaron de manera randomizada a una de las 4 estrategias trombolíticas que consistían en: estreptoquinasa más heparina subcutánea,

estreptoquinasa más heparina IV, alteplasa más heparina subcutánea y alteplasa más heparina IV. Las tasas de evento cerebrovascular hemorrágico fueron de 0.49%, 0.54%, 0.72% y 0.94% para cada grupo respectivamente, lo que representa un exceso significativo en los eventos hemorrágicos cerebrales para la alteplasa ($p=0.03$). En cuanto a la mortalidad la misma se encontraba favorecida para el grupo del protocolo acelerado de alteplasa²⁰.

El registro más antiguo del uso de la trombólisis con estreptoquinasa en Costa Rica data del reporte de un caso del año 1974, donde se administró en una paciente quien presentó un tromboembolismo pulmonar masivo y posterior resolución de su estado de choque²¹. El programa oficial de la Caja Costarricense de Seguro Social de implementación nacional de la trombólisis en síndromes coronarios agudos empezó en el año 1989²². Actualmente la estreptoquinasa es el único medicamento disponible para trombólisis sistémica en embolismo pulmonar al que se puede acceder a través del sistema de seguridad social costarricense²³.

En nuestra revisión de la literatura solo se logró identificar 3 estudios costarricenses relacionados al tromboembolismo pulmonar. En el año 1975 se publicó un estudio en la revista médica de Costa Rica sobre la incidencia del embolismo pulmonar como causa de muerte primaria o secundaria de las autopsias realizadas en el Hospital San Juan de Dios, durante el año 1960 a 1973. De las 8485 autopsias realizadas, en 529 pacientes (6%), su causa de muerte primaria o secundaria correspondía a un embolismo pulmonar²⁴. Posteriormente en el año 2015 se publicó un estudio sobre la frecuencia del tromboembolismo pulmonar en los pacientes internados con cáncer de páncreas atendidos en el Hospital San Juan de Dios durante enero de 2009 a diciembre de 2013, que determinó que solo 2 de los 92 pacientes estudiados tuvo un embolismo pulmonar²⁵. Finalmente se identificó una tesis que identificó de manera retrospectiva las variables asociadas a una evolución tórpida en los pacientes que presentaron un tromboembolismo pulmonar atendidos en el Hospital Max Peralta durante el año 2011; en la investigación observacional descriptiva se identificaron 27 pacientes de los cuales se extraen las siguientes proporciones: 12 pacientes (44%) presentaron un cuadro de choque, 12 pacientes (44%) tuvieron troponina positiva, 11 pacientes (40%) tuvieron disfunción ventricular derecha diagnosticada mediante ecocardiografía, 13 pacientes murieron (48%) y solo en 3 de los pacientes (11%) se brindó terapia trombolítica²⁶.

A nivel nacional el único estudio identificado con relación a la utilización de la trombólisis en el embolismo pulmonar agudo reporta una subutilización de la terapia fibrinolítica en los pacientes que presentan un embolismo de alto riesgo²⁶, esto a pesar de la evidencia de la seguridad, menor

asociación de eventos hemorrágicos (que es la complicación más temida de la fibrinólisis) y eficacia de la estreptoquinasa procedentes de los estudios de terapia trombolítica en el infarto agudo al miocardio. Actualmente la utilidad de la estreptoquinasa como terapia de reperfusión en el embolismo pulmonar ha quedado relegada a estudios de bajo nivel de evidencia, esto a pesar de que la relación costo efectividad de la estreptoquinasa podría ser mayor²⁷ y su seguridad similar a otros regímenes trombolíticos.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Es la trombólisis sistémica con estreptoquinasa una estrategia eficaz en comparación a otros regímenes fibrinolíticos en el embolismo pulmonar agudo?

1.3 Objetivos

Objetivo primario

- Analizar la eficacia mediante metaanálisis de la mortalidad de la fibrinólisis sistémica con estreptoquinasa en comparación a otros regímenes fibrinolíticos, en el embolismo pulmonar agudo.

Objetivos secundario

- Establecer la seguridad mediante metaanálisis las complicaciones hemorrágicas de la fibrinólisis sistémica con estreptoquinasa en comparación a otros regímenes fibrinolíticos, en el embolismo pulmonar agudo.

1.4 Justificación

Actualmente los estudios que utilizan estreptoquinasa en embolismo pulmonar agudo son pocos y cuentan tamaños muestrales bajos. La idea de realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre el tema es contar el mayor nivel de evidencia posible de esta intervención, que se realiza en los centros de salud de la seguridad social, para posteriormente culminar en la implementación de intervenciones costo/efectivas de manera sistemática o bien en la formulación de nuevas hipótesis para estudios posteriores.

2. Metodología

2.1 Identificación de los estudios

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos electrónicas de Pubmed y la librería Cochrane de los estudios registrados hasta el 15 de diciembre de 2018. Se incluyeron los siguientes términos en la barra de búsqueda pulmonary embolism OR pulmonary thromboembolism AND thrombolytics OR thrombolysis OR thrombolytic therapy OR streptokinase, además se utilizó el filtro de búsqueda Clinical Trial y se restringió la búsqueda de los términos a los títulos y resúmenes de las investigaciones. Además, se realizó búsqueda en la base de datos CORE y EBSCOhost: Academic Search Complete, donde se incluyeron los siguientes términos en la barra de búsqueda pulmonary OR embolism OR thromboembolism AND thrombolytic, OR thrombolysis, OR reperfusion OR streptokinase y se restringió la búsqueda solo a títulos y resúmenes para la base de datos de CORE; se incluyeron todos los estudios hasta el 10 de enero de 2019. Finalmente realizó búsqueda con términos en español en la base de datos SciELO la cual es una base de datos que incluye una gran parte de las publicaciones realizadas a nivel latinoamericano, en las misma solo se admiten 2 términos simultáneamente en la búsqueda, por lo que se llevaron a cabo 2 búsquedas con los siguientes términos: embolismo pulmonar y luego tromboembolismo pulmonar, sin ninguna restricción en la búsqueda hasta el 11 de enero de 2019.

2.1.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para los estudios seleccionados fueron:

- Diagnóstico del TEP confirmado por angiografía pulmonar, angiotac o V/Q scan
- Estudios de trombólisis con estreptoquinasa que incluyeran además otro fibrinolítico
- Registro de mortalidad y complicaciones hemorrágicas para cada grupo de pacientes según el fibrinolítico utilizado
- Sin distinción del número de sujetos incluido en cada estudio
- Sin distinción del tipo de protocolo de fibrinolítico administrado a los pacientes
- Edad de los pacientes mayor a 12 años
- Cualquier raza, etnia o sexo
- Cualquier etiología causal de TEP
- Estudios randomizados controlados
- Estudios de cohorte prospectivo

2.1.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para los estudios seleccionados fueron:

- Estudios donde no se administrará la estreptoquinasa de forma sistémica
- Pacientes que ingresaron al servicio de emergencias en parada cardiorrespiratoria
- Estudios donde se aplicó trombólisis en pacientes con TEP de bajo riesgo
- Estudios con datos incompletos de mortalidad y eventos hemorrágicos
- Metaanálisis

2.1.3 Metodología de selección de los estudios

En base a los criterios de inclusión y exclusión, inicialmente se descartan las investigaciones según su título o resumen, posteriormente se separan los artículos restantes para un revisión detallada de las mismos. Finalmente, de los estudios incluidos se revisaron las referencias bibliográficas propias de cada investigación, donde se logró identificar otro estudio. Posteriormente se procedió a la verificación de la calidad de los estudios seleccionados mediante la aplicación de las hojas de chequeo del Critical Appraisal Skills Programme para los estudios randomizados controlados²⁸ y estudios de cohorte³⁷ y se estableció como parámetro de calidad de los estudios que sin importar el tipo de hoja de verificación, las primeras tres preguntas de estas hojas la respuesta debe ser si, en las preguntas restantes del cuestionario los resultados deben ser considerados validos y aplicables a la población local, con base a estos criterios, si los resultados eran considerados válidos y aplicables, se incluía la investigación para el proceso de revisión sistemática y metaanálisis, en caso contrario se descartaba.

2.2 Proceso de revisión sistemática

De los estudios seleccionados se generaron tablas Word Office 365 Vs 1811 que incluían la siguiente información en relación a cada investigación: investigador y año del estudio, tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, número de participantes, descripción del régimen trombolítico con estreptoquinasa, el otro régimen fibrinolítico contra el que fue comparada la estreptoquinasa, el objetivo primario del estudio, el resultado del estudio, seguimiento, definición de complicaciones hemorrágicas mayores y el número de complicaciones hemorrágicas totales y mayores (ver apéndice 1).

2.3 Proceso del metaanálisis

En los estudios de trombólisis en el embolismo pulmonar agudo con estreptoquinasa contra otro fibrinolítico, se analizó el objetivo primario de eficacia, mediante el metaanálisis de la mortalidad de los pacientes según el régimen trombolítico durante el seguimiento intrahospitalario. La eficacia está definida según el cálculo del OR total de los estudios y se interpreta de la siguiente manera:

- OR e IC 95% < 1. La estreptoquinasa es más eficaz que los otros regímenes trombolíticos (diferencia estadísticamente significativa que el grupo tratado con estreptoquinasa se asocia a una menor probabilidad de muerte)
- OR e IC 95% > 1. Los otros regímenes fibrinolíticos son más eficaces que la estreptoquinasa (diferencia estadísticamente significativa que el grupo tratado con otros fibrinolíticos se asocia a una menor probabilidad de muerte)
- Límite inferior del IC 95% del OR menor o igual a 1 o límite superior del IC 95% del OR mayor o igual a 1. Ningún régimen fibrinolítico es superior a otro (no hay diferencias estadísticamente significativas que favorezcan la mortalidad en ninguno de los regímenes fibrinolíticos).

En el metaanálisis de las complicaciones hemorrágicas y complicaciones hemorrágicas mayores en la trombólisis sistémica con estreptoquinasa contra otros fibrinolíticos en el embolismo pulmonar agudo; se analizó mediante el OR total y su IC 95%. En el caso que el estudio no tuviera una definición propia de las complicaciones hemorrágicas mayores, se incluía cualquier hemorragia que requiriera transfusión 2 unidades de GRE, descenso del Hto > 10%, descenso Hb > 2g/dl, hemorragias intracraneanas, necesidad de cirugía, sangrado pericárdico, sangrado espinal o sangrado intraarticular. Estos criterios para identificación de hemorragias mayores son tomados del metaanálisis de Chatterjee¹³. La interpretación del OR e IC 95% es la siguiente:

- OR e IC 95% < 1. La estreptoquinasa se asocia a menos complicaciones hemorrágicas totales o mayores, según corresponda.
- OR e IC 95% > 1. Los otros regímenes fibrinolíticos se asocian a menos complicaciones hemorrágicas totales o mayores, según corresponda.
- Límite inferior del IC 95% del OR menor o igual a 1 o límite superior del IC 95% del OR mayor o igual a 1. Ningún régimen fibrinolítico se asocia a mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas totales o mayores, según corresponda.

2.3.1 Análisis estadístico, generación de tablas y gráficos

Para el análisis de los estudios se extrajeron los datos y se tabularon con el programa Excel Office 365 Vs 1811. En el apéndice 2, 3 y 4 se encuentra las tablas registro y los datos extraídos para los estudios seleccionados para ser metaanalizados.

Posteriormente se procedió a calcular el odds ratio de cada una de las investigaciones, con el programa Excel Office 365 Vs 1811. En el apéndice 5, se puede apreciar el proceso de tabulación de la información y la fórmula utilizada para el cálculo del OR; en caso de que alguno de los datos requeridos fuera igual a 0, se procedió a la corrección de Haldane-Anscombe para su cálculo³⁰. Con la misma información tabulada para el cálculo del OR se procedió al cálculo de los intervalos de confianza al 95%, con la fórmula disponible en el apéndice 6³¹.

Luego se procedió al metaanálisis de los datos mediante el programa MedCalc Statistical Software versión 18.11.3, de donde se importaron las tablas y datos generados en Excel Office 365 Vs 1811 (apéndice 2 – 4). Se calculó con el software los ORs y los IC al 95% mediante el método de Mantel-Haenszel utilizando el modelo de efecto fijo y se generaron los diagramas de bosque y tablas de datos correspondientes, posteriormente se corroboró que los ORs y los IC al 95% calculados por el programa MedCalc correspondieran a los calculados inicialmente con el programa Excel.

Finalmente, se calculó las medidas de inconsistencia mediante la prueba de heterogeneidad I^2 , mediante el programa MedCalc Statistical Software versión 18.11.3, con las mismas tablas importadas de Excel Office 365 Vs 1811. Se asignó la categoría de baja heterogeneidad entre estudios a un valor de $I^2 < 25\%$, moderada heterogeneidad a un valor de I^2 entre 26-74% y alta heterogeneidad a un valor de $I^2 \geq 75\%$, acorde a lo revisado en la literatura³².

3.Resultados

2.1 Revisión sistemática

Nuestra investigación identificó 60 estudios potencialmente elegibles, de los cuales solo 4 cumplieron nuestros criterios de inclusión y exclusión y fueron utilizados en el proceso de revisión sistemática y metaanálisis^{27, 33-35}. En la siguiente figura se observa el flujograma en el proceso de selección de los estudios:

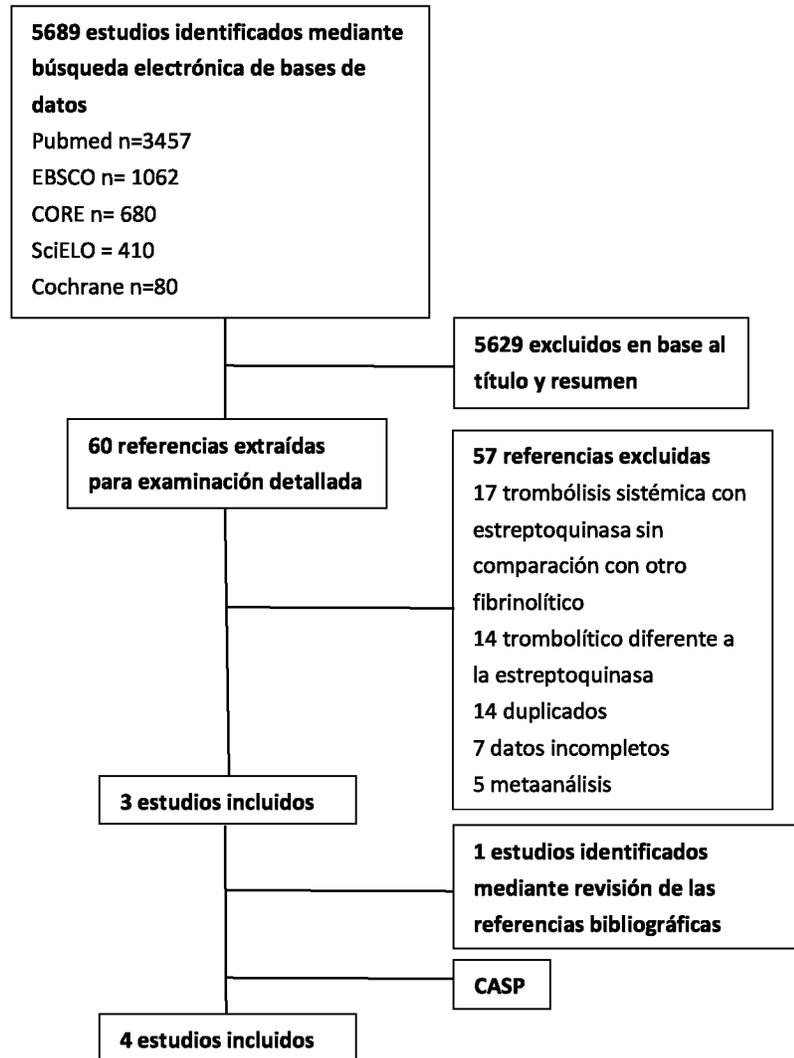


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios incluidos para revisión sistemática y metaanálisis. Fuente elaboración propia. CASP: critical appraisal skills programme, n: número.

Son 4 las investigaciones incluidas en el proceso de revisión sistemática y metanálisis^{27, 33-35}, 3 estudios corresponden a estudios randomizados controlados^{27,33-34} y uno corresponde a un estudio de cohorte prospectivo³⁵. Los criterios de inclusión para 3 estudios incluyen pacientes con síntomas menores a 5 días, pero un estudio incluía pacientes con menos de 15 días de evolución

de la sintomatología. Todos las investigaciones compartían criterios de exclusión que están relacionados al aumento de las complicaciones hemorrágicas.

El total de pacientes incluidos corresponde a 383 individuos, de los cuales 197 (51%) fueron sometidos a trombólisis con estreptoquinasa y 186 fueron trombolizados con otros regímenes fibrinolíticos. 3 de los estudios utilizaron protocolos de trombólisis con estreptoquinasa que rondaban entre las 12 a 48 horas de infusión continua; solo uno utilizo un protocolo acortado de trombólisis con estreptoquinasa con 1.5 millones de unidades en 2 horas. 3 de los estudios de fibrinólisis en el TEP con los que se comparo la estreptoquinasa utilizaron trombolíticos fibrinoespecíficos (alteplasa y tenecteplasa)³⁶ en infusiones que no excedían más de 2 horas de exposición.

Los 4 estudios tenían como objetivo primario detectar parámetros de mejoría en la función ventricular derecha, resistencias vasculares pulmonares o de perfusión pulmonar, en los resultados de los 4 estudios la estreptoquinasa fue tan efectiva como los demás regímenes trombolíticos para lograr la mejoría de los parámetros hemodinámicos, pero en los 2 estudios con alteplasa la mejoría hemodinámica se logro de manera más rápida con este medicamento que con la estreptoquinasa.

El seguimiento fue variable y rondo entre 7 días a un año después de administrada la trombólisis. 2 de los estudios tenían las mismas definición de sangrado mayor, un estudio no tenía definición del todo y el otro solo se estableció como sangrado que llevara a inestabilidad hemodinámica; por lo que hay mucha heterogeneidad en este punto. En el cuadro a continuación se exponen las particularidades de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Cuadro 2. Características de los Estudios Incluidos en la Revisión Sistemática de Trombólisis Sistémica con Estreptoquinasa contra Otro Fibrinolítico en el Embolismo Pulmonar Agudo

Investigador/año	Tipo de estudio	Criterios de inclusión/ exclusión	n	Régimen trombolítico	Otro régimen fibrinolítico	Objetivo primario	Resultado	Seguimiento	Definición Hemorragia mayor	# eventos hemorrágicos / hemorragia mayor
USPET. 1974 ³³	RCT	I: Sx < 5 d, Dx angiográfico TEP E: ECV reciente, Cx intracraneana, Neoplasia SNC, Tx con STK en los últimos 6 meses, IFN estreptocócica en el último mes, endocarditis bacteriana	166	STK 250 000 IU IV bolo, luego 100 000 IU IV/h por 24 h	UKN 2000 IU/lb IV bolo, luego 2000 IU/lb/h por 12 a 24 h	Resolución embolismo pulmonar mediante angiografía, scan V/Q y hemodinamia	Superioridad de trombólisis con UKN 24h en scan V/Q , pero no en angiografía	6 meses	N/D	111 / 27
Meneveau et al. 1997 ²⁷	RCT	1: >18ª, Sx <5d, score angiográfico Miller >17 o PAMAP > 20 mm/Hg E: Enfermedad cardiopulmonar significativa preexistente, reciente punción no compresible de un vaso u órgano, filtro VCI reciente, Tx reciente con Warfarina, embarazo o periparto, TCE o ECV < 6m, Cx cerebral o espinal, desorden hemorrágico, PKTs < 100 000, PAS > 180 o PAD > 110, sangrado TGI en < 1 año, endocarditis, Cx < 10 d, RCP reciente	50	STK 250 000 IU IV bolo, luego 100 000 IU IV/h por 12 h	Alteplasa 100mg IV en 2 h	Mejoría de las RVP y la FE del VD primeras 12 h. Luego valoración angiográfica pulmonar a las 24h, 48h y 10d	Trombólisis ocurría más rápido en el grupo de la alteplasa en las primeras 12h de la trombólisis. Luego no diferencia.	10 días	Sangrado + transfusión, control quirúrgico, discontinuación del Tx, ECV hemorrágico , caída Hto 15%, o sangrado que lleve a la muerte	17 / 7

Cuadro 2. Continuación

Investigador/año	Tipo de estudio	Criterios de inclusión/ exclusión	n	Régimen trombolítico	Otro régimen fibrinolítico	Objetivo primario	Resultado	Seguimiento	Definición Hemorragia mayor	# eventos hemorrágicos / hemorragia mayor
Menevea u et al. 1998 ³⁴	RCT	I: >18 a, Sx < 5d, score angiográfico Miller >17 o PAMAP > 20 mm/Hg E: Enfermedad cardiopulmonar significativa preexistente, reciente punción no compresible de un vaso u órgano, filtro VCI reciente, Tx reciente con Warfarina, embarazo o periparto, TCE o ECV < 6m, Cx cerebral o espinal, desorden hemorrágico, PKTs < 100 000, PAS > 180 o PAD > 110, sangrado TGI en < 1 año, endocarditis, Cx < 10 d, RCP reciente	66	STK 1.5 mill. IU IV en 2 h	Alteplasa 100mg IV en 2 h	Mejoría hemodinámica inmediata tras trombólisis	Mejoría hemodinámica en las RVP en la primera hora grupo de la alteplasa, no diferencias después de este tiempo.	1 año	Sangrado + transfusión, control quirúrgico, discontinuación del Tx, ECV hemorrágico, caída Hto 15%, o sangrado que lleve a la muerte	11 / 8
Patra et al. 2013 ³⁵	Cohor. Prosp.	I: > 18, Sx < 15 d, Dx por angiotac ecocardiografía con DSVD E: Tx de trombolítico < 4, Tx antagonistas glicoproteína IIb/IIIa < 7 d, Filtro VCI <4 d, PAS > 180 o PAD > 110, hipersensibilidad STK, TNK o HPN, Desorden coagulación conocido, sangrado relevante últimos 6 meses, Cx mayor, biopsia o trauma < 2 m, RCP prolongado < 2 sem, IH o IR severa, endocarditis.	100	STK 250 000 IU IV bolo, luego 100 000 IU IV/h por 24 h-48h	TNK 30-50mg IV	Mejoría en la Presión arterial sistólica pulmonar, o mejoría en la DSVD	Régimen de STK es tan efectivo como la TNK en el Tx de TEP	7 d	Episodio de sangrado que lleve a inestabilidad hemodinámica	16 / 1

Fuente: Elaboración propia. Cx: cirugía, d: días, Dx: diagnóstico, DSVD: disfunción sistólica ventricular derecha, E: exclusión, ECV: Enfermedad cerebrovascular, FE: fracción de eyección, Hto: hematocrito, I: inclusión, IFN: Infección, IH: Insuficiencia hepática, IR: Insuficiencia renal, IU: unidades internacionales, m: meses, N/D: no definido, mill: millones, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, PKT: plaquetas, RCP: resucitación cardiopulmonar, RCT: estudio randomizado controlado, RVP: resistencia vascular pulmonar, sem: semana, SNC: sistema nervioso central, STK: estreptoquinasa, Sx: síntomas, Tb: tuberculosis, TCE: trauma craneo encefálico TEP: tromboembolismo pulmonar, TGI: tracto gastrointestinal, TNK: Tenecteplasa, TUG: tracto urogenital, UKN: Uroquinasa, VD: ventrículo derecho, V/Q: ventilación/perfusión.

2.2 Metaanálisis

El metaanálisis mediante el modelo de análisis fijo de los estudios incluidos en la revisión sistemática que comparaban la trombólisis con estreptoquinasa contra otros regímenes fibrinolíticos en el embolismo pulmonar agudo^{27, 33-35}, en términos de eficacia, ningún trombolítico fue superior a otro para un OR total de 1.1 con un IC 95% 0.45-2.72 (ver tabla 1, figura 2).

En el caso de las complicaciones hemorrágicas totales, el OR total es de 0.41 con IC 95% 0.25 - 0.66, lo que implica que la estreptoquinasa se asocia a un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas de un 34 a 75% menos, en comparación a los otros regímenes fibrinolíticos (ver tabla 2 y figura 3); la heterogeneidad en ese análisis fue moderada, con un valor de I^2 del 52.3%. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas mayores no hay diferencias estadísticamente significativas que ponga en superioridad un régimen trombolítico por sobre otro, para un OR de 0.85 con IC 95% de 0.44 – 1.64 (ver tabla 3, figura 4).

Tabla 1. OR de la Mortalidad Global de la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos

Estudio/año	<i>Estreptoquinasa</i>		<i>Otros Fibrinolíticos</i>		Peso (Fijo)	OR	IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
USPET. 1974	5	54	9	113	61.1%	1.18	0.38 - 3.71
Meneveau et al. 1997	1	25	1	25	10.0%	1.00	0.06 - 16.93
Meneveau et al. 1998	0	43	0	23	-	-	-
Patra et al. 2013	6	75	2	25	28.8%	1.00	0.19 - 5.30
Total	12	197	12	186	100%	1.10	0.45 - 2.72
Total global para el efecto Z	0.218	p=	0.83				
I^2	0%						
Inconsistencia							

Fuente: elaboración propia

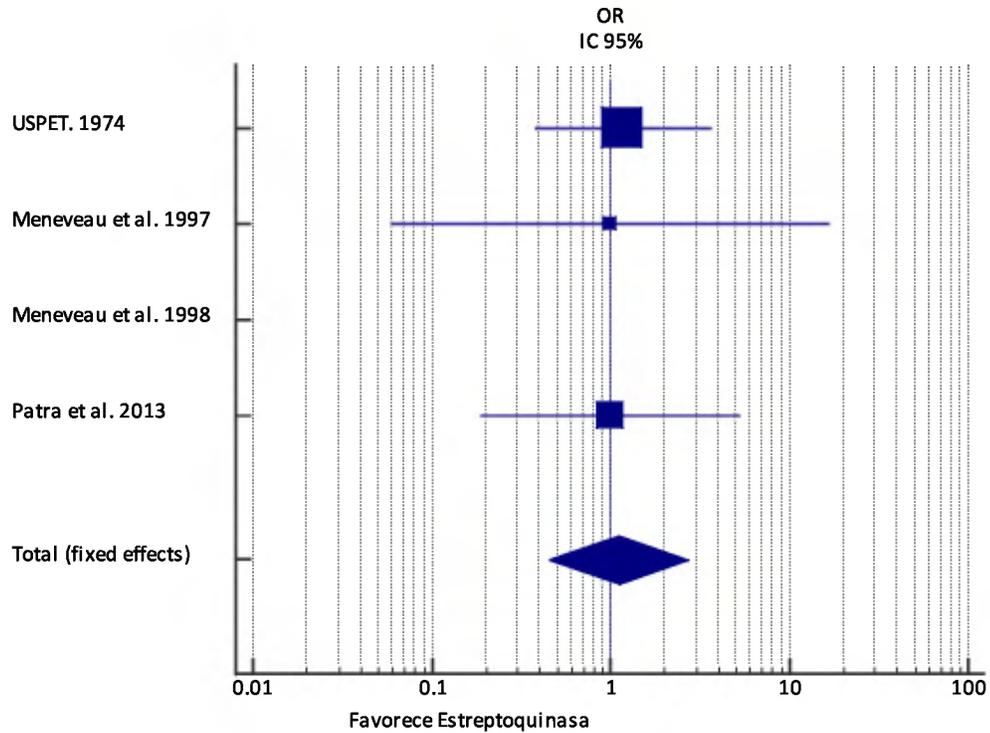


Figura 2. Diagrama de Bosque de los OR de la Mortalidad Global de la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos. Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. OR de los Eventos Hemorrágicos en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos

Estudio/año	<i>Estreptoquinasa</i>		<i>Otros Fibrinolíticos</i>		Peso (Fijo)	OR	IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
USPET. 1974	24	54	87	113	53.5%	0.24	0.12 - 0.48
Meneveau et al. 1997	6	25	11	25	17.5%	0.40	0.12 - 1.35
Meneveau et al. 1998	6	43	5	23	14.9%	0.58	0.16 - 2.17
Patra et al. 2013	13	75	3	25	14.1%	1.54	0.40 - 5.91
Total	29	197	106	186	100%	0.41	0.25 - 0.66
Total global para el efecto Z	-3.660	p < 0.001					
I ²	52.33%						
Inconsistencia							

Fuente: elaboración propia

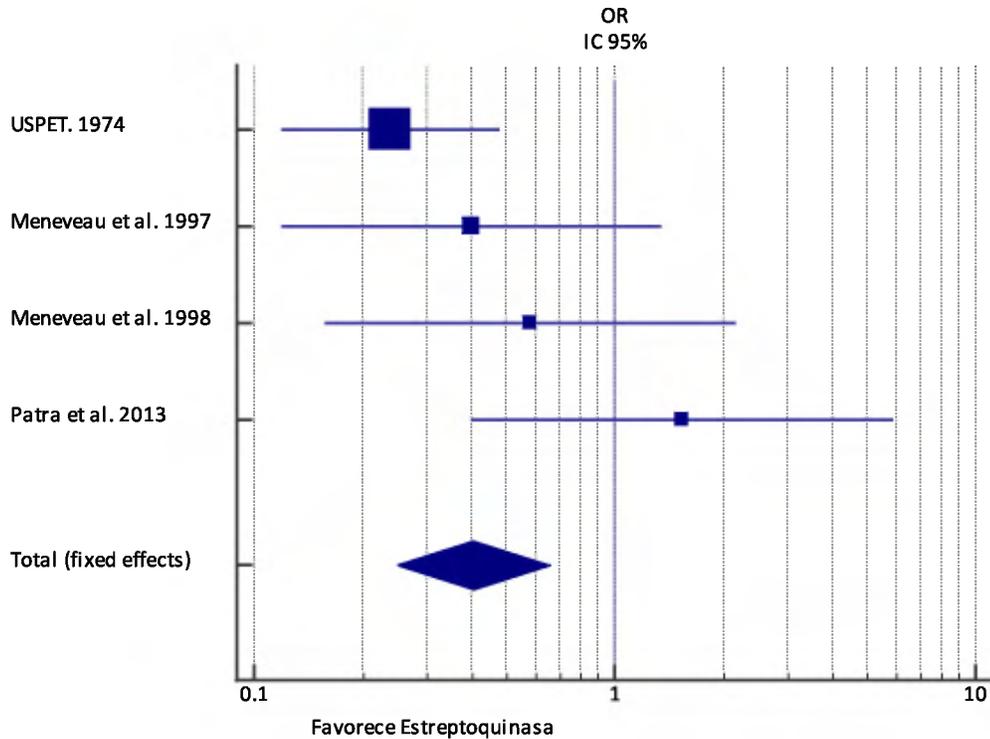


Figura 3. Diagrama de Bosque de los OR de los Eventos Hemorrágicos en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos. Fuente: elaboración propia

Tabla 3. OR de los Eventos Hemorrágicos Mayores en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos

Estudio/año	<i>Estreptoquinasa</i>		<i>Otros Fibrinolíticos</i>		Peso (Fijo)	OR	IC 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
USPET. 1974	10	54	17	113	60%	1.28	0.54 - 3.0
Meneveau et al. 1997	3	25	4	25	17%	0.72	0.14 - 3.59
Meneveau et al. 1998	3	43	5	23	18.8%	0.27	0.06 - 1.25
Patra et al. 2013	1	75	0	25	4.2%	1.03	0.04 - 26.01
Total	17	197	26	186	100%	0.85	0.44 - 1.64
Total global para el efecto Z	-0.478	p=0.63					
I ²	2.7%						
Inconsistencia							

Fuente: elaboración propia.

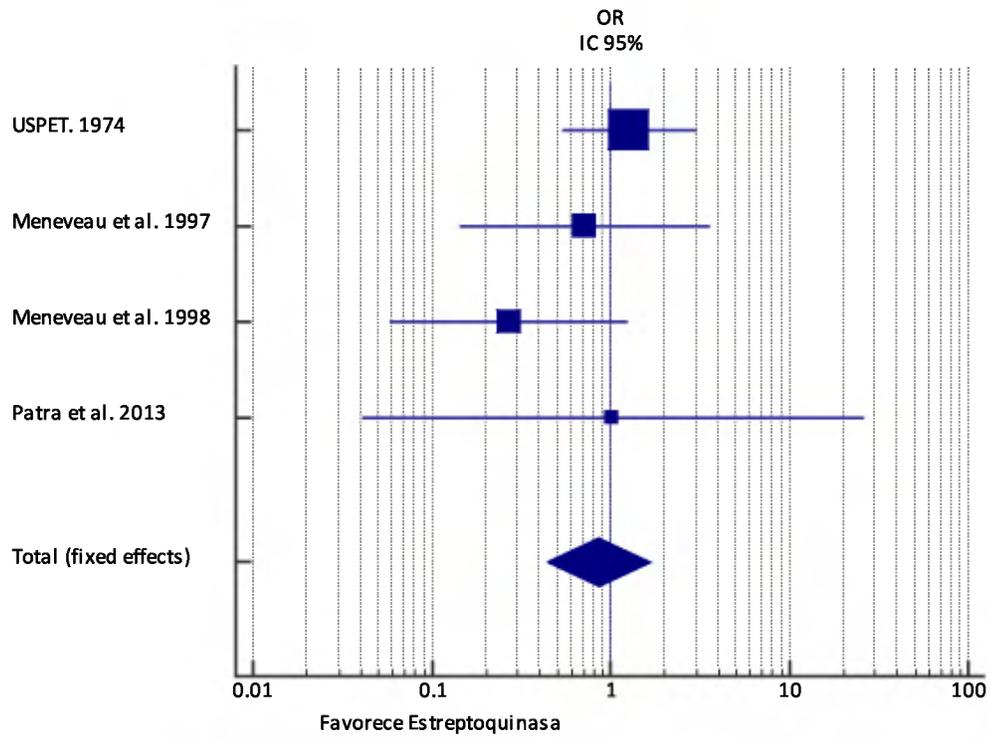


Figura 4. Diagrama de Bosque de los OR de los Eventos Hemorrágicos Mayores en la Trombólisis con Estreptoquinasa Comparada con Otros Fibrinolíticos. Fuente: elaboración propia.

4. Discusión

En el año 1964 se publica en la revista Lancet el primer estudio donde se utiliza la estreptoquinasa en el embolismo pulmonar agudo, con el reporte de 4 casos de tratamiento exitoso³⁷. Desde dicha fecha hasta el día de hoy se ha logrado demostrar el beneficio en la mortalidad que confieren los trombolíticos cuando se usan para tratar pacientes que presentan un embolismo pulmonar de riesgo intermedio alto y alto riesgo, a costa del aumento en las complicaciones hemorrágicas^{15, 16}. A pesar de estos beneficios solo el 30% de los pacientes reciben terapia trombolítica, esto a pesar que la mortalidad intrahospitalaria es de un 15% en los pacientes trombolizados, contra un 47% en los que no se brindó esta terapia ($p < 0.0001$)³⁸.

En nuestra revisión de la literatura no pudimos encontrar ningún estudio que confiera superioridad de un régimen trombolítico por sobre otro. La estreptoquinasa fue la primer droga trombolítica en ser utilizada clínicamente y no es fibrino-específico; posteriormente se dio la aprobación de otros fibrinolíticos fibrino-específicos, como la alteplasa y tenecteplasa; que fueron desplazando a la estreptoquinasa de los ensayos clínicos en los países con mayor poder económico³⁹. A pesar de la aparición de estas nuevas drogas, la estreptoquinasa se sigue utilizando en países con menores recursos económicos, por ser una estrategia mucho más barata a los trombolíticos fibrino-específicos³⁵. Actualmente la estreptoquinasa sigue siendo parte de las estrategias de reperfusión farmacológica en el TEP en países de menor ingreso económico como Costa Rica, Egipto⁴⁰, Turquía⁴¹, India⁴², Irán⁴³, entre otros.

Como resultado primario de nuestro metaanálisis se puede concluir que la estreptoquinasa es igual de eficaz a los otros regímenes fibrinolíticos en el tratamiento de la embolia pulmonar aguda, lo cual no entra en conflicto con nuestra revisión bibliográfica.

Como resultado secundario la estreptoquinasa se asocio a una menor relación de aparición de eventos hemorrágicos, lo cual es un hallazgo prometedor, ya que el potencial beneficio que se obtiene en la trombólisis en el TEP de riesgo intermedio alto, se ve opacado por la mayor incidencia de eventos hemorrágicos¹⁵. Desgraciadamente de nuestro análisis obtuvimos una heterogeneidad moderada entre los sujetos de estudio; y con la información actual no es posible establecer una conjetura absoluta en este tópico, pues aparte existe varianza entre los regímenes de administración de estreptoquinasa, donde probablemente una mayor exposición al fármaco y una mayor dosis total, podría tener relación con un mayor número de eventos hemorrágicos; este fenómeno se puede observar en el estudio de Patra y colaboradores, donde el 17% de los

expuestos a la infusión de estreptoquinasa presento complicaciones hemorrágicas, mientras que solo 12% de los expuestos a tenecteplasa tuvo estas complicaciones, para un OR de 1.03³⁵. En los estudios sobre IAMCEST donde se compararon diferentes regímenes trombolíticos, la estreptoquinasa estaba asociada a menor incidencia de complicaciones hemorrágicas, incluida la hemorragia intracraneana cuando se comparaba con la alteplasa; e inclusive se llegó a recomendar como la terapia de reperfusión farmacológica para los pacientes más añosos, por su riesgo aumentado de estos de presentar una hemorragia intracranena¹⁹⁻²⁰. Por lo cual extrapolando las investigaciones de estreptoquinasa en IAM y los hallazgos de nuestro estudio, podría ser que la estreptoquinasa esté relacionada a menos eventos hemorrágicos. Para dar una respuesta definitiva a esta hipótesis sería necesario diseñar un estudio potenciado para responder a esta duda, además es necesario definir cuál es la dosis y tiempo ideal de administración de este fármaco para los pacientes que sufren un embolismo pulmonar agudo.

No hubo diferencia entre la estreptoquinasa y los otros regímenes fibrinolíticos con relación a la aparición de las hemorragias mayores en los pacientes trombolizados que presentaron un embolismo pulmonar agudo, a pesar de la diferencia estadísticamente significativa en las complicaciones hemorrágicas totales. Esta incongruencia entre las complicaciones hemorrágicas totales y mayores, puede tener relación con la falta de definición estandarizada de lo que corresponde un evento hemorrágico mayor, además de la variabilidad entre los regímenes de administración de la estreptoquinasa.

Como limitaciones podemos identificar el sesgo de selección de estudios, pues solo se pudieron incluir investigaciones que estuvieran escritas en el idioma español o en inglés. Además, la falta de definición de lo que corresponde un evento hemorrágico mayor y los diferentes protocolos estreptoquinasa administrados a los pacientes pueden afectar nuestros resultados. Otro punto para rescatar es que un estudio era un cohorte prospectivo donde el criterio por el cual se administraba un régimen trombolítico respecto a otro era la capacidad socioeconómica del paciente para acceder al medicamento (la estreptoquinasa es la opción más económica); lógicamente el estado socioeconómico de un paciente está estrechamente ligado a sus comorbilidades, por lo tanto los pacientes trombolizados con estreptoquinasa por ser de un estrato socioeconómico más bajo que los del grupo de tenecteplasa, podrían tener una evolución más tórpida en el curso clínico embolismo pulmonar, que fue de hecho el patrón en el caso de las complicaciones hemorrágicas para este grupo.

Finalmente se concluye que la estreptoquinasa es eficaz para el manejo de la embolia pulmonar aguda y podría estar relacionada a una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas con relación a otros fibrinolíticos; por lo que recomendamos que este medicamento no quede relegado a medidas altruista o última opción en pacientes con indicación clara de reperfusión farmacológica. Consideramos necesario realizar estudios de costo/efectividad de la trombólisis con estreptoquinasa en la embolia pulmonar especialmente para sistemas de salud que dependen de la seguridad social y resolver las interrogantes que en este documento se han planteado.

Bibliografia citada

1. Huisman M., Barco S., Cannegieter S., Le Gal G., Konstantinides S., Pieter H. Reitsma et al. Pulmonary embolism. Primer. 2018. Disponible en <https://doi:10.1038/nrdp.2018.28>.
2. Stone J., Hangge P., Albadawi H., Wallace A., Shamoun F., Knuttien M. et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis and medical management. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017; 7(3): S276-S284.
3. Corrigan D., Prucnal C. & Kabrhel C. Pulmonary Embolism: The Diagnosis, Risk-Stratification, Treatment and disposition of emergency department patients. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2016; 3(3): 117-125.
4. Sanchez O., Planquette B. & Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. *European Respiratory Update*. 2009; 18(113): 137-147.
5. Rali P. & Criner G. Submassive pulmonary embolism. *AJRCCM* articles in press. 2018
6. Tarbox A. & Swaroop M. Pulmonary embolism. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2013; 3(1): 69-72. Disponible en <https://doi:10.1164/rccm.201711-2302CI>
7. Franco R. & Reitsma P. Genetic Risk Factors of Venous Thrombosis. *Hum Genet*. 2001; 109: 369-384. Disponible en <https://doi:10.1007/s004390100593>
8. Tapson V. Acute pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358(10): 1037-1052.
9. Huisman M. & Klok F. How I diagnose acute pulmonary embolism. *Blood spotlight*. 2013; 121 (22): 4443-4448.
10. Stein P. & Henry J. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995; 108(4): 978-981.
11. Piovella F. & Losub D. Acute pulmonary embolism: risk assessment, risk stratification and treatment options. *The Clinical Respiratory Journal*. 2016; 10: 545-554. Disponible en <https://doi:10.1111/crj.12264>.
12. Clark D., MCGiffin D., Dell Italia J. & Ahmed M. Submassive Pulmonary Embolism: Where is the tipping point?. *Circulation Cardiovascular Case Series*. 2013; 127: 2458-2464. Disponible en <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000859>.
13. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *Journal of Intensive Care*. 2018; 6: 16. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0286-8>.
14. Konstantinides S., Barco S., Lankeit M., Meyer G. Management of pulmonary embolism: An update. *Journal of the College Of Cardiology*. 2016; 67(8): 976-990.

15. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I., Wilensky R. & Sardar P. Thrombolysis for Pulmonary embolism and risk of all cause mortality, major bleeding, and intracranial Hemorrhage. *JAMA*. 2014; 311 (23): 2414 -2421.
16. Wang T., Squizzato A., Dentali F. & Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood Journal*. 2015; 125 (14): 2191-2199. Disponible en <https://doi:10.1182/blood-2014-08-559278>.
17. Konstantinides S., Torbicki A, Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014. Disponible en <https://doi:10.eurheartj/ehu283>.
18. Jaff M., McMurtry M., Archer S., Cushman M., Goldenberg N., Goldhaber S. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American Heart Association*. 2011; 123: 1788-1830. Disponible en <https://doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f>
19. Ohman E., Harrington R., Cannon C., Agnelli G., Cairns J., Kennedy J. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest*. 2011; 119 (1): 253S-277S.
20. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 1993; 329(10): 673-682.
21. Quesada O. & Rodríguez E. Tratamiento del estado de choque por tromboembolismo pulmonar masivo con estreptoquinasa. *Acta Medica Costarricense*. 1976; 19(1): 15-21.
22. Esquivel M., Bolaños M. & Romero L. Tratamiento trombolítico en el manejo del infarto agudo del miocardio en San José, Costa Rica. *Acta Medica Costarricense*. 1997; 39(2): 28-32.
23. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista oficial de medicamentos. 2010.
24. Houed A., Vesalio A., Cabezas E., Zeledón M. & Bartin B. Embolia Pulmonar. *Revista Médica de Costa Rica*. 1975; 42(450): 31-35.
25. Estrada C. & Garzona A. Frecuencia del tromboembolismo pulmonar en paciente con cáncer de páncreas en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2013 en el hospital San Juan de Dios. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2015; 5(2): 80-86.
26. Rojas Torres A., Obando Boza T.(Tut). Análisis retrospectivo sobre variables asociadas a una evolución tórpida en los pacientes que presentaron un tromboembolismo pulmonar, atendidos en el hospital Max Peralta Jimenes durante el año 2011 (Tesis especialidad). Universidad de Costa Rica. 2015. (citado el 09 de enero 2018). Disponible en:

<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/3161/1/38891.pdf>.

Accesado el: 09 de enero de 2019.

27. Meneveau N., Schiele F., Vuillemenot A, Valettet B., Groliert G., Bernard Y., et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 1997; 18: 1141-1148.
28. Critical Appraisal Skills Programme. CASP randomized controlled trial checklist. (2018) [online] Disponible en: https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018_fillable_form.pdf URL. Accesado el 11 de enero 2019.
29. Critical Appraisal Skills Programme. CASP cohort studies checklist. (2018) [online] Disponible en: https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Cohort-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf. Accesado el 11 enero 2019.
30. Ruxton G., Neuhauser M. Review of alternative approaches to calculation of a confidence interval for the odds ratio of a 2x2 contingency Table. *Methods in Ecology and Evolution*. 2013; 4: 9-13. Disponible en <https://doi:10.1111/j.2041-210x.2012.00250.x>.
31. Szumilas M. Explaining odds ratios. *Jcan Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 ; 19(3): 227-229.
32. Higgins J., Thompson S., Deeks J. & Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 9(327): 557-560.
33. USPETA Cooperative Study. Urokinase-streptokinase embolism trial. *JAMA*. 1974; 229(12): 1606-1613.
34. Meneveau N., Schiele F., Metz D., Valette B., Atalli P., Vuillemenot A. et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one year follow up. *JACC*. 1998; 31(5): 1057-1063.
35. Patra S., Nagesh C., Reddy B., Srinivas B., Agrawal N. & Manjunath C. Thrombolysis with single bolus tenecteplase compared with streptokinase infusion in the treatment of acute pulmonary embolism: a pilot study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013; 34:1-8. Disponible en <https://doi:10.1177/1076029613511524>.
36. Tsikouris J. & Tsikouris A. A review of available fibrin-specific thrombolytics agents used in myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(2): 207-217.
37. Browse N. & James D. Streptokinase and pulmonary embolism. *Lancet*. 1964; 2(7368): 1039-1043.

38. Stein P & Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *The American Journal of Medicine*. 2012; 125: 465-470. Disponible en <https://doi:10.1016/j.ajmed.2011.10.15>.
39. Lal V. Fibrinolytic drug therapy in the management of intravascular thrombosis, especially acute myocardial infarction-a review. *Journal of Pharmacology & Clinical Research*. 2017; 2(4): 1-5. Disponible en <https://doi:10.19080/JPCR.2017.02.555593>.
40. Abdelsamad A., El-Morsi A. & Mansour A. Efficacy and safety of high dose versus low dose streptokinase for the treatment of submassive pulmonary embolism. *The Egyptian Heart Journal*. 2011; 63: 67-72. Disponible en <https://doi:10.1016/j.ehj.2011.09.006>.
41. Bosbay M., Uyarel H., Avsar S., Oz A., Keskin M., Murat A., et al. Admission glucose level predicts in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism who were treated with trombolytic therapy. *Lung*. 2016; 194: 219-226. Disponible en <https://doi:10.1007/s00408-016-9858-3>.
42. Davidsingh S., Srinivasan N., Bajali P., Kalaichelvan U. & Mulasari A. Study of clinical profile and management of patients with pulmonary embolism- single center study. *Indian Heart Journal*. 2014; 66: 197-202. Disponible en <https://dx.doi.org/10.1016/j.hj.2013.12.037>
43. Taherkhani M., Taherkhani A., Hashemi S., Langroodi T., Sadegui R. & Beyranvand M. Thrombolytics-plus-anticoagulant therapy versus anticoagulant-alone therapy in submassive pulmonary thromboembolism (TVASPE Study): A randomized clinical trial. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2014; 9(3): 104-108.

Apéndices

Apéndice 1. Tabla para ingresar información de los estudios seleccionados de trombólisis sistémica con estreptoquinasa contra otros fibrinolíticos en el embolismo pulmonar agudo, sometidos a revisión sistemática

Características de los Estudios Incluidos de Trombólisis Sistémica con Estreptoquinasa contra Otro Fibrinolítico en el TEP										
Investigador/año	Tipo de estudio	Criterios de inclusión/exclusión	n	Régimen trombolítico	Otro régimen fibrinolítico	Objetivo primario	Resultado	Seguimiento	Definición Hemorragia mayor	# eventos hemorrágicos /hemorragia mayor
USPET. 1974										
Meneveau et al. 1997										
Meneveau et al. 1998										
Patra et al. 2013										

Fuente: elaboración propia. n = numero

Apéndice 2. Tabla de tabulación y recolección de datos para el metaanálisis del grupo de estudios de trombólisis sistémica con estreptoquinasa contra otros fibrinolíticos en embolismo pulmonar agudo, con relación a la mortalidad hospitalaria.

Mortalidad Hospitalaria en el Grupo de Estudios de Fibrinólisis Sistémica con Estreptoquinasa contra Otros Fibrinolíticos en el Embolismo Pulmonar Agudo				
Investigador/ año del estudio	Expuestos a Estreptoquinasa		Expuestos a otro fibrinolítico	
	# Eventos	Total Ptes	# Eventos	Total Ptes
USPET. 1974				
Meneveau et al. 1997				
Meneveau et al. 1998				
Patra et al. 2013				
Total				

Fuente: elaboración propia. # = numero, Ptes = pacientes.

Apéndice 3. Tabla de tabulación y recolección de datos para el metaanálisis del grupo de estudios de trombólisis sistémica con estreptoquinasa contra heparina en embolismo pulmonar agudo, con relación a las complicaciones hemorrágicas

Complicaciones Hemorrágicas en el Grupo de Estudios de Fibrinólisis Sistémica con Estreptoquinasa contra Otros Fibrinolíticos en el Embolismo Pulmonar Agudo				
Investigador/ año del estudio	Expuestos a Estreptoquinasa		Expuestos a otro fibrinolítico	
	#Eventos	Total Ptes	# Eventos	Total Ptes
USPET. 1974				
Meneveau et al. 1997				
Meneveau et al. 1998				
Patra et al. 2013				
Total				

Fuente: elaboración propia. # = numero, Ptes = pacientes.

Apéndice 4. Tabla de tabulación y recolección de datos para el metaanálisis del grupo de estudios de la trombólisis sistémica con estreptoquinasa contra heparina en embolismo pulmonar agudo, con relación a las complicaciones hemorrágicas mayores.

Complicaciones Hemorrágicas Mayores en el Grupo de Estudios de Trombólisis Sistémica con Estreptoquinasa contra Otros Fibrinolíticos en el Embolismo Pulmonar Agudo				
Investigador/ año del estudio	Expuestos a Estreptoquinasa		Expuestos a otro fibrinolítico	
	#Eventos	Total Ptes	# Eventos	Total Ptes
USPET. 1974				
Meneveau et al. 1997				
Meneveau et al. 1998				
Patra et al. 2013				
Total				

Fuente: elaboración propia. # = numero, Ptes = pacientes.

Apéndice 5. Tabla utilizada para el ingreso de los datos y tabulación de la información para el cálculo del OR en cada una de las investigaciones

Investigación sometida al cálculo del Odds Ratio		
	Expuestos a estreptoquinasa	Expuestos a heparina u otro régimen trombolítico
# Eventos	A	B
# Expuestos sin eventos	C	D
Total	A+C	B+D
OR= (A*D) / (B/C)		

Para el cálculo se sustituyen las letras A, B, C y D por el número de pacientes que corresponda según el estudio que se está analizando.

Apéndice 6. Formulas utilizadas para el cálculo de los intervalos de confianza al 95% para cada Odds Ratio.

$$IC = OR^{(1 \pm \frac{Z}{\chi_{hm}})}$$

IC= intervalo de confianza

Z= Constante del porcentaje de confianza 95% = 1.96

χ_{hm} = Chi cuadrado de Mantel-Haenszel

$$\chi_{hm} = \sqrt{\frac{(n-1)(a*d - b*c)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}}$$