



Libros  
Virtuales  
IntraMed



## Capítulo XIII

## ESTREPTOQUINASA

### Descripción

La estreptoquinasa es una proteína de 47000 D producida por el estreptococo beta hemolítico. Es un activador exógeno del sistema fibrinolítico humano que se activa por medio un mecanismo indirecto y se combina con el plasminógeno, para formar un complejo activador que, a su vez, cataliza la conversión del plasminógeno circulante en plasmina. Su dosis trombolítica produce un exceso de plasmina, que desborda el sistema antiplasmina endógeno, y que provoca un estado lítico sistémico caracterizado por la lisis de todos los trombos frescos.

La mayoría de los individuos presentan cierto nivel de anticuerpos antiestreptocócicos ya formados, que dan lugar a leves reacciones alérgicas (fiebre, urticaria, erupción en piel).

Después de la administración, se desarrollan anticuerpos neutralizadores frente a la estreptoquinasa que persisten hasta cuatro años o más.

Con frecuencia, durante la administración de la estreptoquinasa, se produce hipotensión y bradicardia, que da lugar a una caída media de la presión arterial sistólica de 35 mm Hg y que requiere apoyo vasopresor entre el 7% y el 10% de los pacientes. Es probable que este fenómeno se deba a la liberación de la bradiquinina más que a una respuesta alérgica.

La dosis que se administra es de 1.500.000 unidades diluidas en 100 cc. de suero fisiológico y se administrará durante 1 hora. Su vida media es de 23 minutos y su efecto fibrinolítico dura 24 horas.

### Incidencia

En diversos estudios, la incidencia varía entre el 3,6% y el 5,7% con una incidencia de anafilaxia del 0,6%.

### Factores de Riesgo

El factor de riesgo más importante es la exposición previa, ya sea por vía tópica o su uso como antitrombótico.

### Manifestaciones Clínicas

- ❖ Se observan las siguientes manifestaciones:
- ❖ Shock anafiláctico. Se han descrito casos fatales.
- ❖ Broncoespasmo, ARDS (síndrome dificultad respiratoria

alta).

- ❖ Erupción en piel, angioedema.
- ❖ Rinorrea, estornudo.
- ❖ Reacción retardada: fiebre, artralgia, mialgia, erupción cutánea, anormalidades renales.

### Método de Diagnóstico

- ❖ Se realizan los siguientes procedimientos:
- ❖ Pruebas cutáneas:
- ❖ Pruebas por punción con estreptoquinasa 300.000 UI/ml.
- ❖ Pruebas intradérmicas: 0,02 ml de 3 UI y 10 UI de estreptoquinasa.
- ❖ Suelen ser positivas en pacientes con anafilaxia.

### Métodos serológicos:

- ❖ Anticuerpos precipitantes.
- ❖ Antiestreptoquinasa IgE, IgG, IgM (ELISA).
- ❖ Antiestreptoquinasa IgG (ensayo fluorométrico, ensayo de placa de fibrina).
- ❖ En 1 paciente se describió la positividad de la prueba de transformación linfocitaria.

### Mecanismos

La hipersensibilidad mediada por la IgE parece ser el mecanismo más frecuente: pruebas por punción en piel positiva, IgE específica.

Activación de complemento.

La preparación de estreptoquinasa contiene albúmina humana, buffer fosfato y glutamato sódico.

Hipersensibilidad Tipo III: enfermedad del suero, vasculitis, glomerulonefritis.

La presencia de títulos elevados de anticuerpos antiestreptoquinasa puede conducir a una disminución (demostrado en la rata) de perfusión coronaria en situaciones de reutilización de la estreptoquinasa.

### Manejo

En pacientes alérgicos a la estreptoquinasa debe usarse alte-

---

---

plase, reteplase o tenecteplase (activadores tisulares del plasminógeno sintéticos).

No está claro aún la relación exacta entre la alergia a la estreptoquinasa y los títulos de los anticuerpos y resultados clínicos del tratamiento, pero dichas reacciones parecen no alterar la eficacia trombolítica.

La premedicación con corticoides y antihistamínicos parece no tener ningún efecto protector contra las reacciones hipotensoras.

Se aconseja efectuar una prueba intradérmica con 100 UI antes de su uso intravenoso.

En caso de positividad, no debe usarse estreptoquinasa. Si el resultado es negativo, podrá ser un buen predictor de administración de la droga sin reacciones alérgicas.

## Bibliografía

- Tsang T.S., Califf R.M.; Stebbins M.; Lee P.; Cho M.; Ross M.; Armstrong P.W. Incidence and Impact on Outcome of Streptokinase Allergy in the GUSTO-I Trial” Am. J. Cardiol., 1977; 79 (9) 1232-5.
- Jennings K., “Antibodies to streptokinase (editorial)”, B.MJ, 1996; 312 (7028) 393-4
- Lee H.S, “How safe is the re-administration of streptokinase?”, Drug Safe., 1995; 13 (2): 76-80
- Lynch M, Pentecost B.L, Littler WA, Stockley R.A, “The significance of anti-streptokinase antibodies”, Clin. Exp. Immunol., 1994; 96 (3);427-31
- Lee H.S, Yule S, Mc Kenzie A, Cross S, Red T, Davidson R, Jennings K., “Hypersensitivity reactions to streptokinase in patients with high pre-treatment
- anti-streptokinase antibody and neutralization titres (see comments)”. Eur. J. Heart., 1993; 14 (12): 1640-3
- Dykewicz M.S, Mc Grath K.C., Davison R, Kaplan K.J., Patterson R., “Identification of patients at risk for anaphylaxis due to streptokinase “, Arch. Intern. Med., 1986; 146 (2): 305-7.
- Low I, Stables S Anaphylactic deaths in Auckland, New Zealand: a review of coronial autopsies from 1985 to 2005 Pathology. 2006 Aug;38(4):328-32
- Oliveira DC, Coelho OR, Paraschin K, Ferraroni NR, Zolner Rde L. Angioedema related to the use of streptokinase Arq Bras Cardiol. 2005 Aug;85(2):131-4
- Toquero J, Silva L. Allergic reaction to streptokinase Rev Esp Cardiol. 2001 Oct;54(10):1225
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008

## APROTIMINA

### Descripción

La aprotinina (Trasylo®) es un polipéptido básico, inhibidor no específico de proteasas séricas, derivado del pulmón bovino, que inhibe la tripsina, la quimotripsina, la plasmina, el activador del plasminógeno y la kaliceína. Se utiliza en procedimientos quirúrgicos cardíacos. La aprotinina disminuye la pérdida de sangre y los requerimientos de transfusión (de 30 a 40%) por su efecto antifibrinolítico, preservación plaquetaria, efecto antiinflamatorio y posible acción preventiva en cirugía del sistema nervioso central. Este fármaco resulta especialmente útil para disminuir el sangrado quirúrgico en pacientes con disfunción plaquetaria por ingesta reciente de aspirina y en pacientes sometidos a reintervenciones cardíacas

Su administración está asociada a cierta incidencia de choque anafiláctico, razón por la cual se recomendó que, cuando se utilice por primera vez en un paciente, se realice una dosis de prueba antes de iniciar el protocolo terapéutico

### Incidencia

Se observa un 0,5% de reacciones alérgicas en uso de adhesivos tisulares con fibrina.

Dietrich W. encuentra en 13.315 cirugías cardíacas un 0,09% de reacciones alérgicas: ninguna de ellas fue grave en pacientes sin contacto previo con la droga y entre un 1,5% y un 2,8%, es decir, 12 pacientes recibieron el medicamento con anterioridad. Además, 5 de estos presentaron reacciones graves.

### Factores de Riesgo

La aprotinina (APT) posee propiedades antigénicas y tiene la posibilidad de reacciones alérgicas a la reexposición. Se corren riesgos en intervalos menores de 200 días entre dos exposiciones a APT, especialmente, entre 35 días y 3 meses.

Existe un nivel elevado de anticuerpos IgG antiaprotinina.

### Manifestaciones Clínicas

Presenta las siguientes manifestaciones:

- ❖ General: shock anafiláctico
- ❖ Respiratorio: broncoespasmo
- ❖ Cutáneo: urticaria localizada o generalizada.
- ❖ Fenómenos alérgicos

La APT no está exenta de efectos adversos: Aproximadamente, el 3% de los pacientes a los que se les administra el fármaco

presentan reacciones alérgicas de intensidad variable; alrededor de la mitad de los pacientes a los que se les administra APT desarrollan anticuerpos tipo IgG frente al fármaco. En un estudio multicéntrico donde se incluyeron 740 pacientes a los que se administró el fármaco por primera vez, únicamente se aprecia un episodio de hipotensión y una erupción cutánea.

### Método de Diagnóstico

Pueden realizarse dos métodos:

Pruebas cutáneas:

Por puntura en piel (1/100 hasta 1/10), luego prueba intradérmica en piel desde 1/1000 a 1/10:

Se observan pocos casos de pruebas positiva en piel después de una reacción alérgica. IgE Específica e IgG:

Después de 48 meses, el 50% de todos los pacientes aún presentarán niveles detectables de antiaprotinina IgG.

El valor clínico de esta prueba no está claramente establecido por cuanto la antiaprotinina IgE y la IgG se puede detectar en el 55% de los pacientes con reacción alérgica y en el 32% de los no-reactivos.

### Mecanismos

Existe hipersensibilidad mediada por la IgE y liberación de histamina no específica.

### Manejo

El riesgo de alergia aumenta si el fármaco se ha administrado con anterioridad. Como medidas preventivas en estos casos, se propuso la administración de antihistamínicos y de la llamada dosis-test de APT, que consiste en una inyección intravenosa de 10.000 U de APT. Una vez administrada la dosis indicada, debe existir un tiempo de espera hasta la administración de la dosis completa de APT no inferior a 20 minutos después de los cuales, si no aparecen reacciones de hipersensibilidad, la administración de APT no traerá complicaciones. No obstante, se recomienda utilizar esta medida antes de cualquier administración de APT, haya habido exposición previa o no.

No debe utilizarse APT en actos quirúrgicos no cardiovasculares.

Debe retardarse la administración del primer bolo de inyección de APT hasta que el cirujano esté listo para iniciar el bypass cardiopulmonar.

Deberá probarse la dosis de 10.000 UKI de APT en todos los pacientes bajo tratamiento con esta droga.

En los casos de exposición anterior a la APT, se utilizará bloqueo H1/H2.

Se evitará la reexposición dentro de los primeros 6 meses después de la exposición anterior de la APT.

Se usarán pruebas en piel predictivas en pacientes con exposición anterior o alérgica a bovino.

Se encuentran disponibles otros antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido tranexámico).

Para la fecha de revisión de esta droga, la FDA difundió un aviso donde se avisaba a los profesionales de la salud y a los pacientes que los resultados de dos estudios habían vinculado a la APT (Trasylol®) con efectos adversos graves, tales como trastornos renales, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes que eran sometidos a un bypass arterial.

(Aprotinin. Reports of serious cardiovascular, cerebrovascular and kidney effects. USA, Canada. WHO Pharm Newsletter 2006;2).

## Bibliografía

- Cottineau C., Moreau X., Drouet M., De Brux J.L., Brenet O., Delhumeau A., "Choc anaphylactique lors de l'utilisation de l'aprotinine a fortes doses en chirurgie cardiaque « Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1993; 12 (6): 590-3
- Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter J.A, "Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinina: analysis of two hundred forty-eight re-exposures to aprotinin in heart operations" J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1997; 113 (1): 194-201
- Dobkowski W.B, Murkin JM, "A risk-benefit assessment of aprotinin in cardiac surgical procedures", Drug. Saf., 1998; 18 (1): 21-41
- Lemmer, J.H., Dilling, E.W., Morton J.R., Rich J.B., Robicsek F., Bricker D.L., et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. Ann Thorac Surg 1996; 62:1659-1668
- Levy J.H. Hemostatic agents and their safety. J. Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13:6-11
- Llau JV, Garcia-Perez M. Increased safety in the administration of aprotinin: Need for a test-dose. Anesth Analg. 2000;90:765-71
- Phanschmidt J., Steed, D., Juger, T.F., Routine intraoperative application of high-dose aprotinina in open heart surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1995;43:132.
- Scheule A.M, Jurmann M.J., Wendel H.Y., Haberle L., Eckstein E.S., Ziemer G., "Anaphylactic shock after aprotinin re-exposure: time course of aprotinin specific antibodies", Ann. Thorac. Surg., 1997; 63 (1): 242-4
- Weipert J., Jockum M., Dietrich W., Sebening F., Longtime follow of aprotinina specific antibodies after cardiac surgery (resumen). J. Thorac Cardiovasc Surg 1995; 43:132
- Yanagihara Y, Shida T, "Inunological studies on patients who received aprotinin therapy", Arerugi., 1985; 34 (9): 899-904.
- Dietrich W, Ebell A, Busley R, Boulesteix AL. Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12,403 exposures to aprotinin in cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2007 Oct;84(4):1144-50.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008