



Estreptoquinasas. Usos y aplicaciones médicas

Jorge Gutiérrez-Zárraga,* Eduardo Méndez-Gutiérrez,* Ulises Rodríguez-Wong**

RESUMEN

Las estreptoquinasas son un grupo de proteínas del sistema fibrinolítico extrínseco humano que necesitan ser activadas para dar como factor común la formación de plasminógeno, que más adelante se transformará en plasmina, pudiendo así interrumpirse la cascada de la coagulación. Su aplicación médica se remonta a inicios del siglo XX en ensayos terapéuticos donde se utilizó para disolver un derrame pleural. Actualmente su uso no está limitado a una especialidad médica, ya que al conocer sus mecanismos de acción y dosificación ha permitido competir con otros medicamentos de características similares. El área de aplicación terapéutica abarca desde la sala de urgencias, cardiología, oftalmología, etc., y hasta su reciente aprobación en el área de coloproctología para el tratamiento de las crisis hemorroidales.

Palabras clave: Estreptoquinasa, sistema fibrinolítico, cascada de la coagulación, coloproctología, crisis hemorroidal.

ABSTRACT

The streptokinases are a group of proteins in the human extrinsic fibrinolytic system, which need to be activated to give a common factor in the formation of plasminogen, which later will be transformed into plasmin, thus being able to interrupt the cascade of coagulation. His medical application dates back to the early twentieth century in therapeutic trials where it was used to dissolve a pleural effusion. Currently its use is not limited to a medical specialty, since knowing the mechanism of action and dosing allowed competing with other similar drugs. The therapeutic application area ranges from the emergency room, cardiology, ophthalmology, etc.; until his recent passing in the area of coloproctology for treating hemorrhoidal crisis.

Key words: Streptokinase fibrinolytic system, the coagulation cascade, coloproctology, hemorrhoidal crisis.

INTRODUCCIÓN

Las estreptoquinasas son un grupo de proteínas extracelulares no enzimáticas constituidas por una cadena de aminoácidos sin puente disulfuro y con un peso molecular de 47.400 Dalton, las cuales se obtienen, principalmente, de cultivos de estreptococos beta-hemolíticos del grupo c^{1,2} (Figura 1).

Este grupo de proteínas es considerado como un sistema de activadores exógenos del sistema fibrinolítico humano, que para lograr su objetivo necesita primero activarse por medio de un mecanismo indirecto para después combinarse con el plasminógeno y formar un complejo activador

que será responsable de catalizar la conversión del plasminógeno circulante en plasmina.

Su aplicación en las ciencias médicas se remonta hacia 1933, cuando Tillet y Garner las identificaron y lograron su aislamiento; en 1948 fueron utilizadas por primera vez en un primer ensayo terapéutico que tenía como objetivo disolver un derrame pleural, el cual tuvo un gran éxito, de modo que para 1955 fue aceptada su administración vía intravenosa por primera vez.^{1,4}

Desde su descubrimiento hasta la actualidad se ha realizado una gran cantidad de estudios especializados en la acción de las estreptoquinasas, así como su posible uso en las diferentes ramas de la medicina, ya que en un principio su uso estaba limitado sólo a la terapia del sistema cardiovascular; sin embargo, hoy en día su aplicación se ha extendido a otras ramas donde se ha demostrado su eficacia: oftalmoscopia, otorrinolaringo-

* Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, UNAM.

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

ología, neurología, gastroenterología, coloproctología y urología, entre otras.

Mecanismo de acción

Por sí mismas las estreptoquininas carecen de actividad proteolítica, precisan de su unión con el plasminógeno en proporción 1:1 para formar el complejo activador. Este complejo es el verdadero activador del plasminógeno, hidrolizando al resto del plasminógeno a nivel del enlace Arg561-Val562 y transformándolo en plasmina.⁶

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

La plasmina se produce en la sangre con el fin de degradar los principales componentes de los coágulos sanguíneos y fibrina. La producción adicional de plasmina causada por la estreptoquinasa degrada los coágulos no deseados, como en el embolismo pulmonar.

La estreptoquinasa, por tratarse de un fibrinolítico no específico, no sólo activa al 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 de los niveles de antitrombina III, antiplasmina y alfa 1-macroglobulina tras el tratamiento.

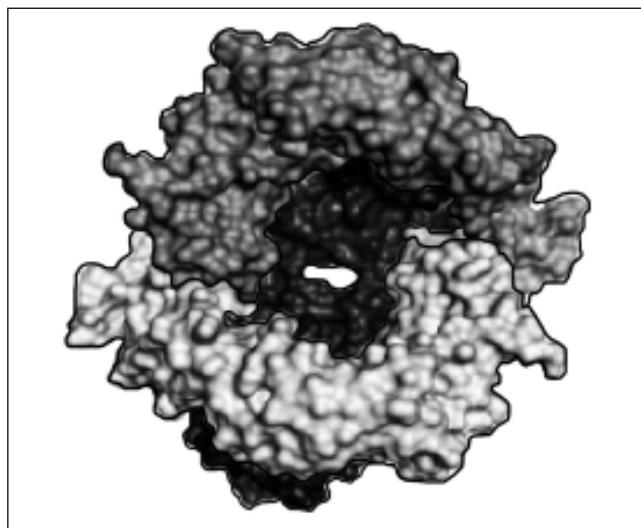


Figura 1. Imagen molecular de la estreptoquinasa estrecoócica constituida por una cadena polipeptídica compuesta por 415 aminoácidos sin puentes disulfuro.

Por otra parte, la plasmina estimula la conversión de kalikreígeno en kalicreína, por lo que la infusión de estreptocinasa produce liberación de quininas. A este hecho se ha atribuido en parte el efecto hipotensor que se produce en la mayoría de los pacientes que reciben este tratamiento.

La estreptoquinasa es antigénica e induce la formación de anticuerpos. Su vida media es de 11 a 13 min debido a su rápida inactivación por los anticuerpos circulantes producidos por exposición previa a estreptococos. En ausencia de ellos la vida media puede aumentar hasta 83 min. El efecto hiperfibrinolítico desaparece en pocas horas después de interrumpir su administración.⁶

USOS Y APLICACIONES MÉDICAS EN OTRAS RAMAS DE LA MEDICINA

Como se mencionó en un inicio, el uso de las estreptoquininas actualmente no se ve limitado sólo al sistema cardiovascular, ya que su uso se ha extendido hacia otras ramas de la medicina con el mismo objetivo anticoagulante.

Quizá uno de los sitios dentro de un hospital, donde con mayor importancia se observa el uso de las estreptoquininas es la sala de urgencias, donde es muy común que los pacientes lleguen descompensados y con un alto riesgo de muerte, secundario a cuadros clínicos como el infarto agudo al miocardio, la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar u occlusiones arteriales por émbolos en donde no está indicado el tratamiento quirúrgico, por lo que es de vital importancia actuar rápido y estabilizar al paciente ya sea a base de estreptoquininas o algún otro anticoagulante efectivo.

En la sala de urgencias se cuenta con una presentación de 250,000 U.I. por vía intravenosa. La dosificación se resume en la figura 2.⁵

OFTALMOLOGÍA

Vitreolisis farmacológica o enzimática

Para patologías oculares como el agujero macular, las membranas epirretinianas maculares, la vitreorretinopatía proliferante en el curso de la retinopatía del prematuro, la retinopatía diabética proliferante y/o el desprendimiento de retina por tracción, se han realizado varios estudios sobre el posible uso de la estreptoquinasa en un procedimiento llamado vitreolisis farmacológica o enzimática,¹⁰ que consiste en una cirugía ocular que se utiliza para extraer el vítreo por medio de una inyección intravítreas; en un principio se administraba plasmina autóloga, pero actualmente diversos autores han publicado un método



simplificado, sencillo, barato y rápido de preparación, utilizando como activador enzimático de la plasmina la estreptoquinasa.¹¹

Durante estos ensayos se sabe que clínicamente estos dos fármacos tienen la misma eficacia que la plasmina preparada con estreptoquinasa y las grandes ventajas de la preparación de plasmina con uroquinasa son la ausencia absoluta de reacciones inflamatorias adversas intraoculares y el nulo enturbiamiento del vítreo inicial, lo que permite un perfecto seguimiento del fondo de ojo desde el primer momento de la inyección, así como una recuperación más rápida y mejor monitorización de la visión del paciente.

CIRUGÍA VASCULAR

Trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

La enfermedad tromboembólica profunda (TVP) y su más notable complicación, el embolismo pulmonar (EP), fatal y no fatal, siguen constituyendo temas de actual interés dada su frecuencia, gravedad, secuelas e implicaciones económicas. Los sectores venosos principalmente implicados son ileofemoral, femoropoplíteo, venas profundas de las piernas y axilosubclavia. El mayor riesgo de EP y el síndrome posttrombótico se origina en la TVP proximal, aunque los trombos de las venas de las pantorrillas son importantes, ya que si no se tratan pueden extenderse contiguamente.

El tratamiento de la TVP se basa en administrar fibrinolíticos: estreptoquinasa recombinante, estreptoquinasa natural, activador tisular del plasminógeno, uroquinasa y anticoagulantes parenterales.

Al usar este tipo de agentes fibrinolíticos, que tienen la propiedad de activar exógenamente al sistema activador del plasminógeno, se aumenta la producción (relativamente deficiente) de plasmina que provocará la lisis de los trombos, disminuirá el fibrinógeno y los factores de coagulación asociados, evitando así un cuadro agregado de tromboembolismo pulmonar.⁷

Para la aplicación de estreptoquinasa en este tipo de afección se usará la vía endovenosa por catéter locorregional en la región axilosubclavia o de la pierna. Cuando la trombosis sea en más de una localización se aplicará el producto en el miembro más afectado.

La aplicación debe iniciarse lo más pronto posible después del comienzo de la trombosis. Los pacientes recibirán una dosis inicial de 250,000 U.I. en un plazo de 30 min, y una dosis de mantenimiento de 100,000 U.I. por hora en infusión continua de 24 a 72 h en dependencia del momento de disolución del trombo.¹⁷

En caso de que se atienda a un paciente con trombosis del acceso vascular permanente e insuficiencia renal crónica terminal, tratado con hemodiálisis periódica, la estreptoquinasa se administrará directamente en la porción arterial del acceso vascular, por infusión continua a una velocidad de 5,000 U.I. por minuto, durante un periodo máximo de tiempo de 4 h.

Infarto agudo al miocardio

Es importante recordar que el infarto agudo al miocardio (IAM) es un síndrome coronario agudo ocurrido como consecuencia de la oclusión aguda de una arteria coronaria con la consiguiente necrosis miocárdica evidenciada por el angor y/o equivalentes anginosos, marcadores serológicos y cambios electrográficos.

La estreptoquinasa es uno de los fibrinolíticos indicados para el tratamiento del IAM en adultos, su objetivo es provocar la lisis de los trombos intracoronarios, reestablecer o mejorar la función ventricular afectada y disminuir el índice de mortalidad cuando ésta es aplicada por vía intravenosa o intracoronaria.

La administración de estreptoquinasa debe comenzar lo antes posible, nunca más de 12 h, después del inicio de los síntomas, por vía IV o directamente por vía intracoronaria. En el tratamiento sistémico se administrará estreptoquinasa una sola vez a través de una vena periférica a la dosis de 1,500,000 U.I. en el transcurso de 60 min.

Cuando se administra el producto por vía intracoronaria, a través de un catéter coronario, se recomienda la aplicación de un bolo de 20,000 U.I., seguido de una infusión de 2,000 a 4,000 U.I. por minuto durante 30 a 90 min.^{1,3,7}

Se recomienda el uso concomitante de ácido acetilsalíclico (salvo contraindicación) a una dosis de 160 mg por día desde antes de la administración de estreptoquinasa.

En un estudio comparativo entre el uso de TNK-Tpa vs. estreptoquinasa para el tratamiento de IAM, llevado a cabo en el Hospital General La Villa, cuyo objetivo era demostrar que el TNK-tPA, aplicado en bolo, mejoraba la sobrevida a 30 días, en pacientes con IAM, en comparación con las estreptoquinasas en infusión, mediante un estudio prospectivo aleatorizado, controlado y de grupos paralelos, en donde se estudiaron a 26 pacientes con IAM, arrojó resultados que muestran que el uso de las estreptoquinasas no es malo, ya que ambos medicamentos trombolíticos aplicados en dichos pacientes muestran eficacia en cuanto a la sobrevida de 30 días.⁹

En relación con la mortalidad registrada, ningún paciente fallecido se relacionó estadísticamente con el uso de ambos trombolíticos.⁹

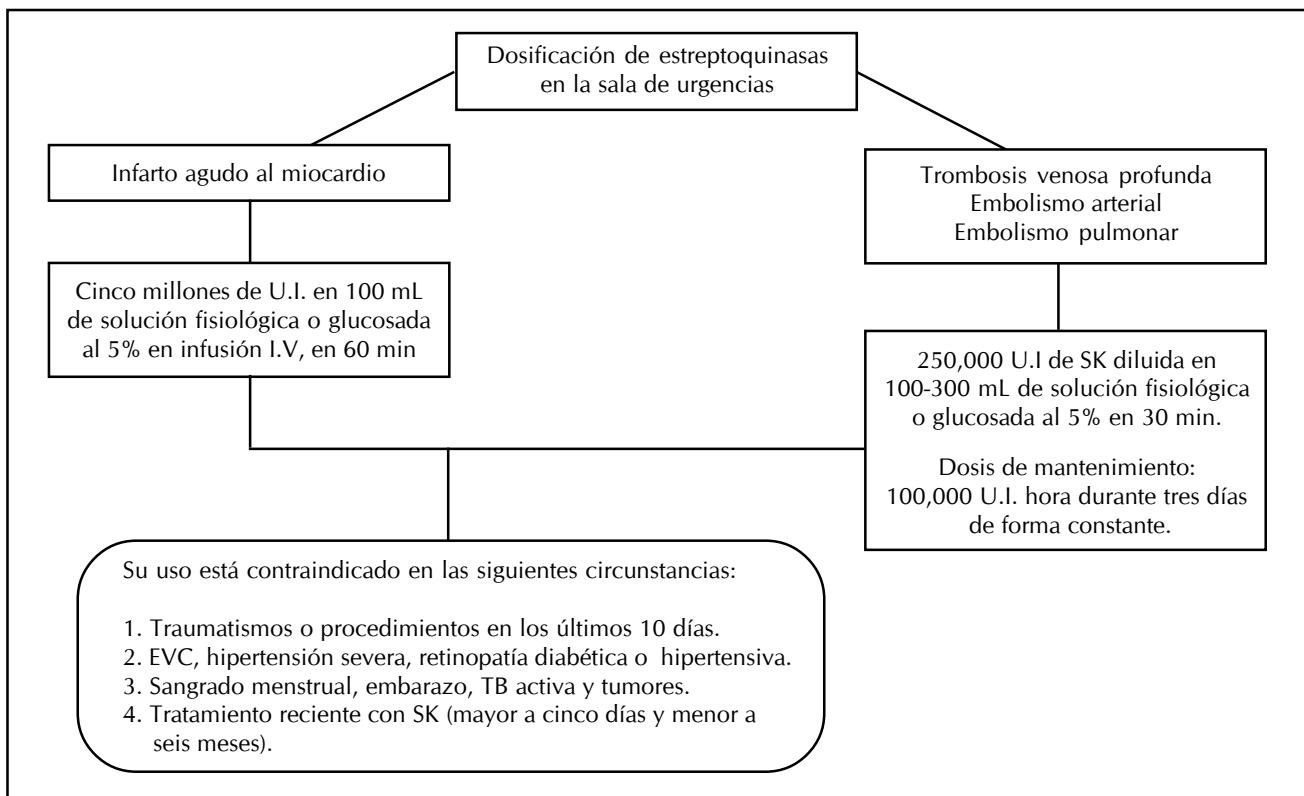


Figura 2. Dosificación.

Enfermedad cerebrovascular isquémica

Es un trastorno clínico patológico del sistema nervioso central que se produce como consecuencia del compromiso de los vasos que lo irrigan, esta disfunción se debe a una alteración circulatoria por oclusión del árbol arterial encefálico determinando compromiso funcional y vital del territorio afectado.

Si se verifican las posibles etiologías para el desarrollo de este tipo de enfermedad cerebrovascular (EVC) se encuentra que pueden ser secundarias a la formación de una placa ateromatosa (se forma en un vaso sanguíneo, o bien, se puede romper en algún lado diferente a éste e ir hacia el cerebro), a un trombo (coágulo sanguíneo que se forma en una arteria y bloquea el suministro de sangre al cerebro puede causar una trombosis), un infarto cerebral lacunar que sucede cuando se bloquea un vaso sanguíneo pequeño y profundo dentro de su cerebro.

En algunos casos, la causa del infarto cerebral isquémico es desconocida, por lo tanto, en cualesquiera de los casos, cuando el oxígeno no puede llegar al cerebro, se

produce una hipoxemia que acarrea daño, o bien, muerte neuronal, lo cual se refleja en las acciones que regulaban cotidianamente (caminar, parpadear, contraer algún músculo, etc.).

El tiempo es esencial en la fase aguda del ictus isquémico; las medidas terapéuticas orientadas a la repermeabilización del vaso ocluido (trombólisis) y a incrementar la resistencia del cerebro frente a la isquemia (neuroprotección) sólo serán eficaces si se aplican durante las primeras 3 h (a lo sumo 6 h) desde el inicio de los síntomas.

Por ello, es necesario acortar lo más posible la duración del proceso diagnóstico inicial, hasta reducirlo a 1 h como máximo. Por otro lado, se debe lograr que los pacientes lleguen precozmente al hospital, educando a la población y a los servicios médicos de emergencia para que sepan reconocer los síntomas de un ictus.

USOS EN EL ÁREA DE GASTROENTEROLOGÍA Y COLOPROCTOLOGÍA

Recientemente se ha reportado el uso de la estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de una crisis hemo-



rroidal, mediante un estudio donde se detallan los objetivos a seguir en su pronto desarrollo y patente.

Lo anterior cuenta con el aval del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de la Habana, Cuba, en donde los estudios más recientes confirman su uso en humanos, con resultados favorables que descartan el tratamiento quirúrgico.

Se plantea un suppositorio que contiene estreptoquinasa recombinante para el tratamiento hemorroidal, en donde el área terapéutica es la gastroenterología y coloproctología. Los objetivos de dicho estudio es desarrollar una formulación en suppositorio que contenga estreptoquinasa recombinante para la cura de la fluxión y/o trombosis hemorroidal.⁸

A manera de descripción sobre lo que se hizo, la CIGB desarrolló una formulación terapéutica basada en un suppositorio con estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de la crisis hemorroidal.⁸

La enfermedad hemorroidal, de alta incidencia en la población mundial, se caracteriza por la inflamación de los plexos venosos del recto y ano. Se estima que de 10 a 25% de la población adulta padece hemoroides. Pueden surgir a cualquier edad, pero la incidencia se incrementa después de los 30 años.⁸

Para su tratamiento existen diversas formulaciones de aplicación local que centran su principal acción en la disminución de la inflamación y el dolor, pero en ocasiones es necesario el tratamiento quirúrgico debido a que éstas se trombosan, y los medicamentos y tratamientos convencionales no curan esta afección.⁸

Por esta razón, dicho suppositorio resulta un producto novedoso con patente cubana, y el único que ha permitido eliminar los trombos y microtrombos, lo que permite la reducción de la lesión hemorroidal, así como la evolución del edema y el dolor anal.⁸

El estado del proyecto concluyó las fases I, II, y III, en los que se demostró la eficacia, seguridad y tolerancia del suppositorio. El registro sanitario se otorgó en agosto 2012 y cuenta con la patente de Cuba, Europa, Canadá, India, Corea del Sur, Australia, China, México, Sudáfrica. Presentada en Estados Unidos, Brasil, Argentina, Tailandia y Malasia.⁸

Las ventajas que presenta este tratamiento es que no es un tratamiento invasivo para la crisis hemorroidal.⁸

No provoca complicaciones porque elimina los trombos y la inflamación de manera rápida. Evita recurrir a tra-

tamientos invasivos o quirúrgicos, como la trombectomía, que requieren personal especializado, equipamiento y la atención en centros de salud especializados.⁸

REFERENCIAS

1. Samuel M. Estreptoquinasa. Libro virtual.
2. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 58: 485-502.
3. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28: 173-90.
4. Buforn GA, Hidalgo GF, Ortiz LM, Seoane GJ. Fármacos en urgencias. Parte I. Málaga; 2010, p. 35-37.
5. Chibber BAK, Catellino FJ. Regulation of the streptokinase-mediated activation of human plasminogen by fibrinogen and chloride ions. *J Biol Chem* 1986; 261: 5289-95.
6. Bounameux H. Grupo asesor. Manejo de tromboembolismo. Unidad 3 de actualización Sanofi Hosp. Universitario Cantonal Genova Suecia.
7. Beltrán PI, Álvarez LK, et al. Suppositorio que contiene estreptoquinasa recombinante para el tratamiento de la crisis hemorroidal. CIGB. Ed Selfos Scientiae; 2014, p. 12.
8. Mendoza Rodríguez, et al. Estudio comparativo de TNK-Tpa vs. estreptoquinasa. *Rev Aso Med Crt* 2003; XVII(6): 210-5.
9. Gandorfer A. Pharmacological vitreolysis. *Dev Ophthalmol* 2007; 39: 149-56.
10. Rizzo S, Pellegrini G, Benocci F, Belting C, Baicchi M. Autologous plasmin for pharmacologic vitreolysis prepared 1 hour before surgery. *Retina* 2006; 26: 792-6.
11. Diaz-Llopis M, Udaondo P, García-Delpech S, Cervera E, Salom D, Quijada A. Vitrectomía enzimática por inyección intravítreo de plasmina autóloga como tratamiento inicial del edema macular diabético difuso. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 153-9.

Solicitud de sobretiros:

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