

Sangrado en pacientes con cáncer

Bleeding in cancer patients

Penchasky D

Hospital Italiano de Buenos Aires

diana.pencahsky@hospitalitaliano.org.ar



IV CURSO EDUCACIONAL
DE LA ISTH - BLOQUE 5
HEMOSTASIA Y CÁNCER

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 304-310
Septiembre 2018

Palabras claves: sangrado y cáncer,
coagulación intravascular diseminada,
hiperfibrinólisis.

Keywords: bleeding and cancer,
disseminated intravascular coagulation,
hyperfibrinolysis.

Los pacientes con cáncer pueden presentar distintas complicaciones hematológicas. El sangrado puede ser una de ellas con grados variables de severidad, desde valores anormales de la hemostasia que se visualizan en el laboratorio sin expresión clínica o una pérdida sanguínea oculta hasta una hemorragia macroscópica clínicamente significativa y que en algunas situaciones puede causar la muerte del paciente. Se ha estimado la ocurrencia de sangrado en aproximadamente el 6-10% de los pacientes con cáncer avanzado⁽¹⁾. Puede ser el primer síntoma de una enfermedad neoplásica o presentarse tardíamente a medida que progresa la patología maligna.

MANIFESTACIONES DE SANGRADO

Petequias, equimosis, epistaxis,
hemoptisis, hematomas, hematemesis,
melena, hematuria, sangrado vaginal,
hemorragia intracerebral y/o pulmonar

Estos pacientes poseen un mayor riesgo de hemorragia en comparación con la población general. La aparición de sangrado se vería favorecida por diversas causas, entre ellas: las alteraciones plaquetarias, el efecto de la quimioterapia y la radioterapia, la invasión tumoral local, los defectos de la coagulación y de la fibrinólisis, procedimientos quirúrgicos

y/o invasivos. Dado el riesgo protrombótico inherente al cáncer, la presencia de tromboembolismo venoso (TEV), con el consiguiente tratamiento anticoagulante, también podría favorecer la aparición de hemorragia en esta población. Motivo por el cual el sangrado en el paciente con cáncer nos enfrenta a un escenario complejo y de difícil manejo.

Objetivos de esta presentación

- 1- Entender la fisiopatogenia del sangrado en pacientes con cáncer, en particular las enfermedades oncohematológicas que presentan alteraciones cuali y/o cuantitativas de la hemostasia.
- 2- Proveer herramientas para el diagnóstico y manejo del sangrado en estos pacientes.

Nos enfocaremos en:

- 1) Alteraciones de la hemostasia primaria
- 2) Alteraciones de la hemostasia secundaria
- 3) Alteraciones combinadas
- 4) Situaciones especiales
- 5) Anticoagulación en pacientes con cáncer

1) Alteraciones de la hemostasia primaria

Defectos cualitativos: síndrome de von Willebrand adquirido (SVWA)

Defectos cuantitativos: trombocitopenia

SVWA

Suele estar subdiagnosticado y a veces mal diagnosticado, probablemente por el amplio espectro de sus características clínicas y de laboratorio⁽²⁾.

El SVWA es un trastorno cualitativo, estructural o funcional del factor von Willebrand (FvW) no hereditario, no preexistente, sin historia de hemorragia en otros miembros de la familia, que se asocia con un mayor riesgo de sangrado en aquellos pacientes que requieren tratamiento antiagregante y/o procedimientos invasivos. No existen guías basadas en la evidencia para el manejo de este desorden hemorrágico. La verdadera prevalencia de SAVW aún no ha sido establecida. Es más frecuente a partir de la sexta década de la vida. Esta alteración ha sido descrita en diversas patologías y el porcentaje de SVWA según el Registro del ISTH se muestra en la **Figura 1**.

Neoplasias linfoproliferativas (NLP). La mayoría de los casos de SVWA han sido descritos en gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI):

paraproteína IgG - cadena liviana kappa), mieloma múltiple (MM, en su mayoría IgG kappa), leucemia linfática crónica (LLC) y algunos casos descritos en linfoma no Hodgkin-B (LNH-B), linfoma marginal esplénico, macroglobulinemia de Waldenström (MW) y leucemia de células vellosas (LCV)⁽³⁾.

Neoplasias mieloproliferativas Ph- (NMP Ph-). Se ha descrito SVWA en: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP).

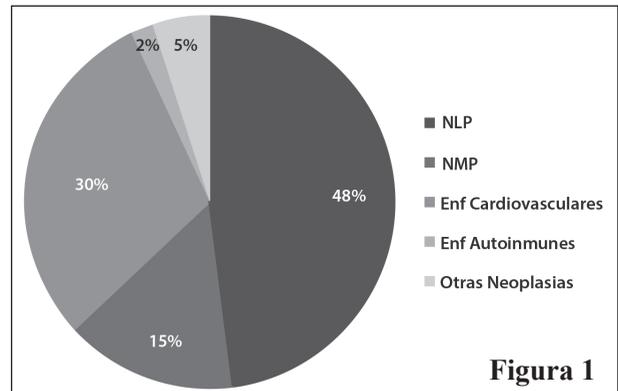


Figura 1

Neoplasias linfoproliferativas (NLP) Neoplasias mieloproliferativas Ph- (NMP Ph-)

Fisiopatogenia⁽²⁻⁶⁾

- a) Inhibición de la función o depuración aumentada del FvW mediada por anticuerpos / paraproteínas (GMSI - MM - LNH-B - LLC - MW - LCV).
- b) Pérdida de multímeros de alto peso molecular (MAPM) por adsorción a plaquetas, leucocitos o a células tumorales (MM, NMP Ph-, tumor de Wilms)
- c) aumento de la proteólisis del FvW (NMP Ph- / leucemia).

Un único test de laboratorio suele no ser suficiente para confirmar o excluir el diagnóstico de SVWA

Situaciones en las cuales el diagnóstico (Dx) de SVWA debe ser considerado

Paciente con patología que puede asociarse a SVWA

previo a procedimiento invasivo o quirúrgico con alto riesgo de sangrado: **evaluar FvW**

Laboratorio

Pacientes con **manifestaciones hemorrágicas que comienzan tardíamente en la vida** y se acompañan de un laboratorio compatible **con alteraciones cualitativas o funcionales del FvW**

Dx compatible con SVWA

Debemos evaluar los antecedentes personales-familiares. Es mandatorio buscar enfermedades asociadas.

Laboratorio: actividad FVIII (FVIII:C), VWF:Ag, actividad cofactor ristocetina, VWF CB: pueden estar disminuidos en **SVWA asociado a NLP**.

Reducida la relación de actividad/Ag FvW: Cof R/Ag o VWFCB/Ag podría indicar una **alteración funcional o estructural**.

Anticuerpos: no siempre fácil de detectar (neutralizantes - no neutralizantes).

Relación inversa entre número de plaquetas y ratio FvW: Cof R/Ag o FvW:CB/Ag: **NMP⁽⁷⁾**, en estos pacientes debemos investigar también la función plaquetaria.

El diagnóstico suele ser difícil, lo cual complica el manejo terapéutico.

Tratamiento
Enfermedad de base - Profilaxis durante procedimientos invasivos - Hemorragia aguda
FvW < 30% o > 1 millón plaquetas tratar de evitar la AAS
Desmopresina - Tranexámico
Concentrado FvW - FVII-r (<i>off - label</i>) - Ig EV - Plasmaféresis
Citoreducción: mejora SVWA asociado a NMP al igual que el tratamiento de las NLP

Defectos cuantitativos

La **trombocitopenia** puede ser el resultado del tratamiento quimioterápico, radiante o de la propia enfermedad neoplásica por infiltración medular, como ocurre en leucemias y linfomas. La plaquetopenia de origen inmune suele verse en NLP, más frecuentemente en LLC-B. Con recuentos plaquetarios <10000/mm³ la posibilidad de sangrado espontáneo aumenta y con cifras <50000/mm³ los

procedimientos quirúrgicos pueden complicarse con sangrado. Los recuentos plaquetarios <100000/mm³, en ciertas ocasiones determinan cautela en el uso de quimioterapia y radiación por el temor de empeorar la trombocitopenia y aumentar el riesgo de hemorragia. Complicaciones como infecciones, reacciones adversas a determinadas drogas y/o reacciones post-transfusión de plaquetas pueden agravar el cuadro y favorecer el sangrado^(3,4,8,9).

Fisiopatogenia de trombocitopenia
Progresión de enfermedad oncohematológica, de tumores sólidos: por infiltración y/o metástasis en médula ósea.
Esplenomegalia - Hiperesplenismo: secuestro - destrucción aumentada.
Quimioterapia (mieloabaltivos / no mieloablativos) - Radioterapia.
- ibrutinib - antiPD1 - anti-CTLA4 (drogas checkpoint)
Inmune (PTI): anticuerpos (Ac) antiplaquetarios - Ac anti Gp IIb-IIIa.
Microangiopatía trombótica (MAT). En el tumor gástrico y/o cáncer de mama metastásicos: imitan PTT - SUHa, no es frecuente el sangrado en estos pacientes.
MAT por drogas gemcitabine (0,1-1%) - mitomicina C.
Trombocitopenia inducida por heparina: Ac dirigidos contra el complejo heparina - F4 plaquetario.
Coagulación intravascular diseminada (CID): consumo plaquetario.

Tratamiento

Tratar la enfermedad de base - Transfusión de plaquetas en casos de trombocitopenia severa y/o hemorragia aguda. Evitar el uso de determinadas drogas y ajustar la dosis de quimioterapia.

Trombocitopenia inmune⁽⁹⁾

Tratamiento

5 -10% pacientes con leucemia linfática crónica (LLC-B) rango del 0-1,8% pacientes con LNH >1% pacientes con L Hodgkin Tumores sólidos: poco frecuente	Tratar la enfermedad de base Corticoides Rituximab - ciclofosfamida Gammaglobulina - esplenectomía Romiplastin - eltrombopag
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En un paciente con una plaquetopenia aislada <10000/mm³, sin antecedentes de quimioterapia re-

ciente ni de heparina o transfusión, deberíamos pensar en PTI o plaquetopenia inducida por drogas.

2) Alteraciones de la hemostasia secundaria

Hemofilia adquirida

CID

Hemofilia A adquirida (HAA):

La HAA se presenta como un sangrado súbito y grave en pacientes sin historia de coagulopatía previa,

con aparición de equimosis y hematomas extensos en la piel y tejido celular subcutáneo que si no se controlan rápidamente pueden ser fatales hasta en el 20% de los casos. Se trata de una **emergencia hematológica**, es una enfermedad hemorrágica, suele ocurrir en pacientes añosos, pero también puede presentarse asociado a neoplasias.

Registro europeo de hemofilia adquirida (EACH2) incluyó HAA asociadas a NLP, la mayoría LLC-B, resto en GMSI, MW, LCV	Tratar la enfermedad de base corticoides / ciclofosfamida / rituximab FVII-r / CCPa / FVIII
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

Tiene un perfil de **laboratorio** característico con un **tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, que no corrige con plasma normal, y niveles de factor VIII disminuidos**. Un 50% de los casos suelen ser idiopáticos, dentro del 50% restante un 15% se relaciona con neoplasias, siendo las más frecuentes dentro de los órganos sólidos: próstata y pulmón.

CID

Dentro de las alteraciones de la hemostasia secundaria relacionada con el sangrado en los pacientes con cáncer debemos referirnos a la CID. Es un síndrome que puede complicar una variedad de enfermedades, incluidas las malignas. Se caracteriza por una activación intravascular generalizada de la coagulación (que conduce a la deposición de fibrina intravascular) y el consumo simultáneo de factores de coagulación y plaquetas (que pueden dar como resultado hemorragia). Clínicamente, la CID en cáncer tiene, en general, una presentación menos fulminante que los tipos de CID que complican la sepsis y el trauma. Subclínicamente puede tener lugar una activación sistémica de la coagulación, más gradual, pero también más crónica. Este proceso puede llevar al agotamiento de plaquetas y factores de coagulación, y el sangrado (por ejemplo, en el sitio del tumor) puede ser el primer síntoma clínico que indica la presencia de CID^(10,11). Tanto las neoplasias hematológicas como los tumores sólidos pueden complicarse con CID debido a la expresión de factores procoagulantes por las células tumorales. La incidencia de CID en el cáncer no se conoce con precisión y puede depender de los criterios de diagnóstico utilizados; sin embargo, algunas series, en particular en pacientes con adenocarcinoma metastásico o NLP, informan una incidencia de hasta 20% en casos consecutivos. Los tumores sólidos que más frecuente-

mente suelen producir CID son: adenocarcinomas, los gastrointestinales (productores de mucina), el de páncreas, hígado, ovario, mama, pulmón o próstata. Habitualmente, en los pacientes con CID el riesgo de trombosis es mayor que el de sangrado, no obstante, y en casos graves puede coexistir la trombosis junto con manifestaciones hemorrágicas.

3) Alteraciones combinadas

Defectos de la hemostasia primaria, secundaria y de la fibrinolisis

Estas alteraciones combinadas de la hemostasia se observan más frecuentemente en pacientes con mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de significado incierto y amiloidosis (AL). El sangrado puede manifestarse en forma de equimosis, epistaxis, púrpura, gingivorragias, hematomas extensos en la piel y tejido celular subcutáneo, sangrado gastrointestinal, cerebral y retroperitoneal.

Fisiopatogenia del sangrado

Los defectos de la hemostasia primaria en este grupo de pacientes están representados por la disfunción plaquetaria consecuencia de la depuración aumentada de FVW (SVWA) mediado por paraproteínas y/o adsorción de MAPM a células tumorales. A su vez, la paraproteína puede adsorberse sobre las glicoproteínas de membrana plaquetaria GP IIb/IIIa alterando la interacción plaqueta-plaqueta y su función, a lo cual se agrega la presencia de trombocitopenia leve a moderada.

Los defectos de la hemostasia secundaria se ponen de manifiesto por déficit de factor X más común en AL de cadenas livianas con o sin MM. En la amiloidosis un 15% a 41% de los pacientes tienen sangrado durante el curso de la enfermedad. El sangrado

es similar al de hemofilia adquirida y se observan hemorragias severas con FX < 5%^(3,12). En la amiloidosis primaria un 15% de los pacientes al diagnóstico pueden presentar púrpura amiloide periorbital y facial. Los pacientes con mieloma múltiple + amiloidosis presentan mayor tendencia al sangrado, compromiso vascular amiloide y alteración de la fragilidad tisular.

Alteración de la síntesis de factores de coagulación por infiltración hepática: déficit adquirido de factores de coagulación: X, V, VII, XIII y raramente deficiencias combinadas de dos o más factores.

Adsorción de factores de coagulación por proteína amiloide.

Deposición amiloide en la microvasculatura con la consiguiente angiopatía amiloidea.

Inhibición de la trombina.

Si bien todas estas alteraciones de la hemostasia justifican ampliamente las manifestaciones de sangrado en estos pacientes, un estado de hiperfibrinólisis puede completar el cuadro favoreciendo aún más la presencia de hemorragia.

> liberación de tPA.

Disminución de PAI-1: adsorción por fibrillas de amiloide y/o menor síntesis.

Interferencia en la polimerización de los monómeros de fibrina, en especial ante la presencia de cadenas livianas.

Bloqueo de los sitios activos del FXIII.

Todos estos mecanismos pueden actuar al mismo tiempo, motivo por el cual no es fácil señalar la causa exacta del sangrado.

Laboratorio

TP y APTT prolongado - plaquetopenia - fibrinógeno disminuido - T de trombina alterado - tromboelastograma (evaluar fibrinólisis). Es importante recordar que esta población presenta mayor riesgo hemorrágico ante procedimientos quirúrgicos y/o invasivos y el tratamiento debe ser el de la enfermedad de base, acompañada de la terapia supletoria según cada caso en particular.

4) Situaciones especiales

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

Cáncer de próstata

La LPA se encuentra dentro del grupo de LMA con anormalidades genéticas recurrentes y se caracteriza por la presencia PML-RAR alfa. Esta leucemia posee un alto riesgo de sangrado, se caracteriza por una coagulopatía severa, y la hemorragia representa la mayor causa de muerte temprana en el período de inducción, es una **emergencia hematológica**. En la LPA la CID puede llegar a diagnosticarse en más de un 90% de los pacientes al momento del diagnóstico o luego de iniciada la inducción de la remisión. Esta alteración hemostática asociada a la leucemia es considerada por algunos autores como un tipo excepcional de CID, caracterizada por una hiperfibrinólisis marcada^(13,14).

Fisiopatogenia del sangrado en la LPA: la coagulopatía de la LPM es compleja y se relaciona con las propiedades de los promielocitos leucémicos (PML), con la liberación de sustancias que activan la CID, la fibrinólisis y/o la proteólisis de otras proteínas.

Propiedades de los PML, los PML expresan:

Factor tisular y procoagulante del cáncer que activan el sistema de coagulación

Niveles elevados de activador tisular del plasminógeno (t-PA) y del activador tipo uroquinasa (u-PA), conjuntamente con valores bajos de plasminógeno (pg) y alfa2 antiplasmina, sugestivo de **fibrinólisis primaria**

La **anexina 2** se encuentra en las células leucémicas y posee una fuerte afinidad por el pg y el t-PA **provocando un aumento en la transformación del pg en plasmina**

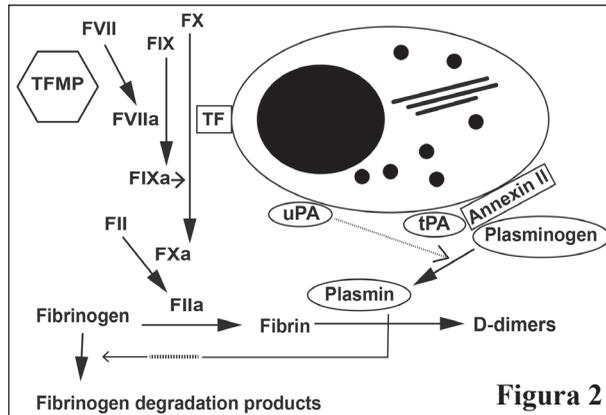
La **anexina 2** está presente en las **células endoteliales de la microvasculatura cerebral**, lo que explicaría la alta prevalencia de sangrado en esta localización.

Interaccionan con otras células y liberan sustancias de sus gránulos (elastasa, quimotripsina) generando proteólisis de MAPM del FvW, degradando fibrinógeno, fibrina y factores de coagulación + la plaquetopenia ocasionada por la infiltración de la médula ósea



La combinación de estos factores lleva a: una **coagulopatía por consumo + hiperfibrinólisis primaria**

siendo ésta última la mayor responsable de la diátesis hemorrágica a partir de la anexina 2 (Figura 2).



Laboratorio

Plaquetopenia - T protrombina y APTT prolongados - Hipofibrinogenemia.

Aumento de PDF - dímero D elevado.

Niveles bajos de factor VIII y V (degradados por plasmina).

Tromboelastograma.

Las manifestaciones de sangrado pueden ocurrir en los sitios de punción, epistaxis, equimosis, petequias, sangrado gastrointestinal, siendo la hemorragia intracraneal y/o la pulmonar las causas frecuentes de muerte. Ante la sospecha de una LPA el **tratamiento** con ATRA debe iniciarse tan pronto como sea posible conjuntamente con las medidas de soporte (plasma fresco congelado, crioprecipitado, fibrinógeno, plaquetas), tratar de mantener un recuento de plaquetario entre 30000 -50000/mm³ y fibrinógeno >150 mg/dL⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Cáncer de próstata

La CID puede asociarse con el adenocarcinoma de próstata metastásico. No obstante la CID con hiperfibrinólisis, como presentación inicial del cáncer de próstata, es raro. Se cree que el u-PA y el t-PA producido por las células tumorales tienen un papel importante, siendo claramente la hiperfibrinólisis el eje predominante de la coagulopatía. Suele verse en pacientes con cáncer de próstata refractarios al tratamiento hormonal o luego de cirugía o manipulación prostática. La CID en estos pacientes se describe en 13 a 30%, pero a menudo es subclínico y sólo el 0,4-1,65% tienen expresión clínica⁽¹⁷⁾.

5) Anticoagulación en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) y un mayor riesgo de hemorragia en comparación con la población general. Por otra parte el tratamiento anticoagulante en estos pacientes aumenta el riesgo de sangrado y esto conlleva una morbi-mortalidad significativa. En el registro RIETE, 156 (4.1%) de 3805 pacientes con cáncer y TEV desarrollaron hemorragia mayor durante los tres meses de seguimiento y el 29% de estos pacientes murieron como resultado de una hemorragia⁽¹⁸⁾. El riesgo de hemorragia en el cáncer está influenciado por muchos factores, como el tipo de cáncer, el estadio, la función renal, la quimioterapia, las intervenciones quirúrgicas, la inmovilización prolongada, la colocación de vías centrales y la trombocitopenia. En el registro del RIETE, un análisis multivariado de 156 pacientes con eventos hemorrágicos mayores mostraron que el sangrado reciente (<30 días antes del TEV) y el aclaramiento de creatinina <30 ml/min duplicaron el riesgo de sangrado mayor. También la inmovilidad ≥4 días y la enfermedad metastásica aumentó el riesgo de hemorragia mayor. En la actualidad se recomienda la heparina de bajo peso molecular (HBPM) para tratamiento del TEV agudo en pacientes con cáncer. Los NOAC pueden ofrecer una buena alternativa, pero es necesario más evidencia sobre su eficacia y seguridad, específicamente en pacientes con cáncer^(18,19).

Comentarios generales

Los pacientes con cáncer pueden presentar distintas complicaciones hematológicas. El sangrado puede ser una de ellas con grados variables de severidad. En ocasiones conocemos al paciente, sabemos de su patología neoplásica y la aparición de un evento hemorrágico está dentro de lo esperable, en otros casos el sangrado puede ser la primera manifestación de una patología oncológica subyacente. En todos estos pacientes es fundamental un buen interrogatorio, examen físico y solicitar estudios de laboratorio dirigidos a evaluar la hemostasia. Debemos investigar sobre el uso de antiagregantes, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos, para evitar posibles complicaciones hemorrágicas con el uso de ciertas drogas, como es el caso del ibrutinib, cuya indicación podría potenciar el sangrado en algunos pacientes.

Mensajes para llevar a casa

Investigar la existencia de SVWA en pacientes con NLP - NMP previo a un procedimiento invasivo o a la indicación de antiagregantes plaquetarios.

Recordar que la **trombocitopenia** puede ser de **origen inmune**, sobre todo en NLP.

La plaquetopenia relacionada con MAT y cáncer se observa con mayor frecuencia en pacientes con tumores sólidos metastásicos. El paciente a menudo tiene evidencia de metástasis en la médula ósea y los pulmones. Tratamiento del tumor.

Los **pacientes con leucemia** deben ser evaluados para descartar CID, coagulopatía, hipofibrinogemia y trombocitopenia severa previo al inicio de la quimioterapia.

Emergencias hematológicas:

HAA: iniciar el tratamiento apenas realizado el Dx independientemente del título del inhibidor y del valor del FVIII

LPA: rápido inicio del ATRA disminuye el número de muertes tempranas por hemorragia

En los últimos años el **ibrutinib** se ha indicado en pacientes con LLC-B, linfoma del manto. Esta droga altera la función plaquetaria y también puede provocar plaquetopenia. Se han descrito manifestaciones hemorrágicas de diversa magnitud y los procedimientos invasivos y/ o quirúrgicos también pueden provocar sangrado en estos pacientes .

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2004;9:561-570.
- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A and Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117:6777-6785.
- Lechner K, Pabinger I, Obermeier HL, Knoebl P. Immune -Mediated Disorders Causing Bleeding or Thrombosis in Lymphoproliferative Diseases. *Semin Throm Hemost*. 2014; 40: 359-370.
- Appelmann I, Kreher S, Parmentier S y col. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol*. 2016; 95:707-718.
- Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thrombosis Research*. 2012; 130 Suppl 2: S2-6.
- Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC y col. Factor von Willebrand y enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2016; 50:273-89
- Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23:425-431.
- Kuter DJ, Phil D Managing. Thrombocytopenia Associated With Cancer Chemotherapy. *Oncology Journal Cancer Complications*. 2015, 29 282-294.
- Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thrombosis Research*. 2014 ;133 Suppl 2: S63-S69.
- Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research*. 2016 ;140 Suppl 1:S66-70.
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018; 131:845-854.
- Trphati P, Pati HP, Tyagi S y col. Amyloidosis presenting as severe bleeding diathesis. *IJMDS*. 2017; 1535-1537.
- Rey I. Manejo del sangrado en leucemia promielocítica aguda. *Hematología*. Número Educacional XII Congreso de Hemostasia y Trombosis. 2016; 20: 203-206.
- Mantha S, Tallman MS and Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr OpinHematol*. 2016,23:121-6.
- Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research*. 2014; 133:52 -S112-S116.
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018; 131:845-854.
- Hyman DM, Soff GA, Kampel LJ. Disseminated Intravascular Coagulation with Excessive Fibrinolysis in Disseminated Prostate Cancer: A Case Series and Review of the Literature. *Oncology*. 2011;81:119-125.
- Wilts IT†, Bleker SM, Buller H y col. Safety of anticoagulant treatment in cancer patients -The Netherlands Expert Opin. *Drug Saf*. 2015; 14: 1227-36 19.
- Kamphuisen PW, Westendorfb JB. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thrombosis Research*. 2014; 133 S2:S49-S55.