

Coagulación intravascular diseminada crónica en paciente con cáncer de recto metastásico en tratamiento quimioterápico

Rueda Cáceres MT 1, Doello González K 1, Amezcua Hernández V 1, Ávalos Marfil R 1, Alba Torres C 1, García García JA 1

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

*Corresponding author: María Trinidad Rueda Cáceres, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: maria.8.10@hotmail.com

Introducción

La coagulación vascular diseminada o CID (también llamada Coagulopatía de consumo o Síndrome de desfibrinación) es un proceso sistémico con capacidad para producir trombosis y hemorragias. Puede presentarse de forma aguda o crónica, a veces llamadas CID descompensada y CID compensada respectivamente, en función de la agudeza y magnitud del proceso y la capacidad de compensación mediante síntesis de factores de coagulación y plaquetas. La CID crónica se desarrolla con frecuencia en pacientes con procesos neoplásicos avanzados, especialmente en cáncer pancreático, gástrico, ovárico y cerebral. Son factores de riesgo para el desarrollo de CID la edad superior a 60 años, el sexo masculino, el cáncer de mama, la necrosis tumoral y los tumores en estadios avanzados (1-2). A continuación presentamos un caso de CID crónica en un paciente con cáncer de recto metastásico en tratamiento quimioterápico.

Caso clínico

Paciente de 72 años diagnosticado en 2010 de cáncer de recto estadio IIIB y tratado con radioterapia, quimioterapia (capecitabina) y cirugía (Hartmann), recibiendo posteriormente adyuvancia (XELOX, 4 ciclos por toxicidad hematológica). En noviembre 2014 se detectó una lesión única pulmonar

en LII, y se realizó resección atípica, siendo la anatomía patológica compatible con metástasis de adenocarcinoma de origen intestinal. En febrero de 2015 se intervino de urgencia por obstrucción intestinal (sin evidencia de tumor, secundaria a bridas). En abril de 2016 se evidenció recidiva mediastínica por la que fue intervenido, siendo la cirugía R1 y realizando tratamiento con FOLFOX adyuvante (8 ciclos). La adyuvancia se interrumpió en octubre 2016 por uropatía obstructiva secundaria a fibrosis retroperitoneal que englobaba próstata y ambos uréteres (en probable relación con secuelas post-cirugía de recto), motivo por el cual fue sometido a una derivación urinaria bilateral con catéter nefroureteral. En agosto de 2017 se evidenció progresión tumoral por metástasis pleurales, iniciándose tratamiento con FOLFIRI, con respuesta parcial tras 6 ciclos. Se evidenció nueva progresión pleural por PET-TC en mayo de 2018, y se presentó en sesión clínica de Oncología Médica, donde se acordó tratamiento con FOLFOX-Bevacizumab, aunque finalmente se decidió tratamiento únicamente con FOLFOX debido a que el paciente había presentado hematuria de repetición. Había recibido los dos primeros ciclos de FOLFOX. El paciente acudió en este contexto a urgencias por un cuadro de 3 días de

evolución consistente en disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Además refería presentar en últimos días sangre mezclada con heces en la bolsa de colostomía, y hematuria intermitente de larga data tanto por micción espontánea como a través de catéteres, que ha precisado transfusión en varias ocasiones, y que presentaba desde el último recambio de los catéteres de nefrostomía (en junio, durante el que se produjo sangrado profuso que se autolimitó). No había presentado fiebre ni sensación distérmica. No tos ni expectoración. No síndrome miccional. No dolor abdominal. No otra clínica por órganos y aparatos.

En la analítica de urgencias destaca: creatinina de 1'32 mg/dL, hemoglobina de 10'7 g/dL, 10.370 leucocitos (RAN 8580, RAL 750), PCR 71'2 mg/L, dímero D de 7'43 mg/L. Troponina y resto de parámetros solicitados dentro de normalidad. Se extrajeron hemocultivos, se recogió coprocultivo y se solicitó determinación de toxina de *C.difficile* en heces, que fue negativa. Durante su estancia en urgencias presentó febrícula sin aparente focalidad infecciosa. Ante la clínica de disnea, el riesgo trombótico asociado a la neoplasia y el elevado Dímero D (7'43 mg/L), se solicitó Angio-TC para descartar tromboembolismo pulmonar, que concluyó: "Hallazgos compatibles con TEP agudo bilateral con afectación de la porción más distal de ambas arterias pulmonares principales y múltiples ramas lobares y segmentarias. Engrosamientos nodulares



Figura 1. Imagen de Angio-TC donde se aprecia TEP agudo bilateral (flechas blancas).

mediastínicos, ya conocidos y sugerentes de metástasis pleurales de su neoplasia rectal" (Figura 1).

El paciente ingresó a cargo de Oncología Médica con el diagnóstico de Tromboembolismo pulmonar agudo bilateral, hematuria crónica recidivante y sangrado a través de colostomía. Se adoptaron medidas frente al TEP: reposo absoluto y tratamiento con Tinzaparina 12.000 unidades. Asimismo se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y metronidazol para cubrir posibilidad de foco infeccioso urinario y digestivo. El paciente continuó presentando en planta emisión de sangre roja mezclada con las heces a través de colostomía, así como hematuria. A su vez, presentó una hematemesis y repetidos episodios de hemorragia digestiva a través de la colostomía, seguidos de sudoración profusa y mal estado general, sin inestabilización hemodinámica. En el primer episodio se optó por medidas conservadoras (perfusión de omeprazol y suspensión de heparina) y se descartó realizar endoscopia digestiva alta (EDA) urgente, pero tras la recidiva se realizó la misma. No se visualizó punto sangrante por lo que se solicitó Colonoscopia (EDB). Días después, y ante ausencia de nuevo sangrado, se reintrodujo heparina con reducción de dosis (Tinzaparina 9.000). Tras ello se repitieron los episodios de dolor abdominal tipo retortijón seguidos de sangrado por colostomía, así como hematuria uretral y por nefrostomías, presentando hipotensión tras algunos de los episodios de sangrado abdominal. Se consultó con Hematología y se decidió cambiar de Tinzaparina a Enoxaparina 60, teniendo que ser suspendida y posteriormente reintroducida a dosis descendentes debido a la repetición de los sangrados, que motivaron además transfusiones periódicas. En muchas ocasiones el sangrado se mantuvo independientemente de la suspensión de la heparina.

Tras la normalidad de la EDA, se realizó la Colonoscopia solicitada que no objetivó

sangrado en todo el trayecto, extirpándose un pequeño pólipo sin signos de sangrado. Asimismo se realizó Angio-TC de abdomen y estudio con Cápsula endoscópica que no evidenciaron sangrado activo. También se realizó RMN de riñón y vía urinaria, que confirmó normoposicionamiento de catéteres e hidronefrosis ya conocida por atrapamiento retroperitoneal.

Dos semanas tras el ingreso el paciente presentó dolor y edematización de miembro inferior derecho por lo que se solicitó Ecodoppler que confirmó la presencia de trombosis venosa profunda en dicho miembro, desde vena ilíaca externa hasta territorio distal femoropoplíteo (Figura 2). Hematología recomendó iniciar heparina a dosis profiláctica de alto riesgo (Bemiparina 5000 UI/24h) y aumentar a dosis terapéuticas en el momento en que se controlaran los sangrados. También recomendaron realizar controles periódicos de anti-X así como estudio de coagulación completo para descartar Enfermedad de Von Willebrand adquirida u otras anomalías. Todos los parámetros se encontraban dentro de la normalidad, salvo el Dímero D (1'1 mg/L) y un leve déficit de factor XIII (43'3%) el cual no justificaría la clínica del paciente (pues para relacionarse con el sangrado debería ser <5%) pero que se decidió suplementar para intentar controlar el sangrado y así poder aumentar heparina a dosis terapéuticas. Debido a los sangrados digestivos de repetición se tuvo que

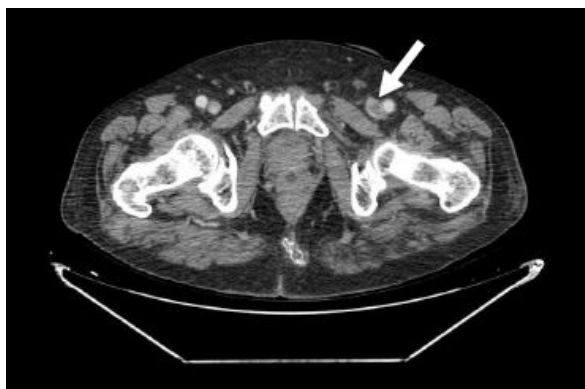


Figura 2. Imagen de TC de abdomen y pelvis (09/08/2018) donde se aprecia la trombosis en vena femoral común izquierda (flecha blanca).

suspender la heparina. A pesar de la normalidad de las pruebas, de la reposición de factor XIII y del manejo de la heparina de forma estrecha junto con Hematología, la clínica de sangrado persistió, y ante dicha situación se decidió en sesión de Oncología Médica no administrar heparina dado el elevado riesgo de sangrado, y valorar la administración de tratamiento quimioterápico según el estado del paciente, lo cual no fue posible debido a las complicaciones infecciosas de evolución tórpida que desarrolló durante el ingreso: candiduria por *C.glabrata* así como varias infecciones sanguíneas con hemocultivos positivos para *Staphylococcus epidermidis* (descartándose endocarditis infecciosa mediante ecocardiografía transtorácica), *Staphylococcus haemolyticus* y *Klebsiella pneumoniae*.

Un mes y medio tras el ingreso, el paciente presentó nuevamente clínica de trombosis venosa profunda de miembros inferiores que se confirmó mediante Ecodoppler, decidiéndose tratamiento con heparina a dosis profilácticas (Bemiparina 3500UI/24h) dado el riesgo de sangrado, y suspendiéndose a los dos días por nuevo sangrado digestivo agudo. Se solicitó nuevo TAC para conocer el estado de la enfermedad y decidir actitud a seguir. El TAC informó de progresión de la enfermedad a nivel mediastínico/pleural, y en dicho contexto, el paciente experimentó un importante y rápido deterioro clínico, presentando fiebre, hematuria franca, inestabilidad hemodinámica (TA 60/50), disnea y anuria, falleciendo a las pocas horas.

Discusión

La CID crónica ocurre normalmente en pacientes con procesos oncológicos avanzados, siendo una excepción a la relación entre malignidad y CID crónica la leucemia promielocítica aguda, en la cual los pacientes suelen presentar CID aguda. Tanto la CID aguda como la crónica pueden causar sangrados y/o trombosis, sin

embargo la aguda suele presentarse en forma de sangrado, mientras que la crónica suele hacerlo en forma de complicaciones tromboembólicas. Los pacientes con CID crónica en el contexto de malignidad suele tener un curso menos fulminante que la CID relacionada con sepsis y traumatismos, pero no deja de tratarse de una entidad grave, pudiendo desarrollar además de trombosis venosas y/o arteriales, endocarditis trombótica no bacteriana así como tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau) (2).

Se trata de una patología relativamente infrecuente, algunos estudios de cohortes sitúan la prevalencia de CID en pacientes oncológicos en torno a un 7%, siendo aún más difícil la cuantificación de la prevalencia de la CID crónica, dado que su curso más larvado y la posibilidad de solapamiento con otras causas de trombosis (debido al estado de hipercoagulabilidad característico del paciente oncológico) hacen difícil su diagnóstico (3-4).

Los siguientes hallazgos son consistentes con la CID crónica, aunque ninguno de ellos es altamente específico: historia de malignidad (especialmente pancreática, gástrica, ovárica, cerebral), tromboembolismo venoso o arterial (sobre todo sin un claro factor precipitante), ausencia de trombocitopenia o trombocitopenia moderada, tiempos de coagulación (TP, TTPa) normales o moderadamente prolongados, fibrinógeno plasmático normal o algo elevado, dímero D elevado, cambios microangiopáticos en frotis de sangre periférica (2).

La CID debe sospecharse en pacientes con sangrados generalizados a través de catéteres u otras localizaciones, así como en pacientes con trombosis sin causa evidenciable. La mayoría de sujetos con CID presentan una patología subyacente que se asocia con CID, como sepsis o malignidad, aunque en otros casos la CID puede ser la forma de presentación de dichas patologías. El diagnóstico de CID es clínico y analítico, basado en hallazgos de coagulopatía y/o

fibrinólisis en determinados casos (sepsis, malignidad). Pero ningún test de laboratorio puede confirmar o descartar el diagnóstico con certeza (1-2).

El diagnóstico de CID crónica se considera confirmado cuando el paciente presenta evidencia de fibrinólisis (ej.: dímero D elevado) en ausencia de otra etiología, dentro de un contexto clínico adecuado (malignidad u otras situaciones como daño vascular). Además hay que tener en cuenta que la presencia de CID crónica en un paciente oncológico no implica necesariamente la necesidad de intervención clínica, pues el manejo se individualiza en función de la situación clínica del paciente y los objetivos de su tratamiento (2). El tratamiento se centra en tratar la patología subyacente, intentando eliminar el estímulo que provoca la generación de trombina y la hiperfibrinólisis. En estudios experimentales se ha evidenciado que la heparina es capaz de inhibir, al menos parcialmente, la activación de la coagulación en la CID. Pero no se dispone de ensayos clínicos randomizados que demuestren que el uso de heparina en el paciente con CID conlleve una mejora relevante de los resultados clínicos (1). La CID puede conducir a la disfunción orgánica debido a diversos mecanismos como son trombosis, hemorragia e hipoperfusión, y puede ser especialmente preocupante en pacientes con un daño orgánico de base secundario a una enfermedad subyacente como puede ser el cáncer. Se trata de una patología con una tasa de mortalidad variable en función del grado de disfunción del sistema de la coagulación y de la posibilidad de tratamiento de la enfermedad subyacente. Se ha evidenciado una reducción de la mediana de supervivencia del paciente oncológico que desarrolla CID con respecto al que no la presenta, tanto en estadios tempranos (16 meses frente a 44 meses) como avanzados (9 meses frente a 14 meses) (4).

Bibliografía

1. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S66-70.
2. Lawrence LK Leung. Clinical features, diagnosis, and treatment of disseminated intravascular coagulation in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate; Pier Mannuccio Mannucci; 2017 [acceso 1 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Kenneth A Bauer. Pathogenesis of the hypercoagulable state associated with malignancy. [Monografía en Internet]. UpToDate; Lawrence LK Leung; 2017 [acceso 1 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):828-33