

Trombocitopenia aguda grave asociada al uso de tirofiban intravenoso, posterior a intervención coronaria percutánea

Severe acute thrombocytopenia associated with the use of intravenous
tirofiban, after percutaneous coronary intervention

Guillermo Agamenón Quintero Villarreal¹ <https://orcid.org/0000-0003-1993-8683>

Oscar Vergara Serpa^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-5009-6897>

Sebastián Moreno-Mercado³ <https://orcid.org/0000-0002-4033-9987>

Zulay Mondol Almeida² <https://orcid.org/0000-0002-0469-6821>

Kevin Llanos² <https://orcid.org/0000-0002-6315-3114>

Isabella Jaller¹ <https://orcid.org/0000-0002-4421-150X>

María Paola León Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0001-7407-4414>

Aaron Quintero Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-9343-6887>

Gustavo Moreno Silgado³ <https://orcid.org/0000-0002-0782-0170>

¹Instituto de Alta Tecnología Oncomédica, Servicio de Medicina Crítica. Montería, Colombia.

²Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

³Instituto de Alta Tecnología Oncomédica, Servicio de Cardiología. Montería, Colombia.

*Autor para la correspondencia: osvergara@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa son fármacos potentes en la inhibición de la agregación plaquetaria y se administran a pacientes con síndrome coronario agudo o crónico llevados a intervención coronaria percutánea o con evidencia de complicación trombótica o fenómeno de no reflujo. Sin embargo, estos medicamentos se asocian a trombocitopenia, que se presenta en el 0,4 a 5,6 % de los casos con el uso de tirofiban.

Objetivo: Presentar un caso de trombocitopenia aguda grave posterior a la infusión de tirofiban y discutir la fisiopatología, el abordaje y tratamiento de esta afección.

Caso clínico: Paciente masculino de 61 años, con antecedente patológico de hipertensión controlada, con cuadro clínico de dolor anginoso típico recurrente y estudio de perfusión miocárdica con estrés por ejercicio positivo para inducción de isquemia en la pared anterior. Se realizó arteriografía coronaria que identificó enfermedad multivaso. Se realizó angioplastia e implante de *stent* medicado y se indicó tirofiban en bolo y posterior infusión. A las 24 horas desarrolló una trombocitopenia grave aguda. Se indicó transfusión de una unidad de plaquetas por aféresis con buen rendimiento transfusional, y se decidió suspender el tirofiban, con lo que se resolvió la trombocitopenia y no hubo complicación hemorrágica.

Conclusión: La trombocitopenia severa aguda inducida por inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa es un efecto adverso poco frecuente, que se puede detectar oportunamente mediante la monitorización del conteo de plaquetas, para garantizar el uso seguro de estos fármacos en escenarios de síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea.

Palabras clave: angioplastia; cuidado crítico; enfermedad coronaria; tirofiban; trombocitopenia.

ABSTRACT

Introduction: Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are potent drugs in inhibiting platelet aggregation and are used in settings of acute or chronic coronary syndrome led to percutaneous coronary intervention or with the evidence of thrombotic complication or non-reflux phenomenon. However, these drugs are associated with thrombocytopenia and with the use of tirofiban it occurs in 0.4 to 5.6% of cases.

Objective: To present a case of severe acute thrombocytopenia after the infusion of tirofiban and to discuss the pathophysiology, approach and treatment of this disease.

Clinical case: 61-year-old male patient, with a pathological history of controlled hypertension, with a clinical picture of typical recurrent angina pain with myocardial perfusion study with positive exercise stress for induction of anterior wall ischemia. A coronary arteriography was performed, which reported multivessel disease, angioplasty and a medicated stent implantation were performed, and bolus tirofiban and subsequent infusion were indicated. He developed acute severe thrombocytopenia at 24 hours, a platelet unit was

indicated by apheresis with good transfusion performance, and it was decided to suspend tirofiban, with resolution of the thrombocytopenia and there was no bleeding complication.

Conclusion: Acute severe thrombocytopenia induced by glycoprotein IIb/ IIIa inhibitors is a rare adverse effect, which can be detected in a timely manner by monitoring the platelet count. To ensure the safe use of these drugs in acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention scenarios.

Keywords: Angioplasty; critical care; coronary heart disease; tirofiban; thrombocytopenia.

Recibido: 15/07/2021

Aceptado: 22/09/2021

Introducción

Los antiagregantes plaquetarios son medicamentos ampliamente utilizados para la prevención y el tratamiento de trombosis, en especial para tratar el síndrome coronario agudo (SCA).^(1,2) Los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, como el abciximab, eptifibatide, tirofiban olamifiban, tienen su efecto al inhibir la agregación plaquetaria y prevenir la formación de trombos.⁽²⁾ Estos disminuyen complicaciones isquémicas en el SCA y en la intervención coronaria percutánea.^(1,2) Los efectos adversos más relevantes en estos agentes son complicaciones hemorrágicas o trombocitopenia.^(3,4)

La trombocitopenia inducida por inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa se ha descrito en cinco patrones: aguda severa en las primeras 12 h de la primera o segunda exposición al medicamento; trombocitopenia tardía (5-7 días después del tratamiento); anafilaxia asociada a trombocitopenia; o seudotrombocitopenia debida a aglutinación plaquetaria.⁽³⁾ El tirofiban tiene una incidencia de asociación a trombocitopenia entre 0,4 y 5,6 % según datos disponibles.⁽²⁾

El propósito de este estudio es presentar un caso de trombocitopenia aguda severa posterior a la infusión de tirofiban y discutir la fisiopatología, abordaje y tratamiento de esta afección.

Caso clínico

Paciente masculino de 61 años, residente en Montería, Colombia, de etnia mestiza y ocupación comerciante, con antecedente patológico de hipertensión arterial controlada en tratamiento farmacológico con losartán a 50 mg cada 12 h. Negó antecedentes familiares de importancia. Acudió a consulta porque presentó clínica de dolor anginoso, de localización retroesternal, propagado al brazo izquierdo, de carácter opresivo, con duración menor de 10 min, que se aumentaba con el esfuerzo físico y se aliviaba con el reposo.

Por lo anterior, se realizó estudio de perfusión miocárdica con estrés no farmacológico, el cual fue positivo para inducción de isquemia miocárdica en la pared anterior. Por estos hallazgos, se practicó una arteriografía coronaria donde se detectó enfermedad multivazo con lesión de dos principales y uno secundario. Se procedió a realizar angioplastia e implante de un *stent* medicado de segunda generación en la arteria descendente anterior, la rama diagonal y la lesión bifurcada de la arteria circunfleja con obtusa marginal.

Por el alto riesgo de complicación trombótica secundaria al procedimiento, se indicó tirofiban con bolo de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido por una infusión de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 12 h. Pero en el hemograma de control a las 24 h se identificó trombocitopenia severa aguda, confirmado con un recuento manual de plaquetas (3000 plaquetas/mL; valor previo al procedimiento de 250 000 plaquetas/mL) (Fig.).

Debido al riesgo de sangrado se indicó transfusión de una unidad de plaquetas por aféresis con buen rendimiento transfusional, y se decidió suspender el tirofiban. En el seguimiento hubo resolución de la trombocitopenia y no aparecieron complicaciones hemorrágicas. El paciente se dio de alta con tratamiento antiplaquetario (ácido acetil salicílico a 100 mg por vía oral una vez al día, más inhibidor de P2Y12 por vía oral una vez al día, ambos durante 1 año).

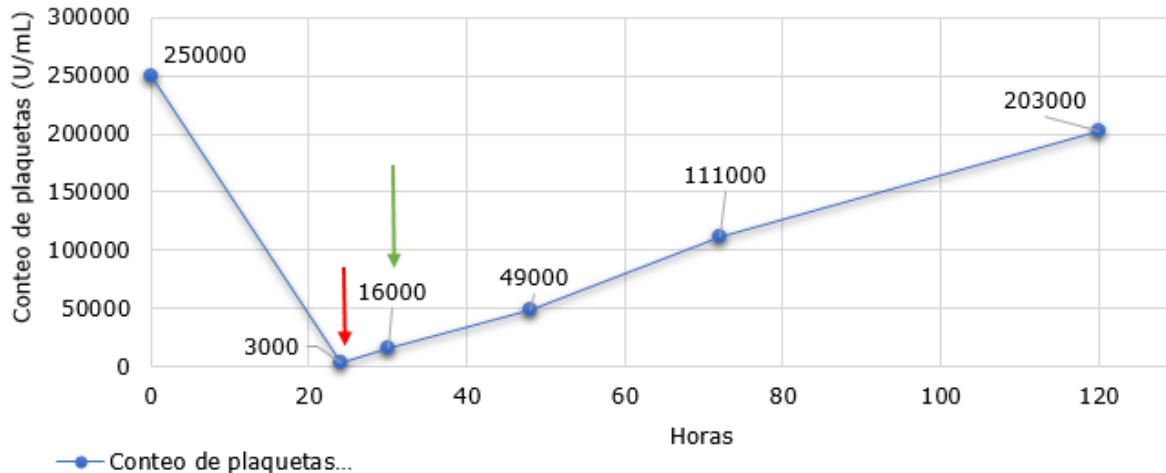


Fig. - Seguimiento del conteo de plaquetas posterior a la aplicación y suspensión de la infusión de tirofiban. La flecha roja indica el conteo mínimo de plaquetas observado, el inicio del tiempo de suspensión del tirofiban e inicio de la transfusión de una unidad de plaquetas por aféresis. La flecha verde señala el valor de plaquetas posterior a la transfusión de una unidad de plaquetas por aféresis.

Discusión

Los inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa son medicamentos frecuentemente indicados en intervención coronaria percutánea (ICP), para reducir los fenómenos de trombosis.⁽⁵⁾ El tirofiban y el eptifibatide son compuestos sintéticos que contienen la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) y se unen estrechamente al sitio de reconocimiento RGD en la glicoproteína IIb/IIIa, por lo que constituyen un ligando mimético de este complejo.⁽⁶⁾ El abciximab es un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano 7E3 para el epítipo sobre la glicoproteína IIIa que inhibe la agregación plaquetaria y tiene el efecto terapéutico antitrombótico.⁽⁷⁾

La trombocitopenia asociada a estos inhibidores es una entidad bien reconocida y mucho más frecuente con la administración oral de estos fármacos.^(6,8) Por tanto, se prefiere el uso de agentes parenterales, como el eptifibatide, tirofiban y abciximab.⁽⁹⁾ Se sugiere que la trombocitopenia aguda asociada a estos inhibidores es mediada por factores inmunitarios.⁽²⁾ La producción de anticuerpos específicos contra los sitios de unión o ligandos causa la destrucción de las plaquetas. Estos anticuerpos reconocen las secuencias murinas de los fármacos y la modificación de la conformación de la glicoproteína IIb/IIIa en la plaqueta.^(7,10)

Se pueden desarrollar por exposición previa o pueden ser circulantes en algunos individuos. La trombocitopenia tardía se atribuye a la persistencia del medicamento unido a las plaquetas varias semanas después del tratamiento, lo que favorece la producción de anticuerpos y la destrucción de plaquetas.^(6,8)

La trombocitopenia severa por tirofiban tiene una incidencia de 0,5-1,0 % en ensayos clínicos y se han descrito factores de riesgo independientes. Como, por ejemplo, la edad mayor de 65 años, leucocitos más de $12 \times 10^9/L$, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad renal crónica.^(2,4,11) Asimismo, después del inicio de la medicación, se debe realizar la monitorización del conteo de plaquetas a las 6, 12 y 24 horas, o en casos de sangrado, lo que permite detectar la mayoría de los casos de trombocitopenia aguda.^(2,11)

El diagnóstico diferencial por lo general es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).⁽¹²⁾ La TIH de tipo 1 es un fenómeno no inmunogénico donde la trombocitopenia es autolimitada, con normalización espontánea en las cifras de plaquetas y sin efectos adversos graves a corto o largo plazo.⁽¹³⁾ La TIH tipo 2 es un proceso inmunitario activado por la administración de moléculas de heparina que se unen a la proteína específica de plaquetas llamada factor 4 (PF4). El complejo antigénico formado por la heparina-PF-4 induce una respuesta de IgG que puede unirse al antígeno y a las plaquetas, que contribuye a la trombocitopenia y trombosis. Cuando hay asociada trombosis, la entidad es llamada trombocitopenia inducida por heparina y trombosis (TIHT).^(9,13)

Cuando se presenta trombocitopenia secundaria a inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con valores de plaquetas menores de 100 000 U/mL o descenso mayor del 50 % del valor previo, se debe suspender el fármaco y casi siempre con esta medida los niveles de plaquetas recuperan los valores normales en 2 a 5 días.^(3,14) Se recomienda, no obstante, una transfusión de plaquetas con episodios de sangrado o valores de plaquetas menores de 20 000 U/mL, con conocimiento de que estas pueden ser ineficaces mientras persista la inhibición de la glicoproteína IIb/IIIa en circulación (vida media hasta 2 h con abciximab y eptifibatide).⁽²⁾ Si persiste el sangrado mayor se puede considerar el uso de crioprecipitados o plasma congelado. Cuando la trombocitopenia es profunda o se prolonga, entonces se emplean esteroides o inmunoglobulinas.⁽²⁾

En la búsqueda de casos reportados sobre trombocitopenia por el uso de tirofiban, se identificaron 6 reportes a nivel mundial. En ninguno de los casos hubo mortalidad, y la

trombocitopenia se instauró entre las primeras 24 h del inicio del tratamiento. Se concluyó que la trombocitopenia inducida por tirofiban se puede resolver mediante la interrupción de su infusión y con tratamiento de apoyo temprano con transfusión de plaquetas.^(6,11,12,15,16,17) Se destaca que no se realizaron otras pruebas específicas que permitían identificar factores de riesgo para la ocurrencia del evento en el paciente, lo que se considera una limitante. Resaltamos que estos eventos con estas características son relevantes para desarrollar investigación en medicina personalizada (farmacogenómica), lo cual permitirá realizar intervenciones más eficaces y seguras para los pacientes.

Conclusión

La trombocitopenia severa aguda inducida por inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa es un efecto adverso poco frecuente, que se puede detectar oportunamente mediante la monitorización del conteo de plaquetas, para garantizar el uso seguro de estos fármacos en escenarios de síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros docentes de cuidado crítico, Agamenón Quintero, y de cardiología, Gustavo Moreno, por su dedicación y esfuerzo en nuestro crecimiento profesional.

Bibliografía

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary

syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

3. Aster R, Curtis B, Bougie D, Dunkley S, Greinacher A, Warkentin T, *et al*. Thrombocytopenia associated with the use of GP IIb/IIIa inhibitors: position paper of the ISTH working group on thrombocytopenia and GP IIb/IIIa inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):678-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01829.x>

4. Yi Y-H, Yin W-J, Gu Z-C, Fang W-J, Li D-Y, Hu C, *et al*. A Simple Clinical Pre - procedure Risk Model for Predicting Thrombocytopenia Associated with Periprocedural Use of Tirofiban in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Front Pharmacol*. 2018;9:1456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01456>

5. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, *et al*. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004;25(2):166-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.013>

6. Yurtdaş M, Yaylali YT, Aladağ N, Özdemir M, Atay MHJ. Acute serious thrombocytopenia associated with intracoronary tirofiban use for primary angioplasty. *Case Rep Med*. 2014;190149. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/190149>

7. Kalra K, Franzese CJ, Gesheff MG, Lev EI, Pandya S, Bliden KP, *et al*. Pharmacology of antiplatelet agents. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(12):371. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0371-3>

8. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, *et al*. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2013;27(3):137-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.005>

9. Knight DJ, Selwyn D, Girling K, Lakshmanan S, Saha B, Rittoo D, *et al*. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concepts. *Br J Anaesth*. 2003;91(3):445-6. PMID: 12925492.

10. Lilly LS, Braunwald E. Braunwald's heart disease: preventive cardiology; atherosclerotic cardiovascular disease: Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 43-64.

11. Abdeladim S, Elharras M, Elouarradi A, Bensahi I, Oualim S, Merzouk F, *et al.* Thrombocytopenia induced by glycoprotein (GP) IIb-IIIa antagonists: about two cases. *Pan Afr Med J.* 2021;38:9. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.9.27215>
12. Meghrajani V, Sabharwal N, Namana V, Elsheshtawy M, Topi BJC. A Case of Hyperacute Severe Thrombocytopenia Occurring Less than 24 Hours after Intravenous Tirofiban Infusion. *Case Rep Hematol.* 2018;4357981. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4357981>
13. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, Reilly MP, Arepally G, Weisel JW, *et al.* Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2005;105(1):131-8. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1544>
14. Badimon L, Vilahur GJR. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Española Cardiol Suplementos.* 2013;13(2):8-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70074-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70074-8)
15. Liu YY, Dong QT, Guo YL, Wu NQ, Li JJ. Tirofiban-Induced Severe Thrombocytopenia. *Am J Ther.* 2019;26(5):e659-e661. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000861>
16. Wang S, Sawalha K, Khan A. An Unusual Case of Drug-Induced Thrombocytopenia. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620947891. DOI: <https://doi.org/10.1177/2324709620947891>
17. Rawala MS, Ahmed AS, Posina K, Sundaram V. Tirofiban Induced Thrombocytopenia: A Rare but Severe Adverse Effect. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(2):171-3. DOI: <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1747783>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Declaración

Los resultados de la presente investigación y la opinión de sus autores no reflejan necesariamente la posición de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias o del Grupo Nacional de la especialidad.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que el presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico de la institución participante (IMAT-oncomédica). El Comité de Ética para las Investigaciones Científicas de la institución participante consideró necesaria la firma de consentimiento informado para participar en el estudio. La investigación se realizó conforme con los principios de la ética médica y la Declaración de Helsinki. Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes. El paciente autorizó la divulgación de la información personal señalada en el caso.

Contribución de los autores

Conceptualización: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal, Oscar Vergara Serpa, Sebastián Moreno-Mercado.

Curación de datos: Zulay Mondol Almeida, Kevin Llanos.

Análisis formal: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal, Oscar Vergara Serpa, Sebastián Moreno-Mercado.

Adquisición de fondos: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal.

Investigación: Isabella Jaller, María Paola León Díaz, Aaron Quintero Hernández, Gustavo Moreno Silgado.

Metodología: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal, Oscar Vergara Serpa, Sebastián Moreno-Mercado.

Administración del proyecto: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal.

Recursos: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal.

Software: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal.

Supervisión: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal, Oscar Vergara Serpa, Sebastián Moreno-Mercado.

Validación: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal.

Visualización: Guillermo Agamenón Quintero Villarreal.

Redacción (borrador original): Oscar Vergara Serpa, Sebastián Moreno-Mercado, Zulay Mondol Almeida.

Redacción (revisión y edición): Oscar Vergara Serpa, Sebastián Moreno-Mercado.