

## **Dolor lumbar por estreptoquinasa recombinante. Presentación de un caso**

### **Lumbar pain caused by recombinant streptokinase. A case presentation**

**María Julia Cigales Reyes**

Especialista de I Grado en Medicina Interna y en Medicina General Integral. Hospital Universitario "Cmde Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

La Heberkinasa<sup>®</sup> (estreptoquinasa recombinante), es un trombolítico utilizado en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, presentada en forma de liofilizado en bulbos estériles, de conocidos y probados efectos de reperfusión coronaria y reducción del tamaño del infarto, además de otras aplicaciones como en la trombosis venosa profunda, trombosis de acceso vascular permanente de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis periódicas, disfunción de prótesis valvulares cardíacas por trombos y en el tromboembolismo pulmonar; se asocian reacciones adversas durante el tratamiento, frecuentes y menos frecuentes, dentro de las que se encuentra el dolor lumbar. Se presenta a una paciente con el diagnóstico de un infarto agudo del miocardio, de cara diafragmática, a quien se le aplicó la trombolisis con Heberkinasa y durante esta presentó dolor lumbar agudo, intenso, que cedió con la reducción de goteo de la infusión y esta se pudo continuar sin más problemas.

**Palabras clave:** Dolor lumbar, trombolisis, trombolíticos, estreptoquinasa recombinante, efectos adversos, Heberkinasa.

---

#### **ABSTRACT**

The Heberkinase® (recombinant streptokinase) is a thrombolytic agent used in treatment of acute myocardial infarction, presented as sterile bulbs, of known and proved effects of coronary reperfusion and reduction of infarction dimension, besides of other applications e.g. the deep venous thrombosis, permanent vascular access thrombosis in patients presenting with terminal chronic renal insufficiency treated by periodical hemodialysis, dysfunction of cardiac vascular prostheses by thrombi, and in case of pulmonary thromboembolism; there are adverse reactions associated during treatment, frequent and less frequent including those of lumbar pain. Authors present a case of a woman diagnosed with acute myocardial infarction of diaphragmatic side undergoing thrombolysis with Heberkinase, and during it she had intense and acute lumbar pain improving with reduction of dripping infusion without subsequent problems.

**Key words:** Lumbar pain, thrombolysis, thrombolytic agents, recombinant streptokinase, side effects, Heberkinase.

---

## INTRODUCCIÓN

Aunque son numerosos los fármacos y las intervenciones que, experimentalmente, reducen la extensión de la necrosis, solo los fibrinolíticos, la aspirina, la angioplastia coronaria y los bloqueadores betadrenérgicos tienen importancia práctica. El mecanismo a través del cual actúan los trombolíticos en el infarto agudo de miocardio es la apertura de la arteria y, en consecuencia, la reducción del área necrótica. En efecto, se ha demostrado que tras la administración intravenosa del fármaco se consigue la recanalización de la arteria coronaria responsable del infarto entre el 40 y el 65 %, en dependencia del trombolítico empleado. El tratamiento es tanto más eficaz cuanto más precozmente se administra: dentro de las primeras 6 h del infarto los trombolíticos salvan 30 vidas por cada 1 000 pacientes tratados, y 20 cuando se administran entre las 7 y 12 h después del comienzo de los síntomas. El efecto sobre la mortalidad es todavía más acusado si el fármaco se administra dentro de la primera hora posterior al infarto, con reducciones de la mortalidad entre el 40 y el 60 %.<sup>1,2</sup>

De las diferentes pautas ensayadas, la administración de estreptoquinasa a dosis de 1,5 millones de unidades en 1 h y la pauta acelerada de alteplase (tPA) (100 mg en 60 min) son las más utilizadas en la actualidad. En el momento actual se están ensayando nuevos fibrinolíticos como el saruplase (activador del plasminógeno tipo urokinasa de cadena única), la estafilocinasa y otros obtenidos mediante manipulación de la molécula del tPA (reteplase [r-PA], laneteplase [n-PA] y TNK). Aunque todavía no han demostrado su superioridad con respecto a los dos actualmente en uso, su facilidad de administración en bolos puede representar una ventaja en el futuro. Los fármacos trombolíticos actúan activando el plasminógeno a plasmina. Si esta activación tiene lugar en el plasma, la plasmina formada llegará a agotar a la antiplasmina circulante y se producirá un estado lítico sistémico con marcada alteración de la coagulación, secundariamente al cual se producirá la lisis del trombo. Por el contrario, si la activación tiene lugar predominantemente dentro del complejo activador-plasminógeno-fibrina, la lisis sistémica será menor y la eficacia trombolítica será, al menos teóricamente, superior. Existen diversos

fármacos trombolíticos que se diferencian por su antigenicidad, especificidad para la fibrina, importancia de la alteración coagulativa inducida y vida media.<sup>3,4</sup>

| Fármaco                            | Origen       | Vida media (min) | Lisis sistémica | Afinidad por la fibrina | Antigenicidad |
|------------------------------------|--------------|------------------|-----------------|-------------------------|---------------|
| Estreptoquinasa                    | Bacteriano   | 60               | +++             | +                       | Sí            |
| Urocinasa                          | Renal        | 16               | ++              | +                       | No            |
| APSAC                              | Síntesis     | 90               | ++++            | ++                      | Sí            |
| Activador tisular del plasminógeno | Recombinante | 6                | + / ++          | ++++                    | No            |
| Pourocinasa                        | Recombinante | 8                | +               | +++                     | No            |

APSAC: complejo activador plasminógeno-estreptoquinasa acilado.

La estreptoquinasa es una proteína de origen bacteriano. En Cuba se utiliza la Heberkinasa, que es la estreptoquinasa recombinante, de producción nacional, en el Centro de Ingeniería y Biotecnología, comercializado por Heber Biotec, S.A., la cual se encuentra disponible en todos los centros de urgencia del país. Es extraída de cultivos de estreptococos beta hemolíticos, 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 dalton. Esta 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.

**Composición:** viales con una potencia de 100 000, 250 000, 500 000, 750 000 y 1 500 000 UI de estreptoquinasa recombinante.

**Otros componentes:** hidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado, glutamato de sodio, albúmina humana.

La dosis utilizada para el tratamiento del infarto agudo del miocardio es de 1,5 millones de unidades internacionales, diluidas primeramente en 5 mL de agua para inyecciones, tratando de dirigir el líquido hacia las paredes del bulbo, el cual se debe girar cuidadosamente 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 1 h.<sup>5-7</sup>

### 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 el 3%, entre ellas anafilaxia (1-2 %) y edema angioneurótico (0,2 %).

**Menos frecuentes:** escalofríos, temblores, vómitos, fiebre, náuseas y dolor lumbar.

Los sangramientos mayores se han presentado en el 0,3 % de los pacientes tratados, moderados en el 0,6 % y leves en el 2,2 %.

**Raros:** artralgias, aceleración de la velocidad de sedimentación globular, plasmocitosis, síndrome de Guillain Barré e insuficiencia renal transitoria hasta 6-16 d después de la administración de la estreptoquinasa. Estos últimos efectos adversos no han aparecido con la administración de Heberkinasa<sup>8,9</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo femenino de 50 años de edad, raza negra, con antecedentes de hipertensión arterial, para la cual no llevaba tratamiento estable, que acude al servicio de urgencias del Hospital Universitario "Cmdte Manuel Fajardo" con dolor precordial, intenso, opresivo, con irradiación a brazo izquierdo y cuello, acompañado de náuseas, sudaciones y muy ansiosa, de aproximadamente tres horas de evolución, que no cedió con la administración de nitroglicerina. Al examen físico se comprueba diaforesis, frialdad de la piel y taquicardia. Tensión arterial y resto del examen físico normales.

Se le realizaron en cuerpo de guardia los exámenes complementarios siguientes:

Hb: 124 g/L

Hto: 037

Leucograma:  $6,7 \times 10^9/L$

Glicemia: 6,0 mmol/L

ECG: eje del QRS desviado a la izquierda, taquicardia sinusal, supradesnivel del segmento ST, convexo, de 5 mm en DII, DIII y aVF.

Radiografía de tórax AP: índice cardiorácico en límite superior, no lesiones pleuropulmonares.

Con todos estos datos clínicos, al examen físico y complementario se diagnostica un infarto agudo del miocardio (IMA) de cara diafragmática y se procede a aplicársele tratamiento trombolítico con estreptoquinasa (Heberkinasa).

Durante la administración del trombolítico, a los 30 minutos de comenzado, la paciente comienza de manera súbita con dolor de moderado a severo en región lumbar, con irradiación a espaldas ilíacas, sin relación con ningún esfuerzo físico, ni movimiento brusco de caderas.

## COMENTARIOS

Ante este cuadro nuevo de la paciente, doloroso a nivel lumbar, de aparición súbita, se sospecha un efecto adverso de la Heberkinasa y se procede a disminuir de inmediato el goteo de la infusión de estreptoquinasa y aproximadamente a los 10 min este comienza a ceder hasta desaparecer totalmente; se retoma luego el goteo inicial de infusión, se puede terminar sin más ningún problema la trombolisis y aparecen enseguida signos de reperfusión de la arteria ocluida (desaparición del dolor precordial y resolución de la elevación del ST).

Se confirma así dicho efecto adverso como se describe en la literatura médica y en el prospecto del medicamento, de los laboratorios de HeberBiotec; después se pudo apreciar la disminución de la velocidad de infusión de Heberkinasa, la desaparición del dolor lumbar, la no reaparición de este una vez retomada la trombolisis y sí la mejoría clínica y electrocardiográfica al terminar esta.

**Diagnóstico:** dolor lumbar como efecto adverso (menos frecuente) del tratamiento con Heberkinasa en el curso de un IMA de cara diafragmática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24: 28-66.
2. Dalen JE, Hirsh J, Guyat GH, eds. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2001;119:1S-370S
3. Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med*. 109:52;2001.
4. Martínez Brotons F. Nuevos fármacos antitrombóticos. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:742-8.
5. Guía profesional de medicamentos. México DF: Ed. Manual Moderno; 1993;549-50.
6. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Ministerio de Salud Pública, CDF; 2006. p. 286-7.
7. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, Schmidt KH, Knorst M, Scheld M, Thimme M. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehi093. *European Heart Journal Advance Access published online on January 6, 2005*; 26(16):1961. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>
8. Sands D, Whinton CM, Longstaff C. International collaborative study to establish the 3rd International Standard for Streptokinase. *J Thromb Haemostasis*. 2004;2: 1411-5.

9. Betancourt BY, Marrero-Miragaya MA, Jimenez-Lopez G, Valenzuela-Silva C, Garcia-Iglesias E, Hernandez-Bernal F, et al. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. BMC Clin Pharmacol. 2005;5:5.

Recibido: 12 de enero de 2009.

Aprobado: 17 de febrero de 2009.

Dra. *María Julia Cigales Reyes*. Hospital Universitario "Comdte Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.