

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

TÍTULO:

FACTORES PREDICTORES DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON MALIGNIDADES
HEMATOLÓGICAS.

(REVISIÓN SISTEMATIZADA)

AUTOR:

DR. WILLY FLORES PATRICIO.

ESPECIALIDAD:

HEMATOLOGÍA.

TUTOR:

DRA. SANTA MARICELA ORTIZ ZEPEDA.

MÉXICO., D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís.

Subdirección de Enseñanza e Investigación

Dr. Manuel A. López Hernández.

Profesor del Curso de Hematología

DRA. SANTA MARICELA ORTÍZ ZEPEDA.

Médico Adscrito al Servicio de Hematología

TUTOR

DR. WILLY FLORES PATRICIO

Médico Residente

AGRADECIMIENTOS

A mis familiares, especialmente a mis padres por haberme acompañado compartiendo los momentos de alegría pero por sobre todo haberme apoyado en los momentos de adversidad.

A mis profesores de Hematología que con esfuerzo y dedicación, a pesar de lo que pude haberlos defraudado, me enseñaron los secretos de la mejor especialidad médica.

A mis pacientes y sus familiares con los que compartí momentos difíciles pero también de fuerza y fe, enseñándome y aprendiendo lecciones de vida donde lo primordial es legar las más grandes y humanas virtudes.

A la enfermedad que me permitió conocer a grandes seres humanos, si bien capaces de pelear a muerte por sus sueños, también capaces de aceptar la transformación que implica la muerte recibéndola con dignidad, gratitud, amor y por sobre todo esperanza.

Lúgubre tu esencia que súbitamente daña
el cuerpo y la sangre de un ser inocente,
urdiendo la injuria con iniquidad y saña
contra la endeble salud del convaleciente...
emerge entonces de la profunda entraña
mi sublime ideal de galeno combatiente,
incansable para luchar ante lo que engaña
a la esperanza humana de vivir ferviente.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
OBJETIVO.....	6
POBLACIÓN.....	6
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODO.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIÓN.....	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

RESUMEN

En diferentes estudios publicados en la literatura se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con eventos hemorrágicos en pacientes con Malignidades Hematológicas, sin embargo, no se ha podido llegar a conclusiones sobre cuáles de estos factores son relevantes para pronosticar eventos de sangrado.

Objetivos: Realizar una revisión sistematizada de la literatura médica para identificar el valor de factores de riesgo para pronosticar eventos de hemorragia en pacientes con Malignidades Hematológicas.

Material Y Método: Revisamos la información científica contenida en las bases de datos Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index (SSCI) y Art & Humanities Citation Index (A & HCI), Elsevier, Science Direct, Scielo, Latindex, PubMed, Medline y Research Scientific. La búsqueda se centró en la combinación de las siguientes palabras y frases clave: Malignidades hematológicas (Leucemias, linfomas y mielomas) con eventos hemorrágicos, con riesgo de hemorragias, con factores de riesgo para eventos hemorrágicos. Se registró la siguiente información: Diseño, revista de publicación, año de publicación, autor, lugar del estudio, tipo de estudio, cantidad y tipo población incluida, enfermedad hematológica, impacto de los factores de riesgo relacionados con eventos de hemorragia.

Resultados: Encontramos 24 410 citas relacionadas con las palabras clave de búsqueda de malignidades hematológicas (Leucemias 39%, linfomas 35% y mielomas 26%), 769 citas analizaron eventos hemorrágicos y solo 25 citas en donde se mencionan diversos factores de riesgo para eventos hemorrágicos. En solo 8 estudios se realizó análisis estadístico para valorar el valor de impacto y pronóstico de los factores de riesgo con diseño de Cohorte retrolectiva (n=6) y ensayo clínico (n=2). El análisis multivariado realizado en estos estudios mostró resultados heterogéneos, pero coincidiendo 3 estudios con significancia estadística en el estado avanzado de la enfermedad ($p = 0.03$ a 0.001), el conteo plaquetario con cantidades menores de 30 mil/mm^3 ($p = 0.01$ a 0.005) y conteo de leucocitos con cantidades mayores de $100 \text{ 000}/\mu\text{l}$ ($p = 0.05$ a 0.002). Sexo masculino (OR de 3.73 y 5.23, $IC^{95} = 1.2-12.8$ y $1.2-4.3$ respectivamente), estado avanzado de la enfermedad (OR = 1.83 a 4, $IC^{95} = 1.04-3.25$ y $1.6-10.1$ respectivamente), tratamiento con anticoagulantes orales (acenocumarina) (OR = 2.7 y 6.9, $IC^{95} = 1.15-4.32$ y $1.3-38$ respectivamente), y alteraciones vasculares concomitantes (OR = 2.2 y 4.4, $IC^{95} = 1.4-3.6$ y $1.5-7.6$ respectivamente). Solo en uno de los artículos se observaron riesgos elevados y significativos de eventos hemorrágicos de los siguientes factores: Tratamiento con globulina anti-timocito (OR= 2.3, $IC^{95}=1.13-3.6$), tratamiento con células troncales alogénicas de cordón umbilical o médula ósea (OR=3.5, $IC^{95}=1.15-10.7$) y valor de INR > de 1.5 (OR=3.2, $IC^{95}=1.2-3.6$).

Conclusiones:

- Existe muy poca información en la literatura médica en donde se analice el valor de factores de riesgo para pronosticar eventos de hemorragia en pacientes con Malignidades Hematológicas.
- La edad, sexo masculino, estado avanzado de la enfermedad, tipo de tratamiento, alteraciones de la coagulación, cuenta plaquetaria y leucocitaria tienen valor significativo (OR > 2) para predecir eventos hemorrágicos en pacientes con Malignidades Hematológicas.

ABSTRACT

In different studies several factors risk associated with hemorrhagic events, nevertheless, has not been reached conclusions about which of these are relevant for prognostic bleeding events.

OBJECTIVE: A systematic revision perform of medic literature for identify the prognostic value of factors risk for prognostic hemorrhagic events in patients with Hematological malignancies.

MATERIAL AND METHOD: We reviewed information from research citations in date bases of Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index (SSCI) y Art & Humanities Citation Index (A & HCI), Elsevier, Science Direct, Scielo, Latindex, PubMed, Medline and Research Scientific. The search was centered on follow key words: Hematologic Malignancies (Leukemia, lymphomas and Myelomas), hemorrhagic events, factors risk for hemorrhagic events. Were registered the follow information: Investigation desing, name and year of publication, author, study place, amount and type of population studied, hematologic disease, impact of factors risk associated with hemorrhagic events.

RESULTS: We found 24 410 citations in relationships with hematologic malignancies (Leukemia 39%, lymphomas 35% and myelomas 26%), 769 citations analyzed hemorrhagic events and only 25 citations in where it is mentioned several factors risk for hemorrhagic events. Only in 8 studies was made statistical analysis for assessment the prognostic value of factors risk with Retrospective Cohorte (n=6) and Clinical Trials (n=2) design. The multivariate analysis in these studies showed heterogeneous results, coinciding in the follow factors risk with statistical significance: Status advanced disease ($p = 0.03$ to 0.001), platelet amount $< 30\ 000/\text{mm}^3$ in study 3,5 and 6 ($p=0.01$ to 0.005) and White leucocytes amount $>100\ 000/\mu\text{l}$ ($p=0.05$ to 0.002). The prognostic value of hemorrhagic events was analyzed in two studies, showing with increased and significant risk at follow factors: Male, status advanced disease, oral anticoagulant (Acenocumerine) and vascular alterations. Only in one study was observed increase and significant risk of hemorrhagic events of follow factors: Anti-thymocyte treatment, Allogeneic Stem Cells treatment from umbilical cord or bone marrow, white leucocyte amount and INR value > 1.5 .

CONCLUSIONS:

- There are few information in medic literature where has been made analysis for assessment the prognostic value of factors risk for hemorrhagic events in patients with Hematologic Malignancies.
- The age, male, status advanced disease, type of treatment, abnormalities of coagulation, platelet and white leucocytes amount have significant prognostic value ($OR > 2$) for hemorrhagic events in patients with Hematologic Malignancies.

ANTECEDENTES.

Las Malignidades Hematológicas son un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Como los tres sistemas están conectados por el sistema inmune, una enfermedad maligna hematológica que involucre a uno, afectará a los otros dos. Las causas más frecuentes de estos trastornos son translocaciones en cromosomas, algo que no se ve con frecuencia asociado a tumores sólidos. Dentro de éstas se incluyen: Leucemia (Leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, tricoleucemia), linfoma (enfermedad de Hodgkin con todos sus subtipos), linfoma no-Hodgkin (con todos sus subtipos), y mieloma múltiple. En conjunto, representan el 9.5% de los nuevos diagnósticos de cáncer.¹

Se conoce que las células tumorales interactúan con todos los componentes esenciales de la hemostasia. La célula maligna produce y libera sustancias con actividad procoagulante, proteínas fibrinolíticas y citoquinas que tienen una influencia determinante en la actividad del mecanismo de la coagulación, caracterizándose 2 tipos de sustancias pro-coagulantes: El factor tisular y el llamado pro-coagulante del cáncer. El factor de necrosis tumoral-alfa, la interleucina-1-beta y el factor de crecimiento del endotelio vascular, también son liberadas por las células cancerosas y son reconocidas con acción sobre la hemostasia y la neo-angiogénesis.²

Se considera que la formación de fibrina participa en la progresión y metástasis tumoral. En el caso particular del sangrado y cáncer, los episodios de hemorragia se han relacionado directamente a la actividad de la enfermedad que produce trombocitopenia severa además de los efectos mielosupresivos del tratamiento, los cuales han sido ampliamente documentados en el caso de la leucemia promielocítica aguda, donde el 80% de los pacientes presenta síndrome hemorrágico severo y fatal, inicialmente definido como una coagulación intravascular diseminada, aunque el aumento de los productos de degradación de la fibrina y fibrinógeno, reducción en el número de plaquetas y niveles del inhibidor a2 de la plasmina apuntan a un proceso fibrinolítico-proteolítico alterado. El reciente hallazgo de que los promielocitos en la APL expresan anexina II (un receptor de membrana para el plasminógeno y para el t-PA) traduce una activación del plasminógeno a plasmina, lo que confirma una fibrinólisis anormal.²

Los episodios de hemorragia son una de las principales causas de muerte en los pacientes con neoplasias sólidas y sistémicas. En pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia, la incidencia de hemorragia a diferentes niveles es mayor, debido a los efectos directos de la neoplasia sobre los mecanismos de hemostasia y a la supresión en la médula ósea por los fármacos quimioterápicos, aunque existen otros factores relacionados con eventos hemorrágicos informados en la literatura médica con menor frecuencia.³

El tipo de neoplasia y el recuento plaquetario son determinantes fundamentales en el desarrollo de un episodio de hemorragia. Se sabe que pacientes en tratamiento antineoplásico con conteos plaquetarios en torno a 50,000 céls/mm³ tienen mayor riesgo de sangrado, no obstante, también se presentan episodios de hemorragia con conteos plaquetarios mayores, relacionándose en estos casos alteraciones en los mecanismos de coagulación y de la función plaquetaria.⁴

Roy y colaboradores⁵ encontraron en pacientes transfundidos con concentrados plaquetarios, divididos de acuerdo al conteo plaquetario inicial (menores de 11 000/microL vs entre 11 000 y 20 000/microL), que hubo menor frecuencia global de episodios de hemorragia en el 53% y 47% respectivamente, y hemorragia clínicamente significativa (gastrointestinal severo o hematuria) en 26% y 10% respectivamente.

Murphy y colaboradores⁶ encontraron que los infantes con leucemia experimentaron un promedio de 7-8 sangrados significativos (Nasal u oral que requieren intervención, gastrointestinal severo, genitourinario, del sistema nervioso central o que requiere apoyo transfusional de eritrocitos) en 100 meses de observación sin recibir transfusión profiláctica de plaquetas y en contraste solo 1-2 episodios de hemorragia cuando recibieron profilaxis transfusional con plaquetas.

Entre el 3 al 5% de los pacientes con malignidad hematológica cursan con coagulopatía leve al momento del diagnóstico oncológico, frecuentemente con disminución de los niveles de fibrinógeno y factores de la coagulación (V, VIII, IX y XI). En el caso particular de la leucemia aguda, la mayoría desarrolla una hipofibrinogenemia moderada o severa. La hemorragia severa (grado 3 y 4 de la OMS) es poco frecuente (1-9%) lo cual concuerda con la baja incidencia de muertes por sangrado reportada en los últimos años (1%).⁷

En pacientes adultos con malignidades hematológicas, la hemorragia a nivel intracraneal es la segunda complicación más frecuente estando asociada a una alta morbi-mortalidad. Diversas revisiones han evidenciado los siguientes factores de riesgo: Hipertensión arterial, anormalidad de la pared de los vasos, invasión o compresión vascular por un tumor adyacente, bajo conteo plaquetario o disfunción plaquetaria, deficiencia de los factores de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, sepsis e hiperleucocitosis.⁸

Los pacientes con leucemia mieloide aguda que son sometidos a quimioterapia de inducción o a trasplante de células troncales hematopoyéticas, cursan con trombocitopenia prolongada secundaria a la citotoxicidad de la terapia antineoplásica. Los factores de riesgo relacionados con los diferentes grados de severidad de la hemorragia han sido pobremente estudiados, existiendo información contradictoria en diferentes tipos de estudio, argumentando algunos autores que esta discrepancia obedece a la diversidad de diseños de estudio utilizados y por consiguiente las conclusiones de cada uno son difíciles de transpolar a otras poblaciones.⁹

Datos históricos muestran que el sangrado clínicamente significativo ocurre entre el 20% y 32% de los pacientes con leucemia mieloide aguda y en 34% a 58% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células troncales de médula ósea, mencionándose además algunos otros factores relacionados con eventos de hemorragia como la fiebre, infección, terapia anticoagulante, medicamentos, anormalidades de la coagulación, defectos de la función plaquetaria, hiperleucocitosis, lesiones anatómicas, uremia, hipoalbuminemia, trasplante reciente, hemorragia reciente y hematocrito bajo.¹⁰

Gordon¹¹ evaluó el sangrado espontáneo y su relación con la trombocitopenia, encontrando que en 40 niños con neoplasias sólidas y sistémicas, la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron a nivel oral (gingivorragia), coincidiendo con cifras plaquetarias menores de 30 000, sin observar diferencias significativas del sangrado oral espontáneo entre los niños con neoplasias sistémicas y aquéllos con tumores sólidos ($p= 0.67$), aunque en ambos grupos el riesgo de hemorragia fue mayor (OR= 10.93 y OR=8.77 respectivamente).

Un estudio que comparó controles históricos con una cohorte aleatorizada de pacientes que recibieron bajas y altas dosis de plaquetas (0.03 u/lb y 0.06-0.07 u/lb respectivamente) encontró que la incidencia de hemorragia fue menor y menos severa durante el periodo de trombocitopenia disminuyendo de 48% a 8.1% y de 11% a 2.2% respectivamente, cuando se tomó la decisión de transfundir con un conteo plaquetario de 25 000/ μ L o menor.¹²

Actualmente, la escala más ampliamente aceptada para medir el evento de hemorragia es la de la OMS modificada.

- Grado 1= epistaxis/sangrado oral menor de 1 hora de duración, sangrado oculto en capa, manchado vaginal, petequial, hematuria microscópica.
- Grado 2= epistaxis/sangrado oral mayor o igual a 1 hora de duración, melena, hemoptisis, purpura mayor o igual a una pulgada de diámetro.
- Grado 3= requiere transfusión de glóbulos rojos, sangrado severo en fluidos corporales, hemorragia de sistema nervioso central asintomático evidenciado únicamente por imagen.
- Grado 4= sangrado que resulta en daño articular, sangrado en retina con daño visual, hemorragia de sistema nervioso central sintomática, y/o inestabilidad hemodinámica, hemorragia fatal de cualquier origen.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En diferentes estudios publicados en la literatura se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con eventos hemorrágicos en pacientes con malignidades hematológicas, sin embargo, no se ha podido llegar a conclusiones sobre cuáles de estos factores son relevantes para pronosticar eventos de sangrado.

JUSTIFICACIÓN.

En México los eventos de hemorragia es una de las principales causas de fallecimiento en los servicios de hematología, comprendiendo el choque hipovolémico y el evento vascular cerebral hemorrágico entre el 20 y 25%, ocupando de forma general entre el segundo y tercer lugar como causa de fallecimiento en los pacientes con leucemia. Son pocos los ensayos clínicos aleatorizados dedicados al tema y existe discrepancia en cuanto a cuáles factores de riesgo son los de mayor importancia para tomar en cuenta en la prevención y de esa manera dirigir la atención a su pronto control en los pacientes con malignidades hematológicas.¹⁴

Los eventos hemorrágicos en pacientes adultos con malignidades hematológicas son fuente importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes que se someten a quimioterapia. Cuando los eventos hemorrágicos son severos, el manejo médico coadyuvante tiene bajo efecto condicionando mala calidad de vida y menor sobrevida.¹³⁻¹⁵

En la literatura médica se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con los eventos hemorrágicos en pacientes con malignidades hematológicas, sin embargo, a la fecha no se ha podido llegar a un consenso que establezca lineamientos con los que se pueda identificar a aquellos factores de riesgo relevantes con capacidad predictiva de eventos hemorrágicos en pacientes con estas enfermedades. Algunos autores¹⁸⁻²⁵ mencionan que esta dispersión en la información pudiera obedecer a uno o varios de los siguientes problemas: Diversidad de diseños de investigación empleados, número de pacientes incluidos en cada estudio, ausencia o tipo de análisis estadísticos utilizados y época en que se realizó el estudio. Basado en esto, realizamos una revisión sistematizada de las publicaciones médicas en revistas indexadas, para identificar el valor de los factores de riesgo para pronosticar eventos hemorrágicos en pacientes con malignidades hematológicas.

OBJETIVO.

Realizar una revisión sistematizada de la literatura médica para identificar el valor de factores de riesgo para pronosticar eventos de hemorragia en los pacientes con Malignidades Hematológicas.

POBLACIÓN.

Pacientes con neoplasias hematológicas de cualquier edad que reciben tratamiento con quimioterapia o sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

INCLUSIÓN:

- Estudios con los siguientes diseños de investigación: Casos y control, cohorte, transversales y experimentales.
- Estudios con población de estudio no menor de 50 pacientes.
- Estudios publicados en revistas indexadas.
- Estudios publicados del año 2000 a la fecha.

EXCLUSIÓN:

- Estudios reporte de caso o serie de casos.

ELIMINACIÓN:

- Estudios con solo análisis descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODO.

Revisamos la información de citaciones de artículos de investigación biomédica publicados en revistas científicas contenidas en las bases de datos Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index (SSCI) y Art & Humanities Citation Index (A & HCI), Elsevier, Science Direct, Scielo, Latindex, Pub Med, Medline y Research Scientific.

La búsqueda se centró en la combinación de las siguientes palabras y frases clave: Malignidades hematológicas (Leucemias, linfomas y mielomas) con eventos hemorrágicos, con riesgo de hemorragias, con factores de riesgo para eventos hemorrágicos.

Los artículos científicos que se ajustaron a los criterios de selección se clasificaron de acuerdo a su diseño de investigación en: Casos y Controles, Cohorte, Transversales y Experimentales. De cada uno se registró la siguiente información: Diseño de investigación, revista de publicación, año de publicación, autor, lugar del estudio, tipo de estudio (Uni o multicéntrico), cantidad y tipo población incluida en el estudio, tipo de malignidad hematológica, incidencia de eventos hemorrágicos, factores de riesgo relacionados con eventos de hemorragia, estadio de la enfermedad, tratamientos administrados, morbilidad y mortalidad asociadas.

RESULTADOS.

Encontramos 24 410 citas relacionadas con las palabras clave de búsqueda de malignidades hematológicas (Leucemias 39%, linfomas 35% y mielomas 26%), 769 citas analizaron eventos hemorrágicos y 25 citas en donde se mencionan diversos factores de riesgo para eventos hemorrágicos. De estos últimos, en solo 8 estudios (Referencias 1-8) con diseño de Cohorte retrolectiva (n=6) y ensayo clínico (n=2), se realizó análisis estadístico para identificar el impacto y pronóstico de factores de riesgo para el desarrollo de eventos hemorrágicos. Tabla 1

En la mayoría de los 8 estudios se analizaron los siguientes factores de riesgo: Edad, sexo, estado de la enfermedad, tipo de quimioterapia empleada, uso de células troncales alogénicas de cordón umbilical o de médula ósea, conteo de plaquetas y leucocitos, tiempo de protrombina (INR), estado de sepsis y presencia de infecciones. Tabla 2

Los estudios que realizaron análisis multivariado (Del 1 al 8) para conocer el impacto de los factores de riesgo para eventos de hemorragia en pacientes con malignidades hematológicas mostraron resultados heterogéneos, coincidiendo los estudios 3, 5 y 6 en factores de riesgo con impacto significativo el estado avanzado de la enfermedad ($p= 0.03$ a 0.001), el conteo plaquetario con cantidades menores de 30 mil/mm^3 ($p= 0.01$ a 0.005) y conteo de leucocitos con cantidades mayores de $100\ 000/\mu\text{litr}$ o ($p= 0.05$ a 0.002). El resto de factores analizados no mostraron impacto significativo. Tabla 3

El análisis del valor pronóstico de eventos hemorrágicos mostró al menos en 2 de los 8 estudios riesgos elevados y significativos de los siguientes factores de riesgo: Sexo masculino (OR = 3.73 y 5.23, $IC^{95} = 1.2-12.8$ y $1.2-4.3$ respectivamente), estado avanzado de la enfermedad (OR = 1.83 y 4, $IC^{95} = 1.04-3.25$ y $1.6-10.1$ respectivamente), tratamiento con anticoagulantes orales (acenocumarina) (OR = 2.7 y 6.9, $IC^{95} = 1.15-4.32$ y $1.3 - 38$ respectivamente), y alteraciones vasculares concomitantes (OR = 2.2 y 4.4, $IC^{95} = 1.4-3.6$ y $1.5-7.6$ respectivamente). Solo en uno de los artículos se observaron riesgos elevados y significativos de eventos hemorrágicos de los siguientes factores: Tratamiento con globulina anti-timocito (OR= 2.3, $IC^{95}=1.13-3.6$), tratamiento con células troncales alogénicas de cordón umbilical o médula ósea (OR=3.5, $IC^{95}=1.15-10.7$) y valor de INR > de 1.5 (OR=3.2, $IC^{95}=1.2-3.6$). Tabla 4

Tabla 1 Artículos con análisis estadístico de factores de riesgo para eventos hemorrágicos.

ARTICULO	Autor	PACIENTES		Revista	Año	Diseño de Investigación
		(n)				
1	Labrador	431		Haematologica	2013	Cohorte *
2	Kim	792		Leukemia	2006	Cohorte *
3	Chen	841		Annals of oncology	2009	Cohorte*
4	Chen	2574		Biomed Central	2012	Cohorte *
5	Webert	255		Haematologica	2006	Ensayo clínico
6	Estcourt	1200		British Medical Journal	2013	Cohorte*
7	Gerber	1514		Blood	2008	Cohorte *
8	Birgitte	50		British Journal of Haematology	2004	Ensayo clínico

*Cohorte Retrolectiva

Tabla 2. Estudios que consideraron factores de riesgo para eventos hemorrágicos en pacientes con Malignidad Hematológicas

Estudio	Edad	Sexo	Estado de enfermedad	Tipo de Quimioterapia	Células Troncales&	Conteo plaquetario	Conteo leucocitario
1	X	X	X	X	X	X	X
2	X	X	X	X		X	X
3			X		X		X
4	X	X	X			X	X
5	X	X				X	
6*	X	X	X				
7			X		X		
8**	X					X	X
			Hipertensión Arterial	Sepsis	Infecciones	Diabetes Mellitus	Tabaquismo
1	X		X	X	X		
2	X			X	X		
3	X			X	X		
4	X		X	X	X		
5				X	X		
6*			X	X	X		
7						X	X
8**							

*= Estudio que considero uremia e hipoalbuminemia; **= Estudio que considero CD62, CD63, CD42b, PAC-1 ; &= Tratamiento con células troncales alogénicas de cordón umbilical o médula ósea

Tabla 3. Análisis multivariado que muestra el impacto de los factores de riesgo analizados en cada estudio

Factores de Riesgo	ESTUDIOS					
	1	2	3	4	5	6
Edad	0.82	0.28	0.09	0.09		0.74
Masculino	0.88	0.80	0.72	0.13		
Edo. Enfermedad	0.03	0.03	0.001	0.001		
Quimioterapia	0.01	0.22				
Células Troncales	0.02		0.31			
Plaquetas (< 30 mil/mm ³)	0.23	0.005		0.99	0.005	0.01
Leucocitos (> 100 000/microl)		0.004	0.002	0.05		0.79
INR > 1.5		0.01	0.03	0.49		
Fiebre		0.71	0.70	0.16		
Hipertensión Arterial		0.67	0.67	0.33		
Infecciones					0.05	

Los datos observados en las columnas corresponden al valor de p informado en cada estudio.

Tabla 4. Valor pronóstico (OR) de Factores de Riesgo para eventos de hemorragia en pacientes con malignidades hematológicas.

Factores de Riesgo	ESTUDIOS				
	1	2	6	7	8
Edad					
OR	0.93	1.58	2.06		
IC ⁹⁵	0.53-1.63	0.68-3.6	1.76-2.51		
Sexo Masculino					
OR	0.96	5.23	3.73		
IC ⁹⁵	0.59-1.55	2.1-12.8	1.2-4.2		
Estado de enfermedad*					
OR	1.83	4.0			
IC ⁹⁵	1.04-3.25	1.6-10.1			
Globulina A-T**					
OR	2.02				
IC ⁹⁵	1.13-3.61				
Tx. Con Células Troncales					
OR	3.53				
IC ⁹⁵	1.15-10.7				
Plaquetas (< 30 mil/mm ³)					
OR		3.2			
IC ⁹⁵		1.4-7.5			
Tx con acenocumarina					
OR	2.7				6.9
IC ⁹⁵	1.15-4.32				1.3-38
Alteraciones vasculares					
OR	3.44		4.4	2.2	
IC ⁹⁵	1.54-7.66		0.6-2.7	1.4-3.6	
Leucocitos (> 100 000/microL)					
OR		3.3			
IC ⁹⁵		1.4-7.4			
INR > 1.5					
OR		3.2			
IC ⁹⁵		1.2-8.6			

Tx= Tratamiento; microL=microlitro; * Estado avanzado de la enfermedad; **Tratamiento con globulina Antitímocito

DISCUSIÓN.

En pacientes adultos con Malignidades Hematológicas la sobrevida es sombría por la enfermedad de base, elevándose la morbilidad generalmente relacionada a eventos de hemorragia, debido a los efectos directos de la neoplasia sobre los mecanismos de hemostasia y a la supresión en la médula ósea por los fármacos quimioterapéuticos, no obstante existen otros factores relacionados con eventos hemorrágicos informados en la literatura médica.¹⁻⁸

La revisión sistematizada de la información científica realizada en este estudio mostró una gran cantidad de estudios enfocados esencialmente en la evaluación de fármacos, diversos procedimientos diagnósticos y diversas modalidades terapéuticas, pero muy pocos enfocados en el análisis de los eventos de morbilidad que impactan importantemente en la calidad de vida de los pacientes y que incluso son elementos que podrían reducir la sobrevida de los pacientes.

Los eventos de hemorragia en pacientes con malignidades hematológicas son la complicación mórbida más frecuente que requiere manejo intrahospitalario, sin embargo, ha recibido poca atención por médicos especialistas dedicados a la investigación clínica, de tal manera que únicamente encontramos 25 artículos científicos en donde se menciona la incidencia de eventos hemorrágicos que va desde 30.2% hasta 58.4% y una mortalidad relacionada a sangrado que oscila entre 0.9% y 2.3%, comprendiendo las hemorragias a nivel de mucosas, sistema genitourinario y gastrointestinal alrededor del 60% de los episodios, y en donde se menciona la presencia de algunos factores de riesgo que podrían estar relacionados con eventos hemorrágicos.^{1-5,7-15}

Considerando que los eventos hemorrágicos podrían impactar negativamente y reducir importantemente la sobrevida de los pacientes, realizamos una búsqueda intencionada de estudios enfocados en el análisis del valor de factores de riesgo para predecir eventos de hemorragia en pacientes con Malignidades Hematológicas. Únicamente encontramos 8 artículos de tipo retrolectivo en donde no se observó uniformidad en los factores de riesgo considerados en el análisis de cada estudio, solo coincidieron en la consideración de factores que son consecuencia de alteraciones propiciadas por la enfermedad de base y por el tratamiento utilizado, mostrando el análisis multivariado realizado en cada estudio un impacto significativo cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados, con conteo plaquetario bajo y alteraciones en la cantidad de leucocitos (Tabla 2), lo cual representa el impacto de la enfermedad y del tratamiento sobre la cantidad y calidad celular de la médula ósea, siendo por tanto esperado que los pacientes en estas circunstancias presenten eventos de sangrado y en consecuencia, no deberían ser considerados como factores que pudieran predecir sangrados, pues es evidente que un estado avanzado de la enfermedad y conteo plaquetario bajo representan riesgo elevado de hemorragia.

Respecto al conteo leucocitario que generalmente es elevado al momento del diagnóstico, Lesleigh⁹ observó correlación importante de células CD13+ con eventos de sangrado en pacientes con leucemia.

No obstante, aunque encontramos poca información en la literatura médica, los 8 artículos que analizaron el valor de algunos factores de riesgo para predecir eventos de hemorragia, muestran que algunos factores tienen valor predictivo significativo de estos eventos (Edad, sexo masculino, tipo de tratamiento, alteraciones de la coagulación, cuenta leucocitaria, entre otros), los cuales deben ser considerados en todos los pacientes con Malignidades Hematológicas.

En suma, encontramos muy poca información relacionada con el análisis predictivo de eventos hemorrágicos en pacientes con Malignidades Hematológicas, observándose solo en 8 estudios un análisis que representa en forma significativa a algunos factores con valor pronóstico de eventos de hemorragia. Considerando que los eventos de hemorragia representan condiciones mórbidas que impactan negativamente en la calidad de vida y en la supervivencia de pacientes con este tipo de enfermedad, la escasa información relacionada con el análisis pronóstico de eventos de hemorragia, invita a la realización de estudios prospectivos en donde se consideren en conjunto a un mayor número de factores que pudieran estar relacionados con eventos de hemorragia en este tipo de pacientes, para así iniciar estrategias específicas dirigidas a la reducción de este tipo de eventos adversos.

CONCLUSIÓN.

Existe muy poca información en la literatura médica en donde se analice el valor de factores de riesgo para pronosticar eventos de hemorragia en pacientes con Malignidades Hematológicas.

La edad, sexo masculino, estado avanzado de la enfermedad, tipo de tratamiento, alteraciones de la coagulación, cuenta plaquetaria y leucocitaria tienen valor significativo (OR > 2) para predecir eventos hemorrágicos en pacientes con Malignidades Hematológicas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

1. Jorge Labrador, Lucia Lopez-Anglada, Estefania Perez-Lopez, Francisco S. Lozano, Lucia Lopez-Corral, Fermin M. Sanchez-Guijo, Lourdes Vazquez, Jose Angel Pérez Rivera, Francisco Martin-Herrero, Mercedes Sanchez-Barba, Carmen Guerrero, Maria Consuelo del Cañizo, Maria Dolores Caballero, Jesus Fernando San Miguel, Ignacio Alberca, y José Ramon Gonzalez-Porras. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Thrombosis, haematologica*, 2013, 98: 437-443.
2. H Kim, J-H Lee, S-J Choi, J-H Lee, M Seol, YS Lee, W-K Kim, J-S Lee and K-H Lee. Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia. *Leukemia* 2006, 20: 770–776.
3. C. Y. Chen, C. H. Tai, W. Tsay, P. Y. Chen and H. F. Tien. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Annals of oncology* 2009, 20: 1100–1104.
4. Chien-Yuan Chen, Chan-Hwei Tai, Aristine Cheng, Hung-Chang Wu, Woei Tsay, Jia-Hau Liu, Pey-Ying Chen, Shang-Yi Huang, Ming Yao, Jih-Luh Tang and Hwei-Fang Tien. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies . *Biomed Central Medicine* 2012, 10: 1-9.
5. Kathryn E. Webert, Richard J. Cook, Chris S. Sigouin, Paolo Rebutta, Nancy M. Heddle. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematológica* 2006; 91: 1530-1537.
6. Lise J Estcourt, Simon J Stanworth, Dave Collett, Mike F Murphy. Intracranial haemorrhage in thrombocytopenic haematology patients—a nested case–control study: the InCiTe study protocol. *British Medical Journal* 2014, 4: 1-6.
7. David E. Gerber, Jodi B. Segal, M. Yair Levy, Joyce Kane, Richard J. Jones, and Michael B. Streiff. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 2008 112: 504-510.
8. Eva Birgitte Leinoe, Marianne Hutchings Hoffmann, Erik Kjaersgaard Joern Dalsgaard Nielsen, Olav Jonas Bergmann, Tobias Wirenfeldt Klausen and Hans Erik Johnsen. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function. *British journal of haematology* 2004, 128: 526–532.
9. Lesleigh S. Abbott, Mariana Deevska, Conrad V. Fernandez, David Dix, Victoria E. Price, Hao Wang, Louise Parker, Margaret Yhap, Colleen Fitzgerald, Dorothy R. Barnard, and Jason N. Berman. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 2009, 114: 5146-5151.

10. Emma Astwood and Ajay Vora. Personal practice: How we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* 2011, 152: 505–511.
11. Gordon Núñez Manuel Antonio, Simone Souza Lobáo Veras Barros, María Zélia Fernández, Leáo Pereira Pinto. Sangrado oral espontáneo en niños con neoplasias malignas: Su relación con la trombocitopenia. *Revista Odontológica Mexicana*. 2006, 10: 162-166.
12. Rachel S. Bercovitz and Cassandra D. Josephson. Thrombocytopenia and bleeding in pediatric oncology patients. Rachel S. Bercovitz and Cassandra D. Josephson. *American Society of Hematology, Hematology* 2012, 142: 499-506.
13. Cassandra D. Josephson, Suzanne Granger, Susan F. Assmann, Marta-Inés Castillejo, Ronald G. Strauss, Sherrill J. Slichter, Marie E. Steiner, Janna M. Journeycake, Courtney D. Thornburg, James Bussel, Eric F. Grabowski, Ellis J. Neufeld, William Savage, and Steven R. Sloan. Bleeding risk are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood* 2012, 120: 748-760.
14. Simon J. Stanworth. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *American Society of Hematology* 2012, 2012; 512-518.
15. Torunn O. Apelsest, Oystein Bruserud, Tore Wentzel-Larsen and Tor Hervig. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. *Transfusion practice* 2010, 50: 766-775.
16. Rachel S. Bercovitz and Sarah H. O'Brien. Measuring bleeding as an outcome in clinical trials of prophylactic platelet transfusions. *American Society of Hematology, Hematology* 2012, 25: 157-161.
17. CA Schiffer. Management of patients refractory to platelet transfusion. *Leukemia* 2001, 15. 683–685.
18. S. Nevo, C Enger, E Hartley, ME Borinsky, V Swan, AK Fuller, HG Braine, TS Kickler, JN George and GB Vogelsang. Acute bleeding after bone marrow transplantation (MBT), incidence and Effect on Survival. A Quantitative Analysis in 1,402 Patients. *Blood*, 2000, 91: 1469-1477.
19. José Tomás Navarro, Eduardo Muñiz Diaz, María Luigia Randi, Nathalie Trillot, Loredana Bury, Thomas Lecompte, Caterina Marconi, Anna Savoia, and Carlo L. Balduini. Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/ μ L versus 20,000/ μ L. *Haematologica* 2008, 83: 998-1003.
20. Stefan Kuhle, Pablo Eulmesekian, Brian Kavanagh, Patricia Massicotte, Patricia Vegh, Lesley G. Mitchell. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Hematology journal* 2007, 92: 244-2249.
21. Tobias Goerge, Benoit Ho Tin Noe, Carla Carbo, Charaf Benarafa, Eileen Remold O'Donnell and Bing Qiao Zhao. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008, 11: 123-134.

22. Hannes Wandt Kerstin Schaefer Eckart, Knut Wendelin, Bettina Pilz, Martin Wilhelm, Markus Thalheimer. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012, 380: 1309-1316.
23. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients. A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfusion Medical Rev* 2002, 16: 34-45.
24. Morris A. Blajchman, Sherrill J. Slichter and Nancy M. Heddle. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medical Rev* 2004, 18: 153-67.
25. Slichter SJ, Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebullia P, Brunskill S, Murphy MF. Dose of Prophylactic Platelet Transfusions and Prevention of Hemorrhage. *New England Journal Medical* 2010, 362: 600-613.