



COMUNICACIÓN BREVE

Trombocitopenia aguda profunda asociada al uso de abciximab: a propósito de un caso

Bernardino Álvarez-Camarena,¹ Enrique Frutos-Rangel,² Enrique Rico-Curiel,³ José María García-y Otero,⁴ Enrique Frutos-Rodríguez.⁵

¹Servicio de Medicina Interna.

²Servicio de Cardiología.

³Servicio de Hematología.

Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

⁴Centro Cardiovascular Puerta de Hierro. Zapopan, Jalisco, México.

⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Recibido el 18 de febrero de 2009; aceptado el 18 de agosto de 2011.

PALABRAS CLAVE

Abciximab;
Trombocitopenia profunda
aguda; Trombosis;
Angioplastia; México.

KEYWORDS

Abciximab;
acute profound
thrombocytopenia;
thromboses; angioplasty;
Mexico.

Resumen

Se presenta un paciente con angina inestable e intervención coronaria percutánea con *stents*, que desarrolló púrpura mucocutánea y hematoma inguinal asociados a trombocitopenia aguda profunda inducida por abciximab con nadir de $1 \times 10^9/L$ (1000 plaquetas/mm³), su recuperación con el tratamiento instituido y la complicación de trombosis subaguda intrastent asociada a cuenta plaquetaria funcional que requirió reintervención con angioplastia primaria y administración de tirofiban, un agente bloqueador del receptor IIb/IIIa diferente. Se realizaron estudios diagnósticos para investigar otras causas de trombocitopenia en estos pacientes que reciben heparina, antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico y clopidogrel, asociados a bloqueadores del receptor IIb/IIIa. Se realizó una revisión de publicaciones con reporte de esta complicación.

Acute profound thrombocytopenia associated with the use of abciximab: case report

Abstract

We present the case-report of a patient with instable angina who submitted to percutaneous coronary intervention and stent place for revascularization who developed purpura and groin hematoma associated to acute profound thrombocytopenia induced by abciximab infusion with nadir platelet counts $1 \times 10^9/L$ (1,000 platelets/mm³), his platelet recovery with the instituted treatment and the outcome with subacute intra-stent thrombosis that was associated with functionally platelet counts that required a primary angioplasty and administration of tirofiban, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. Laboratory confirmation to exclude other causes of thrombocytopenia and its association of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist with heparin, acetylsalicylic acid and clopidogrel were obtained. We perform in literature trials with this complication.

Correspondencia: Enrique Frutos Rangel. Tarascos 3435. Fracc. Monraz. Guadalajara, Jalisco. 44670. Teléfono: (33) 38130042, ext: 2621. Correo electrónico: enrifrut@megared.net.mx

Introducción

Abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3 que se fija a la glucoproteína IIb/IIIa, vitronectina y receptores Mac-1 humanos. Actúa mediante inhibición de la agregación plaquetaria evitando la unión del factor de Von Willebrand y otras moléculas adhesivas al fibrinógeno en la zona de unión del receptor de la GP IIb/IIIa.¹

La principal indicación de abciximab es la prevención de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE por sus siglas en Inglés) durante tratamiento de intervención coronaria percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo. Sus efectos adversos más relevantes son la hemorragia y la trombocitopenia.² Berkowitz y colaboradores³ clasifican ésta última complicación en cuatro grupos progresivos según la reducción del recuento plaquetario: a) trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$; b) trombocitopenia grave $<50 \times 10^9/L$; c) trombocitopenia grave aguda $<50 \times 10^9/L$ dentro de las 24 horas de iniciada la terapia y en d) trombocitopenia profunda aguda $<20 \times 10^9/L$, dentro de las primeras 24 horas de iniciada la terapia.

Existe una clara asociación entre los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) y trombocitopenia, definida como una cuenta plaquetaria $<100 \times 10^9/L$ que ocurre en 2.5% a 6% de los pacientes; y una trombocitopenia severa ($<50 \times 10^9/L$) que ocurre en 0.4% a 1.6% de los casos en diversos ensayos clínicos, mientras que la transfusión de plaquetas es requerida en 0.9 % a 6% de los pacientes.^{4,6} En el registro de readministración de abciximab reportado por Tchong y colaboradores,⁷ la trombocitopenia ocurrió en 4.6% de los pacientes, incluidos 2.4% que desarrollaron trombocitopenia profunda $<20 \times 10^9$ células/L.

La trombocitopenia asociada al abciximab ocurre típicamente dentro de las 24 horas posteriores a la exposición, a diferencia de la inducida por otros fármacos que requiere mayor tiempo desde que son administrados hasta inducir sensibilización.⁸ Una hipótesis para explicar la rápida ocurrencia de trombocitopenia después de la exposición inicial al abciximab consiste en la existencia de anticuerpos preformados específicos murinos dentro de la estructura molecular del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino.⁹

Presentación del caso

Hombre de 65 años de edad, fumador, con hipertensión arterial y dislipidemia en tratamiento farmacológico que acudió con angina inestable de reciente inicio, progresiva, sin elevación de marcadores de daño miocárdico. Su electrocardiograma mostró cambios de repolarización por isquemia antero-lateral y el ecocardiograma, alteraciones de movilidad anterior y apico-lateral. Se realizó coronariografía con hallazgo de varias lesiones de 70% a 80% de obstrucción del diámetro luminal en los tercios proximal, medio y distal de una arteria descendente anterior (DA) grande. Se realizó angioplastia con colocación de 4-stents medicados de sirolimus con expansión óptima y flujo TIMI 3 más perfusión. Se premedicó al paciente con ácido acetilsalicílico 325 mg, clopidogrel 600 mg y heparina 5000 UI intravenosas. Debido al número de Stents colocados se decidió administrar abciximab (ReoPro®) 25 mg/Kg en

bolo seguido de infusión a $10 \mu g/min$ ($0.125 \mu g/kg/min$) durante tres horas. Inmediatamente después del procedimiento, el paciente tuvo urticaria, agitación psicomotriz, hemorragia sub-conjuntival (Figura 1), gingivorragia y petequias diseminadas (Figura 2) e inició la formación de un hematoma en el sitio de punción (Figura 3). La cuenta plaquetaria previa a la intervención era de $218 \times 10^9/L$, y la cifra tres horas posterior al procedimiento de $2 \times 10^9/L$. El perfil de coagulación mostró un: tiempo de protrombina 15.6 segundos (control 11.1 segundos); tiempo de tromboplastina parcial 39.7 segundos (35.1 segundos); tiempo de hemorragia 14.5 minutos (método de Ivy, uno a siete minutos); dímeros D 1000 pcg/dL (<500 pcg/dL). El estudio de agregación plaquetaria inducida por heparina (método de *test* de agregación plaquetaria a bajas concentraciones de heparina y método de activación plaquetaria inducida por heparina) y los anticuerpos antiplaquetarios resultaron negativos. Se suspendió abciximab y antiplaquetarios.

A las 24 horas la cuenta plaquetaria se redujo a $1 \times 10^9/L$ corroborada en frotis de sangre periférica. Se realizó aspirado de médula ósea que mostró hiperplasia de serie megacariocítica sin satelitismo plaquetario (Figura 4) y se inició tratamiento médico de la trombocitopenia con transfusión de concentrados plaquetarios (indicados por cuenta plaquetaria $<2 \times 10^9/L$ y púrpura mucocutánea atribuida a la trombocitopenia), se obtuvo un control plaquetario posterior a transfusión de $21 \times 10^9/L$, corticosteroides sistémicos (metilprednisolona 1 g/día vía intravenosa tres dosis), e inmunoglobulina IV (inmunoglobulina humana normal, Octagam® 1 g intravenoso durante cinco días) hasta que se obtuvo cuenta plaquetaria mayor de $10 \times 10^9/L$. Los controles a las 72 y 96 horas fueron $19 \times 10^9/L$ y $58 \times 10^9/L$ respectivamente.

El paciente fue dado de alta hospitalaria al sexto día con cuenta plaquetaria de $54 \times 10^9/L$ y tratamiento con clopidogrel 75 mg/día, enoxaparina subcutánea 40 mg/día, atorvastatina 80 mg/día, prednisona 50 mg/día.

Un día después de su egreso, tuvo dolor retroesternal intenso súbito y un electrocardiograma realizado a los 30 minutos del inicio que mostró elevación del segmento ST de más de 3 mm anterior extenso. Y la cuenta plaquetaria a su ingreso (séptimo día desde el inicio) fue de $596 \times 10^9/L$.

Se realizó coronariografía de emergencia con hallazgo de trombo oclusivo en *stent* de DA tercio medio con flujo TIMI 0. Se procedió con angioplastia primaria, heparina 5000 U intravenosas y tirofiban en doble bolo e infusión ajustada por peso con permeabilidad del vaso y flujo TIMI 3 sin perfusión. Tuvo elevación enzimática e hipocinesia severa con adelgazamiento de tercio distal del septum anterior en ecocardiograma de control, fue dado de alta a las 72 horas del segundo procedimiento intervencionista con clopidogrel, ácido acetilsalicílico, atorvastatina y metoprolol. Su curso posterior se ha mantenido sin complicaciones a diez meses de seguimiento.

Discusión

Ya desde 1998, Berkowitz y colaboradores habían notado que el subgrupo con trombocitopenia por abciximab parecía tener características distintas con respecto a otras



Figura 1. Hemorragia sub-conjuntival.



Figura 2. Púrpura cutánea con petequias de predominio en extremidades inferiores.

causas farmacológicas de esta entidad y que puede ser detectada mediante conteo plaquetario dentro de las primeras 24 horas.³ La determinación realizada de dos a cuatro horas después de iniciada la infusión de abciximab permitiría identificar aquellos pacientes con riesgo para desarrollar trombocitopenia, especialmente las variedades aguda severa y profunda y se propuso un abordaje diagnóstico donde resalta la importancia de: obtener un conteo plaquetario previo a la intervención, una a cuatro horas después de la administración del bolo intravenoso del fármaco y conteos plaquetarios diarios durante la estancia intrahospitalaria y al egreso del paciente. Si la cuenta de plaquetas cae por debajo de $100 \times 10^9/L$ o menos de 50% de sus valores previos a la infusión, se obliga descartar la posibilidad de pseudotrombocitopenia para lo que se debe obtener un conteo plaquetario en citrato de sodio y otro en heparina, evaluación del frotis para conteo manual y se deben considerar otros agentes causales.

Ya en el año 2000, Llevadot y colaboradores comentaron la observación en estudios clínicos de fenómenos de trombosis arterial y venosa como complicaciones potencialmente devastadoras en la fase de recuperación de la trombocitopenia asociada al uso estos fármacos, pudiendo explicar, en parte, la mayor frecuencia de infarto agudo al miocardio recurrente observado en pacientes con trombocitopenia secundaria a inhibidores de la GP IIb/IIIa, con clara evidencia de que las cuentas plaquetarias incrementan de manera progresiva y no predecible una vez suspendido el abciximab;¹⁰ sin embargo, en este caso se pudo documentar un infarto agudo al miocardio y confirmar claramente un fenómeno de trombocitosis a las 24 horas de su egreso con evidencia angiográfica de trombo oclusivo en *stent* de DA tercio medio con respuesta a la administración de heparina, tirofiban e intervención percutánea intracoronaria con permeabilidad del vaso tratado sin trombosis ni trombocitopenia recurrentes.

En el caso clínico actual se realizó un abordaje diagnóstico y de tratamiento, con el objetivo de excluir otras causas reconocibles de trombocitopenia aguda profunda y una vez considerada la posibilidad de trombocitopenia severa inducida por fármacos, las cuentas plaquetarias fueron monitorizadas de manera frecuente. Una

estrategia consistió en suspender el inhibidor GP IIb/IIIa si la cuenta de plaquetas disminuía de $50 \times 10^9/L$. Se indicó la transfusión de plaquetas debido a la manifestación clínica de púrpura mucocutánea y cuenta plaquetaria menor a de $10 \times 10^9/L$. No se demostró hemorragia severa ni fue necesario algún procedimiento invasivo de emergencia que son otras indicaciones absolutas para la transfusión de plaquetas.¹⁰ Además, se consideró suspender la aspirina y clopidogrel debido al riesgo de hemorragia severa.¹¹ Se administraron corticosteroides sistémicos e inmunoglobulina intravenosa, ya que ambos tratamientos farmacológicos han sido considerados como estándar en el tratamiento de otras trombocitopenias mediadas por mecanismos inmunológicos, por ejemplo la púrpura trombocitopénica idiopática y algunas otras trombocitopenias relacionadas. Aunque la indicación de su uso en pacientes con trombocitopenia severa asociada a inhibidores de la GP IIb/IIIa mediados inmunológicamente son limitados y controvertidos.¹² En lo referente al manejo con esteroides e inmunoglobulina intravenosa, los trabajos de Jacob y colaboradores donde fueron aleatorizados en un estudio diseñado a tres brazos terapéuticos 43 pacientes con trombocitopenia sintomática de origen indeterminado de acuerdo al siguiente régimen: a) prednisona oral (1 mg/kg/día); b) gamma-globulina intravenosa (IVIG) 400 mg/kg/día por cinco días; c) los dos regímenes (prednisona oral y gamma-globulina intravenosa), se concluyó que: los pacientes con un esquema combinado (prednisona e IGIV) mostraron respuesta completa significativamente mayor que aquellos que recibieron IVIG sola; los que recibieron prednisona sola mostraron respuesta más favorable que aquellos que recibieron IVIG sola.¹³ Dicho sustrato teórico sustentó la decisión de utilizar el esteroide sistémico e IVIG en el presente caso clínico con un incremento sostenido en los valores medidos de plaquetas y corroborados mediante visualización en frotis de sangre periférica.

En un análisis que incluyó ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo hasta el año 2000, Dasgupta y colaboradores evidenciaron que el uso intravenoso de abciximab previa a angioplastia, incrementó la incidencia de trombocitopenia leve (cuentas



Figura 3. Importante hematoma en región del muslo derecho, sitio a través del cual se tuvo el acceso vascular arterial para la intervención coronaria.

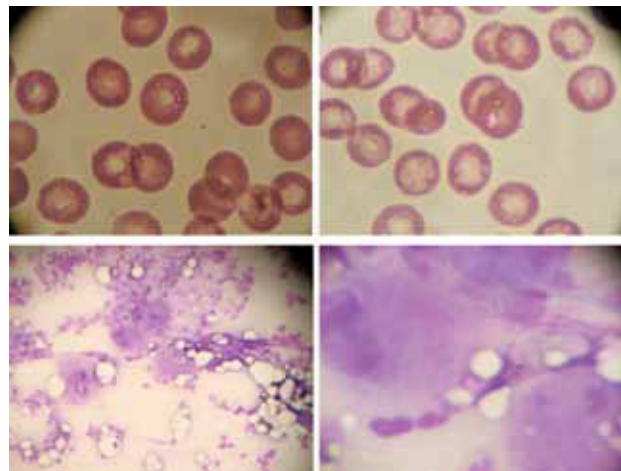


Figura 4. Las imágenes superiores muestran un frotis de sangre periférica del paciente donde se aprecia la ausencia de plaquetas. Así mismo, las imágenes inferiores del aspirado de medula ósea muestran a la izquierda (10 aumentos) 4 megacariocitos, y en el acercamiento (40 aumentos) se puede apreciar la ausencia de plaquetas en el citosol de las mismas.

plaquetarias de 50 a $90 \times 10^9/L$ o $100 \times 10^9/L$) comparado contra placebo (4.2% vs. 2%; $p < 0.001$, razón de momios 2.13); y en los pacientes que recibieron abciximab más heparina, tuvieron el doble de frecuencia de trombocitopenia severa (cuentas plaquetarias 20 a $50 \times 10^9/L$) cuando se compararon con aquellos que habían recibido únicamente heparina (1% vs. 0.4%; $p < 0.01$; razón de momios 2.48).¹⁴ Además en dicho análisis se demostró que eptifibatida y tirofiban no incrementaron significativamente el riesgo de trombocitopenia severa cuando se compararon contra placebo y heparina, con una clara asociación de riesgo. La trombocitopenia aguda profunda (cuentas $< 20 \times 10^9/L$) ocurrió en 0.1% a 0.5% de los pacientes tratados con agentes inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y su incidencia parece ser ligeramente mayor con abciximab cuando se administró en bolo e infusión.

Como señalan Merilini y colaboradores, a partir del análisis de estudios en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, se sugirió que el uso de abciximab conlleva más del doble de riesgo para la incidencia de trombocitopenia severa cuando se compara contra tirofiban y al asociarse con heparina. Y lo destacable es que dicha trombocitopenia se encuentra asociada con resultados desfavorables como son: el incremento en la frecuencia de hemorragias, isquemia recurrente, necesidad de revascularización urgente y muerte.¹⁵

Conclusión

El mecanismo que causa la trombocitopenia no está por completo caracterizado. Puede ocurrir una reducción acelerada en la cuenta de plaquetas después de la administración de abciximab dentro de una a dos horas de la exposición inicial, o puede haber un declive significativo en

el transcurso de días posterior al inicio de la terapia. La readministración del anticuerpo monoclonal, pero no de otras moléculas inhibidoras pequeñas (eptifibatida o tirofiban) se asocia a riesgo significativo de trombocitopenia recurrente.¹⁶ En correlación con la literatura mundial, en los pacientes llevados a la sala de hemodinámica y sometidos a intervención coronaria percutánea se sugiere observar la posibilidad de que los inhibidores de la GP IIb/IIIa con o sin asociación a heparinoides produzcan una depleción importante de las cifras plaquetarias, realizar un abordaje estructurado para excluir otras causas reconocidas además de un tratamiento intensivo mediante la suspensión del fármaco, el uso de concentrados plaquetarios, el monitoreo hematológico estrecho y considerar el empleo de esteroides sistémicos e IGIV en pacientes refractarios con comportamiento atípico.

La identificación temprana de esta complicación es fundamental en la prevención de la hemorragia mayor con la necesidad implícita de interrumpir el tratamiento antiplaquetario y el consecuente riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores.

Referencias

1. Collier BS. Blockade of platelet GP IIb-IIIa Blockers. *Lancet* 1999;353:227-231.
2. Makoni SN. Acute Profound thrombocytopenia following angioplasty: the dilemma in the management and review of the literature. *Heart* 2001;86:E18.
3. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KN, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high risk percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:311.
4. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994;330:956-961.

5. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. For the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplastia Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2002;346:957-966.
6. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;336:1689-1696.
7. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, et al. Abciximab readministration: results of the Reopro readministration Registry. *Circulation* 2001;104:870-875.
8. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-Induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2003;138:239.
9. Aster RH. Drug-Induced immune thrombocytopenia: An overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999;36:2.
10. Llevadot J, Coulter SA, Giuliano RP. A practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:175.
11. Kereiakes DJ, Essell JH, Abbottsmith CW, et al. Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol* 1996;78:1161.
12. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Rakkar ANS. Frequency and Management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists. *Am J Cardiol* 2006;97:426-429.
13. Jacobs P, Woods L, Dent DM. Results of treatment in immune thrombocytopenia. *Q J Med* 1986;58:153-165.
14. Dasgupta H, Blannkenship JC, Wood GC, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206.
15. Merlini PA, Rosi M, Menozi A, et al. Thrombocytopenia caused by Abciximab or Tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004;109:2203-2206.
16. Berkowitz SD, Harrington RA, Round MM, et al. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997;95:809.