

Aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de la estreptoquinasa

Estefanía Limón-Jiménez,* Sinai Andrea Pineda Flores, Ulises Rodríguez-Wong**

RESUMEN

Los medicamentos del grupo de los fibrinolíticos actúan a nivel de la conversión de plasminógeno inactivo a plasminógeno activo o plasmina, mediado por el activador de plasminógeno tisular (t-PA). La estreptoquinasa es un medicamento de suma importancia que altera el proceso de coagulación, y así como es imperativo conocer sus aplicaciones clínicas, no se debe dejar a un lado los aspectos farmacológicos primarios de esta sustancia, que como fármaco cumple con requisitos farmacodinámicos y farmacocinéticos que orientan a utilizarlo en la clínica con una notable pericia y prudencia.

Palabras clave: Estreptoquinasa, farmacodinamia, farmacocinética, agentes trombolíticos, sistema de coagulación.

ABSTRACT

Fibrinolytic drugs group acting at the level of conversion of inactive plasminogen to active, mediated plasminogen activator (t-PA). Streptokinase is an important drug that alters the coagulation process, and as it is imperative to know its clinical applications, should not put aside the pharmacological primary aspects of this substance, that such drug meets the requirements of pharmacodynamics and pharmacokinetics, leads us to use in medical practice, with remarkable skill and prudence.

Key words: Streptokinase, pharmacodynamics aspects, fibrinolytic drugs, coagulation system.

INTRODUCCIÓN

En la última década la terapia fibrinolítica se ha desarrollado ampliamente, incluso más que en algunas otras áreas médicas. Cada año, las publicaciones sobre terapia trombolítica van en ascenso, esto es, debido a que las enfermedades con consecuencias que engloban el tromboembolismo, son causas principales de morbilidad en el mundo occidental.

A grandes rasgos podemos decir que el tratamiento fibrinolítico tiene como finalidad potenciar la trombolisis, restaurando así el flujo de un vaso, ya sea arterial o venoso, ocluido por un trombo. Esta terapia está dirigida a la dilución o destrucción del trombo más que a la causa de la trombosis. Por esto mismo se diferencia del tratamiento anticoagulante, el cual se emplea en

primera instancia para prevenir la formación del trombo y evitar la progresión y extensión de los ya formados.¹

Los fármacos fibrinolíticos son considerados como proteasas que actúan como agentes catalíticos, ya sean directos o indirectos del plasminógeno, dando lugar a la conversión de esta proenzima en su forma activa, una proteasa de serina (plasmina), que a su vez cataliza la degradación de fibrina o fibrinógeno, dando como resultado un estado lítico generalizado, por lo tanto, se fragmentan con rapidez los trombos.²

Estos fármacos pueden subdividirse teóricamente en activadores fibrinoespecíficos y no fibrinoespecíficos. En virtud de su respectiva selectividad por el complejo binario plasminógeno-fibrina, los activadores fibrinoespecíficos (t-PA, scu-PA, reteplasa) dan lugar fundamentalmente a la

* Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, UNAM.

** Profesor de Cirugía II, Facultad de Medicina, UNAM. Maestro en Ciencias.

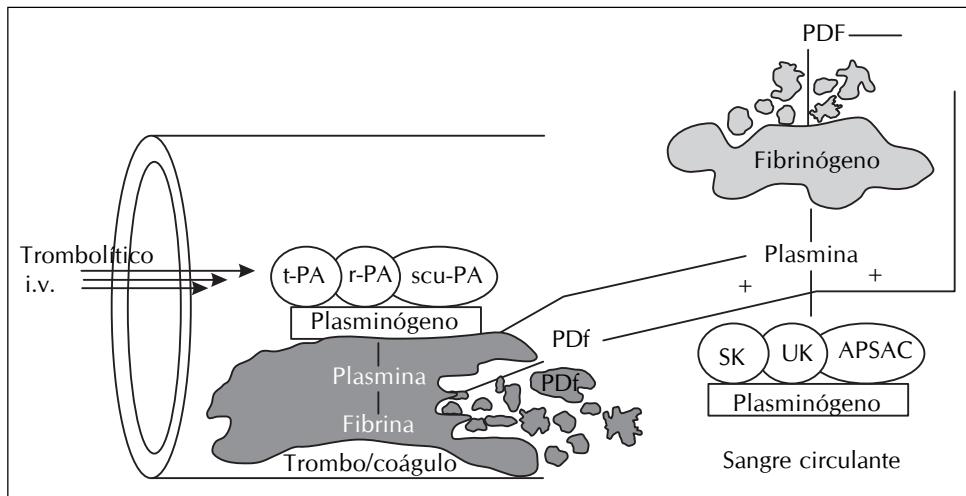


Figura 1. Formación de trombos/coágulos en sangre circulante.

Cuadro 1. Clasificación de agentes trombolíticos.

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Estreptoquinasa (SK) Uroquinasa (UK)	Activador tisular del plasminógeno (t-PA) Complejo activador plasminógeno (APSAC) Prouroquinasa (scu-PA)	Reteplasa (r-PA) SK-TNK

lisis de la fibrina en la superficie del coágulo sin afectar al fibrinógeno circulante³ (Figura 1).

Además de su especificidad, los fármacos trombolíticos han sido clasificados también como de primera, segunda y tercera generación, según se han incorporado a la terapéutica habitual de las enfermedades tromboembólicas (Cuadro 1).

Durante los últimos años, con los avances en biotecnología, la estreptoquinasa es el fibrinolítico que más se ha estudiado.

GENERALIDADES

ESTREPTOQUINASA (SK)

Identificada en 1933 por Tillett y Garner,⁴ se utilizó en un primer ensayo terapéutico para disolver un derrame pleural en 1948⁵ y administrada por vía intravenosa por vez primera en 1955.⁵ Actualmente es considerada un agente trombolítico de primera generación junto con la uroquinasa.

La SK es una proteína extra celular no enzimática constituida por una cadena polipeptídica compuesta por 415 aminoácidos sin puentes disulfuro y un peso molecular de 47,400 Daltons, que se obtiene de cultivos de estreptococos beta-hemolíticos del grupo C (Figura 2).

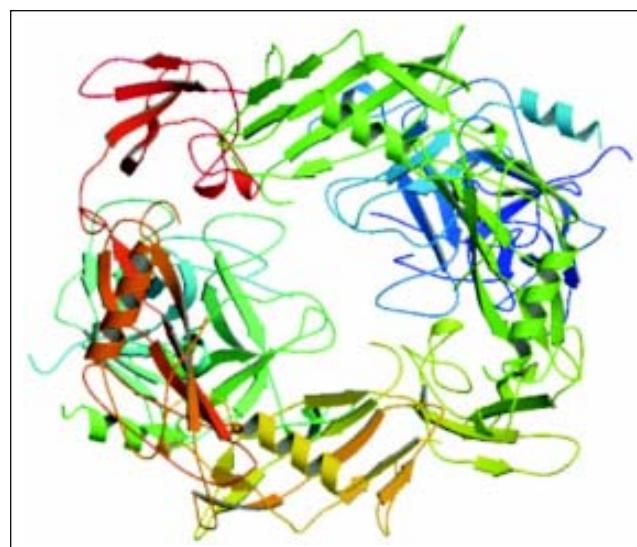


Figura 2. Estreptoquinasa (SK).

Farmacodinamia

La estreptoquinasa por sí misma carece de actividad proteolítica precisando de su unión con el plasminógeno en una proporción 1:1 para formar el complejo activador, este complejo es el verdadero activador del plasminógeno, hi-

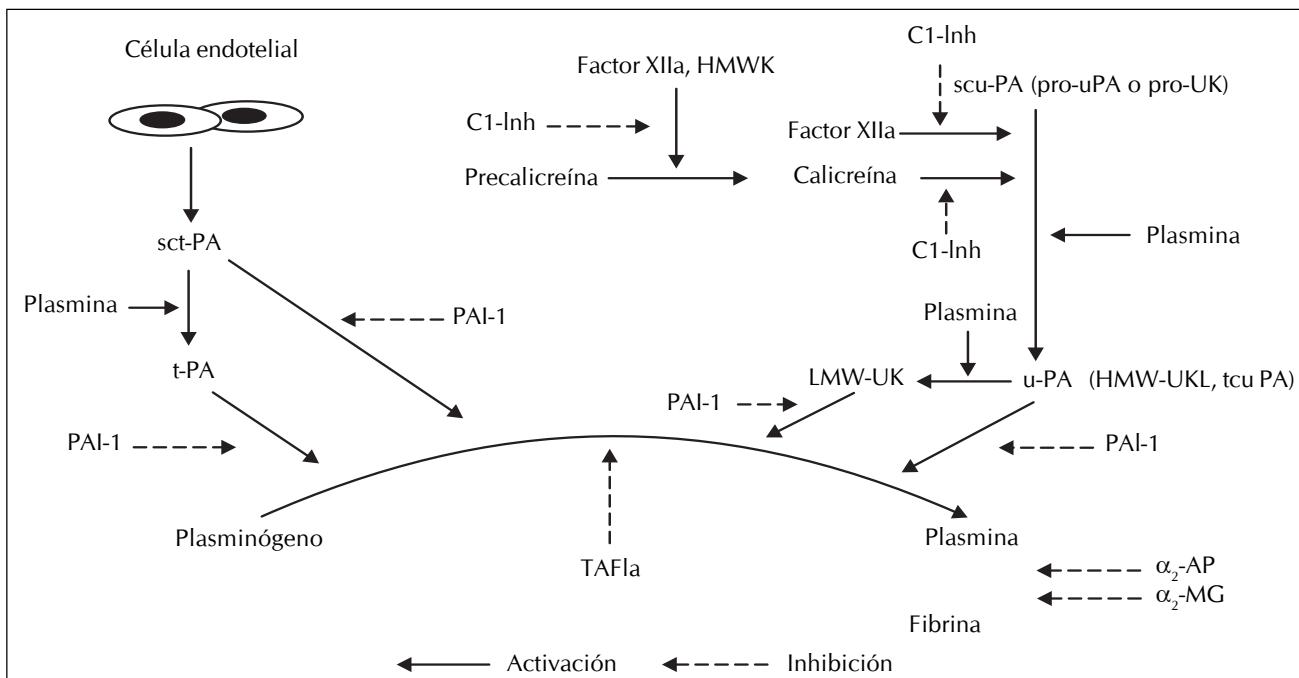


Figura 3. Vías de señalización en la cascada de coagulación.

drolizando al resto de este último a nivel de un enlace específico de nombre Arg561-Val5562 y transformándolo en plasmina.⁶

El plasminógeno que se une a SK mantiene su estructura funcional, responsable de su afinidad por la fibrina, una propiedad que es mantenida, aunque en un menor grado, por el complejo SK-plasminógeno.

Al tratarse de un fibrinolítico no específico, no sólo se encarga de activar el plasminógeno unido a la fibrina, sino también al plasmático, induciendo hiperplasminemia, además, también provoca depleción del fibrinógeno circulante y de los factores V y VIII de la coagulación con aumento concomitante de los productos de degradación del fibrinógeno en plasma. Se ha descrito también una disminución en los niveles de antitrombina III, antiplasmina y alfa1-macroglobulina tras el tratamiento con estreptoquinasa.

Con la dosis usual de 1,500,000 UI, el fibrinógeno disminuye a un 20 aproximadamente de su valor inicial y hay un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno; sin embargo, y a pesar de la existencia de este estado lítico sistémico, se ha observado prácticamente la misma incidencia de complicaciones hemorrágicas que con otros agentes trombolíticos que presentan mayor afinidad por la fibrina.⁷

Por otra parte, la plasmina estimula la conversión de precalicreína en calicreína, por lo que la infusión de SK produce liberación de quininas. A este hecho se le ha atri-

buido en parte el efecto hipotensor que se produce en la mayoría de los pacientes que reciben estreptoquinasa (Figura 3).

Farmacocinética

La cinética de este fármaco no es bien conocida, ya que su concentración plasmática y su vida media dependen de su afinidad por el sustrato y de las concentraciones plasmáticas de anticuerpos anti-SK. A diferencia de los fármacos fibrinóespecíficos, el efecto fibrinolítico de la estreptoquinasa no es directamente proporcional a la dosis administrada y varía marcadamente de un paciente a otro. Por un lado, debido a la variabilidad en el nivel de anticuerpos anti-SK y, por otro, debido al inusual mecanismo de acción, el cual precisa la presencia de plasminógeno como cofactor y como sustrato.

Tras su administración intravenosa es eliminada del torrente circulatorio de forma bifásica:

- La fase más rápida se debe a la inactivación parcial de la SK por anticuerpos específicos, de manera que cantidades pequeñas de SK son eliminadas con una vida media de 4 min; se ha objetivado que para neutralizar los anticuerpos circulantes en 95% de las personas sanas se precisan dosis de 350,000 UI.
 - Tras la saturación de los anticuerpos circulantes anti-



SK, la mayor parte de la estreptoquinasa libre se une con el plasminógeno para formar el complejo activador de la fibrinólisis; la eliminación de la SK en esta segunda fase se produce con una vida media aproximada de 30 min.

Los títulos de anticuerpos anti-SK aumentan rápidamente a los 5-6 días de su administración, alcanzando concentraciones máximas varias semanas después (títulos de 50-100 veces superiores a los basales), y se normalizan a los 4-6 meses, por lo que una nueva administración de SK durante este periodo es controvertida.⁸

La mayor parte de la estreptoquinasa es degradada y excretada por el riñón en forma de péptidos y amino-ácidos. La SK apenas atraviesa la barrera placentaria, pero sus anticuerpos específicos sí, por lo que debería evitarse su administración durante las primeras 18 semanas de gestación.

Efectos secundarios

Al igual que ocurre con otros fármacos trombolíticos, la principal complicación del tratamiento con estreptoquinasa es la hemorragia, la cual está relacionada con la dosis y duración de la administración intravenosa. El sitio de hemofilia más frecuente es el lugar donde se ha realizado un procedimiento invasivo.⁹

En un estudio que incluyó 5,860 pacientes tratados con SK, se observó sangrado mayor en 0.3 % de los pacientes y menor en 3.7% en ausencia de cualquier procedimiento invasivo, la hemorragia que se puede provocar tras un tratamiento fibrinolítico está dada por dos factores:

- Por una parte, debido a la lisis de la fibrina del trombo en los lugares de daño vascular.
- Por otra, al estado lítico sistémico que se crea como resultado de la formación sistémica de plasmina que produce fibrinolisis, destrucción de otros factores de la coagulación, especialmente factor V y VIII, depleción de fibrinógeno y generación de productos de degradación del fibrinógeno con acción anticoagulante.¹⁰

La SK debido a su origen bacteriano, mencionado anteriormente, es antigénica y, por tanto, puede producir reacciones alérgicas.

Un 4% de los pacientes del Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) que recibieron SK tuvieron reacciones alérgicas incluyendo fiebre, escalofríos, urticaria o rash.¹¹

También se han descrito algunos casos de síndrome de Guillain-Barré supuestamente relacionados con estrepto-

quinasa, al igual que la aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo.¹²

El choque anafiláctico afortunadamente es muy raro (0.1-0.5%); sin embargo, la hipotensión arterial precisó resucitación con hidroelectrolítica en 7-10% de los pacientes. La hipotensión arterial es más frecuente (aproximadamente 70%) durante la infusión intravenosa de SK, es predominante, en infarto agudo del miocardio (IAM) de localización inferior, si bien se corrige con aporte rápido de volumen.¹³

Con poca frecuencia la administración de SK produce vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, flebitis, hipertransaminemia, alteraciones del sistema nervioso central (delirio, depresión, reacciones psicóticas, etc.) y afectación renal (glomerulonefritis por formación de inmunocomplejos).¹⁴

Durante muchos años se ha debatido si los pacientes tratados con estreptoquinasa o APSAC debían recibir una nueva dosis. Varios estudios se han realizado en esta línea y actualmente se ha demostrado que tras el tratamiento con estos fármacos, el organismo crea anticuerpos IgG que perduran durante aproximadamente cuatro años; sin embargo, no hay ningún estudio que haya demostrado que estos valores serológicos estén asociados con un aumento en la frecuencia de aparición de reacciones alérgicas ni con una disminución en la eficacia del tratamiento trombolítico.¹⁵

ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE (rSK)

En Cuba se utiliza la Heberkinasa, que es la estreptoquinasa recombinante, la cual se encuentra disponible en todos los centros de urgencia del país. Es extraída de cultivos de estreptococos betahemolíticos, obtenida, mediante técnicas de recombinación del ADN, del cultivo de una bacteria transformada por la inserción en su genoma del gen que codifica para la estreptoquinasa en el *Streptococcus equisimilis* del grupo C de Lancefield.

La proteína extraída y purificada tiene un peso molecular aproximado de 47,000 Daltons. Ésta no transforma directamente el plasminógeno en plasmina, sino que forma con el plasminógeno, la plasmina o la cadena ligera de esta última, un complejo capaz de activar en un segundo tiempo el paso de plasminógeno a plasmina. Da lugar a un importante estado lítico que suele conducir a la práctica desaparición del fibrinógeno circulante. Es antigénica por su origen bacteriano, lo que limita su posterior administración al mismo paciente. A pesar de todo ello sus resultados clínicos son satisfactorios.¹⁶

Efectos adversos

- Frecuentes: durante el tratamiento se pueden presentar arritmias que no se puede distinguir entre las producidas por el propio infarto y las que se producen por la reperfusión de la arteria ocluida; hipotensión arterial, reacciones alérgicas en 3%, entre ellas, anafilaxia (1-2%) y edema angioneurótico (0.2%).
- Menos frecuentes: escalofríos, temblores, vómitos, fiebre, náuseas y dolor lumbar.
Las hemorragias más sustentosas se han presentado en 0.3% de los pacientes tratados, moderados en 0.6% y leves en 2.2%.
- Raros: artralgias, aceleración de la velocidad de sedimentación globular, plasmocitosis, síndrome de Guillain-Barré e insuficiencia renal transitoria, hasta 6-16 días después de la administración de la estreptoquinasa. Estos últimos efectos adversos no han aparecido con la administración de Heberkinasa.¹⁷

REFERENCIAS

1. Lucas MA, Fretto LJ, McKee PA. The binding of human plasminogen to fibrin and fibrinogen. *J Biol Chem* 1983.
2. Robbins KC, Summaria L, Hsieh B, Shah RJ. The peptide chains of human plasmin. Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. *J Biol Chem* 1967; 242: 2333-42.
3. Collen D, Bounameaux H, De Cook F, Lijnen HR, Verstraete M. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 73: 511-7.
4. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 58: 485-502.
5. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28: 173-90.
6. Tillet WS, Johnson AJ. The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. *J Clin Invest* 1955; 34: 169-85.
7. Chibber BAK, Castellino FJ. Regulation of the streptokinase-mediated activation of human plasminogen by fibrinogen and chloride ions. *J Biol Chem* 1986; 261: 5289-95.
8. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy current status. *N Engl J Med* 1988; 318: 1512-20, 1585-95.
9. Verstraete M. Biochemical and clinical aspects of thrombolysis. *Semin Hematol* 1978; 15: 35-54.
10. Gruppo italiano per lo Studio della Streptochinasi nell infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
11. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
12. René A, Ron H. Adult Respiratory Distress Syndrome After Streptokinase. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1632-3.
13. Fears R, Ferres H, Glasgow E, Standring R, Hogg K, et al. Monitoring of Streptokinase resistance titre in acute myocardial infarction patients up to 30 months after giving streptokinase or anistreplase and related studies to measure specific antistreptokinase Ig G. *Br Heart J* 1992; 68: 167-70.
14. Jalilah S, Morris GK. Antistreptokinase titres after intravenous streptokinase. *Lancet* 1990; 335: 184-5.
15. Garg Shaila, Chandrashekhar YS, Nanda Kumar DM. Antistreptokinase Antibodies Before and After Streptokinase Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction from Areas Endemic for Streptococcal Infection and Influence on Reperfusion Rates. *Am J Cardiol* 1994; 74: 187-9.
16. MINSAP, Aplicación del tratamiento con estreptoquinasa Recombinante en el tratamiento del IMA. Protocolo Nacional. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba, 1992.
17. Cigales MJ. Dolor lumbar por estreptoquinasa recombinante. Presentación de un caso. *Rev Cubana Farm* 2009; 43: 1-6.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Ulises Rodríguez-Wong
Tepic 113-611, Col. Roma
C.P. 06760, México D.F.
Tel.: 5264-8266
Correo electrónico: ulisesromed@prodigy.net.mx