

## Manejo anestésico de pacientes con trombocitemia esencial

### Aesthetic management of patients with essential thrombocythemia

Osmany Cruz García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8887-9085>

Carlos G. Nieto Monteagudo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8514-0488>

Lester M. Álvarez Hurtado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3403-7496>

Yassel Cruz Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6978-2301>

Marlon Cruz Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6868-8302>

<sup>1</sup>Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. [osmanygc@infomed.sld.cu](mailto:osmanygc@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

La trombocitemia esencial forma parte del grupo de neoplasias mieloproliferativas. Se caracteriza por síntomas microvasculares y vasomotores, recuento plaquetario superior a  $450 \times 10^9/l$ , proliferación megacariocítica con morfología grande y madura, ausencia de proliferación eritroide y granulocítica, demostración de JAK2V617F u otro marcador clonal y ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva. Se reporta el manejo anestésico en una paciente donde las principales consideraciones están relacionadas con la prevención de eventos hemorrágicos y trombóticos. La suspensión de la aspirina, el mantenimiento del tratamiento con hidroxiurea, la preparación con ácido tranexámico, el uso pre y posoperatorio de fraxiparina, hidratación adecuada, uso de medias elásticas en miembros inferiores, deambulación precoz, buena hemostasia quirúrgica y disponibilidad de concentrados de plaquetas son los elementos fundamentales en la conducción anestésica de esta paciente.

**Palabras clave:** trombocitemia esencial; neoplasias mieloproliferativas; trombocitosis; recuento plaquetario.

#### ABSTRACT

Essential thrombocythemia is part of the group of myeloproliferative neoplasms. It is characterized by microvascular and vasomotor symptoms, platelet count over  $450 \times 10^9/L$ , megakaryocytic proliferation with large and mature morphology, absence of erythroid and granulocytic proliferation, demonstration of JAK2V617F or other clonal marker, and absence of evidence of reactive thrombocytosis. Anesthetic management is reported in a patient, whose case's main considerations are related to the prevention of hemorrhagic and thrombotic events. Aspirin suspension, maintenance of hydroxyurea treatment, preparation with tranexamic acid, pre- and post-operative use of fraxiparin, adequate hydration, use of elastic stockings in lower limbs, early ambulation, good surgical

hemostasis, as well as availability of platelet concentrates are the fundamental elements in the anesthetic management of this patient.

**Keywords:** essential thrombocythemia; myeloproliferative neoplasms; thrombocytosis; platelet count.

Recibido: 30/11/2020

Aprobado: 22/01/2021

## Introducción

La trombocitemia esencial junto a la policitemia vera y la mielofibrosis primaria son neoplasias mieloproliferativas que tienen una naturaleza clonal y derivan de una célula madre de la médula ósea hematopoyética con una transformación genética que permite la mieloproliferación clonal.<sup>(1)</sup>

La trombocitemia esencial es una enfermedad caracterizada, clínicamente, por síntomas microvasculares y vasomotores como cefalea, mareos, visión borrosa, escotomas, palpitaciones, dolor torácico, eritomelalgia, acrocianosis y parestesias distales, así como complicaciones graves como trombosis de grandes vasos (arteriales y venosos), hemorragias y la transformación en una fase fibrótica que recuerde una mielofibrosis primaria o una leucemia mieloide aguda.<sup>(1,2,3,4)</sup>

El descubrimiento de las mutaciones de JAK2, MPL y CALR ha sido un acontecimiento determinante en la biopatología de estas neoplasias mieloproliferativas, denominadas de forma operativa como “NMP BCR-ABL1-negativas”.<sup>(1)</sup> Sin embargo, la patogenia de estas enfermedades sigue siendo compleja y poco conocida, por lo que las proyecciones patogénicas y terapéuticas futuras constituyen un reto a corto y mediano plazo en el pronóstico de estas enfermedades.

La aparición de eventos trombóticos mayores y hemorragias graves en los pacientes con trombocitemia esencial, hace de esta entidad un verdadero desafío para el anestesiólogo, quien debe ejecutar un manejo perioperatorio cuidadoso para alcanzar un certero equilibrio en la hemostasia y evitar estas peligrosas complicaciones.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 62 años de edad, 60 Kg de peso, con diagnóstico de adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado de sigmoides, que acude a consulta de evaluación preanestésica. En la valoración clínica preoperatoria se detectan antecedentes patológicos personales de asma bronquial, hipertensión arterial, hipotiroidismo por una tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide y trombocitemia esencial con mutación JAK2V617F positiva, para las cuales lleva

tratamiento con spray de salbutamol de forma muy esporádica, amlodipino 5 mg cada 12 h, además hidroclorotiazida 25 mg, levotiroxina 0,1 mg, ácido acetil salicílico (ASA) 81 mg e hidroxiurea 500 mg diarios.

En los exámenes complementarios se detecta una hemoglobina de 12,5 g/dl, leucograma en  $5 \times 10^9/l$  con 66 % de polimorfonucleares y 34 % de linfocitos, conteo de plaquetas en  $606 \times 10^9/l$ , tiempo de coagulación 8 min, tiempo de sangramiento 1 min, tiempo de protrombina 13/14 seg (INR 1,07), tiempo de tromboplastina parcial activado 29/29 segundos, glicemia 6,1 mmol/L, creatinina 58 mmol/L y ácido úrico, TGP, TGO y lipidograma en límites normales. En el rayos x de tórax el índice cardiorácico es normal y no existen lesiones pleuropulmonares, en el electrocardiograma (ECG) se demuestra un bloqueo de rama derecha del Haz de His y el ecocardiograma fue normal.

Se estableció como indicaciones suspender ASA, mantener hidroxiurea, administrar 90 min antes del procedimiento quirúrgico, ácido tranexámico (500 mg), en 200 mL de solución salina fisiológica a durar 1 h y (1000 mg) en 500 mL de solución salina fisiológica a durar 8 h en el posoperatorio, suministrar heparina de bajo peso molecular, 1 vial de 0.3 Uds por vía subcutánea 12 h previas a la cirugía y 1 vial de 0,6 Uds. por vía subcutánea 24 h después, manteniéndose durante 7 días.

Se recomendó mantener amlodipino, hidroclorotiazida y levotiroxina la mañana de la intervención, así como la utilización de medias elásticas en miembros inferiores, hidratación adecuada, deambulación precoz, hemostasia quirúrgica impecable y disponibilidad de concentrados de plaquetas por si fuera necesario su uso.

En la unidad quirúrgica, en su sala de atención preanestésica, se realizó medicación preoperatoria con midazolam 2 mg (0,03 mg x kg) y profilaxis antibiótica con cefazolina 1 gr más metronidazol 500 mg por vía endovenosa, comenzando la monitorización electrocardiográfica continua, la medición no invasiva de la tensión arterial y la SpO<sub>2</sub>.

En el quirófano se administró diclofenaco de sodio 75 mg en 200 mL de solución salina fisiológica en 30 min previos a la incisión quirúrgica. Se realizó la inducción de la anestesia general con propofol 90 mg (1,5 mg x kg), ketamina 15 mg (0,25 mg x kg), lidocaína al 2 % 75 mg (1,25 mg x kg) y vecuronio 6 mg (0,1 mg x kg) por vía endovenosa.

Tras ventilación con máscara facial, FiO<sub>2</sub> de 1 y presión cricoidea, se coloca tubo endotraqueal y se ventiló con máquina de anestesia Fabius a volumen tidal de 7 mL/kg y frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto. El mantenimiento de la anestesia se realizó con anestesia intravenosa total (TIVA) a base de infusión de sulfato de magnesio a 30 mg x kg en 30 min durante el transoperatorio e infusiones de propofol 100 mcg x kg x min, ketamina 0,125 mg x kg x hora y lidocaína 1 mg x kg x hora, hasta el final del procedimiento quirúrgico, como relajante muscular fue empleado vecuronio a 0,02 mg x kg cada 40 min. Se administró una dosis de fentanil de 150 mcg.

La ventilación se llevó a cabo con una mezcla de oxígeno y aire a una  $FiO_2$  de 0,47. Durante la operación se efectuó monitorización de tensión arterial no invasiva, electrocardiografía continua,  $SpO_2$ , presión venosa central, diuresis, temperatura y gasometría seriada. Para profilaxis de la emesis se utilizó ondansetrón 6 mg (0,1 mg x kg) 15 min antes del cierre de piel.

Al final de la intervención se revirtió el bloqueo neuromuscular con neostigmina 2,5 mg (0,04 mg x kg) más atropina 1,2 mg (0,02 mg x kg) y se administró flumazenil 1 mg por vía endovenosa como antagonista benzodiacepínico. Se utilizó analgesia preventiva con dipirona 1,2 gr por vía intramuscular para continuar cada 6 h.

No fue necesaria la utilización de transfusiones de plaquetas. Se retiró el tubo endotraqueal al cumplirse los criterios establecidos para la extubación endotraqueal. Se ejecutó resección de colon sigmoides, con anastomosis término-terminal (operación de Dixon) en un tiempo de 175 min, alcanzándose un balance hídrico positivo de 150 mL. En la sala de recuperación se estableció la vigilancia posoperatoria con monitorización electrocardiográfico continuo más pulsioximetría y se determinaron los valores de hemoglobina, plaquetas, glicemia, ionograma y gasometría. La paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos para su seguimiento postoperatorio por 48 h. Se continuó su vigilancia posterior en una sala convencional y recibió el alta al séptimo día del postoperatorio. Su evolución fue satisfactoria.

## Discusión

La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por el aumento de megacariocitos en médula ósea, trombocitosis y manifestaciones trombóticas y hemorrágicas, con una incidencia anual que oscila entre 0,21 y 2,27 por 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup> Los criterios diagnósticos para trombocitemia esencial establecidos por la OMS incluyen un recuento plaquetario  $\geq 450 \times 10^9/l$ , proliferación megacariocítica con morfología grande y madura, poca o nula proliferación eritroide o granulocítica, ausencia de criterios diagnósticos de leucemia mieloide crónica, policitemia vera, Síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloide, demostración de JAK2V617F u otro marcador clonal y ausencia de trombocitosis reactiva.<sup>(1)</sup>

En los estudios citogenéticos y moleculares la mutación con ganancia de función JAK2V617F está presente en el 60 % de los casos de trombocitemia esencial, mientras que en el 40 % restante que no presentan mutación de JAK2, la mayoría tienen mutaciones de calreticulina (CALR) y un porcentaje menor las tienen en MPL (W515). Las pruebas diagnósticas ante sospechas de una neoplasia mieloproliferativa deben comenzar con un cribado de mutaciones de JAK2 en sangre periférica. En ausencia de JAK2V617F el siguiente paso es buscar mutaciones en el exón 12 de JAK2 para descartar policitemia vera y de CALR para trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Las mutaciones de MPL solo se

estudian cuando se sospecha trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria y no existen mutaciones de JAK2 ni de CALR.<sup>(1,5,6)</sup>

El objetivo fundamental del tratamiento en la trombocitemia esencial es prevenir los eventos tromboticos en los pacientes de alto riesgo (edad  $\geq$  60 años o antecedentes tromboticos) o aliviar los síntomas microvasculares. Una estrategia de espera no intervencionista es la opción más frecuente en pacientes jóvenes asintomáticos sin antecedentes de eventos de trombosis, mientras que la presencia de síntomas microvasculares, factores de riesgo cardiovascular o la mutación JAK2V617F justifican la utilización de dosis bajas de aspirina. El tratamiento citoreductor está indicado en los pacientes de alto riesgo y la hidroxiurea sigue siendo el fármaco de elección para la trombocitemia esencial de alto riesgo. En los pacientes que no toleran la hidroxiurea puede utilizarse el interferón  $\alpha$  (edad  $\leq$  60 años) y busulfano o pipobromano (edad  $>$  60 años).<sup>(1)</sup> Otras opciones terapéuticas utilizadas han sido la anagrelida y plasmaféresis-plaquetoféresis.<sup>(1,3,7,8)</sup>

El caso que presentado tuvo síntomas microvasculares y un recuento plaquetario de  $2000 \times 10^9/l$ , confirmándose el diagnóstico de trombocitemia esencial al demostrar la mutación de JAK2V617F, en una paciente con compromiso de su sistema inmunológico, pues además de las neoplasias de colon mieloproliferativa es portadora de artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto.

Las principales consideraciones anestésicas en esta paciente radican en la prevención de eventos tromboticos y hemorrágicos y en la elección de la técnica anestésica.

Una de las complicaciones más peligrosas de la trombocitemia esencial es la trombosis de grandes vasos arteriales y venosos.<sup>(1,2,3,9)</sup> La trombosis venosa ocurre en los sitios habituales (trombosis venosa profunda en miembros inferiores y tromboembolismo pulmonar) aunque también puede ocurrir en localizaciones menos frecuentes como los senos cerebrales, la vena retiniana y las venas porta y hepáticas.<sup>(1)</sup>

La edad mayor de 60 años, los antecedentes de trombosis, factores de riesgo cardiovascular, recuento leucocitario mayor de  $11 \times 10^9/l$  y presencia de la mutación JAK2V817F (mayor efecto trombógeno) han sido señalados como factores predictores independientes para trombosis arterial y el sexo masculino para trombosis venosa.<sup>(1)</sup> La paciente de este reporte tenía una edad superior a 60 años, antecedentes de una trombosis venosa profunda en miembros inferiores, factores de riesgo cardiovasculares y una mutación JAK2V617F, además de una enfermedad oncológica como motivo de la intervención quirúrgica, todo lo cual justifica las acciones realizadas encaminadas a prevenir los eventos tromboticos (mantenimiento de hidroxiurea, uso de fraxiparina, medias elásticas en miembros inferiores, hidratación adecuada y deambulacion precoz).

Los pacientes con una trombocitosis extrema pueden presentar un riesgo de hemorragia por la aparición de un síndrome de Von Willebrand adquirido, debido a la absorción por parte de las plaquetas de grandes multímeros de proteína Von

Willebrand, pero además en estos pacientes con trombocitemia esencial, las plaquetas son disfuncionales y el número absoluto de estas no predice si existe un riesgo de sangramiento.<sup>(1,2,3,4,8,9)</sup> Las intervenciones para la prevención de sangramientos fueron encaminadas a suspender la aspirina, establecer preparación con ácido tranexámico, evitar la acidosis (PH < 7,3) mediante la corrección de los valores de la gasometría arterial en caso necesario y la hipotermia (temperatura < 35°C) con el uso de cobertores para aislamiento pasivo, así como con el calentamiento de los fluidos de administración intravenosa y soluciones para el lavado de cavidad abdominal y por último, conseguir una adecuada hemostasia quirúrgica y disponer de concentrados de plaquetas para ser utilizadas ante la existencia de un sangrado que así lo requiera.

La elección de la técnica anestésica en pacientes con trombocitemia esencial es motivo de controversia, pues autores como *Alegre Andrade* y otros<sup>(10)</sup> reportan con éxito el uso de la anestesia neuroaxial para la realización de una histerectomía total abdominal, al igual que *Kempen*,<sup>(11)</sup> quien colocó sin complicaciones un catéter peridural para analgesia en trabajo de parto; sin embargo *Maurya* y otros<sup>(12)</sup> evaden la anestesia neuroaxial para extirpar un pólipo uterino por temor al riesgo de un hematoma en el canal raquídeo. Esta complicación es poco frecuente, pero de gran trascendencia tanto por sus implicaciones médico legales como clínicas (compresión medular y paraplejia), por lo que se considera muy riesgoso la utilización de técnicas regionales en pacientes con trombocitemia esencial, siendo la anestesia general de elección en el manejo anestésico de estos pacientes.

El manejo anestésico de los pacientes con una trombocitemia esencial debe ir encaminado a la prevención de eventos trombóticos y hemorrágicos, así como la elección de una técnica de anestesia general evitando las técnicas neuroaxial por el peligro de aparición de un hematoma epidural.

## Referencias bibliográficas

1. Tefferi A, Policitemia Vera. Trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna. 25ª ed. Barcelona, Elsevier. 2017; p. 1122-28.
2. Oprea AD. Hematologic disorders. En: Hines RL, Marshall KE editores. Stoelting's Anesthesia and co-existing diseases. 7ª ed. Philadelphia. Elsevier. 2018; p. 477-506.
3. Wijesundera DN, Sweitzer BJ. Evaluación preoperatoria. En: Miller RD, editor. Miller Anestesia 8ª ed. Barcelona, Elsevier. 2016; p. 1085-1155.e7.
4. Nichols W. Enfermedad de Von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las plaquetas y de la función vascular. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna. 25ª ed. Barcelona, Elsevier. 2017; p. 1166-1172.



5. Cijanes Luna EA, Sarmiento M. Factores pronósticos en trombocitemia esencial. Rev Hematología. 2020[acceso: 10/11/2020];24(2):1-11. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/293>
6. Casanueva Calero K, González García N, García Menéndez G, Chang Monteagudo A, Hernández Cruz C. Mutación V617F del gen JAK2 en pacientes con Policitemia Vera, Trombocitemia Esencial y Mielofibrosis Primaria. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 2017[acceso: 10/11/2020];36(S1):1-5. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/710>
7. Guevara Montero MA, Pérez-Ong J, Vera Delgado J, Saldierna Jiménez E. Plaquetoféresis terapéutica para el manejo de trombocitemia esencial, reporte de caso y revisión del método. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020[acceso: 10/11/2020];67(2):81-84. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95551>
8. Bendek G, Elhelou L, Ferrari L, Heller P, Kornblihtt L, Larripa L *et al.* Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2019[acceso: 10/11/2020]: 623-66. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/010-Neoplasias%20mieloproliferativas%20cr%C3%B3nicas%20cl%C3%A1sicas%20BCR-ABL%20negativas.pdf>
9. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. Blood. 2016[acceso: 10/11/2020];128(20):2403-14. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/128/20/2403/35610/How-I-treat-essential-thrombocythemia>
10. Alegre Andrade P, Mamani Ortiz Y, Herbas Bernal RI. Manejo anestésico en paciente con trombocitemia esencial intervenida para histerectomía total abdominal: caso clínico. Rev Cient Cienc Med. 2018[acceso: 10/11/2020];21(1):98-101. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v21n1/v21n1\\_a15.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v21n1/v21n1_a15.pdf)
11. Kempen PM. Essential Thrombocytosis and lab our epidural placement while on aspirin: assessing hemorrhagic risks: a case report. Cases- Anesth Analg. 2017[acceso: 10/11/2020];30(30):1-3. Disponible en: <http://europepmc.org/article/med/28520566>
12. Maurya I, Maurya RG, Areti A, Sheeba A. Anaesthetic implications in a patient with thrombocytosis: a case report. Open J Clin Med Case Rep. 2016[acceso: 10/11/2020];2:1156. Disponible en: <http://jclinmedcasereports.com/articles/OJCMCR-1156.pdf>

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Carlos G. Nieto Monteagudo*: Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión, validación, redacción del borrador, redacción, revisión y edición del trabajo final.

*Osmany Cruz García*: Conceptualización, análisis formal, metodología, redacción del borrador, redacción, revisión y edición del trabajo final.

*Lester M. Álvarez Hurtado*: Curación de datos, análisis formal, investigación, metodología.

*Yassel Cruz Hernández*: Curación de datos, análisis formal, investigación, software. *Marlon Cruz Hernández*: Curación de datos, análisis formal, investigación.