Trombopenia e insuficiencia renal aguda tras tratamiento con estreptocinasa. Papel de los esteroides

David López-Gómez, Josep Comín-Colet, Juana Barthe, Fernando Worner, Xavier Sabaté y Enric Esplugas

Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

ácido acetilsalicílico / corticosteroides / esteroides / estreptocinasa / heparina / inmunología / insuficiencia renal aguda / profilaxis / reacciones adversas a medicamentos / trombocitopenia

La proteinuria es un fenómeno observado con frecuencia tras el tratamiento con estreptocinasa. Se ha sugerido el depósito de inmunocomplejos en el glomérulo renal como mecanismo más probable. En cambio, la asociación de plaquetopenia e insuficiencia renal aguda inducida por estreptocinasa es rara. Presentamos un paciente que sufrió un deterioro rápido de la función renal y de la cifra de plaquetas tras el tratamiento con estreptocinasa, normalizándose ambos tras la administración de esteroides. Posteriormente, se comenta la probable patogenia inmunológica del cuadro. También se discute sobre la posible utilidad de los corticoides en el tratamiento y/o profilaxis de cuadros de este tipo.

Palabras clave: *Streptocinasa. Riñón. Plaquetas.*

THROMBOPENIA AND ACUTE RENAL FAILURE FOLLOWING INTRAVENOUS STREPTOKINASE. THE ROLE OF STEROID THERAPY

Proteinuria is common after streptokinase treatment. An immunological mechanism in the renal glomerulus has been suggested to explain this side effect. However, thrombopenia and acute renal failure streptokinase induced are uncommon. We present a case of thrombopenia and acute renal failure after streptokinase administration for myocardial infarction that improved with steroid therapy. We discuss the probable pathophysiology of these adverse effects of streptokinase and the potential usefulness of steroids in its prevention and treatment.

Key words: *Streptokinase. Kidney. Platelets.*

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 879-881)

INTRODUCCIÓN

La estreptocinasa es actualmente uno de los fibrinolíticos más utilizados. Su uso es especialmente eficaz en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, en el cual se ha asociado a reducción de la mortalidad¹. Hipotensión, bradicardia, anafilaxia y fenómenos hemorrágicos son efectos secundarios bien conocidos de este fármaco².

Aunque existen estudios^{3,4} que han demostrado aparición de proteinuria secundaria a la administración de estreptocinasa (STK), los casos de insuficiencia renal franca existentes en la bibliografía son escasos. Asimismo, la plaquetopenia en el seno del tratamiento fibrinolítico es un hecho descrito en la bibliografía (el 4,8% de los pacientes estudiados por Rao et al)⁵, pero su etiopa-

togenia no ha sido aclarada. Presentamos un caso de trombopenia, proteinuria e insuficiencia renal aguda tras la administración intravenosa de STK en un paciente con infarto agudo de miocardio, y la posterior resolución del cuadro tras el tratamiento con esteroides.

CASO CLÍNICO

Varón de 33 años fumador, hipertenso, dislipémico, con antecedentes de psoriasis y sin historia de cardiopatía. Acudió a nuestro centro con clínica y electrocardiograma indicativos de infarto agudo de miocardio anterior, siendo trasladado de inmediato a la unidad coronaria. Se inició STK intravenosa (1.500.000 U en 60 min) a las 2 h de aparición de los síntomas. También se administraron 250 mg de aspirina y 20.000 U cada 12 h de heparina cálcica subcutánea durante 72 h (práctica habitual en la época en la que ingresó este paciente). Inicialmente, el paciente presentó signos discretos de congestión pulmonar que se controlaron con bajas dosis de furosemida intravenosa (30 mg/día durante 6 días) y alguna salva de taquicardia ventricular no sostenida que cursó de forma asintomática. El

Correspondencia: Dr. D. López-Gómez.
Servicio de Cardiología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Recibido el 14 de diciembre de 1998.
Aceptado para su publicación el 7 de abril de 1999.

TABLA 1
Datos analíticos

	VR	Ingreso	24 h	Día 4	Día 7	Día 21
Creatinina (μmol/l)	75-117	–	–	396	148	101
Urea (mmol/l)	4-9,4	6,9	11,5	32	20	10,3
Plaquetas (/μl)	180.000-400.000	214.000	37.000	9.000	23.000	236.000

VR: valores de referencia.

TABLA 2
Datos hemodinámicos

	Ingreso	Día 2	Día 4	Día 5
PAS (mmHg)	112	87	126	122
PAD (mmHg)	65	53	74	81
GC (l/min)	–	8,75	8,48	–
IC (l/min/m ²)	–	4,16	4,03	–
FC	87	137	95	85
PVC (mmHg)	–	9	13	14
PCP (mmHg)	–	15	12	–
Diuresis 24 h (ml)	–	2.500	2.500	4.400

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; GC: gasto cardíaco; IC: índice cardíaco; FC: frecuencia cardíaca; PVC: presión venosa central; PCP: presión capilar pulmonar.

pico de CPK-MB fue de 2 μKat/l (valor normal < 0,42 μKat/l) a las 9 h de aparición del dolor.

A las 2 h de iniciada la perfusión de STK, el paciente presentó pico febril 39,5 °C sin foco aparente que se autolimitó. Todas las serologías y cultivos realizados en sangre y orina resultaron negativos.

En las horas siguientes, los valores de urea y creatinina en sangre aumentaron progresivamente hasta alcanzar valores máximos al cuarto día del ingreso (**tabla 1**). Paralelamente, los análisis de orina demostraron hematuria, leucocituria y proteinuria de 1,5 g/24 h. Para descartar un empeoramiento hemodinámico que explicase este cuadro, se implantó catéter de Swan-Ganz. Los valores obtenidos no eran compatibles con insuficiencia renal de causa prerrenal (**tabla 2**).

A la vez que se producía este deterioro de la función renal, pudo objetivarse un descenso rápido del recuento de plaquetas que alcanzó valores mínimos al cuarto día de la administración del trombolítico (**tabla 1**). Ese mismo día se realizó la determinación de inmunocomplejos circulantes por nefelometría obteniéndose valores anormalmente elevados de 3,4 μg/ml (valores de referencia 0-1,5 μg/ml). También se realizó aspirado de médula ósea que únicamente evidenció hiperplasia de la serie megacariocítica.

Orientado el cuadro como glomerulonefritis y plaquetopenia secundarios a proceso inmunológico en relación con la STK, cuatro días después del ingreso se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día (60 mg/día). La función renal era normal al décimo día del tratamiento con STK.

La evolución posterior del paciente fue satisfactoria, y pudo ser dado de alta sin incidencias y con función renal y recuento plaquetario rigurosamente normales.

DISCUSIÓN

Mientras que la proteinuria es un fenómeno relativamente frecuente en pacientes tratados con STK^{3,4}, existen pocos casos documentados de insuficiencia renal aguda inducida por este fármaco. Lynch et al⁴ encontraron proteinuria significativa en el 82% de pacientes tratados con STK, pero este hallazgo no se asoció a un deterioro de la función renal. En los pacientes que desarrollaron proteinuria tras la administración del fármaco, los títulos de inmunoglobulinas G antiestreptocinasas (IgG-anti-STK) detectados pretrombólisis experimentaron inicialmente un descenso progresivo paralelo a un aumento en los valores de inmunocomplejos circulantes^{3,4}. Posteriormente, se producía un ascenso de los títulos de IgG-anti-STK hasta alcanzar los valores previos. Estos datos sugieren que la molécula de STK, adherida con las IgG anti-STK (preformadas en el paciente probablemente por contacto previo con el estreptococo), formarían inmunocomplejos que, a su vez, se depositarían en el glomérulo renal siendo fagocitados por macrófagos en un proceso inflamatorio que podría dar lugar a glomerulonefritis con alteraciones en el funcionalismo renal de severidad variable^{3,4}. En el proceso de fagocitosis, junto a los inmunocomplejos y a partículas de complemento, se hallarían inmersas las plaquetas. Su destrucción daría lugar a trombopenia inmunológica⁶.

A favor de esta hipótesis, nuestro paciente presentó proteinuria e insuficiencia renal tras la administración de STK, no explicable por la hemodinamia del paciente, y que se acompañó de incremento en los valores de inmunocomplejos circulantes y de plaquetopenia severa (esta última posiblemente agravada por tratamiento inicial con heparina y aspirina).

En las alteraciones plaquetarias causadas por heparina se describen dos tipos de cuadros⁷. En primer lugar, existen plaquetopenias graves que van relacionadas con tratamientos prolongados y que generalmente aparecen a partir del quinto día de iniciar la administración de heparina. Por otro lado, existen cuadros de inicio más precoz, que habitualmente son plaquetopenias benignas y autolimitadas⁷. Nuestro paciente presentó una plaqueto-

penia severa (hasta 9.000 plaquetas/ μ l) que se aprecia ya a las 24 h de la administración de la primera dosis de heparina cálcica, cuando únicamente se habían administrado 40.000 U de heparina y 250 mg de aspirina (tabla 1). En nuestra opinión, la plaquetopenia desarrollada por este enfermo no es explicable por otros mecanismos que una reacción inmunológica provocada por la administración de STK.

Aunque en este paciente hubo mejoría tras su administración, la utilidad real del tratamiento con corticoides es desconocida. Dado que los inmunocomplejos se constituyen posiblemente en las primeras horas post-administración de STK, el papel de los corticoides se vería limitado a la atenuación de la respuesta fagocítica por parte de los macrófagos. Por otra parte, la amplia experiencia clínica en el uso de este fármaco no parece justificar su empleo como profilaxis en todos los pacientes. Lynch et al⁴ sugieren que los pacientes tratados previamente con STK, con enfermedad renal previa o con reciente infección estreptocócica, presentarían mayor riesgo de deterioro de la función renal y podrían beneficiarse de la utilización de corticoides previa a la trombólisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
2. López-Sendón JL. Comparación de la eficacia clínica de los fármacos trombolíticos en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45 (Supl 2): 9-20.
3. Lynch M, Hoffmann NV, Aroney CN. Thrombolytic treatment and proteinuria. *Br Heart J* 1995; 73: 354-357.
4. Lynch M, Pentecost BL, Littler WA, Stockley RA. Overt and subclinical reactions to streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 849-852.
5. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1-11.
6. Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. En: Fauci AS, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nueva York: McGraw-Hill, 1998; 730-736.
7. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.330-1.335.