

Trombocitopenia extrema secundaria a abciximab

Rocío M. Aragonés Manzanares^a, Manuel Delgado Amaya^a, Juan A. Bullones Ramírez^b, Miguel A. Prieto Palomino^a, Dolores M. Arias García^a y José L. Castillo Castro^b

^aServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Los antiagregantes antiglicoproteína IIb/IIIa bloquean la unión del fibrinógeno y el factor de Von Willebrand a sus receptores. Pueden causar hemorragia y trombocitopenia. Se ha analizado la incidencia y la repercusión clínica de la trombocitopenia extrema severa (< 20.000 por l) secundaria a abciximab en un estudio prospectivo de 375 pacientes (el 74%, varones) sometidos a cateterismo cardíaco percutáneo y tratados con abciximab en nuestro hospital. Se registraron las características clínicas, demográficas, del procedimiento y los datos analíticos, así como el recuento plaquetario (antes del procedimiento y a las 4 y 12 h de éste) y el hematocrito.

La incidencia de trombocitopenia aguda extrema en los 375 pacientes fue del 1,1%. Todos fueron varones y no presentaron complicaciones hemorrágicas relevantes. Debe considerarse esta complicación en las primeras horas posteriores a la administración del fármaco. Su manejo consistió en vigilancia del sangrado, suspensión del fármaco y transfusión plaquetaria.

Palabras clave: *Abciximab. Trombocitopenia. Angioplastia.*

Extreme Thrombocytopenia Following Abciximab Therapy

Antagonists of the glycoprotein IIb/IIIa receptor block the binding of fibrinogen and Von Willebrand factor to the platelet receptor. This effect can lead to bleeding and thrombocytopenia. We analyzed the incidence and clinical repercussions of severe thrombocytopenia (< 20 000 / l) secondary to abciximab treatment in a prospective study of 375 patients (74% men) who underwent percutaneous coronary revascularization and received abciximab at our hospital. We recorded clinical and demographic characteristics, angiographic findings, laboratory results and platelet counts (before, 4 hours after and 12 hours after the procedure) and hematocrit. The incidence of severe acute thrombocytopenia was 1.1%. All patients were men, and none had relevant bleeding complications. Management consisted of monitoring the bleeding, discontinuing the drug and transfusing platelets. Clinicians should be alert to this complication during the initial hours after the administration of abciximab.

Key words: *Abciximab. Thrombocytopenia. Angioplasty.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El papel de los antiagregantes antiglicoproteína (GP) IIb/IIIa en el tratamiento del síndrome coronario agudo es cada día más relevante. Tanto el abciximab como el tirofiban o la eptifibatida han mostrado buenos resultados clínicos en las series publicadas¹.

Abciximab, fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico 7E3, inhibe la agregación plaquetaria evitando la unión del factor de Von Willebrand y de otras moléculas adhesivas al fibrinógeno en la zona del receptor de la GP IIb/IIIa de las plaquetas activadas. También bloquea la generación de trombina que sigue a la activación plaquetaria².

La principal indicación de abciximab es la prevención del síndrome coronario agudo, sobre todo en pacientes que van a ser sometidos en breve a una terapia intervencionista³. Sus efectos adversos más relevantes son la hemorragia y la trombocitopenia⁴, que Berkowitz et al⁵ clasifican en 4 grupos progresivos según la reducción del recuento plaquetario. La trombocitopenia extrema aguda muestra un recuento de pla-

Correspondencia: Dra. R. Aragonés Manzanares. Hospital Universitario Carlos Haya. Unidad de Cuidados Intensivos. Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga. España. Correo electrónico: kreusa@terra.es

Recibido el 24 de octubre de 2002.

Aceptado para su publicación el 14 de abril de 2004.

quetas inferior a 20.000/ l y su incidencia oscila entre el 2,4 y el 4% en distintas series⁶. Su origen es desconocido, aunque se aduce la aparición de anticuerpos monoclonales específicos de la GP IIb/IIIa o de anticuerpos IgG contra la murina de plaquetas activadas tras la segunda administración del fármaco^{7,8}.

El propósito de nuestro estudio fue determinar la incidencia y analizar las complicaciones de la trombocitopenia aguda extrema secundaria al uso de abciximab en nuestro hospital.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre enero de 1997 y enero de 2002 se registró, prospectiva y consecutivamente, a 375 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) en 436 lesiones, tratados con abciximab según el protocolo hospitalario. Se midieron las variables demográficas, clínicas y angiográficas, así como el recuento plaquetario 4 y 12 h después del inicio de la administración del fármaco. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y las cuantitativas como media \pm desviación estándar o mediana. Con la prueba de Kruskal-Wallis se analizó la diferencia de hematocrito entre grupos. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS, versión 9.0.

Se consideró que había trombocitopenia extrema aguda cuando el recuento era inferior a 20.000/ l.

Para el diagnóstico de la trombocitopenia se realizaron recuentos plaquetarios adicionales, utilizando 2 tubos separadores que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y citrato, respectivamente, así como un recuento manual para descartar la pseudotrombocitopenia.

Las indicaciones de uso de abciximab se establecieron según el protocolo hospitalario:

– ICP en presencia evidente de trombo o placa inestable, o situación de cierre de la arteria durante la realización de una angioplastia.

– Pacientes diabéticos, en los que se realiza una angioplastia en el contexto de una angina estable o inestable^{9,10}.

– Reducción a corto plazo del riesgo del infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento médico convencional, que van a ser sometidos a una ICP precoz.

La dosis administrada fue de 0,25 mg/kg en un bolo intravenoso, 10-60 min antes de la intervención, seguido de infusión intravenosa continua de 0,125 g/kg/min durante 12 h (hasta un máximo de 10 g/kg/min).

Además de abciximab, todos los pacientes fueron tratados con 300 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) 2 h antes de la intervención y después diariamente. También se utilizó clopidogrel en el 99% de los pa-

cientes (300 mg de carga, seguidos de 75 mg diarios) después de la intervención, hasta 1 mes, o ticlopidina (500 mg de carga, seguidos de 250 mg/12 h), en el caso raro de intolerancia al clopidogrel. Se administró heparina a todos los pacientes, la cual se ajustó al peso corporal mediante un bolo inicial 70 U/kg, para mantener un tiempo de coagulación activado entre 200 y 300 s.

RESULTADOS

Se registró a 375 pacientes con una edad media de $60,5 \pm 8,2$ años (mediana, 64 años). El 74% eran varones. En el 97% de los casos se implantó un *stent* (media de 1,25 *stents*/paciente). Las variables demográficas, los antecedentes y los datos angiográficos se exponen en la tabla 1. La fracción de eyección media fue del $56,3 \pm 6,8\%$.

La media de todos los recuentos plaquetarios tras la administración de abciximab fue de $231.466 \pm 47.000/ l$. La media global de hematocrito fue del 35,7% (del 42% en pacientes no trombocitopénicos). La incidencia acumulada global de trombocitopenia fue del 11,5%. En la tabla 2 se muestran las incidencias acumuladas en los distintos grupos, así como el valor medio del hematocrito en cada uno de ellos. No hubo diferencias significativas entre grupos con relación al hematocrito.

En nuestra serie sólo tuvimos 4 casos de trombocitopenia aguda extrema, lo que supuso una incidencia de 1,1%. Los 4 eran varones con un recuento de plaquetas previo a la administración de abciximab dentro de la normalidad y cuya evolución, necesidades de

TABLA 1. Antecedentes personales y datos angiográficos

	n	%
Diabetes	145	38,7*
Hipertensión	191	50,9
Hipercolesterolemia	166	44,3
Tabaquismo previo	229	61
Fumador activo	139	37
Antecedentes familiares	45	12
IAM previo	94	25
Bypass previo	34	9
ACTP previa	34	9,9
Angina inestable	255	68
IAM 30 días previos	157	42
ACTP primaria y rescate	50	13,3
Enfermedad		
1 vaso	165	44
2 vasos	127	34
3 vasos	82	22

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; IAM: infarto agudo de miocardio; n: frecuencia absoluta.

*El 81% de estos pacientes tenía diabetes tipo 2.

concentrados de plaquetas y tiempo de recuperación de la trombocitopenia se indican en la tabla 3.

Las complicaciones hemorrágicas no fueron relevantes: 2 de los pacientes presentaron un hematoma inguinal leve, 1 de los cuales tuvo una epistaxis ocasional. Sólo uno precisó una transfusión sanguínea de 2 concentrados de hemáties. Ninguno de ellos presentó inestabilidad hemodinámica ni necesidad de fármacos vasoactivos.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia secundaria a abciximab es un efecto secundario infrecuente y relacionado con el riesgo de hemorragia. La incidencia de trombocitopenia severa, descrita en un reciente metanálisis¹¹, fue del 1%. La incidencia de trombocitopenia extrema aguda en las distintas series oscila alrededor del 0,7%^{4,5,12-14}, valor próximo al 1,1% de nuestro estudio.

Algunos autores identificaron como factores de riesgo de trombocitopenia secundaria a abciximab la edad > 65 años, el peso < 90 kg, así como el recuento plaquetario antes de la intervención < 200.000/ l¹¹. En nuestra serie, el único factor coincidente era el peso, lo cual carece de relevancia.

Las complicaciones hemorrágicas graves no son usuales en este tipo de trombocitopenia extrema aguda, según numerosos estudios^{11,15}. Así, en nuestros pacientes sólo registramos 2 hematomas inguinales leves, 1 de ellos con epistaxis. Por tanto, las complicaciones hemorrágicas fueron leves y sin repercusión clínica, aunque ello supuso un seguimiento estrecho de los signos de sangrado y una estancia prolongada en nuestra unidad, por encima de la media de los IPC programados. Hubo una especial precaución en no aumentar los riesgos de hemorragia, de modo que se evitaron las punciones intramusculares y las canalizaciones venosas. Los introductores arteriales se retiraron con compresión manual y de pesas.

Otros trabajos demuestran un aumento de las necesidades de transfusión de plaquetas y otros hemoderi-

TABLA 2. Incidencia acumulada de trombocitopenia y hematocrito

Grupos de trombocitopenia	Frecuencia	Porcentaje	Hematocrito (%)
1 150.000-100.000	33	8,8	34,4
2 100.000-50.000	6	1,6	32,8
3 50.000-20.000	0	0	—
4 < 20.000	4	1,1	30,25

vados basándose en el sangrado, el período de resolución y el grado de trombocitopenia^{5,11,14,16}. De nuestros pacientes, 3 precisaron, según estos indicadores, un aporte importante de concentrados de plaquetas (tabla 3). El caso restante no presentó sangrado objetivable ni descenso del hematocrito, y no recibió transfusión plaquetaria pese al grado de trombocitopenia. Recientemente se ha descrito un caso de hemorragia cerebral masiva asociada a una trombocitopenia extrema aguda (4.000/ l) tras 90 min de tratamiento con abciximab en un paciente sometido a angioplastia por un IAM¹³.

El manejo de la trombocitopenia secundaria a abciximab es una cuestión controvertida, y parece que la transfusión plaquetaria y la suspensión inmediata del medicamento son las medidas más efectivas¹⁵; la suspensión de otros tratamientos antiagregantes es controvertida. Se está investigando la administración de corticoides¹⁷ junto con la transfusión plaquetaria, lo que permitiría readministrar el fármaco o la utilización de otros anti-GP IIb/IIIa.

En nuestra experiencia, la transfusión plaquetaria y la interrupción del abciximab, así como de otras medicaciones con potencial riesgo de sangrado (heparina, ASS, ticlopidina y clopidogrel), han reducido y aminorado las complicaciones hemorrágicas, y la fase de resolución no ha sido mayor que la referida en la bibliografía, de 3 días a 1 semana^{12,15}. Para ello, realizamos un estrecho control del recuento plaquetario y del hematocrito hasta la fase de resolución.

La seudotrombocitopenia, causante de más de la ter-

TABLA 3. Descripción de casos de trombocitopenia extrema aguda

	Edad (años)	Recuento plaquetario al ingreso	Trombocitopenia y tiempo de aparición desde la administración de abciximab	Trasfusiones de plaquetas realizadas	Tiempo hasta recuperación de trombocitopenia
1	66	193.000/ l	3.000/ l a las 7 h	9 U (día 1) 8 U (día 2) 9 U (día 3)	70.000/ l (día 4) 83.000/ l (día 5) 246.000/ l (día 9)
2	55	145.000/ l	2.000/ l a las 7 h 600/ l a las 12 h	16 U (día 1) 15 U (día 2)	45.000/ l (día 4) 60.000/ l (día 6) 46.000/ l (día 4)
3	47	270.000/ l	6000/ l a las 6 h	8 U (día 1)	159.000/ l (día 7)
4	65	235.000/ l	13.000/ l a las 6 h	0	21.000/ l (Día 2º)

U: unidades de concentrado de plaquetas transfundidas.

cera parte (36%) de la disminución del recuento plaquetario en pacientes sometidos a ICP¹⁸, fue diferenciada de la verdadera trombocitopenia, como se ha señalado en el apartado Pacientes y método.

Las trombocitopenias tipo I y II inducidas por heparina deben tenerse en cuenta al administrar este fármaco concomitantemente a abciximab. Sin embargo, raras veces surgen antes de las 24 h tras la exposición, favorecen la aparición de trombosis, aparecen anticuerpos específicos contra la heparina y la resolución del cuadro es más tardía^{19,20}.

La incidencia de trombocitopenia por el uso concomitante de abciximab, ticlopidina y clopidogrel no está lo suficientemente estudiada. Mientras que la ticlopidina no aumenta la incidencia de trombocitopenia, el clopidogrel parece que sí lo hace²¹.

Asimismo, parece segura la sustitución de abciximab por eptifibatida²² o tirofiban²³ en los casos de trombocitopenia secundaria al primero y necesidad de un anti-GP IIb/IIIa^{22,23}.

Los 4 casos fueron comunicados al comité de farmacovigilancia de nuestro hospital para obtener una referencia más real de la incidencia de trombocitopenia en la práctica diaria. Establecimos en nuestro protocolo la realización de un hemograma a las 2 h del inicio de la administración con abciximab para un diagnóstico precoz de la trombocitopenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-31.
2. Collier BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation* 1995;92:2373-80.
3. The EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
4. Makoni SN. Acute profound thrombocytopenia following angioplasty: the dilemma in the management and review of the literature. *Heart* 2001;86:E18.
5. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tchong JE. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997;95:809-13.
6. Tchong JE, Keriakes DJ, Lincoff AM, George BS, Kleiman NS, Sane DC. Abciximab readministration: results of the Reopro Readministration Registry. *Circulation* 2001;104:870-5.
7. Peter K, Straub A, Kohler B, Volkman M, Scharz M, Kubler W, et al. Platelet activation as a potential mechanism of GP IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 1999;84:519-24.
8. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, Mcfarland JG, Aster RH. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood* 2000; 99:2054-9.
9. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
10. Hernández García JM, Domínguez Franco A, Jiménez-Navarro MF, Alonso Briales JH, Curiel Balsera E, Gómez Doblas JJ, et al. ¿El abciximab mejora el pronóstico de los diabéticos tras la intervención coronaria percutánea? *Rev Esp Cardiol* 2002;55:810-5.
11. Keriakes DJ, Berkowitz SD, Lincoff AM, Tchong JE, Wolski K, Achenbach R, et al. Clinical correlates and course of thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Am Heart J* 2000;140:74-80.
12. Reddy MS, Carmody TJ, Keriakes DJ. Severe delayed thrombocytopenia associated with abciximab (Reopro) therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:486-8.
13. Vahdat B, Canavy I, Fourcade L, García E, Quilici J, Bonnet JL, et al. Fatal cerebral hemorrhage and severe thrombocytopenia during abciximab treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:177-80.
14. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following c/E3 Fab (abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999;61:205-8.
15. Dasgupta H, Blankenship J, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206-11.
16. Keriakes DJ, Essell JH, Abbottsmith CW, Broderick TM, Runyon JP. Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol* 1996;78:1161-3.
17. Nguyen N, Salib H, Mascarenhas DA. Acute profound thrombocytopenia without bleeding complications after re-administration of abciximab. *J Invasive Cardiol* 2001;94:245-51.
18. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:75-83.
19. Schmitt BP, Adelman B. Heparin-associated thrombocytopenia: a critical review and pooled analysis. *Am J Med Sci* 1993;305:208-15.
20. Galeote G, Hussein M, Sobrino N, Calvo L, Sánchez-Recalde A, Sobrino JA. Utilización de enoxaparina o heparina no fraccionada en combinación con abciximab durante la intervención coronaria percutánea: estudio piloto aleatorizado. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1261-6.
21. Coto H. Platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatide in a patient with thrombocytopenia after treatment with abciximab. *J Invasive Cardiol* 2000;12:528-31.
22. Tchong JE, Keriakes DJ, Braden GA, Jordan RE, Mascelli MA, Langrall MA, et al. Readministration of abciximab: interim report of the Reopro readministration registry. *Am Heart J* 1999;138: S33-8.
23. Arjomand H, Magsi ZM, Chang KS, Mascarenhas DA. Abciximab readministration: a single-operator community-hospital experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:294-6.