



Vol. 10 Núm. 1  
Ene.-Abr. 2023  
pp 40-49

## Angiogénesis y activación de la coagulación en linfoma no Hodgkin

### *Angiogenesis and coagulation activation in non-Hodgkin's lymphoma*

Sonia Guadalupe Barreno-Rocha,<sup>\*,‡,§</sup> Sandra Guzmán-Silahua,<sup>\*,‡,§</sup>  
Sinaí del Carmen Rodríguez-Dávila,<sup>\*,‡</sup> Ana Lucía de la Torre-Carrillo,<sup>\*,¶</sup>  
Arnulfo Hernán Nava-Zavala,<sup>\*,‡,§</sup> Benjamín Rubio-Jurado<sup>\*,‡,||</sup>

#### RESUMEN

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia que está adquiriendo una posición crítica en el escenario global de los cánceres. El crecimiento tumoral es dependiente de la angiogénesis pero no es el único factor que permite el desarrollo neoplásico. En el LNH, los pacientes pueden presentar crecimiento tumoral acompañado de un desbalance del sistema de coagulación, que puede volver susceptible al organismo a hemorragias o a estados hipercoagulables, aumentando el riesgo de mortalidad del paciente. En la presente revisión nos enfocamos en describir las moléculas que permiten la angiogénesis en LNH, así como aquellas moléculas que se ven implicadas en la activación de coagulación y pueden ser medidas en el laboratorio clínico, como son el factor tisular, factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos, dímero D y plasminógeno, entre otros.

**Palabras clave:** linfoma no Hodgkin, activación de coagulación, angiogénesis, plasminógeno.

#### ABSTRACT

*Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a neoplasm that is acquiring a critical position on the global cancer scene. Tumor growth is dependent on angiogenesis but it is not the only factor that allows neoplastic development. In NHL, patients may present tumor growth accompanied by an imbalance of the coagulation system, which may render the organism susceptible to hemorrhage or hypercoagulable states, increasing the patient's risk of mortality. In the present review we focus on describing the molecules that allow angiogenesis in NHL as well as those molecules that are involved in the activation of coagulation and can be measured in the clinical laboratory, such as tissue factor, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, D-dimer and plasminogen, among others.*

**Keywords:** *non-Hodgkin's lymphoma, coagulation activation, angiogenesis, plasminogen.*

#### INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que se desarrollan en el tejido linfoide, se clasifican en linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH), siendo este último del que se hace enfoque en este artículo. El LNH es una neoplasia maligna proveniente de las células linfoideas, de las cuales aproximadamente 85-90% se derivan de las células B.<sup>1,2</sup> Existe una asociación con la angiogénesis y la activación de la coagulación en las neoplasias linfoideas, debido a que son partes integrales de la patobiología del crecimiento y la diseminación de la neoplasia.<sup>3</sup> Asimismo, la activación

**Citar como:** Barreno-Rocha SG, Guzmán-Silahua S, Rodríguez-Dávila SC, de la Torre-Carrillo AL, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Angiogénesis y activación de la coagulación en linfoma no Hodgkin. Salud Jalisco. 2023; 10 (1): 40-49. <https://dx.doi.org/10.35366/111183>

Recibido: 16/02/2023.  
Aceptado: 17/03/2023.

de la coagulación en el LNH se encuentra envuelta en un proceso de retroalimentación positiva, poniendo como los principales factores la variedad histológica y elementos de la coagulación, generándose una retroalimentación positiva entre estos sistemas.<sup>4</sup> La angiogénesis es la piedra angular de la diseminación de la enfermedad no sólo en neoplasias linfoides, sino también en cánceres sólidos. De manera inicial se genera un esbozo vascular que requiere de la participación de múltiples citocinas proinflamatorias.<sup>5</sup>

## LINFOMAS

Son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del tejido linfoide que se originan a partir de progenitores de las células B, células T o de las células T N/K, por lo general inician en los ganglios linfáticos, pero pueden afectar cualquier órgano del cuerpo.

En Estados Unidos ocupan el quinto lugar en cáncer y son la sexta causa más común de muerte por cáncer. Su incidencia se ha duplicado desde el último tercio del siglo pasado aumentando de 1-2% por año, estimándose que para 2023 habrá un total de 80,550 nuevos casos de linfoma no Hodgkin y encontrándose en el octavo lugar de incidencia en el rango de años de 2015 a 2019.<sup>6</sup>

En México, representan la octava causa de muerte por cáncer, tienen una incidencia ajustada a la edad de 7.8 por cada 100,000 habitantes con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 3.7 por cada 100,000 habitantes.

El género masculino se encuentra mayormente afectado en comparación con el femenino y el riesgo para adquirir la enfermedad aumenta con la edad.<sup>1</sup>

### Linfoma no Hodgkin

Es un grupo de neoplasias malignas provenientes de las células linfocíticas, 85-90% deriva de las células B y el resto de los LNH de las células T y NK.<sup>2,7</sup> Representa 4 a 5% del total de neoplasias malignas y es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado. En 2016, se reportaron en Estados Unidos alrededor de 72,500 casos nuevos de LNH. La frecuencia del LNH varía según el área geográfica.<sup>2</sup>

La mayoría de los linfomas se desarrollan en el tejido linfoide pero también el resto del cuerpo puede verse afectado. Los dos LNH más comunes son el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma folicular.<sup>7</sup>

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo del LNH son trastornos congénitos y genéticos que producen inmunosupresión. Estas condiciones son la ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, una variante de la hipogammaglobulinemia, síndromes linfoproliferativos y otras inmunodeficiencias. Además, se ha encontrado asociación con infecciones por el virus de Epstein-Barr, *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis C, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi, tabaco, obesidad, dieta, radiación ultravioleta, diversas actividades ocupacionales, antecedentes familiares y mutaciones genéticas.<sup>7</sup>

Las manifestaciones clínicas por lo regular inician con una adenopatía indolora que puede ir o no acompañada de síntomas sistémicos como la fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga y prurito.<sup>8</sup>

El diagnóstico se lleva a cabo mediante biopsia preferentemente escisional del ganglio linfático con la posterior realización de estudios inmunohistoquímicos (realizarlo con CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, CD79a, BCL6, PAX-5) y genéticos. Además, se solicitan estudios de laboratorio convencionales, tomografía axial computarizada con contraste o por emisión de positrones. Con los datos obtenidos, el clínico estadifica la enfermedad según la clasificación emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta clasificación separa los linfomas en cuatro categorías: 1) neoplasias derivadas de las células B y T precursoras; 2) neoplasias de células B maduras; 3) neoplasias de las células T/NK maduras; y 4) inmunodeficiencias asociadas a desórdenes linfoproliferativos.<sup>2</sup>

Los pacientes son estadificados según el sistema Ann Arbor adaptado para el linfoma no Hodgkin para conocer las características de la enfermedad y el índice pronóstico internacional para conocer el pronóstico del paciente.<sup>2,9</sup>

El manejo óptimo de los pacientes depende de un diagnóstico patológico, estadificación de la enfermedad e identificación de factores de riesgo. En cuanto al tratamiento de primera línea, de manera convencional se utiliza R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Hidroxi-adermicina, Vincristina, Prednisona). Este protocolo tiene múltiples modificaciones y genéricamente se reporta como R-CHOP-like, que describe modificaciones en las drogas que se incluyen en el protocolo (RCNOP, R-COP, R-CHOEP, entre otros).<sup>8</sup>

Aproximadamente de 30 a 45% de los pacientes requerirá tratamiento de segunda línea. Los candidatos a segunda línea son aquéllos que presentan recaída, refractarios o progresión de la enfermedad, algunos esquemas de segunda línea son: MINE, ICE, ESHAP, GVBD, entre otros.

A pesar de las mejorías en el tratamiento, los supervivientes de linfoma no Hodgkin están en riesgo de padecer complicaciones a largo plazo a causa de la quimioterapia, que incluyen segundas neoplasias, enfermedades cardiovasculares, disfunción endocrina y secuelas cognitivas.<sup>1</sup>

El PET-CT escáner es una herramienta que nos permite evaluar la respuesta al tratamiento, definir la supervivencia libre de enfermedad y la monitorización de la enfermedad. Los criterios de la respuesta al tratamiento revisados para el linfoma se dividen en respuesta completa, remisión parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad.<sup>7</sup>

### Activación de la coagulación en linfoma no Hodgkin

Hay un círculo vicioso entre la malignidad y el sistema hemostático, el cáncer afecta a este sistema y el sistema hemostático a su vez afecta al cáncer. Los sujetos que padecen alguna neoplasia sufren anomalías en la coagulación (son susceptibles tanto a la trombosis como a hemorragias) ósea, se podría suponer que los componentes hemostáticos y la biología de la neoplasia están interrelacionados de múltiples maneras (por ejemplo, las células cancerosas pueden activar el sistema de coagulación, y los factores hemostáticos tienen un rol importante en la progresión del tumor).<sup>4,5,10</sup>

Se sabe, por ejemplo, que múltiples factores afectan a la patogenia de la activación de la coagulación en las neoplasias, haciéndola sumamente compleja, una de las características únicas en la malignidad es el papel desempeñado, por la expresión de las propiedades promotoras de coágulos asociadas a células tumorales que conducen a la activación de la cascada de la coagulación (y con la generación de trombina, fibrina, estimulación de plaquetas, leucocitos y células endoteliales), mecanismos que pueden promover el desarrollo y la progresión tumoral.<sup>4,5,10</sup>

En cualquier neoplasia la patogénesis del desbalance del sistema de coagulación es multifactorial y su mecanismo es complejo. Los factores que se involucran en este desbalance son:

**Factores clínicos** 1) relacionados al paciente como inmovilidad, antecedentes de trombosis, niveles altos de plaquetas y leucocitos, obesidad, etc.; 2) relacionados a la neoplasia por ejemplo se sabe que las neoplasias hematológicas como linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, tumores cerebrales, adenocarcinoma de páncreas entre otros tienen mayor riesgo que otro tipo de neoplasias; 3) relacionados al tratamiento debido a terapia incluyendo quimioterapia (pues el daño endotelial producido directamente por agentes quimioterapéuticos causan una pérdida en las propiedades antitrombóticas del mismo endotelio).<sup>4,5,10</sup>

**Mecanismos biológicos**, estos juegan un rol esencial en la patogénesis de las alteraciones hemostáticas en las neoplasias. Se sabe que las células cancerosas pueden activar el sistema hemostático expresando distintas proteínas procoagulantes, liberación de citocinas inflamatorias y micropartículas circulantes, así como la adhesión de células vasculares.<sup>4,5,10</sup>

Uno de los procoagulantes principales es el factor tisular, que produce estados procoagulantes localizados y sistémicos. Otro es el procoagulante canceroso, el cual activa directamente a FX independientemente del FVII. Las células tumorales liberan una amplia variedad de proinflamatorios solubles (como el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) y proangiogénicos (como el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF] y el factor de crecimiento de los fibroblastos [bFGF], factores que estimulan las características protrombóticas de las células vasculares.<sup>4,5,10</sup>

En las células endoteliales estas moléculas inducen la expresión del factor tisular, estimulan la producción de PAI-1, regulan la trombomodulina y promueven la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular.<sup>11,12</sup>

Las células tumorales poseen la capacidad de adherirse al endotelio vascular, lo que favorece la activación localizada de la coagulación y su subsiguiente formación de trombos.<sup>4,5,10</sup>

En el linfoma no Hodgkin (LNH) es importante conocer si hay angiogénesis y activación del sistema de coagulación, pues si hay presencia de éstos se sabe que son los signos clínicos desfavorables de la patología. Como ya se dijo anteriormente, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) son citocinas mitógenas para las células endoteliales y

estimuladores de la angiogénesis, por lo que si hay niveles elevados de estas citocinas actúan como factores independientes de mal pronóstico en pacientes con LNH.<sup>13,14</sup>

En este tipo de neoplasias estos marcadores de activación son predictores de supervivencia. Por ejemplo, el nivel de fibrinógeno en plasma puede ser un marcador de la activación de la coagulación (sin embargo, se debe considerar que también es una de las principales proteínas de fase aguda). Otro ejemplo serían los niveles de dímero D plasmático (el cual es un indicador sensible de fibrinólisis).<sup>13</sup>

Actualmente se sabe que la angiogénesis y otro tipo de aberraciones hemostáticas son partes integrales de la patobiología del crecimiento y la diseminación de la neoplasia y aunque son consideradas como entidades independientes, la angiogénesis y la activación del sistema de coagulación son funcionalmente inseparables. Estos vínculos entre las citocinas antigénicas y los componentes del sistema de coagulación-fibrinólisis, así como la determinación simultánea de los marcadores angiogénicos y hemostáticos pueden ser informativas en la distinción de pacientes con LNH con mal pronóstico.<sup>3</sup>

## ANGIOGÉNESIS

De acuerdo con el diccionario de etimologías griegolatinas, proviene de la raíz griega *angei* (vaso) y *génesis* (generación). Se define como el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos. En las tumoraciones y la metástasis juega un rol determinante.<sup>15</sup>

El encargado de demostrar por primera vez la formación de neovascularización en tumoraciones fue Carl Thiersch, cuando describió que los nuevos vasos sanguíneos provenían de unos previos. Posteriormente, Ernst Goldmann describe la formación de nuevos capilares dentro de los tumores, aunque su idea inicial era que la neovascularización era un modo de respuesta del organismo ante las tumoraciones. Esta perspectiva cambió en 1972, cuando Gimbrone y Folkman, en su trabajo en un modelo animal en conejos, demostraron que las tumoraciones crecían en ambientes vascularizados. Añadido a esto, Folkman implicó que existía una interacción entre las células tumorales y las células de los capilares endoteliales, además postuló un factor que llamó "factor de angiogénesis tumoral" o TAF, que dirigió al descubrimiento del ahora llamado factor de crecimiento endotelial. Así también, Dvorak y colaboradores describieron el

factor de permeabilidad vascular (VPF), que resultó ser igual al factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG). Esto como una perspectiva histórica, puesto que al mismo tiempo se fueron descubriendo otros factores angiogénicos como los factores de crecimiento de fibroblastos, entre otros.<sup>16</sup>

A pesar de ser un proceso fisiológico, se ve envuelto continuamente en procesos patológicos, los cuales van desde infecciones hasta artritis infecciosa y cáncer. Constantemente se ha descrito la manera en que las células endoteliales se han visto involucradas con sus funciones para el funcionamiento de la angiogénesis, como es la proliferación celular, migración, formación del lumen, diferenciación y maduración celular, en los cuales interactúan factores de crecimiento como VEGF, FGF, entre otros, además de diversos receptores y moléculas interactuando para la expresión de señales que dan inicio a la cadena de eventos para la progresión de la angiogénesis.<sup>16,17</sup>

Como bien ha sido descrito, el rol de la angiogénesis es determinante para el desarrollo tumoral, así como para la metástasis, ya que se encargará de suministrar los nutrientos, así como el oxígeno necesario para el crecimiento de las células tumorales.<sup>15</sup>

Existen diversas bibliografías que demuestran que existe una angiogénesis más efectiva en ambos tipos de linfomas, aunque hay estudios que niegan este comportamiento en el linfoma no Hodgkin (LNH) afirmando que la densidad microvascular es menor, hay otros que han demostrado que hay una mayor presencia de la densidad microvascular en ciertos subtipos de LNH.<sup>15</sup>

## MOLÉCULAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

### Factor tisular (FT)

Proteína de membrana y cofactor encargado de iniciar el proceso de coagulación cuando se genera un daño al endotelio que expone a los fibroblastos ubicados en el subendotelio donde se libera propiamente el FT, que en conjunto con el factor VII inician la vía extrínseca de la cascada de coagulación y posteriormente activan al factor IX y X, permitiendo que se inicie desde este punto la conversión de protrombina en trombina, sólo que en cantidades pequeñas; es importante destacar que en condiciones normales el factor tisular no se encuentra en el torrente sanguíneo.<sup>18,19</sup> El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es el encargado de bloquear el

complejo formado por el FT y el factor VIIa después de la generación del factor Xa y es sintetizado en las células endoteliales, su circulación a través del torrente sanguíneo se da gracias a que se encuentra unido a lipoproteínas como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL), este inhibidor permite que exista una regulación en la activación de la coagulación que finalmente termina al momento de que se forma un coágulo que no es soluble de fibrina.<sup>19-21</sup>

Es posible medirlo e interpretarlo en los análisis químicos mediante el tiempo de protrombina (TP), que se traduce como el tiempo que se demora la formación de un coágulo cuando hay un exceso de factor tisular presente.<sup>19</sup> Para realizar su medición se utiliza tromboplastina o mezclas realizadas en los laboratorios que contiene FT de origen tisular o recombinante, los cuales son ajustados mediante el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina para que sea lo más similar a la tromboplastina humana, el valor tomado como referencia de una total igualdad entre ambos será de 1.0<sup>19</sup> y que acorde a recomendaciones de la OMS las diferentes mezclas utilizadas de tromboplastina deberán tener un ISI no mayor a 2.5.<sup>19</sup>

Los resultados de esta medición se expresan mediante la relación entre el tiempo de coagulación con el plasma de paciente y el tiempo que se obtiene con el plasma que funge como control, se expresan con la unidad conocida como razón internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) y corresponden a las deficiencias de los factores V, VII y X y también a las deficiencias de protrombina aunque aquí sea en menor medida.<sup>19</sup> Se debe tomar en cuenta que puede observarse alterado el valor de TP, mayormente en neonatos, cuando hay una deficiencia de vitamina K.<sup>22</sup>

Sus rangos de valor normal tienen una variación de 10 a 14 segundos con más de 60% de actividad.<sup>23</sup> Y para la comparación de resultados con diferentes laboratorios el INR que se espera como normal es menor a 1.1 en personas que no reciben ningún tratamiento anticoagulante como podría ser con Warfarina, en cuyo caso el INR normal esperado sería de 2.0 y 3.0; esto se traduce como que a menor INR la sangre coagula más rápido y que a mayor INR la coagulación es más lenta.<sup>24</sup>

En un estudio realizado por Molnar S y colaboradores<sup>25</sup> se demuestra que en diferentes tipos de cáncer como el de pulmón, digestivo, mama y geni-

tourinario la detección del factor tisular mostró una sensibilidad de 72.4% y una sensibilidad de 100%.<sup>25</sup>

El FT se relaciona con la presencia de un estado protrombótico en pacientes que tienen células tumorales, en los cuales existe una sobreexpresión de esta molécula, por lo anteriormente comentado, dicha sobreexpresión puede ser causada incluso por los tratamientos con quimioterapia que se inician en este tipo de casos; su principal característica es ser un factor procoagulante en el cáncer.<sup>26</sup>

### Procoagulante cancerígeno (PC)

Se trata de una cisteína proteinasa que tiene un peso de 68 kilodaltons (kDa) sin presencia de carbohidratos en su cadena única; no se encuentra circulante o en tejidos propios del organismo adulto, sino que se encuentra en aquéllos que son fetales o de origen maligno, lo que ha permitido que se pueda generar una diferenciación entre las células malignas de las normales; se ha encontrado su presencia en blastos de leucemia promielocítica, células de trofoblasto y en el receptor que se encuentra en el factor V de las células plasmáticas.<sup>25-27</sup> Dentro de sus funciones está la activación del factor X (FX) sin importar si se encuentra o no el factor VII, generando en la cadena pesada del FX una ruptura en un sitio que no corresponde al de los activadores que normalmente actúan sobre éste.<sup>25,27</sup>

La determinación de los niveles de procoagulante del cáncer se obtiene mediante la realización de la separación del PC usando el método de Gordon S y colaboradores.<sup>28</sup> Para la expresión de los resultados obtenidos de su medición no existe un estándar internacional; sin embargo, de acuerdo con un estudio realizado por Molnar S y colaboradores,<sup>25</sup> se realizó muestreo en pacientes sanos y en pacientes con procesos malignos, obteniéndose un promedio de 191 segundos en los sujetos normales y en los otros se obtenía una diferencia negativa que indicaba que, a menor valor mayor actividad de PC.<sup>25</sup> En este caso se logró identificar en el estudio que la detección del procoagulante cancerígeno tiene una sensibilidad de 87.9% y una especificidad de 85%.<sup>25</sup>

La relación del PC con el estado protrombótico del paciente es asociada al estímulo que se genera con el crecimiento tumoral que a su vez produce una hipoxia celular y, por tanto, una liberación de factor inducible a hipoxia que estimula la liberación de factores procoagulantes como el procoagulante

cancerígeno y del FT, ambos generando la activación de la cascada de la coagulación en su vía común, favoreciendo que en el proceso cancerígeno se presenten eventos trombóticos.<sup>29</sup>

#### Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ )

Citocina proinflamatoria sintetizada por macrófagos, células endoteliales, linfocitos T y una célula precursora unida a membrana y otra soluble, tiene funciones autocrinas y paracrinas como lipólisis de los adipocitos, oxidación y sistémicas como síntesis de ácidos grasos, por lo que incrementa la síntesis de triglicéridos hepáticos.<sup>30,31</sup> Dentro de las funciones que destacan de FNT- $\alpha$  es su actividad como antianangiogénico que logra inducir la necrosis tumoral masiva de los tejidos neoplásicos; sin embargo, al mismo tiempo tiene la capacidad de permitir a los tejidos neoplásicos de los tumores invadir a los tejidos no afectados que se encuentran tanto a su alrededor como a la distancia (metástasis).<sup>32,33</sup>

Es liberado al torrente sanguíneo en grandes cantidades cuando se presentan procesos agudos o crónicos en enfermedades, sepsis, inflamaciones o infecciones crónicas y en cáncer, la forma en la que circula es en un fragmento de 17 kDa que se obtiene tras la proteólisis mediada por una metaloproteasa, enzima convertidora de FNT- $\alpha$  (TACE, por sus siglas en inglés).<sup>34</sup>

La vida media del ARNm del FNT- $\alpha$  varía dependiendo de la célula en la cual se analice, por ejemplo, en los linfocitos será de 40 minutos y en los monocitos de 21 minutos.<sup>35</sup> En un estudio realizado por Luis Álvarez M y su grupo<sup>36</sup> se hizo una medición mediante la técnica ELISA en pacientes de un mes de edad hasta los 17 años, obteniendo como valores normales la concentración de FNT- $\alpha$  en suero de 1-30 pg/ml y en tomas realizadas de líquido cefalorraquídeo de 1-23 pg/ml.<sup>36</sup> Se realiza su medición mediante técnica ELISA, R&D Systems.<sup>37</sup>

Su relación principal con el estado protrombótico generado en el cáncer es gracias a la capacidad que tiene para inhibir el proceso de fibrinólisis y la función de los anticoagulantes y al mismo tiempo estimula la producción de factores procoagulantes. Al ser esta molécula un marcador de inflamación genera un ciclo vicioso en el que el incremento de la coagulación e inflamación provocan mayor detrimiento endotelial causando incluso un daño multiorgánico.<sup>26</sup>

#### Interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ )

Proteína que forma parte de las citocinas, es producida por fibroblastos, células cancerígenas y por leucocitos, se encarga de ayudar a los macrófagos ante infecciones, a su vez ayuda a los mismos leucocitos a que sean capaces de atravesar las paredes de los vasos sanguíneos y así puedan llegar hasta la zona donde se presenta la infección, en el estómago llega a inhibir la secreción de ácidos gástricos.<sup>38-41</sup> Logra producir una inflamación generalizada en el organismo gracias a la ciclooxigenasa-2, la cual forma prostaglandinas a nivel de hipotálamo anterior, lo que ocasiona que el paciente presente fiebre.<sup>42,43</sup>

La medición de IL-1 se hace mediante el método de ELISA, posterior a la toma de una muestra sanguínea y los valores normales detectados acorde al estudio realizado por Chávez Vivas M y su equipo,<sup>44</sup> fue de 20-75 pg/ml con un promedio de 50 pg/ml en la población sana.<sup>44</sup> Su vida media es de seis minutos.<sup>42</sup>

La función que destaca de la IL-1 $\beta$  es la capacidad que tiene para incrementar la respuesta inflamatoria en el organismo y a su vez poder ser la causante de una hipoclorhidria o incluso una atrofia a nivel gástrico por la inhibición que ejerce sobre la secreción de ácido clorhídrico.<sup>45</sup> Cuando se produce dentro de un laboratorio tiene implicación en el tratamiento del cáncer al ser capaz de estimular al sistema inmunológico.<sup>38</sup>

#### Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Se trata de una molécula que participa en la regulación del proceso de proliferación, migración, supervivencia y permeabilidad vascular de las células del endotelio, siendo de los principales factores angiogénicos.<sup>46,47</sup> El VEGF puede ser activado por hipoxia (factor inducible de hipoxia 1 [HIF-1, por sus siglas en inglés]), hipoglucemia, citoquinas (interleucina 1 alfa e interleucina 6), factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de queratinocitos o KGF por sus siglas en inglés, factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], factor de crecimiento de fibroblastos [FGF], factor de crecimiento transformante alfa y beta [TGF- $\alpha$  y  $\beta$ ]) y mutaciones oncodégradadoras como la del gen Ras, del gen supresor de tumores p53 y el gen supresor de tumores von Hippel-Lindau. También se debe destacar la función que presenta al

permitir unificar las señales citoprotectoras para las células endoteliales cuando se encuentran en una situación parecida a la de la pared vascular normal donde se mantiene sin movimiento.<sup>46-48</sup>

Se realiza su medición a través del método ELISA o con inmunoanálisis enzimático competitivo, obteniéndose como rangos normales de 242-258 pg/ml.<sup>49,50</sup>

Al ser una molécula que tiene como funciones principales la angiogénesis, tiene una relación directa con el crecimiento de los tumores, sin esta estimulación los tumores no serían capaces de incrementar su tamaño y esta misma característica es la que se ha utilizado a favor para el desarrollo de tratamientos con anti-VEGF para así mejorar la respuesta que se presenta al momento de recibir quimioterapia.<sup>51,52</sup>

### Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

Es un factor de crecimiento que se ve estimulado a ser liberado de manera extracelular tras un daño o por la muerte celular, tiene función como ligando de diversos tipos celulares (por ejemplo, las células musculares lisas en los vasos). Se compone por un total de nueve factores, el FGF ácido, el básico y el resto FGF 3-9 y se divide en un total de siete subfamilias.<sup>53</sup>

Los niveles normales encontrados de FGF-23 son de < 130 RU (unidades relativas)/ml y se realiza su estudio a través de una prueba ELISA.<sup>54</sup>

La función del FGF ante un proceso cancerígeno se basa en permitir el crecimiento del tumor y a su vez la progresión de este mismo y de la enfermedad en sí, esto sucede debido a que es capaz de estimular de forma constante la angiogénesis, inflamación y como consecuencia el crecimiento del tumor.<sup>55,56</sup>

### Inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)

Glucoproteína que se compone de 359 aminoácidos, cuyo gen se localiza en el cromosoma 7 y está constituido por nueve exones y una cadena única, codificada por el gen SERPINE1.<sup>57,58</sup>

Tiene como función la regulación del sistema plasminógeno-plasmina, ya que se encarga de inhibir a la plasmina responsable de la degradación de la matriz extracelular, por lo que al inhibir la plasmina se conserva la matriz extracelular; tiene participación en la angiogénesis y en la migración celular, tiene una vida media de 1-2 horas cuando se encuentra en su

forma latente y de 30 minutos en su forma activa.<sup>20,58</sup> Se ha relacionado a PAI-1 por su acción protectora de la matriz extracelular con la neovascularización y angiogénesis en los tumores, favoreciendo su crecimiento.<sup>58</sup>

Su medición se realiza a través del método ELISA, tomando una muestra de plasma que sea pobre en plaquetas, se debe tomar en cuenta al momento de interpretar los resultados obtenidos que existen situaciones que pueden alterar los resultados, por ejemplo que hay tres tipos de PAI que son el 1, 2 y 3, principalmente se detectará en sangre el tipo 1 que es el de importancia en este contexto, tiene ciclo circadiano, lo cual generará que se obtengan valores mayores por la mañana y menores al final del día y en el caso de mujeres embarazadas el PAI-2 se eleva a partir de la semana 16-20, teniendo su pico máximo a las 34 semanas de gestación que podría hacer que tengamos cifras alteradas no patológicas.<sup>20</sup>

La presencia de PAI-1 en procesos cancerígenos tiene su principal acción con la metástasis que se presente en dicha enfermedad, ya que su ausencia en el organismo evita que el cáncer tenga la capacidad de invasión hacia otros tejidos, caso contrario cuando sí detectamos niveles en sangre de esta molécula.<sup>26</sup>

### Fibrinógeno

Glucoproteína que se encuentra en el plasma, forma parte de la cascada de coagulación (factor I) en procesos inflamatorios y migración celular, en tumorogénesis, angiogénesis y metástasis también se encuentra presente. Es sintetizado principalmente en los hepatocitos del hígado a través de proteínas de fase aguda como interleucina 6 y su síntesis es inhibida por la interleucina 1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa, contiene 2,964 aminoácidos; es degradado por la plasmina en productos de degradación del fibrinógeno como lo es el dímero D.<sup>59-62</sup>

Su vida media es de 3-5 días y su concentración en plasma es de 1.5-3.5 g/l, sus niveles elevados en plasma activan mecanismos que pueden favorecer e intensificar la progresión de procesos ateroescleróticos.<sup>61</sup>

Su medición se hace mediante dos pruebas, una es el tiempo de trombina (TT) y este se encarga de medir el tiempo que demora la formación de fibrina a partir del fibrinógeno que se encuentra en el plasma y se hace mediante la adición de trombina bovina al plasma con el que se está trabajando previamente citratado, los valores que se obtienen de esta prueba

considerados como normales son de nueve a 35 segundos; y la otra es mediante métodos inmunitarios o químicos como la aglutinación en látex (considerando que esta prueba es cualitativa pudiendo dar falsos positivos o negativos) y aquí se podrá medir la concentración sérica propia del fibrinógeno que va de 200 a 400 mg/dl en valores normales.<sup>23</sup>

Cuando se encuentran niveles de fibrinógeno elevados en pacientes que cursan procesos cancerígenos tiende a asociarse a un mal pronóstico y una progresión de la enfermedad y cuando un paciente oncológico que llega a presentar un evento trombótico, ya sea a nivel cerebral o a nivel cardiovascular, mantiene cifras elevadas de fibrinógeno en las primeras 24 horas posteriores al evento, el riesgo que llega a presentar de sufrir una recaída incrementa por su actividad trombótica.<sup>26</sup>

### Dímero D

Proteína que sirve como marcador sensible ante un proceso trombótico, ya que es el producto de la degradación del fibrinógeno, mediada por la trombina, factor XIIIa y finalmente la plasmina; tiene una vida media de seis a ocho horas y su depuración es a través del sistema retículo-endotelial y del sistema renal. Se usa también como factor predictor ante una tromboembolia venosa, ya que su valor predictivo negativo es de aproximadamente 98 a 100%,<sup>63</sup> coagulación intravascular diseminada o para descartar una trombosis venosa profunda, ya que su presencia nos indica la activación de la cascada de coagulación y del proceso de fibrinólisis; sin embargo, no sólo en esas situaciones se puede elevar, también cuando hay un proceso cancerígeno, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad hepática, alguna infección, cuando hay procedimientos quirúrgicos recientes, quemaduras, etcétera.<sup>64,65</sup>

En condiciones normales aproximadamente de 2 a 3% del fibrinógeno es degradado a fibrina, por lo que es normal encontrar niveles detectables, los cuales pueden ser medidos a través de una muestra sanguínea mediante métodos analíticos semicuantitativos, cuantitativos y cualitativos usando anticuerpos monoclonales que al final de cuentas no sólo miden una molécula, sino el total de entidades que se liberan al torrente sanguíneo por la plasmina contenida en la fibrina. Los métodos que se usan son el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) el cual es

cuantitativo, tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 53%;<sup>65</sup> ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA, por sus siglas en inglés) tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 46% y se caracteriza por una medición cuantitativa y ser un procedimiento automatizado;<sup>65</sup> inmuno-turbidimétricos con látex cuenta con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 53% y es un método cuantitativo;<sup>65</sup> "al pie de cama" (POCT, por sus siglas en inglés) este es un proceso cualitativo y cuantitativo con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 71%.<sup>65</sup>

Las unidades en que se expresan los niveles de dímero D son dos, las que se conocen como unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU, por sus siglas en inglés) donde el peso del dímero D es expresado acorde a los términos del fibrinógeno y unidades dímero D (DDU, por sus siglas en inglés) que es el peso propio del fragmento del dímero D y sus unidades suelen ser variadas (nanogramo/mlilitro [ng/ml], miligramo/litro [mg/l], microgramo/mlilitro [ $\mu$ g/ml]) según el método mediante el cual se haga la medición.<sup>65</sup> Los valores normales de dímero D son menores a 500 ng/ml.<sup>23</sup>

El dímero D en conjunto con la P selectina, al ser ambos biomarcadores hemostáticos, se les ha atribuido la capacidad de funcionar como factores predictivos de presentar eventos trombóticos en aquellos pacientes que cursan un proceso cancerígeno y de esta manera poder tener un pronóstico más certero en casos de linfomas según lo publicado en el estudio desarrollado por Khorana.<sup>66</sup>

## CONCLUSIONES

Conocer la presencia de la activación del sistema de coagulación y de la angiogénesis en los procesos neoplásicos es de suma importancia, debido a que la presencia de ellos son signos clínicos desfavorables en el curso de la patología, ya que las células cancerosas pueden activar el sistema hemostático expresando distintas proteínas procoagulantes, liberación de citocinas inflamatorias y micropartículas circulantes, así como la adhesión de células vasculares, produciendo estados procoagulantes localizados y sistémicos. Asimismo, el rol de la angiogénesis es determinante para el desarrollo tumoral, como también para la metástasis, ya que se encargará de suministrar tanto los nutrientes como el oxígeno necesario para el crecimiento de las células tumorales.

## REFERENCIAS

1. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Isla PE, Bates-Martín RA, et al. Generalidades sobre linfomas. Hematol Méx. 2018;19(4):174-188.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017;390(10091):298-310.
3. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda A, del, Pérez Manga G. Angiogénesis neoplásica. An Med Interna (Madrid). 2008;25(7):366-369.
4. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013;11(2):223-233.
5. Marchetti M, Falanga A. Hemostatic biomarkers in occult cancer and cancer risk prediction. Thromb Res. 2020;191 Suppl 1:S37-S42.
6. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. 2023 [updated 2023]. Available in: [https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?\\_ga=2.88917979.1762950964.1676045870-1047418080.1669077699#/](https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.88917979.1762950964.1676045870-1047418080.1669077699#/)
7. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Treat Res. 2015;165:1-25.
8. Ansell SM. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015;90(8):1152-1163.
9. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat Rep. 1977;61(6):1023-1027.
10. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Hemostatic biomarkers and cancer prognosis: where do we stand? Semin Thromb Hemost. 2021;47(8):962-971.
11. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22(1):49-60.
12. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost. 2017;117(2):219-230.
13. Wróbel T, Poreba M, Mazur G, Poreba R, Pyszel A, Beck B, et al. Angiogenic and coagulation-fibrinolysis factors in non Hodgkin's lymphoma. Neoplasma. 2006;53(3):253-258.
14. Ribatti D, Nico B, Ranieri G, Specchia G, Vacca A. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas. Neoplasia. 2013;15(3):231-238.
15. Aggarwal D, Srivastava G, Gupta R, Pant L, Krishan G, Singh S. Angiogenesis in non-Hodgkin's lymphoma: an intercategory comparison of microvessel density. ISRN Hematol. 2012;2012:943089.
16. Bikfalvi A. History and conceptual developments in vascular biology and angiogenesis research: a personal view. Angiogenesis. 2017;20(4):463-478.
17. Sajid S, Zahra FT, Lionakis MS, German NA, Mikelis CM. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions. Angiogenesis. 2018;21(1):1-14.
18. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1217-1219.
19. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Invest Clin. 2015;56:432-454.
20. Martínez Murillo C. Actualidades en el diagnóstico y tratamiento de defectos hereditarios y adquiridos de la hemostasia. Gac Méd Méx. 2000;136:117-119.
21. Zabczyk M, Undas A. Plasma fibrin clot structure and thromboembolism: clinical implications. Pol Arch Intern Med. 2017;127(12):873-881.
22. Álvarez-Hernández LF, Herrera-Almanza L. Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico. Med Interna Méx. 2018;34(5):735-745.
23. López-Santiago N. Pruebas de coagulación. Acta Pediatr Mex. 2016;37(4):241-245.
24. Mayo Clinic. Prueba de tiempo de protrombina. 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/prothrombin-time/about/pac-20384661>
25. Molnar S, Guglielmone H, Lavarda M, Rizzi ML, Jarchum G. Procoagulant factors in patients with cancer. Hematology. 2007;12(6):555-559.
26. Sosa-Quintero LS, Carrasco-Martínez IL, Mariscal-Ramírez I, García-Luna EE, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. El estado protrombótico en los pacientes con cáncer. Gac Mex Oncol. 2021;20(1):27-35.
27. Almagro D. Hemostasia y cáncer: participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2005;21(2).
28. Gordon SG, Benson B. Analysis of serum cancer procoagulant activity and its possible use as a tumor marker. Thromb Res. 1989;56(3):431-440.
29. Gálvez Cardenas KM, Vesga Martín D, Valencia Pérez A. Trombosis asociada al cáncer (CAT): cambio de paradigma, una revisión de la literatura. Revista Colombiana de Cancerología. 2022;26:244-257.
30. Núñez-González JRJ, Sanabria-Vera CJ, Romero-Adrián T. Determinación de las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral α y de sus receptores solubles en embarazadas normales y preeclámpicas. Invest Clín. 2001;42(3):171-182.
31. Frago JM, Vargas AG, Jiménez MS, Reyes HOD, Ramírez BJ. El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. Gac Med Mex. 2014;150(4):334-344.
32. Andréu JL, Otón T, Sanz J. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: cáncer. Reumatol Clin. 2009;5(S1):44-47.
33. Kobelt D, Zhang C, Clayton-Lucey IA, Glauben R, Voss C, Siegmund B, et al. Pro-inflammatory TNF-α and IFN-γ promote tumor growth and metastasis via induction of MACC1. Front Immunol. 2020;11:980.
34. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral-α, la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. Nutr Hosp. 2012;27(6):1751-1757.
35. Falfán VR. Factor de necrosis tumoral: actividad biológica en neumopatías intersticiales. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2002;15(1):48-53.
36. Luis ÁMC, Alonso CA, González AM, Araña RM, Sarmiento PL. Interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral-α en el suero y líquido cefalorraquídeo de niños con meningoencefalitis viral. Rev Cubana Pediatr. 2014;86(4):445-453.
37. Jordán AJ, Esteban A, García M, Monmeneu JV, Espinosa D, Reyes F, et al. Valor pronóstico de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2003;56(2):160-167.

38. Diccionario del NCI. Interleucina-1-beta. Instituto Nacional del Cáncer.
39. Alpízar-Alpízar W, Ureña C, Sierra R. La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico. *Acta Méd Costarric.* 2009;51(2):76-81.
40. Rébé C, Ghiringhelli F. Interleukin-1 $\beta$  and Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1791.
41. Malik A, Kanneganti TD. Function and regulation of IL-1 $\alpha$  in inflammatory diseases and cancer. *Immunol Rev.* 2018;281(1):124-137.
42. Barros de Oliveira CM, Sakata RK, Machado Issy A, Gerola LR. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol.* 2011;61(2):260-265.
43. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in cancer: from tumor progression to resistance to targeted therapies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6009.
44. Chávez Vivas M, Lectamo Caicedo L. Niveles plasmáticos de la interleucina-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos de una clínica en la ciudad de Cali (Colombia). *Arch Med.* 2020;20(1):23-32.
45. Martínez T, Hernández G, Bravo M, Trujillo E, Quiroga A, Robayo J, et al. Polimorfismos genéticos de interleucinas IL-1B-511, IL-1RN, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa-308 e infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo en cáncer gástrico y úlcera duodenal en diferentes poblaciones en Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2011;15(2):85-97.
46. Martínez-Ezquerro J, Herrera LA. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología.* 2006;1:83-96.
47. González-Pacheco FR, Castilla MA, Álvarez-Arroyo MV, Deudero JJP, Neria F, de Solís AJ, et al. Papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la protección de las células endoteliales. *Nefrología.* 2004;24:6-7.
48. Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, Marginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467.
49. Reyna Villasmil E, Mejía Montilla J, Reyna Villasmil N, Torres Cepeda D, Santos Bolívar J, Suárez Torres I, et al. Concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento vascular endotelial total en preeclampsia y eclampsia. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2017;44(2):50-55.
50. Salcedo Mora X, Sanz-Cameno P, Medina J, Martín-Vilchez S, García-Buey L, Borque MJ, et al. Association between angiogenesis soluble factors and disease progression markers in chronic hepatitis C patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(10):699-706.
51. Saavedra Torres JS, Zúñiga Cerón LF, Freyre Bernal SI, Muñoz Ordoñez GW, Salguero C. El rol de VEGF en la angiogénesis fisiológica y tumoral. *Med.* 2017;39:190-209.
52. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem.* 2022;123(12):1938-1965.
53. Vale PR, Losordo DW, Symes JF, Isner JM. Factores de crecimiento para la angiogénesis terapéutica en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1210-1224.
54. Florez H, Mandelikova S, Filella X, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Significado clínico del aumento de los valores séricos de FGF-23 en la displasia fibrosa. *Med Clin.* 2018;151(2):65-67.
55. Presta M, Chiadelli P, Giacomini A, Rusnati M, Ronca R. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacol Ther.* 2017;179:171-187.
56. Xie Y, Su N, Yang J, Tan Q, Huang S, Jin M, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):181.
57. Espinosa G, Reverter JC. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Medicina Integral.* 2001;38:156-166.
58. Nolasco M, Salcedo M, Vázquez-Ortiz GJRC. Activación del sistema plasminógeno-plasmina y el papel de PAI-1 en patologías humanas. *Cancerología.* 2007;2:171-183.
59. Bao Q, Zhang J, Wu X, Zhao K, Guo Y, Yang M, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in outcomes after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2022;1:26.
60. Sovova Z, Pecankova K, Majek P, Sutnar J. Extension of the human fibrinogen database with detailed clinical information—the  $\alpha$ C-connector segment. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):132.
61. Surma S, Banach M. Fibrinogen and atherosclerotic cardiovascular diseases-review of the literature and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):193.
62. Kwaan HC, Lindholm PF. Fibrin and Fibrinolysis in Cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):413-422.
63. Miranda Rosero H, Blanco JL, Gálvez Cárdenas KM. Dímero D: utilidad diagnóstica y aplicación en la clínica. *Revista Médica de Risaralda.* 2010;16(2).
64. Geng YD, Chen YR, Jin J, Wang XD, Zhang S, Li DJ. Prognostic Value of D-Dimer in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Retrospective Study. *Curr Med Sci.* 2019;39(2):222-7.
65. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med.* 2016;47(2):90-102.
66. Martínez-Murillo C, Flores-Ordoñez K, Ramos-Peñaflor CO, Castellanos-Sinco H, Barranco-Lampón G, Zazueta-Pozos JF. Trombosis en pacientes con neoplasias hematológicas. *Hematol Méx.* 2019;20(2):69-78.

**Financiación:** no tuvimos financiación extra-institucional.

**Conflictos de intereses:** los autores han declarado no tener conflicto de intereses.

**Correspondencia:**  
Dr. Benjamín Rubio-Jurado  
E-mail: rubio@oncologia.org.mx