
Estreptoquinasa recombinante e infarto Agudo del Miocardio

Recombinant streptokinase and acute myocardial infarction

Abdel García Olivera; ^I **Arianna Vega Gala;** ^{II} **Janny Cecilia Rosales Rodríguez;** ^{III} **Dr. Pedro León Acosta.** ^{IV}

^I. Estudiante de 3^{er} año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{II}. Estudiante de 3^{er} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{III}. Estudiante de 5^{to} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{IV}. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

* Correspondencia. Correo Electrónico: abdelgarciaoliv@nauta.cu

RESUMEN

Fundamento: a partir del estudio del Grupo Italiano *per lo Studio del la Strepto-chinasi nell' Infarto Miocardico* en el año 1986, el enfoque del tratamiento del Infarto agudo de Miocardio cambió. El empleo de fármacos trombolíticos es considerado un reto actual en la terapéutica médica.

Objetivo: profundizar en el conocimiento de la estreptoquinasa recombinante para el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica de 197 artículos publicados en la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba, Pubmed, SciELO y Medline mediante el localizador de información Endnote. De ellos se utilizaron 31 citas seleccionadas para realizar la revisión, 16 de ellas de los últimos cinco años.

Desarrollo: el infarto agudo de miocardio está asociado a dolor precordial, opresivo, irradiado a cuello y mandíbula que dura más de 20 minutos, no se alivia con la administración de nitrogli-

cerina y se acompaña de manifestaciones neurovegetativas. Para el tratamiento de esta afección es necesario el uso de sustancias fibrinolíticas, que basa su origen en la propiedad que tiene la plasmina para actuar sobre la fibrina del trombo y disolverlo. La estreptoquinasa es una proteína de origen bacteriano, considerada como un activador exógeno del plasminógeno. Constituye un trombolítico eficaz, que demostró que produce mejoría franca del flujo sanguíneo. Por tratarse de una proteína extraña puede causar reacciones alérgicas e hipotensión, además de hemorragias leves o severas en la piel, en el tejido celular subcutáneo o en órganos internos.

Conclusiones: como mecanismo de acción de la estreptoquinasa recombinante se señala la formación de un complejo que favorece la conversión de plasminógeno endógeno en plasmina, que hidroliza a la fibrina, disuelve el trombo y produce un estado de fibrinólisis sistémica. La terapéutica trombolítica asociada al uso de la estreptoquinasa recombinante se basa en criterios de inclusión y exclusión clínicos y electrocardiográficos protocolizados en las unidades asistenciales.

DeCS: INFARTO DEL MIOCARDIO/terapia; INFARTO DEL MIOCARDIO/tratamiento farmacológico; ESTREPTOQUINASA/uso terapéutico; TERAPIA TROMBOLÍTICA/efectos adversos; FIBRINOLÍTICOS/uso terapéutico.

ABSTRACT

Background: from the study of the Italian Group per lo Studio del la Strepto-chinasi nell'Infarto Miocardico in 1986, the approach of the treatment of acute myocardial infarction changed. The use of thrombolytic drugs is considered a current challenge in medical therapeutics.

Objective: to deepen on the knowledge of recombinant streptokinase for the treatment of acute myocardial infarction.

Methods: a bibliographic review of 197 articles published in VHL Cuba, Pubmed, SciELO and Medline was conducted through the information locator Endnote. Of these, 31 selected citations were used to perform the review, 16 of them from the last five years.

Development: acute myocardial infarction is associated with chest pain, oppressive, irradiated to the neck and jaw that lasts more than 20 minutes, it is not relieved by the administration of Nitroglycerin and it is accompanied by neurovegetative manifestations. For the treatment of this condition, it is necessary the use of fibrinolytic substances, which bases its origin on the property that has the plasmin to act on the fibrin of the thrombus and dissolve it. Streptokinase is a protein of bacterial origin, considered as an exogenous activator of plasminogen. It constitutes an effective thrombolytic, which showed that it produces frank improvement of the blood flow. Because it is a foreign protein, it can cause allergic reactions and hypotension, as well as mild or severe hemorrhages in the skin, subcutaneous cellular tissue or internal organs.

Conclusions: the mechanism of action of recombinant streptokinase is the formation of a complex that favors the conversion of endogenous plasminogen into plasmin, which hydrolyzes fibrin and dissolves the thrombus producing a systemic fibrinolysis state. The thrombolytic therapy associated with the use of recombinant streptokinase is based on clinical and electrocardiographic inclusion and exclusion criteria as a protocol in the care units.

DeCS: Myocardial Infarction/therapy; MYOCARDIAL INFARCTION/drug therapy; STREPTOKINASE/therapeutic use; THROMBOLYTIC THERAPY/adverse effects; FIBRINOLYTIC AGENTS/therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

La isquemia es una situación producida por la privación de oxígeno y la eliminación inadecuada de los metabolitos, en lo específico la isquemia del miocardio por lo general se debe a una disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias.¹

El infarto agudo del miocardio (IAM) en la mayoría de los casos se produce por rotura brusca de forma única o repetida de una placa de ateroma, con acúmulo de plaquetas dando lugar a la formación de un trombo oclusivo o suboclusivo que provoca isquemia miocárdica distal o necrosis. Los cambios biológicos que contribuyen a su formación, son de tipo inflamatorio.^{2,3}

En la actualidad, la primera causa de mortalidad en países desarrollados son las enfermedades del corazón ocasionadas por daño a nivel de las arterias coronarias. La incidencia de cardiopatía isquémica e infarto agudo del miocardio aumenta con la edad, es máxima entre los 50 y los 65 años y es excepcional antes de los 35 años.³⁻⁶

La identificación de los pacientes con síndrome

coronario agudo (SCA) supone un reto diagnóstico, sobre todo en los casos en que no existen síntomas evidentes o hallazgos electrocardiográficos definitivos. A pesar de los tratamientos modernos, las tasas de muerte y readmisiones son elevadas.³

Las estimaciones actuales indican que cada año son hospitalizados en los Estados Unidos de Norteamérica alrededor de 1,7 millones de personas que sufren SCA, de los cuales solo la cuarta parte experimenta un IAM, asociado a elevación electrocardiográfica del segmento ST.³

Cuba no está ajena a esta situación, pues las estadísticas nacionales en el año 2017 revelan un total de 7 982 defunciones causadas por Infarto agudo de Miocardio, para una tasa de 71.0 por cada 100 000 habitantes, lo que representa un aumento con respecto al año anterior. Además, se constata que para ambos sexos las edades más propensas a padecerlo (más del 83 %) se corresponden a la población de 60 años y con mayor incidencia el sexo masculino.⁷ En la provincia Camagüey

constituye una de las primeras causas de mortalidad en la población.⁸

Hace 40 años atrás se demostró a través del estudio con coronariografía que el IAM en las primeras horas desarrollaba trombosis coronarias en un porcentaje muy elevado y que esta prevalencia disminuía al decursar de las horas, lo que demuestra que la existencia del trombo es la causa real de todo este proceso, y por esa razón es necesario actuar de forma farmacológica con el apoyo de trombolíticos.^{8,9} Estudios experimentales demostraron que la reperfusión precoz, temprana y sostenida de la arteria coronaria relacionada con el IAM disminuye de forma significativa la extensión del mismo.⁹

Como pioneros de este proceder se destacan Chazov y Rentrop,⁹ el primero, en 1976 reportó 16 pacientes que recibieron tratamiento trombolítico bajo control coronariográfico y el segundo, señaló que la administración intracoronaria de estreptoquinasa podía producir la recanalización efectiva y persistente de una arteria coronaria ocluida.

Durante los primeros años de la década del 80, la estreptoquinasa intracoronaria fue utilizada al considerar las características clínicas y angiográficas de la terapéutica trombolítica, se comprobó el proceso de lisis del coágulo mediante angiogramas seriados en la arteria responsable del infarto. Se obtuvieron cifras del 67 % de permeabilidad del vaso, cerca de los 30 minutos de iniciada la infusión del fármaco, con observaciones ocasionales de emboliza-

ción de los trombos lisados, y el angiograma subsiguiente demostraba que esa oclusión distal se resolvía.⁹

Hasta la década de los 80, los tratamientos empleados en el manejo de las enfermedades cardiovasculares carecían de una evaluación adecuada de su eficacia y seguridad. No es hasta 1986, en el estudio del Grupo Italiano *Per lo Studio de la Strepto-chinasi nell'Infarto Miocardico* (GISSI), que se demuestra que la estreptoquinasa reducía la mortalidad. Dos años más tarde de divulgado el estudio, se publica el *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS-2), que arroja resultados similares.¹⁰

El mayor logro en la historia de la terapéutica trombolítica se produjo al demostrarse que la estreptoquinasa utilizada por vía intravenosa se asociaba con un porcentaje elevado de permeabilidad precoz de la arteria relacionada con el infarto. Esta realidad, unida a los altos costos de la vía intracoronaria y la no disponibilidad de un acceso rápido a un laboratorio de hemodinámica durante las 24 horas, provocó que se impusiera de forma definitiva esta modalidad de trombólisis coronaria.¹¹

En el país, en la segunda mitad de la década del 80 se comenzó el uso intracoronario de estreptoquinasa natural y unos meses más tarde se reunieron pequeñas series de pacientes tratados con éxito por vía intravenosa.⁹

Desde 1989 se empezó a producir por técnicas biotecnológicas, en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), la estrepto-

quinasa recombinante, comercializada como Heberkinase, la cual posee el 99,9 % de pureza.¹² En 1992 se comenzó un estudio de validación de la estreptoquinasa recombinante cubana obtenida por técnicas de DNA recombinante en dicho centro, donde se demostró la eficacia del fármaco, se tuvo en cuenta: la permeabilidad del vaso, efecto sobre el sistema fibrinolítico, niveles de degradación del fibrinógeno circulante y el grado de antigenicidad a través de la titulación de los anticuerpos circulantes generados, resultados que mostraron la calidad del fármaco y dio lugar al inicio de un estudio multicéntrico nacional de extensión de esta modalidad de tratamiento, en el que lograron reunir 2 923 pacientes; estudio que definió la introducción masiva y sistemática de la trombólisis coronaria en el país.⁹

El uso precoz de la estreptoquinasa recombinante cubana en el IAM ha permitido un cambio radical en la evolución de los pacientes y abre nuevas perspectivas para el tratamiento de otras afecciones cardiovasculares, al llamarle gestor de esperanzas por algunos autores, al tener su mayor efectividad en los primeros 114 minutos seguidos al evento cardiovascular.¹¹

Su uso ha revolucionado el tratamiento de esta afección, con una reducción de la letalidad del 47 % cuando es utilizada a la primera hora, al aumentar la supervivencia del paciente.^{9, 10}

Como parte de la preparación de los estudiantes de medicina es importante conocer todo el marco teórico que sustenta la utilización de la

estreptoquinasa recombinante por la alta incidencia que presentan las enfermedades cardiovasculares en la provincia, todo ello motivó a la realización de la investigación, con la cual se pretende profundizar en el conocimiento de la estreptoquinasa recombinante para el tratamiento del IAM.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de un total de 197 artículos publicados en la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba, Pubmed, SciELO y Medline mediante el localizador de información Endnote, de ellos se utilizaron 31 citas seleccionadas para realizar la revisión; 16 de los últimos cinco años. Se abordaron artículos originales, de revisión, ensayos clínicos y estudios de enfoques epidemiológicos.

DESARROLLO

El IAM se designa como la necrosis miocárdica aguda de origen isquémico, secundaria a la oclusión trombótica de una arteria coronaria,^{12,13} ya estrechada por aterosclerosis.¹²

Por lo general, la rotura de la placa ateromatosa es la circunstancia que desencadena el infarto, al exponer el colágeno subendotelial a la acción de las plaquetas y provocar su activación, la formación de agregados y la liberación de sustancias vasoactivas que, como el tromboxano inducen espasmo y contribuyen a la oclusión del vaso. En algunos casos existe

una erosión sobre la placa, suficiente para iniciar el proceso de agregación plaquetaria. En las horas y los días siguientes el trombo sufre un proceso de lisis, de forma que la prevalencia de oclusión completa es del 50 % a los 15 días y del 45 % al mes. ¹

El IAM tiene múltiples causas asociadas a su aparición. La aterosclerosis coronaria es la promotora del evento oclusivo, que en el 95 % de los casos es la causa del infarto del miocardio con elevación del segmento ST. El restante 5 % está en relación con otras causas entre ellas: espasmo coronario, embolismo a punto de partida de endocarditis, traumatismos, disección aórtica o coronaria y vasculitis, que son las más frecuentes. Así como el aumento del consumo de oxígeno miocárdico en la taquicardia, estados febriles, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y la disminución en la oferta de oxígeno al miocardio, en la anemia severa y la hipotensión significativa, en el transoperatorio y posoperatorio de pacientes de edad avanzada, constituyen otras causas.

En los últimos años se han descrito con cierta frecuencia casos de IAM por consumo de cocaína. ^{1,14}

Una vez producida la oclusión coronaria, la zona del miocardio irrigada por la arteria afecta queda isquémica; debido en parte a la presencia de colaterales que permiten cierto flujo de sangre la necrosis no se establece de forma inmediata sino progresiva, desde el subendocardio hacia el epicardio. En la práctica, tras 40

min de oclusión, la necrosis alcanza alrededor del 35 % del miocardio irrigado por ella; a las tres horas esta proporción es ya del 65 %, y a las seis horas, del 75 %. Por este motivo las intervenciones terapéuticas destinadas a evitar o reducir la necrosis deben instaurarse durante las primeras 12 horas de iniciados los síntomas. ¹

En resumen, la necrosis es un fenómeno dinámico y su extensión definitiva dependerá de la masa ventricular irrigada por la arteria ocluida, de la existencia de colaterales, de la presencia de lesiones obstructivas en las arterias de las que parten dichas colaterales, de la posibilidad de una reperfusión miocárdica precoz por lisis espontánea o terapéutica del trombo y, en menor grado de las demandas de oxígeno del músculo isquémico. ¹

La clasificación del IAM está fundamentada en base a tres aspectos que incluyen: la patogenia, el tiempo de evolución y la hemodinámica. En relación con su patogenia Arjona Rodríguez I y Riverón González JM, ¹⁵ proponen:

Clasificación del IAM en cuanto a la patogenia:

- Tipo 1: infarto de miocardio espontáneo con relación a evento isquémico primario, debido a una placa aterosclerótica complicada (ruptura, fisura, disección o erosión).
- Tipo 2: infarto de miocardio secundario a isquemia miocárdica debido a un desbalance oferta/demanda (aumento exagerado del consumo de oxígeno miocárdico) como: tirotoxicosis, arritmias, hipertensión o una disminución

del aporte (espasmo coronario, embolismo coronario e hipotensión severa).

- Tipo 3: muerte súbita cardíaca inesperada por parada cardíaca, en ocasiones precedida de síntomas isquémicos o supradesnivel del ST o presencia de nuevo bloqueo de rama izquierda, o se demuestra la existencia de un trombo fresco en la coronariografía o la necropsia, pero no se detecta elevación de los marcadores bioquímicos sanguíneos, pues la muerte ocurrió antes de que estos se elevaran o antes de poder extraer las muestras sanguíneas.

- Tipo 4A: IAM asociado a intervencionismo coronario.

- Tipo 4B: infarto agudo de miocardio asociado a trombosis del *stent* documentado por angiografía o autopsia.

- Tipo 5: IAM asociado a cirugía de revascula-

rización coronaria.

En cuanto al tiempo de evolución, el IMA se clasifica en Infarto del Miocardio Agudo en evolución cuando transcurre en las primeras 12 horas y el paciente tiene síntomas clínicos evidentes, ecocardiograma con supradesnivel del segmento ST, pero no existe aún onda Q; infarto de miocardio subagudo cuando ya se ha establecido (por lo general se considera a partir de las 12 horas) y el paciente puede o no tener síntomas clínicos evidentes y existe onda Q en el ecocardiograma, que antes no existía e infarto del miocardio reciente cuando se encuentra desde el alta hospitalaria hasta tres meses después; infarto de miocardio antiguo cuando tiene más de tres meses (figura 1).¹⁵

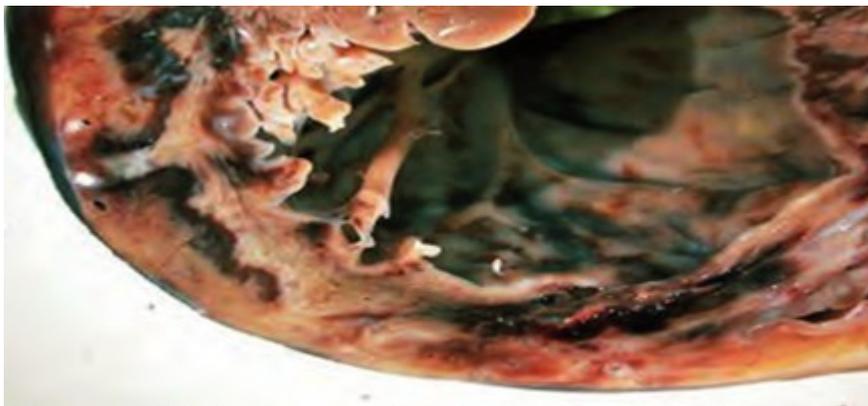


Figura 1. Infarto de miocardio antiguo en un corte transversal.

En cuanto a sus características hemodinámicas, el IAM se clasifica en Killip-Kimball I cuando no tiene signos físicos de disfunción del ventrículo izquierdo; Killip-Kimball II cuando presenta crepitantes menores que 50 % de los campos pulmonares o tercer ruido izquierdo;

Killip-Kimball III si tiene crepitantes mayores que 50 % de ambos campos pulmonares; y Killip-Kimball IV cuando se manifiesta como choque cardiogénico.¹⁵

Esta clasificación tiene valor pronóstico, con una mortalidad menor que 10 % en infartos

del miocardio agudo, Killip-Kimball I y mayor que 40 % en el primer año de los Killip-Kimball IV. ¹⁵

El infarto agudo del miocardio no ocurre solo a edades avanzadas de la vida, sino que se describen casos en que la enfermedad coronaria aparece a edades más tempranas debido a los factores de riesgo asociados, como: dietas ricas en grasas, tabaquismo, sedentarismo, hiperhomocisteinemia, genes defectuosos y estrés, apoproteínas, concentraciones altas en sangre de proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno, que está involucrado en la coagulación de la sangre. ^{16,17}

El cuadro clínico es rico en síntomas y signos en relación a la forma de presentación, las causas, la clasificación anterior, los factores predisponentes asociados, y la comorbilidad presente en cada paciente. El dolor es el síntoma dominante en la mayoría de los casos; sus características son similares en cuanto a calidad, localización e irradiación al de la angina; no obstante, suele ser más intenso y prolongado, no responde a la nitroglicerina y se acompaña de manifestaciones vegetativas.

La intensidad del dolor y la gravedad del cuadro son muy variables y no guardan relación con la extensión y la importancia de la necrosis. En la mitad de los casos existe el antecedente de dolor anginoso en los días o semanas previos al infarto. Con frecuencia, estas molestias no se diagnostican de manera correcta y luego se catalogan de angina. El dolor no guarda relación con el esfuerzo y en más del 50 % de los casos aparece cuando el paciente se ha-

lla en reposo, con frecuencia durante la noche y determina su despertar; es poco habitual que se presente tras un esfuerzo intenso o extenuante. La mayor incidencia de infarto ocurre durante la mañana, hacia las 9:00, y coincide con los cambios en la agregación plaquetaria y en los valores de cortisol que ocurren a estas horas. ¹

Alrededor del 25 % de los casos de IAM no se reconocen clínicamente; en otros el dolor es atípico o no está presente, pero pueden observarse otras manifestaciones clínicas debidas al síndrome vegetativo o a alguna de las complicaciones del infarto. Así, el dolor puede localizarse en los brazos o en el epigastrio; otras veces asociado a náuseas y vómitos, que simulan un cuadro digestivo, o bien predominan: la disnea, un síncope o un accidente vascular cerebral. La ausencia de dolor es más frecuente en los pacientes diabéticos y en los de edad avanzada. ¹

Quintero Romero GA et al. ¹⁴ y Bosch Genover X, ¹ coinciden en que la mitad de los IAM aparecen sin síntomas previos y el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva al registrar un electrocardiograma. Es por ello que la anamnesis juega un papel fundamental para establecer el diagnóstico presuntivo de esta entidad, en relación con esto Rodolfo García M y de Dios Lorente JA, ³ proponen que es importante determinar si el dolor precordial que presenta el paciente es de tipo isquémico o no, para lo cual existen elementos a tener en cuenta tales como:

- Aparición: brusca, inesperada, relacionada

con esfuerzo físico o reposo y estrés mental.

- Localización: retroesternal, más raro en epigastrio y más frecuente en todo el precordio, aunque con carácter difuso.

- Intensidad: moderado o severo al inicio, pero luego más leve y persistente.

- Calidad: opresivo a la palma de la mano, profundo y a veces con sensación ardorosa o de atragantamiento.

- Irradiación: a cuello, mandíbula, hombro, miembro superior izquierdo por el borde interno o cubital hasta los dedos, aunque a veces al lado derecho (en este caso, irradiación contralateral de Libman).³

- Alivio: con reposo o con la administración de nitroglicerina sublingual, que en algunos casos se logra la mejoría, pero en otros se mantiene el dolor y es preciso indicar opiáceos para conseguirla.³

- Frecuencia: en ocasiones, cuando existen factores desencadenantes, pueden ocurrir episodios frecuentes al realizar un esfuerzo en diferentes grados o reposo.³

- Duración: sobrepasa los 20 minutos y puede durar incluso horas en la angina inestable aguda.

- Síntomas acompañantes: manifestaciones neurovegetativas como: náuseas, vómitos, diaforesis, palidez, debilidad general y cansancio.³

Se considera necesario realizar una adecuada anamnesis y examen físico del paciente, con el objetivo de reconocer los síntomas y signos que permitan una correcta identificación en el diagnóstico de IAM.

En la actualidad el diagnóstico del IAM, se reali-

za por la clínica y los criterios tanto electrocardiográficos como enzimáticos: elevación de las enzimas séricas fosfocreatín quinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH) y Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) entre otras, que aparecen en estos pacientes. Los ancianos son más lábiles a padecer complicaciones en el curso del IAM.¹⁴

En relación con los electrocardiogramas se tienen cambios específicos, dados por la aparición de nuevas ondas Q patológicas con duración mayor de 0.03 segundos y con un voltaje mayor o igual al 25 % del voltaje de la onda R, o complejos QS en más de una derivación, cambios inespecíficos dados por alteraciones del segmento ST-T, decapitación de la onda R en precordiales, presencia de arritmias ventriculares y trastornos de la conducción auricular-ventricular.¹⁴

En el orden enzimático se ha avanzado en busca de elementos más específicos para el diagnóstico de dicha entidad, al inicio se contaba con algunas enzimas como: TGO que aumentaba su valor de 12 a 48 horas de iniciado el IAM, al recuperar su valor normal a los cuatro o siete días, la LDH con aumento a las 12 horas de comenzado el evento, alcanza su valor máximo de 24 a 48 horas y se mantiene durante 10 días, pero su especificidad se ve afectada con la presencia de hemólisis, anemia megaloblástica, diversos tumores sólidos e insuficiencia renal. Otro elemento enzimático que resultó de gran valor fue la CPK, que incluye la CPK-MB que aumenta a las tres o 12 horas de iniciado el cuadro, alcanza su nivel máximo en 24 horas, con

valores normales entre 48 y 72 horas.^{18,19}

Hoy en día se cuenta con elementos mucho más fidedignos, tal es el caso de la mioglobina que aumenta de forma inmediata una vez iniciado el IAM, pero con el inconveniente de eliminarse de forma rápida en 24 horas. Más específicas son las troponinas cardíacas que aumentan su nivel de tres a 12 horas de comenzada la afección, y donde el riesgo de muerte cardíaca se relaciona de forma directa con el aumento proporcional de las mismas, por lo que en la actualidad se cuenta con la troponina I, cuyas concentraciones se pueden mantener durante siete a 10 días, mientras la T, persiste elevada entre 10 y 14 días.¹⁸

Para el tratamiento de esta afección es necesario el uso de sustancias fibrinolíticas, que basa su origen en la propiedad que tiene la plasmina para actuar sobre la fibrina del trombo y disolverlo.⁹

La estreptoquinasa es una proteína de origen bacteriano, o sea, un polipéptido que puede ser obtenido a partir del *Streptococcus betahe-molítico*.^{9,12,20,21}

Martínez Espinosa C,⁹ considera a la estreptoquinasa como un activador exógeno del plasminógeno, se combina de forma equimolecular con el plasminógeno circulante para formar el complejo activador SK-plasminógeno que a su vez convierte el plasminógeno en plasmina, que actúa sobre la fibrina y el fibrinógeno, por lo que su acción depende de unos niveles adecuados de plasminógeno circulante.¹²

Su acción es inespecífica, ya que actúa no sólo

sobre el trombo, también sobre los tapones hemostáticos, produce además descenso del nivel de fibrinógeno circulante y de los factores V y VIII, lo que induce al sangrado sistémico. Por tratarse de una proteína extraña puede causar reacciones alérgicas e hipotensión, que puede estimular la formación de anticuerpos, por lo que no es recomendable su administración repetida debido a la reactivación del fármaco por los anticuerpos circulantes generales.⁹

En Cuba se utiliza la estreptoquinasa recombinante (SKr), una proteína no enzimática extraída de cultivos de *Streptococcus betahe-molíticos*, 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.^{20,21}

Constituye un trombolítico eficaz en el tratamiento del IAM, que demostró que produce mejoría franca del flujo sanguíneo en un 75 % de los casos comprobados por angiografía coronaria. Esta molécula se produce en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) desde hace más de 20 años y se utiliza para la formulación del producto Heberkinasa.^{8,21,22}

Los motivos para obtener esta proteína por vía recombinante, fueron los bajos rendimientos que se obtienen en la producción de la estreptoquinasa normal y la patogenicidad del microorganismo productor. Los estudios realizados demuestran que la estreptoquinasa recombi-

nante tiene similares efectos sobre la hemostasia y los resultados clínicos en pacientes con IAM, así como reacciones adversas comunes a las de la estreptoquinasa normal, puede ser menos inmunogénica, lo que deberá corroborarse en estudios posteriores.²³

Su mecanismo de acción farmacológica es a través de la formación de un complejo con el plasminógeno endógeno, la plasmina o la cadena ligera de esta última, favorece la conversión de plasminógeno en plasmina, que es una enzima (fibrinolisisina) que hidroliza a la fibrina y disuelve el trombo.⁸ Su acción no es específica sobre la fibrina del trombo, por lo que produce un estado de fibrinólisis sistémica. Tiene un tiempo medio de 20 min y se elimina rápido de la circulación por anticuerpos y el sistema mononuclear fagocítico (sistema reticuloendotelial). Causa trastornos de la coagulación por alrededor de 24 horas después de su administración, pero no origina muchos riesgos de sangramiento por la brevedad de su acción.^{20,23,24}

Es una sustancia antigénica, por provenir del estreptococo, muchas personas tienen anticuerpos específicos circulantes frente a la estreptoquinasa, por lo que se utilizan dosis elevadas de esta y limita su posterior administración al mismo paciente hasta un año después de su uso.^{20,23,24}

Dentro de las reacciones adversas ocasionadas por este medicamento se encontraron las hemorragias leves o severas a nivel de la piel, el tejido celular subcutáneo o a nivel de órganos internos, venipunturas, hipotensión arterial,

arritmias, reacciones alérgicas, entre ellas anafilaxia y edema angioneurótico. Menos frecuentes están: escalofríos, temblores, vómitos, fiebre, náuseas y dolor lumbar.^{20, 24} En ocasiones puede haber dolor torácico, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, fibrilación auricular y ventricular, reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria, shock anafiláctico).²⁴ En raras ocasiones se observan artralgias, aceleración de la velocidad de sedimentación globular, plasmocitosis, síndrome de Guillain-Barré e insuficiencia renal transitoria hasta seis a 16 días después de la administración de la estreptoquinasa. Estos últimos efectos adversos no han aparecido con la administración de Heberkinasa.^{8,9}

Se considera que aunque el uso de la estreptoquinasa recombinante está asociado a fiebre, dolor lumbar y síndrome de Guillain-Barré, esto no constituye lo más común de manera que no tiene implicaciones para la vida del paciente.

La dosis utilizada para el tratamiento del infarto agudo del miocardio es de 1,5 millones de UI, diluídas en 5 mL de agua para inyección, dirigir el líquido hacia las paredes del bulbo, el cual se debe girar con cuidado para evitar la formación de espuma. La solución concentrada obtenida, se transfiere asépticamente a 100 ml de solución salina al 0,9 % o dextrosa al 5 % y no se debe adicionar otros productos a esta preparación. Esta infusión se administra por vía intravenosa en el lapso de una hora.^{20,23}

Criterios de inclusión para aplicar el tratamiento trombolítico con la estreptoquinasa:

- Pacientes de cualquier edad y sexo, que hayan tenido dolor en la cara anterior del tórax, sugestivos de isquemia miocárdica, de más de 30 minutos de duración, en las 12 horas precedentes al inicio del tratamiento, acompañadas de supradesnivel del ST en el EKG, de más de un milímetro en dos derivaciones de las siguientes: DI, DII, DIII, AVL, AVF o de más de dos milímetros en dos derivaciones precordiales continuas, o bloqueo de rama izquierda agudo o sin registro electrocardiográfico previo.²⁵

- Paciente de cualquier edad y sexo, sin dolor pero con cuadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica, con supradesnivel del segmento ST en el EKG de más de un milímetro en dos derivaciones de las siguientes DI, DII, DIII, AVL, AVF o de más de dos milímetros en dos o más derivaciones continuas en las 12 horas precedentes al inicio del tratamiento.²⁵ Cuando el dolor se puede explicar por otra enfermedad diferente al IAM no se considera como criterio de inclusión, en este sentido se trata de descartar la pericarditis aguda o aneurisma disecante de la aorta.²⁶

Sólo se incluirán en el estudio aquellos pacientes en quienes se pueda plantear por el momento de inicio de los síntomas, que el tiempo de evolución del IAM es menor de 12 horas para que la administración del trombolítico se realice antes de este tiempo.

Los criterios de exclusión para la terapia trom-

bolítica con la estreptoquinasa en los seis meses precedentes son el sangramiento activo o cualquier otro estado con riesgo de sangramiento, la presencia de sepsis severa, sospecha de endocarditis infecciosa, sospecha de pericarditis aguda o aneurisma disecante de la aorta, presencia de enfermedad sistémica con riesgo de sangramiento, punción de las arterias carótidas, subclavia o femoral, o abordaje venoso profundo en los últimos siete días; hipertensión arterial severa (presión sistólica mayor de 200 o diastólica mayor de 110 mm/Hg) que no desciende después del tratamiento hipotensor y con reposo en cama, alivio del dolor y sedación;²⁷⁻³⁰ hipotensión arterial (presión sistólica menor de 90 mm/Hg) que no responda al alivio del dolor, volumen vagolíticos;^{28,30,31} embarazo; retinopatía diabética o hipertensiva referida por el paciente; IAM de seis horas o más de evolución a juzgar por el inicio de los síntomas; IAM sin presencia de onda Q; traumatismo de cualquier tipo o maniobras de resucitación cardiopulmonar en los siete días anteriores, excepto cuando solo se realice desfibrilación;²⁸ cirugía reciente (menos de 10 días); enfermedad cerebrovascular en los seis meses anteriores; cirugía intracraneal, espinal u oftálmica en los dos meses precedentes; antecedentes de sangramiento o trastornos de la coagulación; insuficiencia renal o hepática; tratamiento con drogas anticoagulantes; antecedentes de haber recibido estreptoquinasa en los seis meses anteriores o de alergia a la misma;^{20,23,24} úlcus péptico activo en el año anterior; y sangra-

miento gastrointestinal.

Para llevar a cabo una correcta intervención farmacológica es necesario tener en cuenta tres pilares importantes del método clínico: antecedentes del paciente, cuadro clínico y exámenes complementarios, los cuales orientan al médico en gran medida hacia la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión ya enunciados.

CONCLUSIONES

El dolor es el síntoma dominante, de aparición brusca en el precordio, opresivo, moderado o severo, irradiado a cuello y mandíbula que dura más de 20 minutos, no se alivia con la administración de nitroglicerina y se acompaña de manifestaciones neurovegetativas. Como mecanismo de acción de la estreptoquinasa recombinante se señala la formación de un complejo que favorece la conversión de plasminógeno endógeno en plasmina, que hidroliza a la fibrina y disuelve el trombo al producir un estado de fibrinólisis sistémica. La terapéutica trombolítica asociada al uso de la estreptoquinasa recombinante se basa en criterios de inclusión y exclusión clínicos y electrocardiográficos protocolizados en las unidades asistenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch Genover X. Cardiopatía isquémica. En: Von Domarus A, Farreras Valenti P, Roz-

man C, Cardellach L. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 17 ed. Barcelona: Elsevier; 2012: p.471-492.

2. Trueba Rodríguez D, Álvarez Toledo O, Hernández Pedroso W, Castillo López B, López Palomares M, Morejón Cabrera D. Caracterización del infarto agudo de miocardio sin onda q según cambios electrocardiográficos. Rev cuba med int emerg [Internet]. 2008 [citado 5 Dic 2016];7(3):[aprox. 15 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol7_3_08/mie06308.htm

3. Rodulfo García M, de Dios Lorente JA. Infarto Agudo del Miocardio sin elevación del segmento T. Consideraciones fisiopatológicas y clínicas. Medisan [Internet]. 2010 Jun [citado 1 Feb 2019];14(4):[aprox. 17 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/sci_elo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-3019201000400016&lng=es

4. Lóriga García O, Pastrana Román I, Quintero Pérez W. Características clínico epidemiológicas de pacientes con infarto miocárdico agudo. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Dic 2013 [citado 1 Feb 2019];17(6):[aprox. 13 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942013000600005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

5. Saldarriaga C, Bedoya L, Gómez L, Hurtado L, Mejía J, González N. Conocimiento del riesgo de presentar un infarto de miocardio y las barreras para el acceso al estilo de vida saludable. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2016

- [citado 21 Feb 2017];23(3):[aprox. 93 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-conocimiento-del-riesgo-presentar-un-S0120563315001655>
6. Díaz Águila H, Santos Monzón Y, Fragoso Estévez A, Rivero Nóbrega Y, Alonso Freire JL. Rotura del septo interventricular después de Infarto Agudo de Miocardio con apertura y cierre intermitentes. CorSalud [Internet]. 2013 [citado 1 Feb 2019];5(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/civ.html>
7. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Anuario Estadístico de Salud 2017 [Internet]. La Habana; 2018 [citado 4 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017>
8. Morales García JC, Rodríguez Sánchez LA, Martínez Rodríguez I. Eficacia de la retrombolisis con el mismo agente farmacológico en pacientes con síndrome coronario agudo. Medicina [Internet]. 2012 [citado 25 Feb 2017];18:[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noespc_2012/articulos/t-17.html
9. Martínez Espinosa C. Tratamiento Trombolítico del Infarto Agudo del Miocardio. En: Cabañero López A. Terapia Intensiva. 2ª Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007.p. 828-837.
10. Casola Crespo R, Casola Crespo E, Castillo Sánchez G, Casola Barreto E. Estreptoquinasa a casi 30 años de demostrada su eficacia en el infarto agudo de miocardio. AMC [Internet]. 2016 [citado 3 Feb 2017];20(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v20n1/amc140116.pdf>
11. Del Toro Cámara A, Pozo Pozo D, Díaz Calzada M, Dot Pérez LC, Pereda Rodríguez Y. Trombolisis en el Infarto Agudo del Miocardio en servicio de emergencias. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 [citado 13 Feb 2017];17(6):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Cué Bruguera M. Agentes trombolíticos en el Infarto Agudo del Miocardio. Rev Cubana Farm [Internet]. 1995 [citado 4 Feb 2019];29(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347515199500020010&lang=pt
13. Delgado Rodríguez AE, Fernández González JL, Brown Sotolongo C, León Pimentel OA, Flores Podadera H, García Portela RA. Estrés oxidativo e Infarto Agudo del Miocardio. Rev cubana med [Internet]. 2002 [citado 10 Ene 2017];41(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03475232002000600004&lang=pt
14. Quintero Pérez W, Quevedo Hernández A, Corrales Varela AI, Peláez Yáñez LA, García Otero M. Algunos aspectos clínico epidemiológicos en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2011

2015 [citado 25 Nov 2016];19(10):[aprox. p.].

Disponible en: http://s.cielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001000_011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

28. Mariani J, De Abreu M, Tajer CD. Tiempos y utilización de terapia de reperfusión en un sistema de atención en red. Rev Argent Cardiol [Internet]. 2013 [citado 10 Ene 2017];81(3): [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-3748_201300_0300005

29. O'Gara PR, Kushner F, Ascheim D, Casey D, Chung M, de Lemos JA. Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 [citado 16 Ene 2017];61(4):[aprox. p.]. Dis-

ponible en: <http://cont.ent.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1486115>

30. Marrero Miragaya MA. Estrategia de desarrollo clínico para la evaluación de eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en Cuba [Tesis doctoral]. La Habana: Centro Nacional de Ensayos Clínicos; 2012 [citado 16 Dic 2016]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/694/1/TESIS-ETE-SKR-final.pdf>

31. Sanchisa J, Avanzasa P, Bayes Genisa A, Pérez L, Heras M. Síndromes coronarios agudos: nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento. Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):138.

Recibido: 10 de julio de 2018

Aprobado: 30 de enero de 2019