

## Hemorragia pulmonar por abciximab. Factores de riesgo y papel de la protamina

Francisco J. Rodríguez-Gómez<sup>a</sup>, Ángel Sánchez<sup>b</sup>, Francisco J. Martínez<sup>a</sup>, Juan Andreu<sup>a</sup>, Alejandra Álvarez<sup>c</sup> y Emilio Pujol<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

<sup>c</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa en un amplio espectro de pacientes con cardiopatía isquémica. El abciximab, un bloqueador de este receptor, mejora el pronóstico a largo plazo de los pacientes que requieren angioplastia e implante de *stent*. Los eventos hemorrágicos graves derivados del uso del abciximab son infrecuentes. Comunicamos el caso de una hemorragia pulmonar severa tras el tratamiento con abciximab. Discutimos los factores predisponentes y la administración de protamina en esta complicación potencialmente mortal.

**Palabras clave:** *Abciximab. Hemorragia pulmonar. Angioplastia coronaria.*

### **Pulmonary Hemorrhage After Abciximab. Risk Factors and the Role of Protamine**

Large clinical trials have demonstrated the clinical effectiveness of therapy with inhibitors of the platelet surface-membrane glycoprotein IIb-IIIa receptor in a broad range of patients with ischemic heart disease. Abciximab, a platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor blocker, is associated with improved long-term prognosis in patients who require angioplasty and stent placement. Severe bleeding from abciximab use is an uncommon event. We describe a patient with severe pulmonary hemorrhage after treatment with abciximab, and discuss predisposing factors and protamine infusion in this potentially fatal complication.

**Key words:** *Abciximab. Pulmonary hemorrhage. Coronary angioplasty.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El abciximab ha demostrado su eficacia en la reducción de las complicaciones isquémicas en pacientes en los que se realiza angioplastia e implante de *stent*<sup>1-4</sup>. Sin embargo, el tratamiento antiplaquetario con abciximab, aspirina, clopidogrel y heparina puede asociarse con complicaciones hemorrágicas mayores<sup>1-4,5</sup>. Presentamos el caso de una hemorragia pulmonar tras el uso de abciximab. La presentación clínica de esta entidad puede confundirse con insuficiencia cardíaca, procesos infecciosos o tromboembolia pulmonar y puede pasar inadvertida o manejarse de forma incorrecta<sup>5</sup>.

Correspondencia: Dr. F. Rodríguez.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez.  
Ronda Norte, s/n. 21005 Huelva. España.  
Correo electrónico: med007369@saludalia.com

Recibido el 23 de junio de 2004.

Aceptado para su publicación el 18 de agosto de 2004.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 76 años con historia de hipertensión, dislipemia y cardiopatía isquémica, con revascularización percutánea completa de las arterias coronaria derecha y descendente anterior 5 años antes. Acudió remitida para coronariografía desde otro centro, en el que había ingresado 7 días antes por un síndrome coronario agudo caracterizado por angina progresiva que culminó en una angina prolongada. Las constantes y la exploración física resultaron normales. En el electrocardiograma (ECG) de ingreso se documentó un ritmo sinusal sin trastornos en la conducción y un descenso transitorio del segmento ST de 2 mm en V4-V6. El hemograma, el estudio de coagulación y la bioquímica con determinación seriada de enzimas cardíacas, así como la radiografía de tórax, resultaron normales. No se constató elevación de troponinas. Se inició tratamiento con aspirina (300 mg/24 h), clopidogrel (75 mg/24 h) y enoxaparina (1 mg/kg/12 h). La evolución fue favorable. Una ergometría bajo tratamiento fue clí-



**Fig. 1.** Radiografía de tórax con infiltrado alveolar difuso de predominio en los lóbulos superiores.

nica y eléctricamente positiva a baja carga y la paciente fue remitida a nuestro centro para una coronariografía programada. La mañana del estudio coronariográfico se omitió la dosis de enoxaparina y, tras documentar una severa estenosis calcificada en la arteria circunfleja proximal (no dominante), sin lesiones significativas en el resto de los vasos, se decidió realizar angioplastia en el mismo procedimiento. Se administró entonces una dosis estándar de heparina de 100 U/kg y se implantó, tras predilatación, un *stent* coronario sobre la estenosis de la arteria circunfleja proximal. La paciente presentó dolor torácico con cambios ECG, apreciándose una imagen de disección retrógrada en la boca proximal del *stent* y flujo lento. Se implantó un segundo *stent* proximal que cubría la disección desde el ostio de la arteria circunfleja. Ello no mejoró el flujo y se produjo un deterioro hemodinámico con bradicardia severa que precisó el implante de un marcapasos transitorio junto con un masaje cardíaco momentáneo. Se decidió entonces la administración de abciximab con bolo (0,25 mg/kg) e infusión continua (0,125 g/kg/min). La situación clínica finalmente se estabilizó y tras la posdilatación con balón se constató un buen resultado angiográfico con flujo TIMI-3. Una hora después presentó disnea, hipotensión e hipoxemia que requirió intubación y ventilación mecánica. Se temió una oclusión trombótica subaguda de la circunfleja proximal con fallo ventricular agudo, aunque una coronariografía emergente la descartó. La presión telediastólica del ventrículo izquierdo era baja y la ventriculografía mostró un ventrículo hiperkinético. La presencia de hipoxemia severa y sangre visible a través del tubo endotraqueal nos llevó entonces al diagnóstico de hemorragia pulmonar. Se interrumpió la perfusión de abciximab y se administraron 50 mg de protamina intravenosa (ACT previo 350 s). En la radiografía de tórax (fig. 1) se apreciaban infiltrados pulmonares bilaterales de reciente aparición. La fibro-

broncoscopia mostró ausencia de lesiones endobronquiales. Hubo un descenso de la hemoglobina de 5 g/dl. La paciente recibió concentrado de plaquetas, plasma fresco, concentrados de hematíes y fluidos. Fue dada de alta tras una estancia prolongada.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de las complicaciones hemorrágicas, y en particular de la pulmonar, era mayor en los primeros ensayos clínicos con abciximab que empleaban dosis estándar de heparina (EPIC, grupo del EPILOG que recibió dosis estándar de heparina y CAPTURE)<sup>1-3</sup>, frente a dosis bajas ajustada por peso (grupo del EPILOG que recibió dosis baja de heparina o EPISSENT)<sup>2,4</sup> (0,31 frente a 0,04%)<sup>6</sup>.

Según Aguirre et al<sup>7</sup> en el estudio EPIC, ser mujer, haber tenido un infarto agudo de miocardio, el bajo peso, la mayor edad y un procedimiento de angioplastia prolongado o complicado comportan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes tratados con abciximab. En el caso concreto de la hemorragia pulmonar, disponemos de datos limitados<sup>5,6</sup> para establecer factores de riesgo específicos. Khanlou et al<sup>6</sup>, según la experiencia comunicada con 6 pacientes, argumentan que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión pulmonar o una presión de enclavamiento capilar pulmonar elevada podrían asociarse con un riesgo aumentado de hemorragia alveolar.

Las complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con abciximab se han asociado con tiempos de coagulación elevados durante el procedimiento<sup>8</sup>. Kereiakes et al<sup>8</sup> han sugerido que la administración de protamina justo después del bolo inicial de abciximab, en pacientes con tiempos de coagulación > 350 s, reduce los tiempos de coagulación y el riesgo potencial de hemorragia. Pan et al<sup>9</sup> demuestran que neutralizar la heparina circulante con la administración de protamina inmediatamente tras el implante de *stent* es seguro y no implica un mayor riesgo de trombosis del *stent*.

En nuestro caso, el aumento transitorio de la presión intratorácica del masaje cardíaco junto con la dosis de heparina elevada (100 U/kg), no calculada para el uso ulterior de abciximab en una indicación de complicación de angioplastia, pudieron contribuir al desarrollo de esta complicación. Identificar esta entidad de forma precoz implica la interrupción de abciximab y otros agentes anticoagulantes. El hecho de revertir inmediatamente el efecto de la heparina con protamina en nuestro paciente pudo influir en la evolución favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997;336:1689-97.
3. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet.* 1997;349:1429-35.
4. 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. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. *Lancet.* 1998;352:87-92.
5. Kalra S, Bell MR, Rihal CS. Alveolar hemorrhage as a complication of treatment with abciximab. *Chest.* 2001;120:126-31.
6. Khanlou H, Eiger G, Yazdanfar S, Cohen SA, Effron MB. Abciximab and alveolar hemorrhage. *N Engl J Med.* 1998;339:1861-3.
7. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, Anderson K, Blankenship JC, Heuser RR, et al. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1995;91:2882-90.
8. Kereiakes DJ, Broderick TM, Whang DD, Anderson L, Fye D. Partial reversal of heparin anticoagulation by intravenous protamine in abciximab-treated patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 1997;80:633-4.
9. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Hernández E, Segura J, et al. In-laboratory removal of femoral sheath following protamine administration in patients having intracoronary stent implantation. *Am J Cardiol.* 1997;80:1336-8.