

Alteraciones de la hemostasia en pacientes graves con hemopatías malignas: trastornos hemorrágicos

Altered haemostasis in critically ill patients with blood malignancies: bleeding disorders

Zuzet Sánchez Acosta^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4971-6758>

Juan Antonio Figueroa Sáez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

Dianne Camejo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2474-658X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El manejo de los trastornos de la hemostasia, en el paciente grave con hemopatía maligna, constituye un reto para los médicos intensivistas por el alto índice de mortalidad al que están asociados. El incremento del número de pacientes con estas enfermedades, que son admitidos en las unidades de cuidados intensivos, hace necesario el estudio y la comprensión de estos trastornos para lograr una mayor sobrevida.

Se describen los aspectos generales vinculados con el mecanismo de la coagulación, sus criterios diagnósticos; así como la evolución del paciente con hemorragia en la unidad de cuidados intensivos.

Objetivo: Revisar los aspectos generales de los trastornos hemorrágicos en pacientes graves con hemopatías malignas.

Métodos: Se realizó una investigación bibliográfica documental acerca del tema. Se consultaron las bases de datos de SciELO y PubMed de los últimos diez años.

Conclusiones: El conocimiento de los trastornos hemorrágicos, en los pacientes con hemopatías malignas, permite un monitoreo adecuado y la creación de estrategias de forma individual para mejorar la sobrevida de estos enfermos en la unidad de cuidados intensivos.

Palabras clave: hemorragia; paciente grave; hemopatías malignas.

ABSTRACT

Introduction: The management of hemostasis disorders in critically ill patients with malignant hemopathy constitutes a challenge for intensive care physicians due to the high mortality rate to which they are associated. The increase in the number of patients with these diseases who are admitted to intensive care units makes it necessary to study and understand these disorders in order to achieve greater survival in these patients.

General aspects related to the coagulation mechanism; its diagnostic criteria are described; as well as the evolution of the patient with bleeding in the intensive care unit.

Objective: To review the general aspects of bleeding disorders in seriously ill patients with malignant blood diseases.

Methods: A bibliographical-documentary research on the subject was carried out. The SciELO and Pubmed databases of the last ten years were consulted.

Conclusions: Knowledge of bleeding disorders in patients with malignant blood diseases allows adequate monitoring and the creation of individual strategies to improve the survival of these patients in the intensive care unit.

Keywords: hemorrhage; critically ill patient; malignant hemopathies.

Recibido: 28/11/2022

Aceptado: 20/07/2023

Introducción

Las hemopatías malignas, constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas de las células hematopoyéticas de origen clonal, que infiltran la medula ósea, sangre periférica y otros tejidos, con las consecuencias clínicas que ello deriva.⁽¹⁾ En este grupo se encuentran las leucemias agudas, los síndromes mielodisplásicos, las neoplasias mieloproliferativas, los síndromes linfoproliferativos y las gammapatías monoclonales. Un gran número de pacientes con estas enfermedades son tratados en algún momento de su evolución en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a complicaciones durante la evolución de su enfermedad de base. Dentro de las más frecuentes se encuentran los trastornos de la hemostasia que se relacionan con una alta tasa de mortalidad.^(2,3)

La hemostasia, es el mecanismo que mantiene el equilibrio entre los procesos de coagulación y fibrinólisis, para reparar, de manera fisiológica, los eventos de daño vascular. Este proceso consta de cuatro etapas para el mantenimiento de la integridad vascular: la interrupción inicial de la hemorragia mediante la agregación plaquetaria con la vasoconstricción de los vasos que reduce el flujo y limita la pérdida de sangre; la formación de un tapón plaquetario; y la estabilización del tapón mediante los factores necesarios para la formación de fibrina y la retracción del trombo.⁽⁴⁾

Los pacientes con hemopatías malignas muestran evidencia de activación de la coagulación. La incidencia de estas complicaciones varía en dependencia del tipo de hemopatía, entre ellas se encuentran: la coagulación intravascular diseminada (CID), la trombosis arterial o venosa y la hemorragia activa.⁽⁵⁾

Los principales factores en la génesis de los trastornos de la coagulación, en las neoplasias hematológicas, son los procoagulantes de las células tumorales: las citoquinas inflamatorias, los factores fibrinolíticos y proteolíticos, la terapia citotóxica y las complicaciones infecciosas.⁽⁶⁾

El objetivo del presente trabajo fue revisar los aspectos generales de los trastornos hemorrágicos en pacientes graves con hemopatías malignas.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura de los últimos 10 años. Se utilizaron los motores de búsqueda SciELO y PubMed. Se emplearon los descriptores MeSH (por sus siglas en inglés *medical subject headings* y DeCS descriptor de ciencias de la salud).

Análisis de la información

Las hemorragias son una complicación frecuente, que asciende a casi el 30 % de los pacientes afectados de neoplasias hematológicas.⁽⁷⁾ Estos episodios oscilan desde un sangrado de bajo grado hasta una hemorragia grave o incluso amenazante para la vida. Los pacientes oncohematológicos, presentan características especiales, que los hacen diferentes a la hora de su abordaje en los cuidados críticos,⁽⁸⁾ así como los inmunocomprometidos, presentan graves alteraciones de la hemostasia, producto del sangrado y los eventos tromboembólicos asociados al fallo múltiple de órganos, lo que

requiere de la participación, tanto de hematólogos como de intensivistas en la toma de decisiones.^(7,8)

La trombocitopenia, que presentan los pacientes con hemopatías malignas admitidos en la UCI, es por lo general grave (menos de $50 \times 10^9/L$) y de origen multifactorial, resultado de una alteración profunda de los mecanismos que regulan la producción, el almacenamiento y la destrucción plaquetaria. Se considera como una de las causas de los factores de riesgo de muerte por sangrado.^(9,10)

En la sepsis, la trombocitopenia es originada por múltiples factores, mediados por la inflamación y la inmunidad innata, entre los que sobresalen la activación de la trombina, y de la función de los macrófagos, que pueden conducir a cuadros de CID o de síndrome hemofagocítico.⁽¹¹⁾

El déficit de la enzima ADAMTS13 (desintegrina y metaloproteasa, dependiente zinc y calcio), la activación de la vía del complemento y el efecto de las “trampas de neutrófilos” asociadas a histonas son coadyuvantes en la producción de la trombocitopenia.⁽¹²⁾ La expresión clínica se caracteriza por las hemorragias, la isquemia por obstrucción de la microcirculación, el fallo multiorgánico, y el tromboembolismo venoso.^(11,12)

Otro de los diagnósticos que influye en el traslado de los pacientes hacia la UCI es la coagulación intravascular diseminada (CID) aguda isquémica o hemorrágica.⁽¹³⁾ En los pacientes con hemopatías malignas las causas fundamentales son: las leucemias agudas, ya sea linfóide (LLA) o mieloide (LMA) promielocítica y LMA M5, la sepsis y la falla hepática asociada a estas enfermedades.⁽¹⁴⁾

En la CID aguda, el sangrado es el síntoma clínico de mayor importancia, con la presencia de las petequias, la equimosis, el sangrado por las venopunturas y los sitios de acceso vascular. Se describe que, del 5-12 % de estos enfermos, pueden presentar sangrado grave (intracraneal, intratorácico o abdominal) o que requiera transfusión. Estos casos suelen presentar hiperfibrinólisis e hipofibrinogenemia graves y las plaquetas menores de $5 \times 10^9/L$, cuadruplican el riesgo de sangrado con una asociación directa a la muerte temprana en los pacientes con estas enfermedades malignas.⁽¹⁵⁾

El factor tisular, (FT) es una proteína específica presente sobre la membrana plasmática de células como monocitos o células endoteliales. Se activa únicamente al entrar en contacto con el FVII, momento en el que se inicia la coagulación plasmática y solo se expresa, en respuesta a varios estímulos como: las citocinas, las endotoxinas bacterianas, las proteínas del complemento y los inmunocomplejos. A diferencia de las células normales, las células tumorales no necesitan este tipo de estímulo y expresan constitutivamente el FT.⁽¹⁶⁾

La iniciación y propagación de las vías de la coagulación, es acompañada por, el consumo de los anticoagulantes naturales, por una deficiencia relativa del FT en los que se inhibe la vía de TFPI (por sus siglas en inglés, *tissue factor pathway inhibitor*), así como, por la presencia de citoquinas de la inflamación con freno de la fibrinólisis. Esto se hace evidente en la CID asociada a sepsis por mayor liberación del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno),⁽¹⁷⁾ lo cual explica la mayor frecuencia de falla orgánica múltiple y la mayor mortalidad observada en estos casos.

En las leucemias, la fibrinólisis puede verse exacerbada por la presencia de la anexina II (proteína que modula la actividad de la fosfolipasa A2 y es activada por el calcio) como sucede en el caso de la LMA promielocítica, lo que explica el mayor descenso de factores, el consumo y el sangrado que se observa en estos pacientes, por lo que es considerada una emergencia hematológica y la hemorragia representa la mayor causa de muerte temprana en el período de inducción.^(16,17,18,19)

Existen diferentes clasificaciones de la hemorragia según su gravedad, orientadas a homogeneizar la evaluación del sangrado. Una de las clasificaciones más empleadas es la de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, del inglés *International Society on Thrombosis and Haemostasis*).^(20,21)

La ISTH define como hemorragia mayor la que causa la muerte, la presencia de ella en un órgano diana o la que provoca un descenso de hemoglobina de 20 g/L o más, u ocasiona la transfusión de dos o más unidades de hematíes, y considera como hemorragia menor, cualquier síntoma de sangrado que no cumple criterios de hemorragia mayor, pero que tiene al menos uno de los criterios siguientes: intervención médica, hospitalización, incremento de la atención sanitaria y precisa la evaluación directa del paciente.^(20,21)

Existen otras escalas que también pueden ser útiles para clasificar las hemorragias según su gravedad. La escala del consorcio de investigación académica de sangrado, distingue cinco tipos de sangrados, que van desde el grado 0 al 5, según aumenta la gravedad de forma progresiva.⁽²²⁾ Las causas más frecuentes de sangrado, por la que los pacientes con hemopatías malignas requieren ingreso en la UCI son las que se producen en el sistema digestivo y las del sistema nervioso central con una alta tasa de mortalidad asociada.⁽²³⁾

La mucositis puede favorecer las hemorragias gastrointestinales. La lesión de la mucosa que se produce en la cavidad oral, en las regiones faríngea, laríngea y esofágica o en otras zonas del tracto gastrointestinal, se observan con mucha frecuencia en los pacientes con leucemias agudas por el uso de la antraciclina en el tratamiento de inducción.⁽²⁴⁾

La hemorragia cerebral es causada por la trombocitopenia severa resultado del tratamiento o de la propia enfermedad neoplásica por infiltración medular. Con recuentos plaquetarios menor de 10 000/mm³ la posibilidad de sangrado espontáneo aumenta, y con cifras menores de 50 000/mm³ los procedimientos quirúrgicos, pueden complicarse con hemorragias de difícil control, como es el caso de la inserción del catéter venoso central. Complicaciones como infecciones, reacciones adversas a determinadas drogas y reacciones postransfusión de plaquetas pueden agravar el cuadro y favorecer el sangrado.^(25,26)

Una escala de Glasgow menor de 15 puntos es un factor pronóstico de falla orgánica y en consecuencia de menor sobrevida para estos pacientes.⁽²⁷⁾

Conclusiones

Se considera que el diagnóstico y manejo de los trastornos hemorrágicos, en los pacientes con hemopatías malignas que ingresan a la UCI, constituyen un reto. Una vez establecidas la CID y la hemorragia cerebral, conlleva en la mayoría de los casos, a un desenlace fatal, por lo que es imprescindible conocer y manejar cada uno de ellos a profundidad para disminuir la mortalidad en estos enfermos. Tal experiencia ha sido observada por los autores en la UCI del Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Gibson CJ, Steensma DP. Nuevas ideas de estudios de hematopoyesis clonal. Clin Cancer Res. 2018;24:4633-42. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3044>
2. Ipe TS, Pham HP, Williams LA 3rd. Critical updates in the 7ma edition of the American Society for Apheresis guidelines. J Clin Apher. 2018;33(1):78-94. DOI: <https://doi.org/10.1002/jca.21562>
3. Fortenberry JD, Nguyen T, Grunwell JR, Aneja RK, Wheeler D, Hall M, et al. Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure (TAMOF) Network Study Group. Therapeutic Plasma Exchange in Children with Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure: The Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure Network Prospective Experience. Crit Care Med. 2019;47:e173-81. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003559>

4. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1687-93. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.141911>
5. Lee AY. Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. *Thromb Res.* 2012;129(Suppl 1): S146-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70035-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70035-X)
6. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke HH et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine-a narrative review. *ESMO open.* 2016;1(5):e000018. DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000018>
7. Martos-Benitez FD, Soto-Garcia A, Gutierrez-Noyola A. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(4):717-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2581-0>
8. Barreto LM, Torga JP, Coelho SV, Nobre V. Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015; 27(3):212-9. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150034>
9. Greinacher A and Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood.* 2016;128(26):3032-42. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-693655>
10. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP. Thrombocytopenia in de critically ill: prevalence, incidence, risks factors and clinical outcomes. *Can J Anaesth.* 2013;60(7):641-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-013-9933-7>
11. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018:660-6. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.660>
12. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczowska E, et al. Platelet and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood.* 2017;129(10):1357-67. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-741298>
13. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2012;129:e177-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.08.028>
14. Squizzato A, Hunt B, Kinasevitz G, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2016;115(5):896-904. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH15-09-0740>

15. de Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W, Ay C, Beyer-Westendorf J, Coppens M, et al. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. *Thromb Haemost.* 2022;122(5):818-29. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735251>
16. Reverter JC, Vicente V. Enfermedades de la hemostasia. En: Farreras-Rozman, eds. *Medicina Interna*. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
17. Squizzato A, Gallo A, Levi M, Iba T, Levy JH, Erez O, et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2400-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14946>
18. Raskob GE, Büller HR, Segers A. Edoxaban for Cancer Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;379(1):95-6. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1806646>
19. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res.* 2020;191(Suppl1):S63-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30399-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30399-6)
20. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
21. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13140>
22. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
23. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2004;9:561-70. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-561>
24. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and

- International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
25. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(4):282-94.
26. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thrombosis Research*. 2014;133(Suppl 2):S63-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50011-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50011-4)
27. Ferreres Franco J. Predicción de la Mortalidad de pacientes con enfermedad hematológica que requieren ingreso en la Unidad de cuidados intensivos. [Tesis Doctorado]. España: Universidad Valencia, 2012. Disponible en: http://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/28765/Tesis%20Hemato%20Jose_T%Edtulos%20Nov2012%2017%20x%2024.pdf?sequence=1

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Zuzet Acosta Sánchez: Concepción y diseño del trabajo, selección de los artículos relevantes, obtención, análisis e interpretación de los datos, redacción y análisis del contenido científico, corrección y aprobación del texto final del artículo.

Juan Antonio Figueroa Sáez: Participó en la búsqueda de bibliografía, redacción del trabajo, análisis del contenido científico y aprobación de la versión final del artículo.

Dianne Camejo Rodríguez: Participó en la búsqueda de bibliografía, diseño del trabajo, análisis del contenido científico y aprobación de la versión final del artículo.