

Trombocitopenia severa, persistente a transfusiones plaquetarias, secundaria a readministración de abciximab en paciente con antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática. Un posible nexo etiopatogénico

Tomás C. Méndez^a, Oscar Díaz^a, Lourdes Enríquez^b, José A. Baz^a, Felipe Fernández^c y Javier Goicolea^a

^aUnidad de Cardiología Intervencionista. Hospital do Meixoeiro. Vigo. Pontevedra.

^bServicio de Hematología. Hospital do Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

La trombocitopenia severa y aguda es una complicación infrecuente después del tratamiento con abciximab, que se soluciona habitualmente con transfusiones de plaquetas.

Presentamos el caso de un paciente sometido a intervención coronaria percutánea multivaso que, tras la administración del fármaco durante el procedimiento, desarrolló una trombocitopenia severa persistente a múltiples transfusiones de plaquetas. Este paciente había sido diagnosticado previamente de púrpura trombocitopénica idiopática, aunque no estaba referida en los registros médicos ni era evidente desde el punto de vista analítico. El cuadro se resolvió tras la administración de inmunoglobulina G. Se discuten las implicaciones clínicas y terapéuticas.

Palabras clave: *Trombocitopenia. Glucoproteína IIb/IIIa. Plaquetas.*

Severe Thrombocytopenia Refractory to Platelet Transfusions, Secondary to Abciximab Readministration, in a Patient Previously Diagnosed With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. A Possible Etiopathogenic Link

Acute severe thrombocytopenia is a serious although infrequent complication following abciximab infusion that is usually managed with platelet transfusions. We present a patient who underwent multivessel percutaneous coronary intervention with concomitant abciximab administration. Soon after the procedure the patient developed severe thrombocytopenia that persisted despite multiple platelet transfusions. This patient had been previously diagnosed as having idiopathic thrombocytopenic purpura, although this diagnosis was not recorded in our medical records, and at the time of the intervention the patient had a normal platelet count. He was successfully managed with IgG administration. The clinical and therapeutic implications of this case are discussed.

Key words: *Thrombocytopenia. Glycoprotein IIb/IIIa. Platelets.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El abciximab (ReoPro C7E3) es un anticuerpo quimérico de origen humano-murino que actúa bloqueando el complejo plaquetario de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), por lo que inhibe su agregación. Unido a

la heparina y aspirina, ha demostrado su eficacia para reducir el riesgo de complicaciones isquémicas de los pacientes en el entorno de la intervención coronaria percutánea (ICP)¹. Entre sus efectos secundarios están los acontecimientos hemorrágicos y la trombocitopenia²⁻⁴.

Describimos el caso de un paciente que, después del tratamiento con abciximab, presentó una trombocitopenia severa y aguda (< 20.000 plaquetas/ μ l), en cuya patogenia posiblemente estaba implicada una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) previamente diagnosticada que, sin embargo, no era evidente ni por la clínica ni por la analítica en ese momento.

Correspondencia: Dr. J. Goicolea.

Hospital do Meixoeiro.

Apdo. Oficial s/n. 36200 Vigo. Pontevedra. España.

Correo electrónico: javier.goicolea.ruigomez@sergas.es

Recibido el 8 de enero de 2004.

Aceptado para su publicación el 17 de marzo de 2004.

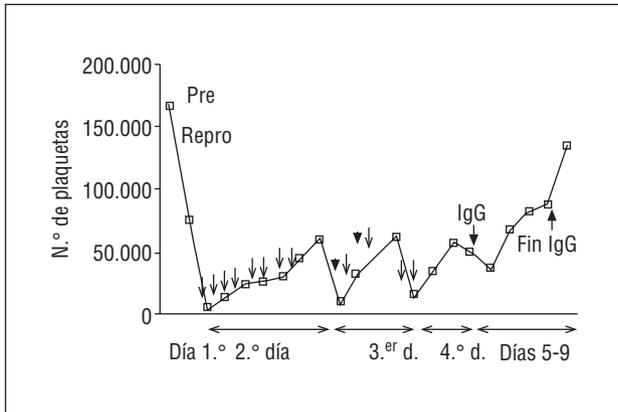


Fig. 1. Evolución en el recuento de plaquetas, en «dientes de sierra», durante la estancia hospitalaria. Cada cuadro abierto representa una determinación plaquetaria. Cada flecha abierta representa una transfusión de 6 unidades de plaquetas obtenidas por aféresis. Cada cuña sólida representa una transfusión de 5 unidades de plaquetas de *pool*. En total, el paciente recibió 72 unidades de plaquetas provenientes de 22 donantes diferentes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 70 años referido a nuestro hospital para completar revascularización coronaria. Quince días antes se le había realizado una angioplastia primaria sobre la descendente anterior media, con la utilización concomitante de abciximab en las dosis convencionales. En el procedimiento se advirtió la presencia de una lesión severa de 3 vasos, que no se consideró necesario dilatar en el momento agudo.

Dos semanas después del infarto agudo fue remitido a nuestro hospital. En ese momento la analítica revelaba: hemoglobina, 12,6 g/l; leucocitos, 4.100, y plaquetas 170.000/ μ l. Tras discutir las distintas opciones revascularizadoras, se optó por la ICP. El procedimiento se realizó por vía radial dilatándose la circunfleja en 2 zonas y la coronaria derecha (ambas con *stent*). Por tratarse de una angioplastia compleja se readministró abciximab (en bolo más infusión) de manera convencional, con buen resultado angiográfico final.

Inmediatamente tras la ICP presentó un sangrado persistente por el acceso radial, así como gingival ligero. En ese momento, reinterrogado el paciente, refirió que hacía 10 años le habían diagnosticado una PTI, aunque nunca había recibido tratamiento. Dicho diagnóstico se había realizado sobre la base de una trombocitopenia de grado moderado con una médula ósea compatible y la documentación de anticuerpos antiplaquetarios. La infusión de abciximab fue interrumpida en ese momento; a las 4 h presentó 4.000 plaquetas/ μ l, por lo que se suspendieron además la aspirina y el clopidogrel. En su evolución clínica se mantuvo asintomático, sin hemorragias importantes, y sólo presentó una equimosis en el antebrazo de la punción arterial.

El curso de la analítica se representa en la figura 1. Esquemáticamente, a partir del primer descenso plaquetario (4.000/ μ l), las cifras plaquetarias mostraron un perfil en dientes de sierra, con ascensos transitorios tras las transfusiones (hasta 60.000/ μ l) seguidos inmediatamente por descensos significativos en pocas horas. Es importante señalar que en las primeras 36 h, ante la pobre respuesta inicial, precisó 4 transfusiones plaquetarias (cada una constituida por 12 unidades obtenidas por aféresis). En las 48 h siguientes (días tercero y cuarto) precisó nuevas transfusiones en 3 ocasiones. Por fin, el quinto día post-ICP, tras documentar un nuevo descenso en el recuento plaquetario, se optó por una pauta de administración lenta de inmunoglobulina G (IgG) (30 g/día), hasta el noveno día, con lo que se obtuvo un incremento gradual de las plaquetas hasta su normalización, sin necesidad de nuevas transfusiones.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia severa y aguda se ha referido con una incidencia que oscila entre el 0,5-1,0% de los pacientes que reciben abciximab por primera vez^{5,6}, y que es mayor (2,4%) cuando se trata de readministración del fármaco⁷⁻⁸.

Los mecanismos causantes no son bien conocidos; existen varias hipótesis que plantean la formación de anticuerpos frente al complejo del abciximab y receptor GP IIb-IIIa⁷, o una acción paradójica del fármaco que podría activar la agregación plaquetaria⁹. Dichos agregados serían posteriormente eliminados de la circulación.

El paciente que presentamos tiene como elementos predisponentes de la trombocitopenia severa la readministración del abciximab y la concomitancia de una PTI. La PTI es una enfermedad autoinmune que, en su forma crónica, puede asociarse a anticuerpos antiplaquetarios frente a diversas glucoproteínas, fundamentalmente la GP IIb/IIIa. En los casos que precisan tratamiento, éste suele realizarse mediante glucocorticoides y se reserva la esplenectomía para los más graves y refractarios. En estos pacientes se ha descrito que la utilización de IgG mejora el recuento plaquetario, bloqueando el sistema reticuloendotelial⁶. En cualquier caso, la transfusión plaquetaria sólo agrava el cuadro al estimular el mecanismo autoinmunitario.

La pobre respuesta terapéutica a la politransfusión de plaquetas durante los primeros 4 días, que en la mayoría de los casos descritos mejora el recuento plaquetario en 24-48 h⁶, fue interpretada como posible manifestación de un mecanismo autoinmunitario exacerbado por la readministración de abciximab. El comportamiento hematológico después del tratamiento con IgG en una pauta lenta durante 4 días apoya también esta hipótesis. No podemos descartar, sin embargo, que la asociación con la PTI no tuviera un papel causal en

el curso de esta complicación. En cualquier caso sería extraordinariamente difícil demostrar que la PTI no fuera causal o que el sustrato autoinmunitario no se activara ante los cambios conformacionales inducidos por la combinación entre el GP IIb/IIIa y el abciximab.

Consideramos, por tanto, que un antecedente de PTI, aun en presencia de un recuento plaquetario normal, debería representar una contraindicación formal para la administración de abciximab. En el caso de trombocitopenia severa, persistente a la transfusión de plaquetas, la posibilidad de una enfermedad crónica plaquetaria no diagnosticada (PTI crónica) debe considerarse. Consecuentemente, la infusión de IgG debe ser evaluada tempranamente; la pauta de administración lenta es, probablemente, la mejor opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab. An update review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularization. *Drugs* 2003; 63:1121-63.
2. 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.
3. The EPISTENT investigators. Randomised 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.
4. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tchong JE. Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997;95:809-13.
5. Schell DA, Ganti AK, Potti A. Thrombocytopenia associated with C7E3 fab (abciximab). *Ann Hematol* 2002;81:76-9.
6. Kereiakes 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.
7. Tchong JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, George BS, Kleiman NS, Sane DC, et al. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* 2001;104:870-5.
8. Boughton BJ, Cooke RM, Smith NA, Simpson AW. Autoimmune thrombocytopenia: anti-glycoprotein IIb/IIIa auto antibodies are reduced after human anti-d immunoglobulin treatment. *Autoimmunity* 1994;18:141-4.
9. Peter K, Straub A, Kohler B, Volkmann M, Schwarz M, Kubler W, et al. Platelet activation as a potential mechanism of GP IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 1999;84:529-4.