

## **Trombosis y trasplante de progenitores hematopoyéticos: patogénesis y complicaciones trombóticas más frecuentes**

### **Thrombosis and hematopoietic progenitor cells transplant: pathogenesis and most frequent thrombotic complications**

**Dr. Wilfredo Roque García, Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

Las complicaciones trombóticas son comunes en el contexto del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El daño al endotelio vascular aparece como el factor desencadenante en la cascada de evento que conlleva a la trombosis en el paciente trasplantado. Estas complicaciones son diversas y aparecen en las fases inmediatas o tardías. El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, caracterizado por trombosis en los pequeños vasos de la microcirculación, constituye la complicación más frecuente y mejor estudiada. En este trabajo se revisa la patogénesis de las complicaciones trombóticas en el paciente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y se describen las más frecuentes.

**Palabras clave:** trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trombosis.

---

#### **ABSTRACT**

Thrombotic complications are very common during hematopoietic stem cell transplantation. The damage to vascular endothelium appears like the triggering factor leading to thrombosis in the transplanted patient. There are several thrombotic complications after hematopoietic stem cell transplantation and they can occur in the early or late phases. The sinusoidal obstruction syndrome is the most frequent and well studied of these complications and is characterized by thrombosis of small vases of microcirculation. We hereby review the pathogenesis of thrombotic complications and describe the more frequent ones.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, thrombosis.

---

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es la infusión intravenosa de estas células destinadas a establecer una función medular e inmune normal. Se ha convertido en un proceder que ofrece la posibilidad de cura real a un grupo de pacientes afectados por diversas enfermedades malignas como leucemias agudas y linfomas, o enfermedades no malignas como la aplasia medular, la anemia drepanocítica y las inmunodeficiencias.<sup>1</sup>

El TCPH no constituye un proceder exento de serias complicaciones, como los episodios hemorrágicos y trombóticos, que amenazan e incluso pueden terminar con la vida del paciente. Las complicaciones trombóticas constituyen una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los receptores de TCPH y pueden presentarse en la fase precoz o más tardíamente.

En la primera etapa existe un grupo de complicaciones con características similares entre las que se encuentran el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOSH) y la microangiopatía asociada al trasplante (MAT), en los que el daño al endotelio vascular parece ser el factor desencadenante de la cascada de eventos que conduce a las manifestaciones clínicas.<sup>2</sup> Otras complicaciones de esta primera fase son la trombosis por el uso de catéteres, la trombosis venosa profunda (TVP) distal y proximal, el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis arterial.<sup>3-6</sup>

En la fase tardía aparecen el tromboembolismo venoso y la trombosis arterial tardía<sup>2</sup> cuya incidencia y factores de riesgo no han sido bien definidos. En una investigación reciente en un grupo de pacientes trasplantados, se encontró que la incidencia acumulada de trombosis venosa y arterial fue del 11,8 % y del 4,1 %, respectivamente; mientras que la de los episodios hemorrágicos fue del 30,2 %.<sup>7</sup> En las etapas posteriores al TCPH se producen cambios en los mecanismos reguladores de la hemostasia que afectan el necesario equilibrio entre coagulación y fibrinólisis.

En la fase precoz postrasplante, el régimen de acondicionamiento puede producir citopenias severas que favorecen la hemorragia; sin embargo, otros factores pueden inclinar la balanza hacia la trombosis.<sup>8</sup>

La carga tumoral residual al momento del trasplante, la poliquimioterapia y la irradiación corporal total durante el acondicionamiento, causan daños al endotelio vascular y transforman a las células endoteliales en una superficie procoagulante.<sup>9</sup>

La inmunosupresión con ciclosporina y otros inhibidores de la calcineurina estimulan la liberación de factor von Willebrand (FvW), micropartículas y la sobreexpresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, lo que promueve la activación de los mecanismos hemostáticos.<sup>10</sup>

Las sepsis bacteriana o micótica severas también inducen un fenotipo procoagulante a nivel del endotelio, que favorecen la trombosis.<sup>4</sup>

---

El SOSH y la MAT, que se presentan en la fase inicial del trasplante, producen daño endotelial y cambios en varios factores de la coagulación que contribuyen a las complicaciones trombóticas.<sup>11</sup>

Como se evidencia en todos los ejemplos anteriores, el daño a las células endoteliales es un factor importante en la patogénesis de estas complicaciones en el paciente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, lo que se revisa en este artículo.

## TCPH Y DAÑO ENDOTELIAL

El endotelio vascular es una interfase biológicamente activa entre la sangre y los tejidos, encargado de mediar las reacciones inflamatorias, el tono vasomotor y el balance hemostático en el aparato circulatorio. Puede ser activado fisiológicamente a nivel local o sistémico por diferentes estímulos internos o externos. Entre los primeros se citan las interacciones celulares, el flujo sanguíneo, la oxigenación y los mediadores solubles; entre los últimos están el tono vasomotor, el balance hemostático, la permeabilidad y la proliferación celular. La intensidad o persistencia de esta estimulación puede ocasionar daño al endotelio y provocar una disfunción endotelial.<sup>12</sup>

Se ha propuesto que durante el TCPH ocurre una activación de las células endoteliales, secundaria a estímulos internos que provocan un daño endotelial localizado o sistémico. Este daño atrae a las plaquetas, que se adhieren al sitio lesionado mediante interacciones ligando – receptor. La unión de algunos ligandos como el CD 40L/CD 40, provoca la sobreexpresión de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM 1, siglas en inglés), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM 1 siglas en inglés) y P selectina (CD62P), las que atraen y se unen a linfocitos T citotóxicos. Las células T efectoras expresan las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$ , que, a su vez, son ligandos de VCAM 1, por lo que son atraídas y se adhieren al sitio de la lesión, lo que perpetúa un ciclo que provoca un mayor daño al endotelio y la expresión de un fenotipo proinflamatorio y procoagulante.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos es la enfermedad de injerto contra huésped, en la que se produce liberación de citocinas que dañan el endotelio, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) y la interleucina 1 beta (IL 1 $\beta$ ), que incrementan los niveles de factores procoagulantes como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI 1) y del factor tisular (FT), y disminuye los factores antitrombóticos como el inhibidor de la vía del FT.<sup>9</sup>

Diversos autores han evaluado el daño a la célula endotelial por determinación de los niveles de varios factores de la coagulación y de las moléculas de adhesión durante diferentes momentos del TCPH. El FvW, la trombomodulina soluble (TM), el PAI 1, las E-selectinas, las ICAM 1 y VCAM 1 son los más frecuentemente estudiados.<sup>14</sup> Un estudio mostró que los niveles de FvW y TM, estaban elevados antes del trasplante en comparación con el grupo control, el FvW continuó su incremento en días posteriores y solo los que desarrollaron SOSH tenían valores altos de ICAM 1.<sup>15</sup> Otra investigación encontró que solo el grupo que desarrolló SOSH tenía elevados niveles de TM y E-selectinas.<sup>16</sup> Cutler y col analizaron cuatro marcadores de daño endotelial y concluyeron que la elevación de FvW, TM e ICAM 1, antes y en la primera etapa del TCPH, podría predecir el desarrollo de SOSH.<sup>17</sup>

Los resultados de estos y otros investigadores confirmaron que el daño endotelial ocurre en la fase precoz del TCPH paralelo a la administración del régimen de acondicionamiento y de agentes proinflamatorios, como el factor de crecimiento de colonias granulocíticas, la aparición de mucositis y el comienzo del injerto de los leucocitos del donante.<sup>18</sup>

Recientemente se ha evaluado el papel de dos nuevos marcadores de disfunción endotelial, las micropartículas que se desprenden de varios tipos de células activadas (las células endoteliales, las plaquetas y los monocitos) y las células endoteliales circulantes. Las investigaciones realizadas demuestran que ambos marcadores reflejan fielmente la extensión del daño endotelial.<sup>9,19</sup>

## **COMPLICACIONES TROMBÓTICAS PRECOCES DEL TCPH**

### **Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOSH)**

El SOSH constituye la mayor causa de morbimortalidad en los receptores de TCPH.

El primer caso de SOSH vinculado directamente al TCPH fue comunicado en Sudáfrica en el año 1979.<sup>20</sup> Desde entonces se han realizado numerosos estudios para determinar su incidencia, factores de riesgo y curso clínico.

La incidencia ha sido estimada entre el 5 % y el 70 % y la mortalidad alcanza cifras tan altas como el 67 %, aunque en los casos graves es de hasta el 90 %.<sup>21,22</sup>

Entre los factores de riesgo que predisponen al SOSH se encuentran el daño hepático preexistente, la terapia citotóxica y el régimen mieloablativo de acondicionamiento, las drogas asociadas al trasplante como progesterona, ketoconazol y metotrexate, el tipo de trasplante, los factores genéticos que afectan el metabolismo del glutatión, la irradiación abdominal y los pacientes que reciben un segundo trasplante.

El daño ocasionado por cualquiera de estos factores afecta a las células del endotelio sinusoidal hepático, especialmente las localizadas en el área centrolobulillar, las cuales se inflaman y pierden sus fenestraciones, lo que permite la apertura de brechas por donde penetran los hematíes al espacio de Disse. El flujo sanguíneo provoca embolización de las células endoteliales y oclusión de la luz del vaso venoso.<sup>21</sup> Posteriormente se acumula fibrina dentro de los sinusoides y las venas y ocurre la proliferación de los fibroblastos con depósito de colágeno en la matriz extracelular. El proceso avanzado de microtrombosis, isquemia y fibrosis conduce a la hipertensión portal, al síndrome hepatorrenal, al fallo multiorgánico y la muerte.

El síndrome se caracteriza clínicamente por rápida ganancia de peso, ascitis, hepatomegalia dolorosa e ictericia en los primeros 30 días post-TCPH. El diagnóstico clínico se realiza según los criterios de los grupos de Seattle<sup>23</sup> y Baltimore.<sup>24</sup>

Los estudios de imágenes son más útiles para descartar otros procesos hepáticos que para diagnosticar SOSH. El ultrasonido puede mostrar ascitis y hepatoesplenomegalia. La ecografía abdominal con Doppler evidencia signos de hipertensión portal, así como la reversión del flujo portal. La resonancia magnética

complementa los resultados del ultrasonido y muestra hepatomegalia, estrechamiento de las venas hepáticas, engrosamiento de la pared de la vesícula y signos de reducción de la velocidad del flujo portal.

La medición del gradiente de presiones en venas hepáticas (GPVH) es la técnica complementaria de elección para el diagnóstico de la SOSH, pero solo debe ser llevada a cabo si del resultado depende un cambio sustancial en el tratamiento inicial. Realizada por vía transvascular (venosa), bien yugular o femoral, presenta una incidencia de complicaciones hemorrágicas mucho menor que la biopsia hepática y tiene una correlación aceptable con esta. Para realizarla siempre se procurará mantener una cifra de plaquetas y una hemostasia que minimicen el riesgo de sangramiento en la zona de venopunción. Un GPVH mayor de 10 mmHg es altamente sugestivo de SOSH en el contexto clínico descrito.<sup>25</sup>

La biopsia de hígado, aunque no siempre es posible realizarla debido al riesgo de sangramiento, muestra en los primeros estadios un engrosamiento de la subíntima de las vénulas centrales y los sinusoides, secundario a edema, que causa estrechamiento de la luz de los vasos, aumento de la resistencia al flujo a través de las vénulas e hipertensión portal. Todos estos cambios producen focos de isquemia y daño microvascular progresivo a nivel del parénquima hepático, que dan la apariencia de un hígado cirrótico debido al remplazo fibroso del tejido normal.<sup>21</sup>

En el tratamiento de la SOSH se han ensayado diversas medidas con escasos resultados, por lo que la profilaxis tiene un carácter prioritario. La prevención debe dirigirse a reducir el impacto de los factores de riesgo modificables. Deberá posponerse el trasplante en un paciente con hepatitis activa, evitar el uso de busulfán en los regímenes de acondicionamiento de los pacientes de riesgo o ajustar sus dosis, reducir o fraccionar las dosis de irradiación corporal total, proteger al hígado durante la irradiación, emplear regímenes no mieloablativos y evitar el uso de medicamentos hepatotóxicos como los azoles, progesterona o gemtuzumab, antes o durante el TCPH.<sup>26,27</sup>

Como tratamiento profiláctico también se ha usado una amplia gama de medicamentos, pero los resultados alcanzados son contradictorios en la mayoría de los casos. La infusión continua de bajas dosis de heparina sódica mostró beneficios en un estudio<sup>28</sup> pero se mostró ineficaz en otro más amplio y aleatorizado.<sup>29</sup> Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son seguras y han demostrado eficacia en la prevención del SOSH, pero aun no se puede garantizar su eficacia.<sup>30</sup>

El ácido ursodeoxicólico fue beneficioso en pacientes con alto riesgo de SOSH, pero estos resultados no se produjeron en otro estudio más amplio.<sup>31,32</sup> Otros medicamentos, como la antitrombina III, la pentoxifilina, la L-glutamina o la N-acetilcisteína, mostraron resultados esperanzadores que no han sido reproducidos en otros estudios.<sup>33-35</sup>

El defibrotide se ha convertido en la droga más prometedora en el tratamiento profiláctico y del SOSH establecido. Es un polidesoxirribonucleótido derivado de los pulmones o mucosas de mamíferos, con demostrada actividad antiangiogénica, antitrombótica y con escasa actividad anticoagulante sistémica; que incrementa la liberación endotelial de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), prostaglandina E<sub>2</sub>, TM y activador tisular del plasminógeno (t-PA) y disminuye la generación de trombina, la expresión del FT, la liberación del PAI 1 y la actividad de las endotelinas.<sup>36</sup>

La dosis del medicamento, así como el inicio y la duración del tratamiento, varían entre las diferentes investigaciones. En dos de ellas se demostró que era seguro y eficaz cuando se utilizó en la dosis de 25 mg/kg/día como profilaxis en pacientes

con alto riesgo de desarrollar SOSH.<sup>37,38</sup> Cappelli y Corbagioglou usaron dosis de 40 mg/kg/día por vía oral y en ambos estudios un solo paciente tuvo criterio de SOSH, comparados con grupos controles.<sup>39,40</sup> Otros autores favorecen el uso de bajas dosis de defibrotide (6.25 mg/kg cada 6 horas por vía endovenosa) con excelentes resultados.<sup>25,41</sup>

Las principales complicaciones asociadas a su uso, en un estudio que agrupó 305 pacientes trasplantados, fueron la hemorragia en el 18 % y la hipotensión en el 4 % de los casos.<sup>42</sup>

### **Microangiopatía asociada al trasplante (MAT)**

Este síndrome reúne características similares a la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), pero su etiología es diferente y su presentación clínica heterogénea.

La incidencia de MAT asociada al trasplante alogénico y autólogo es del 0,5 % al 15 % y del 0,1 al 0,25 %, respectivamente.<sup>43</sup> El tiempo medio de aparición fue en el día + 35 y + 27, respectivamente.<sup>44,45</sup>

El diagnóstico se basa en el hallazgo de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, caracterizada por la presencia de fragmentocitos en la sangre periférica, sin una etiología aparente y al igual que en la PTT, pueden aparecer trastornos neurológicos e insuficiencia renal.

Un grupo internacional de trabajo ha establecido como criterios para el diagnóstico de esta entidad, los siguientes:<sup>46</sup>

- Aumento del porcentaje de esquistocitos en sangre periférica (> 4 %).
- Prolongada o progresiva trombocitopenia de nueva aparición (< 50 x 10<sup>9</sup>/L o disminución de > 50 % de los valores previos).
- Incremento súbito y persistente de la deshidrogenasa láctica.
- Disminución de los valores de hemoglobina o incremento de los requerimientos transfusionales.
- Disminución de la concentración de haptoglobina sérica.

Todos los criterios tienen que estar presentes para decir que se está en presencia de una MAT.

Entre los factores que pueden predisponer a la aparición de la MAT se encuentran la poliquimioterapia previa, la EICH, la reactivación de la infección por citomegalovirus y el uso de drogas como ciclosporina y tacrolimus.<sup>47</sup> Otros factores son: la edad, el sexo femenino, el trasplante no relacionado y la incompatibilidad de grupo ABO.<sup>48</sup>

El daño al endotelio vascular provoca un incremento en la liberación de FvW, endotelinas, prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub> por las células endoteliales, lo que provoca hiperagregabilidad plaquetaria. Los niveles de ADAMTS 13 están disminuidos, aunque no alcanzan los valores tan bajos de la PTT.

No existe un tratamiento específico. La modificación de posibles factores de riesgo y la discontinuación de drogas tóxicas como la ciclosporina y el tacrolimus, son elementos importantes en la profilaxis.<sup>43</sup>

El recambio plasmático pudiera ofrecer algún beneficio. El defibrotide y la inmunoglobulina G se han usado con resultados variables.<sup>49,50</sup>

### **Trombosis por uso de catéteres venosos profundos**

La colocación de un catéter venoso central es una medida que se toma en prácticamente todos los pacientes sometidos a TCPH, pues es la vía para infundir la quimioterapia, las células progenitoras hematopoyéticas, los medicamentos, los hemocomponentes y en algunos casos, la alimentación parenteral.

Es un proceder que no está exento de complicaciones, como la infección y la trombosis, que implican una alta morbilidad, mayor estadía hospitalaria e incremento de los costos.<sup>51</sup>

Posterior al trasplante, la trombosis ocurre entre el 4 - 8 % de los casos, lo que se considera un rango alto en comparación con los que no reciben trasplante; y la media de aparición es entre los 16 y 23 días.<sup>44</sup>

Entre los factores de riesgo para desarrollar la trombosis del catéter se citan la biocompatibilidad del dispositivo, el sitio de inserción, la posición en que queda dentro del árbol vascular y la infección.<sup>51</sup>

La célula endotelial dañada libera PAI 1, lo que disminuye la actividad fibrinolítica y favorece la trombosis. Se ha planteado que factores genéticos trombofílicos como el polimorfismo del gen PAI 1 4G, que está asociado a elevados niveles de PAI 1 y la mutación del factor V Leiden, pueden también tener un papel en la patogénesis de la trombosis del catéter asociado al TCPH, aunque las comunicaciones son contradictorias.<sup>52</sup>

Los síntomas son variables, el paciente puede referir dolor o inflamación en el brazo, el cuello o la cabeza, enrojecimiento local y distensión venosa.

El diagnóstico se basa en la clínica y el ultrasonido con Doppler. En caso de que el ultrasonido sea negativo en un paciente con elevada sospecha clínica de trombosis del catéter, deberá realizarse una venografía con contraste, siempre valorando los riesgos y los beneficios de este proceder invasivo.<sup>6</sup>

### **Trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP)**

Las dos manifestaciones más frecuentes de la tromboembolia venosa son la TVP y el TEP. Su incidencia no está bien definida pero algunos estudios las sitúan entre el 3 - 6 % en los pacientes trasplantados.<sup>53,54</sup> Se considera que la EICH y el daño endotelial secundario son los principales factores desencadenantes en el contexto del TCPH.<sup>2</sup> Otros factores de riesgo son: la inmovilización prolongada, el uso de catéteres venosos y los estados trombofílicos hereditarios.<sup>52,55</sup>

El diagnóstico resulta difícil y es un reto para el médico, ya que los síntomas y signos son muy inespecíficos, por lo que la sospecha clínica basada en los factores de riesgo es vital para un diagnóstico correcto y precoz.

Los síntomas más frecuentes del TEP son la disnea habitualmente súbita, el dolor torácico, la tos y en ocasiones aparece hemoptisis. Los signos más característicos son la taquipnea, la fiebre y la taquicardia.

En la TVP el paciente refiere dolor e inflamación y al examen físico se encuentra eritema, aumento de la temperatura en el área afectada y dolor a la palpación en el trayecto venoso.

Los estudios de laboratorio incluyen la determinación del dímero D, una prueba no invasiva muy utilizada para el diagnóstico del tromboembolismo venoso.<sup>56</sup>

El ultrasonido Doppler es el estudio imagenológico de elección para diagnosticar TVP, ya que permite visualizar el trombo en el interior del vaso y los cambios en la dinámica del flujo venoso. Otras técnicas diagnósticas incluyen la venografía con tomografía computarizada, la resonancia magnética y la venografía con contraste.<sup>57</sup>

La radiografía de tórax y el electrocardiograma, aunque poco sensibles, muestran signos inespecíficos, pero de gran valor para el diagnóstico del TEP, a la vez que descartan otras complicaciones. El ecocardiograma, la angiografía pulmonar y la tomografía helicoidal multicortes son pruebas que ayudan a confirmar el diagnóstico.<sup>57,58</sup>

Los regímenes de tratamiento para TVP y TEP son similares, ya que las dos condiciones son manifestación de un mismo proceso.

De acuerdo con la novena edición de la Conferencia de Tratamiento Antitrombótico y Trombolítico (Chest 2012),<sup>59</sup> se recomienda:

1. En pacientes con TVP aguda de miembros inferiores tratados con anticoagulantes orales, iniciar anticoagulación parenteral con HBPM, fondaparinux o heparina no fraccionada vía endovenosa o cubcutánea. Se prefiere el uso de una de las primeras en una dosis única diaria.
2. Comenzar con antivitamínicos K el mismo día que comienza la anticoagulación parenteral y mantener esta última al menos 5 días o hasta que el INR sea mayor de 2.0.
3. Deambulación precoz, a menos que el dolor y el edema sean severos.
4. Anticoagulación prolongada, generalmente por 3 meses, con antivitamínicos K o HBPM, y mantener un INR entre 2 y 3 (INR diana 2.5).
5. Uso de medias elásticas por un período no menor de 2 años.

### **Trombosis arterial**

No existen datos sistemáticos acerca de la prevalencia de esta complicación en las fases precoces o tardías del TCPH.

El régimen mieloablativo, con irradiación corporal total o sin ella, provoca daño endotelial que puede inducir a la aparición de eventos vasculares.<sup>2</sup>

Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias favorecen la aparición de trombosis arterial.<sup>60</sup>

Un estudio retrospectivo donde se analizaron 265 pacientes con TCPH alogénico y 145 con TCPH autólogo,<sup>61</sup> concluyó que en el 6,8 % de la muestra se presentó algún evento arterial, con una media de aparición de 9 años posterior al TCPH y

una incidencia acumulativa del 22,1 % a los 25 años, la cual es muy elevada en comparación con la población general sin TCPH. Este mismo estudio demostró que la enfermedad aterosclerótica aparece más temprano y es más frecuente en el TCPH alogénico que en el autólogo.

En resumen, los eventos tromboticos a nivel venoso y arterial aparecen como complicación en el contexto del TCPH. El daño al endotelio vascular juega un papel fundamental en la patogénesis de estas complicaciones. Existen algunos factores de riesgo modificables sobre los cuales se debe actuar para reducir su impacto en la aparición de eventos tromboembólicos vasculares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-26.
2. Graf I, Stern M. Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation: bleeding and thrombotic complication. *Hamostaseologie.* 2012;32(1):56-62.
3. Zeidan AM, Wellman J, Forde PM, Bolaños-Meade J, Streiff MB. Venous thromboembolism prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation patients: an international web-based survey of healthcare providers. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 May;37(4):524-6. doi: 10.1007/s11239-013-1002-0.
4. Rovó A, Tichelli A. Cardiovascular complications in long term survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol.* 2012;49(1):25-34.
5. Debordeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs MR, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheter in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013,11(1):71-80.
6. Duarte M, Batista J, Arbo A. Trombosis asociada a cateter venoso central: reporte de caso. *Rev Inst Med Trop.* 2010;5(1):35-8.
7. Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, Lozano FS, Lopez-Corral L, Sanchez-Guijo FM, et al. Analysis of incidence, risk factor and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic haematopoietic stemcell transplantation recipients. *Haematologica.* 2013;98(3):437-43.
8. Brandao LR, Kletzel M, Boulad F, Kurtzberg J, Maloney K, Fligman I, et al. A prospective longitudinal multicenter study of coagulation in paediatrics patients undergoing stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1240-6.
9. Pihusch V, Rank A, Steber R, Pihusch M, Pihusch R, Toth B, et al. Endothelial cells derived-microparticles in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Transplantation.* 2006;81(10):1405-9.
10. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, McCullough JW, Ferreira VP, Cooper JE, et al. Cyclosporine induces endothelial cell releases of complement-activating microparticles. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(11):1849-62.

11. Nadir Y, Brener B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Reviews*. 2012;26(5):183-87.
12. Aird WC. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep*. 2008;60:139-43.
13. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as novel target of graft versus host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):139-48.
14. Carreras E, Diaz.-Ricart M. The role of the endothelium in the short - term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(12):1495-02.
15. Richard S, Seigneur M, Blann A, Adams R, Renard M, Puntous M, et al. Vascular endothelial lesion in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(5):955-9.
16. Catani L, Gugliotta L, Vianelli N, Nocentini F, Baravelli S, Bandini G, et al. Endothelium and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:277-80.
17. Cutler C, Kim HT, Ayanian S, Bradwin G, Revta C, Aldridge J, et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(8):1180-85.
18. Palomo M, Díaz- Ricart M, Carbo C, Rovira M, Fernández-Aviles F, Escobar G, et al. The release of soluble factors contributing to endothelial activation and damage after hematopoietic stem cell transplantation is not limited to the allogeneic setting and involves several pathogenic mechanisms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(5):537-46.
19. Woywodt A, Scheer J, Hambach L, Buchholz S, Ganser A, Haller H, et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103(9):1015-23.
20. Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukemia. *S Afr Med J*. 1979;55(1):5-10.
21. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. 2002;22(1):27-42.
22. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):157-68.
23. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun;50(6):781-9. doi: 10.1038/bmt.2015.52.
24. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Dec;4(4):332-46. doi:10.1016/j.jceh.2014.10.002.

25. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*. 2014;123(26):4023-26.
26. Chevallier P, Prebet T, Turlure P, Hunault M, Vigouroux S, Harousseau JL, et al. Prior treatment with gemtuzumab ozogamicin and the risk of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):165-70.
27. Carreras E. Prevención y tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(9):635-40.
28. Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: A prospective, randomized trial. *Blood*. 1992;79(11):2834-40.
29. Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP, Labopin M, Dupuy-Montbrun MC, Fouillard L, et al. Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol*. 1991;47(5):346-54.
30. Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, Couban SH, Pierce R. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(12):1143-9.
31. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(2):206-217.
32. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;100(6):1977-83.
33. Lakshminarayanan S, Sahdev I, Goyal M, Vlachos A, Atlas M, Lipton JM. Low incidence of hepatic veno-occlusive disease in paediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation attributed to a combination of intravenous heparin, oral glutamine, and ursodiol at a single transplant institution. *Pediatr Transplant*. 2010;14(5):618-21.
34. Ringdén O, Remberger M, Lehmann S, Hentschke P, Mattsson J, Klaesson S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(9):993-6.
35. Haussmann U, Fischer J, Eber S, Scherer F, Seger R, Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica*. 2006; 91(6):795-800.
36. Morabito F, Gentile M, Gay F, Bringhen S, Mazzone C, Vigna E, et al. Insights into defibrotide: an updated review. *Expert Opin Biol Ther*. 2009; 9(6): 763-72.
37. Park M, Park HJ, Eom H-S, Kwon YJ, Park JA, Lim YJ, et al. Safety and effects of prophylactic defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant*. 2013;18:36-42.
38. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure

- after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(7):1005-17.
39. Cappelli B, Chiesa R, Evangelio C, Biffi A, Rocchia T, Frugnoli I, et al. Absence of VOD in paediatric thalassaemic HSCT recipients using defibrotide prophylaxis and intravenous Busulfan. *Br J Haemat.* 2009;147(4):554-60.
40. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(2):89-95.
41. Bagal B, Choughale A, Khattry NN. Low dose defibrotide for management of hepatic veno-occlusive disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):190-1.
42. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Arai S, et al. Defibrotide Study Group Results of a Large Prospective Study On the Use of Defibrotide (DF) in the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease (VOD) in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). Early Intervention Improves Outcome – Updated Results of a Treatment IND (T-IND) Expanded Access Protocol. *Blood.* 2013;122(21):1-17.
43. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn BM, et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(9):785-90.
44. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, Goring P, Pihusch M, Hiller E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation.* 2002;74(9):1303-09.
45. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimal V, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2007;97(6):907-13.
46. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplantation-associated microangiopathy: results of consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007;92(1):95-100.
47. Stavrou E, Lazarus HM. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic cell transplantation: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010;2(3):e2010033. doi:10.4084/MJHID.2010.033.
48. Martinez MT, Bucher CH, Stussi G, Heim D, Busser a, Tsakiris DA, et al. Transplant-associated microangiopathy (MAT) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):993-1000.
49. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(6):542-43.
50. Alessandrino EP, Martinelli G, Canevari A, Bernasconi P, Caldera D, Colombo A, et al. Prompt response to high dose intravenous immunoglobulins given as first line therapy in post-transplant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(11):1217-8.

51. Boersma RS, Jie K-SG, Verbon A, van Pampus ECM, Schouten HC. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with haematological malignancies. *Ann Oncol.* 2008;19(3):433-42.
52. Pihusch M, Lohse P, Reitberger J, Hiller E, Reihhard A, Hans-Jochem A, et al. Impact of thrombophilic gene mutations and graft versus host-disease on thromboembolic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2004;78(6):911-8.
53. Gonsalves A, Carrier M, Wells PS, McDiarmid A, Huebsch LB, Allan DS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1668-73.
54. Nadir Y, Brenner B. Hemorrhagic and thrombotic complications in bone marrow transplant recipients. *Thromb Res.* 2007;120:Supl 2:92-8.
55. Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. Should all patients receive thromboprophylaxis? *Hamostaseologie.* 2012;32(2):132-7.
56. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician.* 2012;86(10):913-19.
57. Aghajanzadeh D, Gassanov N, Schmidt M, Semmo N, Er F. Imaging techniques for the diagnosis of pulmonary embolism. *Rep Med Imaging.* 2010;3(13):129-39.
58. Marchick MR, Courtney MD, Kabrhel C, Nordenholz KE, Plewa MC, Richman PB, et al. 12 lead ECG findings of pulmonary hypertension occur more frequently in emergency department patients with pulmonary embolism than in patients without pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2010;55(4):331-5.
59. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST.* 2012;141(2)(Suppl):7S-47S.
60. Armenian SH, Sun C-L, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic stem cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood.* 2012;120(23):4505-12.
61. Tichelli A, Bucher C, Rovo A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110(9):3463-71.

Recibido: marzo 23, 2015.

Aceptado: junio 30, 2015.

*Dr. Wilfredo Roque García.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.  
Email: [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)