

Coagulopatías por consumo en el paciente con cáncer

Consumptive Coagulopathies in the Patient with Cancer

Marcelino Sánchez Tamayo^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-9097-8384>

Anet Córdova Martínez¹ <http://orcid.org.0000-0003-0766-630X>

Dayné García García¹ <http://orcid.org/0000-0001-5983-1667>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

* Autor para correspondencia: marcelino881230@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los trastornos de la coagulación durante el perioperatorio de pacientes oncológicos, son eventos más frecuentes de lo que se conoce en realidad, debido a que un gran número de estos transitan de forma inadvertida.

Objetivo: Describir los factores fisiopatológicos que propician la ocurrencia de las coagulopatías adquiridas por consumo durante el perioperatorio del paciente oncológico.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa, en idiomas español e inglés, se utilizaron como fuente de búsqueda las bases de datos Ebsco, SciElo, Pubmed, Cubmed, Hinary, durante el período de enero a marzo de 2022, y el referenciador Zotero versión 5.0.

Resultados: Para comprender qué pasa en el paciente con cáncer en relación con las coagulopatías por consumo es necesario entender la fisiología de los mecanismos de la coagulación. En este sentido, se pueden observar tanto trastornos trombóticos como hemorrágicos, por el incremento del factor tisular que determina la formación de trombina y el fallo de los mecanismos antifibrinolíticos. También, factores como la radioterapia, la quimioterapia y la transfusión de hemocomponentes, aumentan el riesgo de padecerlas.

Conclusiones: la coagulopatía por consumo en el paciente oncológico es una entidad multifactorial, compleja y dinámica, en la que se debe pensar y diagnosticar para evitar complicaciones graves en el período perioperatorio.

Palabras clave: neoplasia; enfermedad maligna; coagulopatía y coagulación intravascular diseminada y CID.

ABSTRACT

Introduction: Perioperative coagulation disorders in oncologic patients are events more frequent than what is actually known, due to the fact that a large number of them occur unnoticed.

Objective: To describe the physiopathological factors that favor the occurrence of acquired consumptive coagulopathies during the perioperative period in oncologic patients.

Methods: A narrative review was carried out during the period from January to March 2022, in Spanish and English, using the Ebsco, SciElo, Pubmed, Cubmed and Hinary

databases as search sources, as well as the Zotero reference management software (version 5.0).

Results: To understand what happens in cancer patients regarding consumptive coagulopathies, it is necessary to understand the physiology of coagulation mechanisms. Both thrombotic and hemorrhagic disorders can be observed, due to an increase in the tissue factor that determines thrombin formation and a failure of antifibrinolytic mechanisms. Also, factors such as radiotherapy, chemotherapy and transfusion of hemocomponents increase the risk of suffering from them.

Conclusions: A consumptive coagulopathy in the oncologic patient is a multifactorial, complex and dynamic entity, which must be considered and diagnosed to avoid serious complications in the perioperative period.

Keywords: neoplasia; malignant disease; coagulopathy and disseminated intravascular coagulation (DIC).

Recibido: 12/03/2022

Aceptado: 08/07/2022

Introducción

Los trastornos de la coagulación durante el perioperatorio de pacientes oncológicos son eventos más frecuentes de lo que se conoce en realidad, debido a que un gran número de estos ocurren de forma inadvertida y se diagnostican con la sospecha clínica de su ocurrencia y la realización de marcadores de la coagulación.⁽¹⁾

Existen muchos factores que pueden incrementar el riesgo de padecer las coagulopatías adquiridas por consumo en el perioperatorio, es el paciente oncológico uno de los más propensos y la enfermedad oncológica y los tratamientos neoadyuvantes en sí, desencadenantes muy potentes.⁽²⁾

La revisión tuvo el objetivo de describir los factores fisiopatológicos que propician la ocurrencia de las coagulopatías adquiridas por consumo durante el perioperatorio del paciente oncológico.

Métodos

Se efectuó una revisión narrativa del tema, se realizó una exploración de la literatura en idiomas español e inglés, se utilizaron como palabras claves en español neoplasia, enfermedad maligna, coagulopatía y coagulación intravascular diseminada (CID); en inglés neoplasia, *malignant disease*, *coagulopathy and disseminated intravascular coagulation* (DIC); en los últimos cinco años, aunque se incluyeron algunos artículos fuera de estos límites por su importancia y actualidad del tema. Esta revisión se llevó a cabo con la utilización de los buscadores de referencias bibliográficas Ebsco, SciElo, PubMed, Cubmed, Hinary, y el referenciador Zotero versión 5.0; 96.3.

Desarrollo

La Sociedad Internacional para la Trombosis y Hemostasia desde el 2001, conceptualizó la coagulación intravascular diseminada (CID) como un síndrome adquirido que se caracteriza por la activación y diseminación no controlada de la coagulación. Se encuentra asociado con un mayor riesgo de macro y microtrombosis, y por el progresivo consumo de los factores de la coagulación y proteínas hemostáticas, lo que conlleva al alto riesgo de hemorragia y trombosis micro y macrovascular.^(3,4)

La principal consecuencia de esta entidad es la disminución del aporte sanguíneo a los órganos de la economía, con el consecuente daño hístico por isquemia, instauración de un metabolismo anaerobio, disfuncionabilidad y fallo multiorgánico.⁽⁵⁾

Muchas enfermedades pueden desencadenar un cuadro clínico de CID tales como la sepsis, el trauma, la destrucción de órganos, las enfermedades oncológicas, las condiciones obstétricas, las anormalidades vasculares, las enfermedades hepáticas, las reacciones inmunológicas, entre otras.⁽⁶⁾ Algunos factores, propician esta condición. En este sentido se pueden citar la trombocitopenia, elevación del dímero D, tiempos de trombina y trombolastina prolongados y la baja concentración de fibrinógeno en plasma.^(7,8)

En condiciones normales, para que se produzca la activación del sistema de la coagulación por su vía extrínseca, se necesita de la existencia de una respuesta inflamatoria lo suficientemente intensa, que genere gran secreción de factor de necrosis tumoral alfa, el sistema de complemento y la interleucina 6. Ejemplos de esto son la infección y el sangrado en sus formas clínicas más graves que son el choque séptico y el hemorrágico.^(9,10)

Este incremento excesivo de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, determina una mayor expresión del factor tisular por parte de monocitos y células endoteliales.⁽¹¹⁾

De forma general se conoce que una de las funciones del endotelio vascular y el glicocáliz endotelial en particular es el mantenimiento del equilibrio entre los procesos anticoagulantes y procoagulantes, a predominio del primero. Cuando este equilibrio se pierde, lo que ocurre en diferentes magnitudes en pacientes hiperglicémicos, con traumas, procesos de isquemia/reperfusión no resueltos, en la sobrehidratación, entre otros; suelen aparecer trastornos de la coagulación a predominio de uno u otro, o los dos, como en la CID, donde el nivel del daño endotelial determinará la gravedad y evolución del cuadro clínico procoagulante.⁽¹²⁾

Se debe hacer mención de tres potentes factores procoagulantes que son el factor tisular, el factor activador de plaquetas y el factor von Willebrand, sintetizados por el endotelio y con una función importantísima en la adherencia plaquetaria.⁽¹³⁾

Con la activación de la vía extrínseca, se activa también el factor VII, que forma junto al factor tisular el complejo factor VII/factor tisular activado por proteasas, que se encargan de activar a los factores X y IX. El primero a su vez activa el factor V, produce como resultado una pequeña cantidad de trombina.⁽¹⁴⁾

La trombina sintetizada, se une al compuesto que ya se ubica en la zona de la lesión conformada por plaquetas activadas por colágeno y factor von Willebrand. En este momento se produce la desgranulación de esas plaquetas que liberan gran cantidad de factor V, que será activado más tarde completamente por la trombina circulante, quien, a su vez,

promueve la liberación del factor VIII del factor von Willebrand, y la activación del factor XI, unido a la superficie plaquetaria.⁽¹⁵⁾

A partir de este momento se forman varios complejos, el factor IXa/VIIIa y el factor Xa/Va, mayor liberación de factor IXa por parte del factor XIa, y superior síntesis del factor X, quien promueven una gran producción de trombina sobre todo el complejo Xa/Va, que conlleva a la formación de un coagulo hemostático de fibrina estable y el consecuente resultado proinflamatorio de leucocitos.⁽¹⁶⁾

La excesiva formación de trombos también implica el consumo de factores de la coagulación, plaquetas y factores anticoagulantes como la proteína C, S y la antitrombina III, con lo cual se pierde el mecanismo regulador de generación de trombina.⁽¹⁷⁾ Por otra parte, se necesita de control efectivo, por lo que se estimula, la fibrinólisis, de donde se derivan los productos de degradación de la fibrina (X, Y, D y E), que interfieren cuando circulan en cantidades significativas, en la generación de coágulos de fibrina y la adhesión plaquetaria.⁽¹⁰⁾

En el paciente con enfermedades oncológicas, el cuadro clínico de CID se debe a la segregación de factores procoagulantes por parte de las células tumorales como el factor tisular y el factor procoagulante del cáncer. Esto se observa fundamentalmente en tumores sólidos, adenocarcinomas metastásicos o enfermedades linfoproliferativas.⁽¹⁸⁾ Afortunadamente, la presentación de esta entidad en el paciente con cáncer suele tener un desenlace menos fatal según *Ekinici O*⁽¹⁹⁾, aunque sí, más prolongada, con deficiencias de plaquetas y factores de la coagulación, que conllevan a la hemorragia en el sitio del tumor, este el primer síntoma de la enfermedad.

Además, la generación de trombinas y la formación de fibrina se encuentran vigentes en las enfermedades oncológicas, lo que genera un estado de hipercoagulabilidad.⁽²⁰⁾ La fibrinólisis puede estar exacerbada por el incremento de la anexina II en M3, con mayor descenso de factores, consumo y hemorragias.⁽²¹⁾

La liberación del factor tisular y la formación de fibrina toman partido en la progresión y metástasis tumoral, por lo que se considera un marcador de progresión tumoral.⁽²²⁾

Por otro lado, cobran gran importancia en este escenario clínico, la producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 y el factor de crecimiento del endotelio vascular, la disminución de la trombomodulina, disminución del factor inhibidor del activador del plasminógeno, y el incremento de receptores de adhesión de las células tumorales al endotelio, como algunos de los factores que podrían propiciar a la persona que padece una enfermedad maligna a presentar este trastorno hematológico.^(23,24)

La CID en el paciente oncológico puede presentarse con hemorragias por trombocitopenia y consumo de los factores de la coagulación, lo que sucede con mucha frecuencia después de recibir tratamiento con radioterapia o quimioterapia; también se observa en su forma trombótica como síndrome de Trousseau y macro y microangiopatías trombóticas.⁽²⁵⁾

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en pacientes oncológicos que reciben radiaciones, y su magnitud va a depender de si estas son locales o generalizadas. Su mecanismo se debe a la destrucción de las células hematopoyéticas progenitoras en la médula ósea, lo que deriva en trombocitopenia, linfopenia, neutropenia y en ocasiones, anemia.⁽²⁶⁾

Algunos autores manifiestan un aumento del 20 % del riesgo de complicaciones tromboembólicas, cuando coinciden el estado de la enfermedad oncológica activa y la administración de quimioterapia, el tipo histológico, grado de diferenciación y el estadio de la enfermedad, es hasta seis veces más frecuente en comparación con la población general, junto al tipo de quimioterapia, tratamientos hormonales, inmunomoduladores, agentes antiangiogénicos y terapia de apoyo con factores de crecimiento hematopoyéticos como la eritropoyetina humana recombinante.⁽²⁷⁾

Aunque no se conoce con certeza, se han descrito varias hipótesis que relacionan el aumento del riesgo de trombosis con la quimioterapia. Estas son: el daño endotelial directo, el aumento de proteínas procoagulantes, la reducción de anticoagulantes endógenos, la apoptosis de células tumorales y endoteliales, la activación del complemento, la liberación de citoquinas proinflamatorias, y la activación de las plaquetas y monocitos liberadores de factor tisular.⁽²⁷⁾

Con respecto a las consecuencias de la transfusión de hemocomponentes, existen un número grande de factores que pueden generar la aparición de CID, y el riesgo es mayor entre mayor sea la pérdida de sangre por parte del paciente. En este sentido, se conoce que la hipotermia, que es un hecho multifactorial en el paciente quirúrgico, se agrava con la transfusión de componentes de la sangre, quienes se almacenan a bajas temperaturas; la metabolización hepática ineficiente del citrato y la hipocalcemia concomitante, son otros de los elementos. Además, el estado vascular desfavorecido por las pérdidas pre y transoperatorias, que conducen a acidosis mixta, y los cambios hemodinámicos, que producen perfusión hística inadecuada, traen consigo la liberación de factores procoagulantes y un estado de coagulopatía.^(28,29)

Se concluye que la coagulopatía por consumo en el paciente oncológico es una entidad multifactorial, compleja y dinámica, la que se debe pensar y diagnosticar para evitar complicaciones graves en el período perioperatorio.

Referencias bibliográficas

1. Trejo García KC, Cuevas Escamilla JM, Villalobos Silva JA, Montes de Oca Sandoval M. Coagulación intravascular diseminada (CID) durante el perioperatorio y postoperatorio. Rev. Mex. Anestesiol. 2013. [acceso 05/03/2022];36(2):105-13. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/rma>
2. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation. 2021. In: Stat Pearls Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. [acceso 05/03/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>
3. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, *et al.* Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018. [acceso 05/03/2022];24(9):8-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710154/>
4. Sohal S, Thakur A, Zia A, Sous M, Trelles D. Disseminated Intravascular Coagulation and Malignancy: A Case Report and Literature Review. Case Rep Oncol Med. 2020. [acceso

- 05/03/2022];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959140/pdf/CRIONM2020-9147105.pdf>
5. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update. *Semin Thromb Hemost.* 2019. [acceso 05/03/2022];45(4):342-47. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1687890>
6. Vito Vitale F, Longo Sorbello G, Rotondo S, Ferrau F. Understanding and treating solidtumor-related disseminated intravascular coagulation in the “era”of targeted cancer therapies. *SAGE Open Medicine.* 2017. [acceso 05/03/2022];5(1):1-5. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2050312117749133>
7. Yamashita Y, Hideki Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, *et al.* Elevated Fibrin-related Markers in Patients with Malignant Diseases Frequently Associated with Disseminated Intravascular Coagulation and Venous Thromboembolism. *Intern Med.* 2014. [acceso 05/03/2022];53(1):413-9. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/53/5/53_53.1102/article
8. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 [acceso: 04/02/2021];2:16037. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27250996/>
9. Levi M. Clinical characteristics of disseminated intravascular coagulation in patients with solid and hematological cancers. *Thrombosis research.* 2018. [acceso 05/03/2022];164(1):77-81. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(18\)30016-1/fulltext#%20](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(18)30016-1/fulltext#%20)
10. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018. [acceso 22/02/2022];131(8):845-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255070/>
11. Hernández Martínez A, Martínez Sánchez LM. Coagulación intravascular diseminada: Una revisión de tema. *Univ. Salud.* 2018;20(3):283-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.182003.132>
12. Vélez JL, Montalvo M, Aguayo S, Vélez PA, Velarde G, Jara González FE, *et al.* Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horiz. Med.* 2019;19(4):84-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.12>.
13. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017 [acceso 02/02/ 2020];117(2):219-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882374/>
14. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol* 2016 [acceso 04/04/2020];146(6):670-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28013226/>
15. Mogollón Gallo JD, Merchán Figueroa KK, Gualdrón Frías CA, Parra Pinzón PA, Niño Rodríguez DP, Obando Bustos VJ. Coagulación intravascular diseminada. *Revista Médicas UIS.* 2020;33(2):75-84. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n2-2020008>
16. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018. [acceso 05/03/2022];9(1731):1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077258/pdf/fimmu-09-01731.pdf>

17. McDonald B, Davis RP, Kim SJ. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2022 [acceso 04/05/2022];139(6):952. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35142853/>
18. Madero Dutazaka MG, Mayancela Zumba MA, León García JL, Sacoto Carranza HW. Coagulación intravascular diseminada. *Recimundo*. 2021;5(1):71-80. DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(1\).enero.2021.71-80](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(1).enero.2021.71-80)
19. Ekinci O, Candar O, Dogan A, Esen R, Demir C. Disseminated Intravascular Coagulation: A Single Center Experience. *East J Med*. 2018. [acceso 05/03/2022];23(1):31-5. Disponible en: https://jag.journalagent.com/ejm/pdfs/EJM-48568-ORIGINAL_ARTICLE-EKINCI.pdf
20. Smeekens M, Rijnstate Z. Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma. *J Thor Oncol*. 2018;13(11):224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.017>
21. Fondevila CG. Coagulación intravascular diseminada. *HEMATOLOGÍA*. 2018. [acceso 05/03/2022];22(CAHT):37-43. Disponible en: http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/09_Coagulacion_intravascular_diseminada.pdf
22. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, Matsui H, Fushimi H, Yasunaga H. Antithrombin use and mortality in patients with stage IV solid tumor-associated disseminated intravascular coagulation: anation wide observational study in Japan. *BMC Cancer*. 2020;20(867):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07375-2>
23. Sohal S, Thakur A, Zia A, Sous M, Trelles D. Disseminated Intravascular Coagulation and Malignancy: A Case Report and Literature Review. *Case Reports Oncol Med*. 2020. [05/03/2022];13(9147105):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9147105>
24. Kashiwagi S, Asano Y, Takahashi K, Shibutani M, Amano R, Tomita S, *et al*. Clinical Outcomes of Recombinant Human-soluble Thrombomodulin Treatment for Disseminated Intravascular Coagulation in Solid Tumors. *ANTICANCER RESEARCH*. 2019. [acceso 05/03/2022];39(1):2259-64. Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/39/5/2259#:~:text=The%20respective%20DIC%20resolution%20rate,in%20patients%20with%20solid%20tumors>.
25. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J, Wada H. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thrombosis Research*. 2019;179(1):11-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.030>
26. Majeed H, Gupta V. Adverse Effects Of Radiation Therapy. 2021. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. [acceso 05/03/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>
27. Saba HI, Morelli GA, Saba Lurie RI. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in Cancer. En: Lurie RH. *Cancer Treatment and Research*. New York: Springer Science; 2009. 137-50.
28. Gil García EM. Indicaciones de transfusión de hemocomponentes. *Rev. Mex. Hematol*. 2018 [acceso 05/03/2022];19(2):83-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re182e.pdf>

29. Maldonado-Rojas M, Piña-Farías L, Vásquez-Rojas M, Toro-Opazo C. Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. Rev. Cub. Hematol. Inmunol. Hemoterapia 2013. [acceso 05/03/2022];29(3). Disponible en:

<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/46>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.