

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Trombosis en mieloma múltiple hemostasia y citocinas implicadas

Gamaliel Martínez-Acosta,* Ma. Lourdes Zermeño-González,^{*,**}

Andrea Isabel Robles-Espinoza,^{***} Johnatan Trujillo-Quiros,⁺ Arnulfo Hernán Nava-Zavala,^{+,++}
Benjamín Rubio-Jurado^{+,+++}

RESUMEN. El mieloma múltiple es una neoplasia que se origina por un desorden en la proliferación de células plasmáticas, se caracteriza por la producción de una proteína monoclonal en la sangre o en la orina y por la disfunción de algún órgano asociado. Sus manifestaciones clínicas se relacionan con el daño a órgano blanco, como son hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas. La incidencia es de tres a cuatro casos por 100 mil/h, representa 1% de todas las neoplasias y 10% de las neoplasias hematológicas. La hemostasia es un mecanismo de defensa cuya finalidad es conservar la integridad vascular y evitar la pérdida de sangre mediante cambios fisiológicos que conducen a la formación de un trombo hemostático, reparar el daño y finalmente disolver el coágulo. De manera concomitante sucede la hemostasia primaria (interacción de plaquetas y endotelio) y la hemostasia secundaria (participación de los factores de coagulación), el modelo celular de la coagulación integra la fase celular. Existe un estado de hipercoagulabilidad en el cáncer en el que interactúan elementos del sistema de la hemostasia con células tumorales, endotelio, plaquetas, monocitos y neutrófilos. Las proteínas procoagulantes del cáncer, las proteínas fibrinolíticas, las citocinas y los factores de crecimiento endotelial son algunos elementos que participan. La enfermedad tromboembólica es más frecuente en el cáncer con un riesgo 4.3 veces mayor que en la población general y en mieloma múltiple, hasta 30% de los pacientes puede presentarla durante su historia natural, lo cual se relaciona con el tratamiento (inmunomoduladores, esteroides, alquilantes) y la interacción con factores trombóticos adquiridos.

Palabras clave: Cáncer, citocinas, hemostasia, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

ABSTRACT. Multiple myeloma is a malignancy that arises from a disorder of proliferation of plasma cells, it is characterized by the production of a monoclonal protein in the blood or urine and some organ dysfunction associated. Its clinical manifestations are associated with target organ damage, such as: hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions. Incidence is 3 to 4 cases per 100,000/h, represents 1% of all malignancies

* Facultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango.

** Servicio de Medicina Interna, Gómez Palacio, Durango.

*** Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jal.

+ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, HE, CMNO, IMSS.

++ Dirección de Investigación Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara.

+++ Servicio de Hematología UMAE, HE, CMNO, IMSS. Extension, Consulting and Research Division. Universidad de Monterrey.

Correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio-Jurado

Departamento Clínico de Hematología, División de Onco-Hematología. UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, CP. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Tel: 33 3668 3000, ext. 31557

E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 5 de enero de 2016. Aceptado con modificaciones: 11 de febrero de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

and 10% of the hematological malignancies. Hemostasis is a defense mechanism which seeks to preserve vascular integrity and prevent blood loss by physiological changes leading to the formation of a haemostatic plug, repair damage and eventually dissolve the clot. Occurs concomitantly primary hemostasis (platelet interaction and endothelium) and secondary hemostasis (participation of clotting factors), the cell model of coagulation integrates cell phase. There is a hypercoagulable state in cancer in which there are interaction of elements of the hemostasis system with tumor cells, endothelium, platelets, monocytes and neutrophils. Procoagulant proteins of cancer, fibrinolytic proteins, cytokines and endothelial growth factors are some of the elements involved. Thromboembolic disease is more common in cancer, with a risk 4.3 times higher than in the general population and in multiple myeloma, up to 30% of patients can present it during its natural history, which is related to the treatment (immunomodulators, steroids, alkylating) and interaction with acquired thrombotic factors.

Key words: Cancer, cytokines, hemostasis, pulmonary embolism, deep vein thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia originada por un desorden de las células plasmáticas y se caracteriza por su proliferación clonal maligna en la médula ósea, con una proteína monoclonal en la sangre o en la orina y por la disfunción de algún órgano asociado.¹ En el mieloma múltiple se presentan principalmente hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (*bone lesions*) (características CRAB); y en menor incidencia, el síndrome de viscosidad, coagulopatías, trombosis y neuropatías.²

EPIDEMIOLOGÍA

Representa alrededor de 1% de todos los tipos de cáncer y 10% de los del tipo hematológico.³ El mieloma tiene una incidencia mundial anual de tres a cuatro casos por cada 100,000 habitantes y una mediana de edad al diagnóstico de alrededor de 62 años.⁴ Por la escasa información que hay en México, no es posible tener números exactos de estadística para establecer una comparación a nivel mundial, pero al parecer el MM es menos frecuente en mestizos mexicanos que en caucásicos (4.2-7.7% de todas las enfermedades hematológicas contra 10% reportado).^{5,6}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El MM incluye lesiones óseas manifestadas por dolor, lesiones radiográficas osteolíticas y fracturas patológicas. El síntoma típico y más frecuente es el dolor óseo, con hasta 60-80% de

todos los pacientes diagnosticados. Las áreas dolorosas son la columna vertebral, el esternón, las costillas y las porciones proximales de las extremidades.⁷ En radiografía se reconocen por imágenes osteolíticas en «sacabocados» y se identifican principalmente en huesos con cantidad importante de médula ósea como en el cráneo, columna vertebral, costillas, pelvis y porciones proximales de huesos largos. La hipercalcemia se presenta en un tercio de los pacientes diagnosticados y hasta 30% adicional la desarrolla en el curso de la enfermedad.⁷ La anemia se presenta hasta 50% con valores de 10 mg/dL y hasta 25% con valores menores de 8 mg/dL.⁸ La insuficiencia renal aparece en 25-30%.⁹ Su origen es multifactorial, aunque esencialmente se debe a la eliminación renal de cadenas ligeras de Ig (proteinuria de Bence-Jones). Otras entidades que aparecen en el transcurso de la enfermedad son las infecciones, siendo la principal causa la susceptibilidad infecciosa provocada por la hipogammaglobulinemia.⁹ El síndrome de hiperviscosidad es raro, entre 4 y 8% de los pacientes.¹⁰ Su génesis es secundaria a la concentración de la paraproteína monoclonal en sangre (siendo más frecuente con IgG hasta con 53% e IgA con 25%, también en menor cantidad la IgD e IgE, además de las cadenas ligeras kappa y lambda).¹¹

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos fueron establecidos por el grupo internacional de mieloma (*Cuadro I*) en 2003, el mieloma múltiple incluye

Cuadro I. Criterios diagnósticos de las principales gammopatías monoclonales según *The International Myeloma Working Group*.¹²

MMS	MML	GMSI	PS	PSR
<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal en sangre y/u orina • Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas o plasmocitoma • Afectación de órganos o tejidos relacionados (incluyendo lesiones óseas): anemia, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones recurrentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal en sangre ≥ 30 g/L y/o $\geq 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea • Sin afectación en órganos ni tejidos, sin síntomas asociados a éstos 	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal < 3 g/dL • $< 10\%$ células plasmáticas en biopsia de médula ósea • Sin evidencia de otros procesos proliferativos de células B • Ausencia de proteína monoclonal en orina o concentración < 50 mg/día • Sin anemia asociada • Sin hipercalcemia asociada • Sin insuficiencia renal asociada 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de pico monoclonal en sangre y orina (a veces existe un pico monoclonal, pero de escasa cantidad) • Una sola área de destrucción ósea • Médula ósea no compatible con la del MM • Estudios radiológicos normales • Sin daño en órganos principales (salvo la lesión ósea solitaria) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de pico monoclonal en sangre y orina (a veces existe un pico monoclonal, pero de escasa cantidad) • Más de un área de destrucción ósea o tumor extramedular de células plasmáticas monoclonales que pueda recurrir • Médula ósea normal • Estudios radiológicos normales • Sin daño en órganos principales
<p>GMSI = gammopatías monoclonales de significado incierto, MML = mieloma múltiple latente, PS = plasmocitoma solitario, PSR = plasmocitoma solitario recurrente, MMS = mieloma múltiple sintomático.</p>				

la presencia del componente monoclonal (proteína M) y plasmocitosis medular. Si es sintomático (con las características clínicas antes mencionadas) no se requiere un valor mínimo del componente monoclonal o infiltración plasmocitaria de la médula ósea, siempre y cuando ambos hallazgos coexistan con la presencia del daño orgánico. Si el MM es asintomático o latente es necesaria la demostración del componente monoclonal ≥ 30 g/L en suero y/o presente en orina, $> 10\%$ de plasmocitosis medular y sin daño orgánico.¹²

El MM tiene pico monoclonal, pero no es el único que lo produce, existen otras patologías relacionadas con esta característica. Las gammopatías monoclonales son el grupo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de células que sintetizan inmunoglobulinas, por lo cual a menudo conducen a la expresión de un componente monoclonal.

No siempre son procesos patológicos malignos (como en el mieloma múltiple), sino que también pueden ser procesos benignos.

Algunas de estas patologías son, aparte del mieloma múltiple sintomático (MMS), el mieloma múltiple latente (MML), las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI), el plasmocitoma solitario, el plasmocitoma solitario recurrente, la macroglobulinemia de Waldeström (MW) y la amiloidosis primaria (AL). Sus características principales se muestran en el *cuadro I*.¹³

CLASIFICACIÓN Y ESTATIFICACIÓN

Se utiliza la clasificación de Durie y Salmon publicada en 1975 para determinar el pronóstico de los pacientes con MM (*Cuadro II*).¹⁴

Recientemente, en 2005 se desarrolló un nuevo sistema de clasificación (*International*

Staging System, ISS) con un registro de 10,750 pacientes que también determina el pronóstico (Cuadro III).¹⁵

La albúmina y la beta2-microglobulina se analizaron para la elaboración de este nuevo sistema. Se ha observado que la albúmina disminuye por la acción inhibitoria de las citocinas, en particular de TNF- α e IL-6 (éstas son importantes en la fisiopatología del MM).¹⁶ La IL-6 es secretada por las células estromales en la médula ósea y es determinante en la proliferación y supervivencia de las células del mieloma.¹⁷ La beta2-microglobulina es un polipéptido que forma la cadena ligera del complejo principal de histocompatibilidad. Es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal.¹⁸ Su incremento puede deberse al daño renal o al aumento de la síntesis. En pacientes con MM se relaciona con la masa tumoral y la función renal.¹⁹

HEMOSTASIA Y CÁNCER

La hemostasia es un mecanismo de defensa cuya finalidad es conservar la integridad vas-

cular y evitar la pérdida de sangre. Permite la libre circulación de la sangre por los vasos sanguíneos. Cuando se presenta una lesión, inicia una serie de mecanismos fisiológicos que conducen a la formación de un trombo hemostático, a la reparación del daño y finalmente a la disolución del coágulo, lo que significa el cese fisiológico de la hemorragia.²⁰ El término hemostasia alude a la forma de evitar hemorragias; las lesiones y extravasaciones de sangre inician de manera rápida múltiples eventos en el endotelio vascular y en la circulación que cesan la pérdida sanguínea. La hemostasia primaria (interacción de plaquetas y endotelio) inicia con plaquetas circulantes que son reclutadas en el sitio de la lesión, donde desempeñan un papel importante en el desarrollo del trombo hemostático mediante los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación. La hemostasia secundaria (coagulación) iniciada por el factor tisular culmina con la generación de trombina y fibrina. Estos eventos ocurren concomitantes y bajo condiciones normales la hemostasia forma el trombo.²¹

Cuadro II. Clasificación de Durie y Salmon.¹⁴

Estadio I	Estadio II	Estadio III
Todos los siguientes criterios: 1. Valor de hemoglobina > 10 g/dL 2. Valores de calcio sérico normales \leq 12 mg/dL 3. En las radiografías con estructura ósea normal o con un plasmocitoma solitario 4. Paraproteína M: • IgG < 5 g/dL • IgA < 3g/dL • Bence-Jones < 4 g/24 h Medida de la masa celular ($10^{12}/m^2$ cel): < 0.6	No cumple con criterios del estadio I ni estadio II	Uno o más de los siguientes criterios: 1. Valor de hemoglobina < 8.5 g/dL 2. Valores de calcio sérico normales > 12 mg/dL 3. Lesiones óseas importantes 4. Paraproteína M: • IgG > 7 g/dL • IgA > 5 g/dL • Bence-Jones > 12 g/24 h Medida de la masa celular ($10^{12}/m^2$ cel): > 1.2
Subclasificación A = función renal relativamente normal (creatinina sérica < 2.0 mg/dL) B = función renal anormal (creatinina sérica \geq 2.0 mg/dL)		

Cuadro III. Sistema de estadificación internacional (ISS).¹⁵

Estadio	Criterio	Media de supervivencia (meses)
Estadio I	$\beta 2M < 3.5$ mg/L Albúmina sérica > 3.5 g/dL	62
Estadio II	$\beta 2M < 3.5$ mg/L Albúmina sérica > 3.5 g/dL o $\beta 2M 3.5-5.5$ mg/L	44
Estadio III	$\beta 2M > 5.5$ mg/L	29

Para entender las vías fisiológicas de la hemostasia *in vivo* según la visión actual, se ha utilizado el modelo celular de la coagulación que integra la interacción del componente celular.²² La coagulación con base en este modelo se produce en tres etapas interrelacionadas. La **fase de iniciación**, en la que hay una producción de factor tisular por células productoras con la generación de Xa y IXa y pequeñas cantidades de trombina para iniciar el proceso. La **fase de amplificación** empieza con la activación plaquetaria por la trombina generada y acumula factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que se den las reacciones enzimáticas requeridas. En la **fase de propagación**, que es la última, las proteasas se combinan con los cofactores de la superficie de la membrana de las plaquetas, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que dan como resultado final la formación de fibrina para constituir un coágulo hemostático estable (*Figura 1*).²³

El factor tisular es una proteína que se presenta en la membrana de diversas células como en los fibroblastos, endotelio y leucocitos. Es el único factor de la coagulación que normalmente no está en la sangre, se sintetiza y activa en respuesta a trauma, inflamación y estímulos hormonales.²² Una vez expresado, se une al factor VII para formar el complejo FVIIa/FT, el cual ya anclado a la superficie celular activa los factores IX y X gracias a los fosfolípidos de carga negativa como la fosfatidilserina. El factor Xa se combina con el factor Va para producir

pequeñas cantidades de trombina que activan las plaquetas y el factor VIII para amplificar la coagulación. El complejo del factor VIIIa, IXa, Ca⁺⁺ (complejo tenasa) y fosfolípidos cataliza la conversión de Xa. La unión del factor Xa, Va, Ca⁺⁺ y fosfolípidos (complejo protrombinasa) cataliza a nivel de superficie plaquetaria la conversión de la protrombina a trombina en grandes cantidades.²³

En procesos patológicos los mecanismos reguladores de la hemostasia forman cantidades excesivas de trombina dando paso a trombosis. La trombosis es un evento crítico asociado a enfermedades arteriales y tromboembolias venosas. La trombosis venosa es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer.²¹ Algunas neoplasias muestran una incidencia elevada de enfermedad tromboembólica.²⁴ Se atribuyen diversos factores al estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer, pero en primera instancia a la liberación de sustancias procoagulantes por parte de las células neoplásicas, principalmente por la expresión excesiva del factor tisular.²⁵

Se ha observado trombosis arterial en particular en la circulación periférica arterial de las extremidades superiores e inferiores²⁶ y en la vasculatura cerebral.²⁷ La trombosis cerebral es la manifestación heraldo de un proceso maligno hasta en 1% de los pacientes con episodios cerebrales.²⁸

Las células neoplásicas malignas interactúan con todos los componentes esenciales del sistema hemostático: la pared vascular, los factores de la coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico. En estudios histológicos se re-

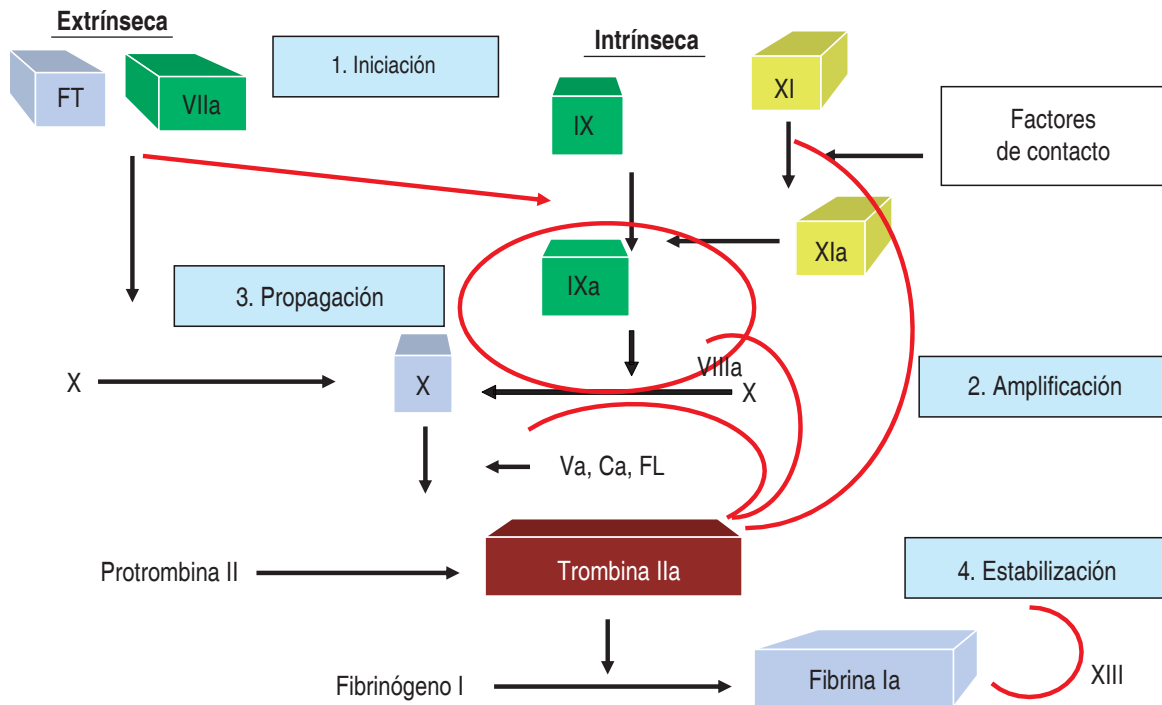


Figura 1. Modelo clásico y celular de la coagulación. Rubio y col. Cir Cir. 2007 Jul-Aug;75(4):313-21.²²

porta la presencia de fibrina y plaquetas dentro y alrededor de muchos tumores, demostrando la activación de la coagulación de una forma probablemente local.²⁹

La hipercoagulabilidad en el cáncer es un proceso complejo, ya que participan diferentes elementos del sistema hemostático e interactúan células tumorales con células epiteliales, plaquetas, monocitos y neutrófilos.³⁰ Aparte de estas acciones, la célula tumoral produce y libera sustancias con actividad procoagulante, proteínas fibrinolíticas, citocinas y factores de crecimiento que tienen una influencia en la activación de la coagulación (Figura 2).³¹

Se han caracterizado dos tipos de sustancias procoagulantes de las células tumorales: el factor tisular y el procoagulante del cáncer. El procoagulante del cáncer es una cisteína proteinasa que no se ha encontrado en tejidos típicamente diferenciados y sólo se le ha observado en tejidos malignos y fetales. Se ha demostrado que activa el factor X sin dependencia del factor VII.³²

Un segundo mecanismo patológico en el proceso hemostático es la alteración del sistema

fibrinolítico. Las células tumorales expresan proteínas de este sistema como activadores del plasminógeno (u-PA, t-PA) e inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1).³³

INMUNIDAD RELACIONADA CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Citocinas relacionadas con el estado hipercoagulable en cáncer

Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), la interleucina-1beta (IL- β) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), tienen su acción más relevante en la expresión del factor tisular a través de las células endoteliales, aunque también en la disminución de la expresión de la trombomodulina (TM), la disminución del sistema de la proteína C (PC) y la producción mediante el endotelio del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Se ha demostrado que el factor de crecimiento del endotelio vascular induce la actividad procoagulante de los

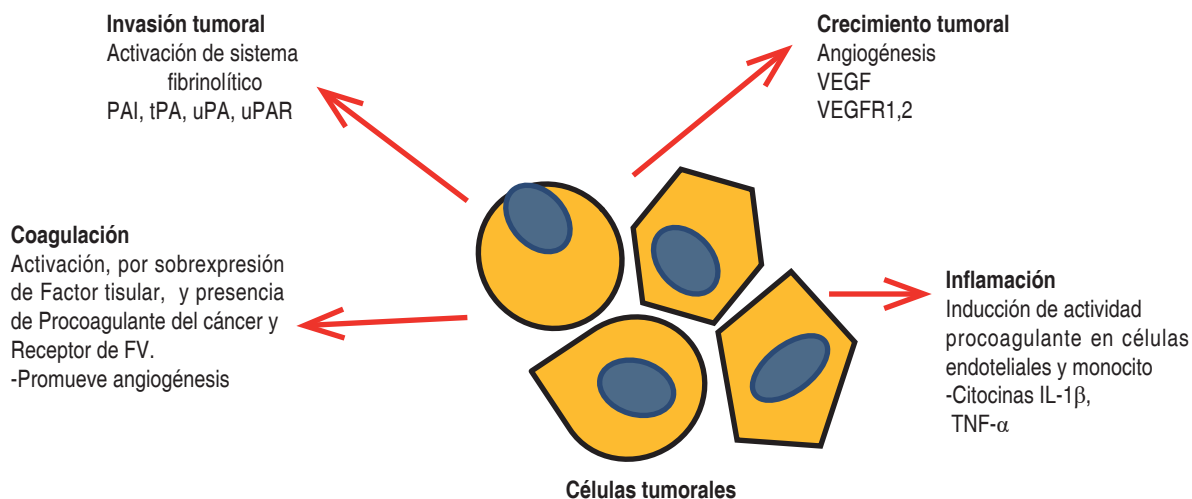


Figura 2. Propiedades protrombóticas de la célula tumoral. Mecanismos biológicos y moléculas relacionadas a invasión, crecimiento tumoral, activación de la coagulación, e inflamación. Modificado de: López-Pedrerá, y col. *Med Clin (Barc)*2004;122(5):190-6.³¹

monocitos y las células endoteliales y que puede desempeñar un papel importante en la neoangiogénesis del tumor por su acción en la función de los vasos de la microvasculatura en la proximidad del tumor.³⁴

Datos recientes de un estudio prospectivo demostraron que los niveles elevados de P-selectina son predictivos de trombosis en el cáncer. En los últimos años se han investigado las micropartículas en plasma (MP's), que son fragmentos de membrana micrométricos que circulan en la sangre y presentan factor tisular (TF) en su superficie, así como fosfolípidos procoagulantes por su íntima conexión en un estado procoagulable en el cáncer. Cabe destacar que el TF es un receptor de superficie celular ligado al factor VIIa de la cascada de coagulación.³⁵

Hay una nueva generación de biomarcadores de la activación de la coagulación que incluyen el complejo trombina-antitrombina, al igual que fragmentos de protrombina 1 + 2. Estos hallazgos son justificados por un estudio en el que se midieron citocinas y marcadores implicados antes y después de que los pacientes fueran sometidos a cirugía oncológica.³⁶

Existe una llamada cascada bioquímica, que se explica por la homeostasis presente entre citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, la cual menciona que al someter al organismo a

diversas situaciones de estrés, así como infecciones, traumas y el cáncer en sí mismo, los niveles de estos dos grupos de citocinas varían radicalmente y la extensa liberación de citocinas proinflamatorias provoca un aumento en la producción de estas últimas, estimulando así una formación progresiva de la misma citocina y de otras similares, una de las cuales es la cascada de coagulación que propicia la trombosis.³⁷

Las células malignas en consecuencia activan de manera directa la cascada de coagulación debido a que regulan el fibrinógeno, el factor tisular y diversas citocinas inflamatorias antes mencionadas. Estos hallazgos concuerdan con varios estudios, de manera específica en pacientes con trombosis venosa profunda probablemente secundaria a un proceso oncológico en curso.³⁸

Citocinas y elementos relacionados con el estado hipercoagulable en mieloma múltiple

Se ha documentado un estado hipercoagulable en mieloma múltiple. Las citocinas inflamatorias están implicadas en esta alteración como la interleucina-6.³⁹ Otros elementos registrados son el aumento del factor de von Willebrand (vWF), del factor VIII y la presencia de resistencia ad-

quirida a la proteína C activada (ACP).^{40,41} También la fibrinólisis se observa alterada, existe una disminución de la capacidad global fibrinolítica en el MM.⁴² Se ha registrado una asociación entre micropartículas y el factor tisular (MP-FT) en estos pacientes.⁴³ El factor tisular, como se explicó anteriormente, es el principal iniciador de la coagulación y puede identificarse en micropartículas circulantes, pequeñas vesículas derivadas de diferentes tipos de células como monocitos, plaquetas y células tumorales.⁴⁴

Asimismo, es sabido que diversas interleucinas, en particular la IL-21, desempeña un papel importante en la regulación de las funciones de las células mieloides y linfoides, por lo que participa en la patogenia hipercoagulable de este cáncer.⁴⁵

Se ha observado que las plaquetas de los pacientes con trastornos oncológicos mieloproliferativos tienen una expresión más alta de fosfatidilserina y esto se correlaciona de manera directa con una generación incrementada de trombina, activando en consecuencia la cascada de coagulación.⁴⁶

En un estudio realizado en el Reino Unido se comprobó que hay diversas mutaciones genéticas somáticas adquiridas por las células madre hematopoyéticas, específicamente una mutación en TET2 activada por JAK2, que se relaciona de manera directa con la presentación clínica y riesgo de adquirir trastornos trombóticos en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.⁴⁷

RELACIÓN DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) está relacionada con enfermedades malignas con un riesgo global 4.3 veces superior al de la población en general.⁴⁸ El mieloma múltiple es la neoplasia hematológica con mayor riesgo de trombosis venosa, con un riesgo de hasta 30% en pacientes con MM dependiendo del tratamiento que reciban.⁴⁹ Los eventos trombóticos se desarrollan a menudo en los primeros meses después del diagnóstico, en especial en los tres primeros.⁵⁰

Los factores de riesgo en estos pacientes son múltiples: los protrombóticos propios del paciente concomitante con el MM, los de esta neoplasia y los que derivan del tratamiento.

Los factores de la enfermedad de base son la liberación de las citocinas antes mencionadas (FT, TNF- α , interleucinas 1 y 6, activación del sistema plaquetario y de los factores X y XII de la coagulación),⁵¹ además de la formación de anticuerpos procoagulantes, la interferencia de la paraproteína en la estructura de la fibrina,⁵² el aumento del vWF y el factor VIII, así como una disminución de la proteína S.⁵³ En el mieloma una masa tumoral elevada (proteína M > 16 g/L) está relacionada con mayor incidencia de complicaciones trombóticas.⁵⁴

En cuanto a los factores de riesgo secundarios al tratamiento, algunos estudios han mostrado que la trombosis ocurre con más frecuencia cuando se agrega algún medicamento inmunomodulador (IMiDs) en el MM, como la talidomida, lenalidomida, pomalidomida, en combinación con la dexametasona, antraciclinas o algún quimioterapéutico.⁵⁵ El uso de algún IMiDs en monoterapia es bajo.⁵⁶ Se ha reportado la incidencia superior a 15% con la combinación de talidomida más dexametasona y hasta de 30% cuando se combina talidomida y otro quimioterapéutico.⁵⁷ La dosis de dexametasona parece tener influencia en la incidencia de TEV (23.8% con altas dosis, frente a 9.1% en aquéllos que recibían bajas dosis de dexametasona).⁵⁸ En menor medida se han reportado también agentes alquilantes como el melfalán y ciclofosfamida en incidencia de 3 a 9%.⁵⁹ Se ha observado que el uso de bortezomib en asociación a fármacos con potencial trombogénico conocido (talidomida, lenalidomida, doxorrubicina, corticosteroides) muestra una tasa muy baja de complicaciones de ETV, lo que sugiere que el bortezomib podría reducir su potencial trombogénico.⁶⁰

CONCLUSIONES

La hipercoagulabilidad en el cáncer es un proceso en el que interactúan algunos sistemas biológicos, como la hemostasia, la inflamación,

el microambiente tumoral, las células endoteliales y células sanguíneas. La enfermedad tromboembólica es más frecuente en la población con cáncer y de ésta, los pacientes con mieloma múltiple. Algunos elementos se identifican en esta patogenia como son: el factor tisular, el procoagulante del cáncer, citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), la interleucina-1beta (IL- β) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF),

interleucina -6, y P-selectina, entre otros. Además se agregan factores relacionados al tratamiento como son el uso de inmunomoduladores (IMiDs), esteroides y quimioterapia.

El conocimiento de las interacciones de estos elementos sugiere el uso de tratamientos dirigidos a controlar las respuestas celulares, además de que estos mecanismos se encuentran implicados en el proceso de crecimiento tumoral, neoangiogénesis y metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1860-1873. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005; 352: 1163.
- Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP Jr et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10 (6): 464-468.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 21-33.
- Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Comenzo RL et al. Multiple Myeloma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5 (2): 118-147.
- Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Genetic predisposition for monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 601-603.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: a single institution, twenty-year experience. *Arch Med Res*. 2004; 35: 163-167.
- Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1554-1563.
- Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2293-2306.
- Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18: 635-652.
- Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29: 467-471.
- Abdi J, Engels F, Garssen J, Redegeld F. The role of toll-like receptor mediated signalling in the pathogenesis of multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80: 225-240.
- Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Guirado-Risueño M, Martínez y Sevilla C, Carrato-Mena A. Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales. *An Med Interna (Madrid)*. 2006; 23: 546-551.
- The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121: 749-775.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36: 842-854.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3412-3420.
- Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 107-114.
- Lauta VM. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine*. 2001; 16: 79-86.
- Klein J, Sato A. The HLA system-first of two parts. *N Engl J Med*. 2000; 343: 702-709.
- Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum beta 2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br J Haematol*. 1983; 55: 439-447.
- Quintero-Parada E, Sabater-Recolons MM, Chimenos-Kustner E, López-López J. Hemostasia y tratamiento odontológico. *Av Odontostomatol*. 2004; 20 (5): 247-261.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359: 938-949.
- Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Múnoz F, González-Ojeda A, Nava A. Thrombophilia, autoimmunity, and perioperative thromboprophylaxis. *Cir Cir*. 2007 Jul-Aug;75(4):313-21. Review. Spanish. PubMed PMID: 18053365
- Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra*. 2009; 53 (1): 19-23.
- López-Pedrerá C, Barbarola N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122 (5): 190-196.
- López-Pedrerá C, Jardí M, Malagón MM, Inglés-Esteve J, Dorado G, Torres A et al. Involvement of tissue factor (TF) and urokinase receptor (uPAR) in bleeding complications of leukemic patients. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 62-70.
- van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: a pathognomonic microvascular thrombotic complication in

- essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Sem Thromb Hemost.* 1997; 23: 357-362.
27. Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician.* 1999; 59: 878-886.
 28. Arboix A. Cerebrovascular disease in the cancer patient. *Rev Neurol.* 2000; 31: 1250-1252.
 29. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanism of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol.* 2001; 106: 18-24.
 30. Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties. *Haemostasis.* 2001; 31 Suppl 1: 1-4.
 31. López C, Barbarroja N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2004; 122 (5): 190-196.
 32. Delfina A. Hemostasia y cáncer: participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2005; 21 (2).
 33. López-Pedrerá C, Barbarroja N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2004; 122 (5): 190-196.
 34. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001; 102 Suppl 1: 5215-5224.
 35. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2013; 131 Suppl 1: S59-S62.
 36. Zwicker J, Furie B, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 62 (2): 126-136.
 37. Du T, Tan Z. Relationship between deep venous thrombosis and inflammatory cytokines in postoperative patients with malignant abdominal tumors. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47 (11): 1003-1007.
 38. Malaponte G, Signorelli S, Bevelacqua V, Polesel J, Taborelli M, Guarneri C et al. Increased levels of NF- κ B-dependent markers in cancer-associated deep venous thrombosis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0132496.
 39. Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol.* 1994; 7: 453-468.
 40. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 445-449.
 41. Jiménez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in myeloma patients. *Thromb J.* 2006; 4: 11.
 42. van Marion AM, Auwerda JJ, Minnema MC, van Oosterom R, Adelmeijer J, de Groot PG et al. Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2005; 94: 1341-1343.
 43. Auwerda JA, Yuana Y, Osanto S, de Maat MP, Sonneveld P, Bertina RM et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Haemost.* 2011; 105 (1): 14-20.
 44. Leebeek FW, Kruij MJ, Sonneveld P. Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res.* 2012; 129 Suppl 1: S88-S892.
 45. Choo G, Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25 (4): 377-390.
 46. Connolly G, Phipps R, Francis C. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol.* 2014; 41: 302-310.
 47. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Grinfeld J et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2015; 372 (7): 601-612.
 48. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293 (6): 715-722.
 49. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2001; 344 (25): 1951-1952.
 50. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 1568-1574.
 51. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005; 94 (2): 362-365.
 52. Zangari M, Saghaffar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29 (3): 275-282.
 53. Auwerda JA, Sonneveld P, De Maat MP, Leebeek FW. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007; 92: 279-280.
 54. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol.* 2004; 15 (10): 1490-1494.
 55. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res.* 2009; 123 (5): 679-686.
 56. Leleu X. Thrombosis in myeloma multiple treated with IMiDs. *Thromb Res.* 2012; 130 Suppl 1: S63-S65.
 57. Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiakovou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med.* 2004; 100: 3063-3067.
 58. Rajkumar SV, Jacobus S, Collander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007; 11 (1): 29-37.
 59. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F, Bolejack V, Fink L, Tricot G. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007; 18 (7): 595-598.
 60. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11 (2): 228-236.