



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA

T E S I S

Alteración en los niveles de factores de la coagulación en pacientes con

Mieloma Múltiple tratados con Talidomida

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Karla Lourdes González González

ASESORES

Dr. Jorge Vela Ojeda

Dr. Jaime García Chávez

Dr. Abraham Majluf Cruz



México, DF. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE

EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JORGE VELA OJEDA

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DE HEMATOLOGÍA

DRA. KARLA LOURDES GONZÁLEZ GONZÁLEZ

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE

HEMATOLOGÍA

REGISTRO DE PROTOCOLO No. R-2010-3501-35

INDICE

Resumen.....4

Summary.....5

Introducción.....6

Material y métodos.....9

Resultados11

Discusión.....22

Conclusiones.....27

Referencias.....28

Anexos32

RESUMEN

TÍTULO. Alteración en los niveles de factores de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida.

OBJETIVO. Identificar las alteraciones en los niveles de factores de coagulación en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se incluyeron 24 pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple. Se realizó la determinación de los factores de coagulación, factores anticoagulantes e inhibidores adquiridos. El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva. Para la comparación de promedios entre grupos se utilizó la prueba t de Student.

RESULTADOS. El promedio de edad fue de 59.5 ± 10.4 años (rango 38-75 años); 52.4% hombres y 45.8% mujeres. El tipo de mieloma múltiple más frecuente fue el tipo IgG (54.2%) y el estadio clínico IIIB en 58.3% de los casos. Los niveles de fibrinógeno se encontraron elevados en 20.8% de los pacientes. Encontramos elevación en los niveles de varios factores de la coagulación: en los factores II, V y VIII en 4.2% de los pacientes, en el VII en 12.5%, en IX y XI en 16.7% y en el factor X en 20.8% de los pacientes. El Anticoagulante Lúpico estuvo presente en 12.5%. También presentaron niveles promedio mayores de Fibrinógeno y factor VII de la coagulación.

CONCLUSIONES. Existe incremento en los niveles de fibrinógeno y de factores de coagulación II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII, así como Anticoagulante Lúpico en un porcentaje 3 veces mayor que lo reportado, lo cual puede estar asociado a incremento en el riesgo de trombosis.

PALABRAS CLAVE. Mieloma, factores de coagulación, factores anticoagulantes, Inhibidores adquiridos, Talidomida.

SUMMARY

TITLE. Alteration of clotting factors levels in patients with multiple myeloma treated with thalidomide.

OBJECTIVE. Identifying alterations of clotting factors levels in patients with multiple myeloma recently diagnosed.

MATERIAL AND METHODS. We included 24 patients with recent diagnosis of multiple myeloma. We determined coagulation factors, anticoagulant factors and acquired inhibitors. Descriptive statistics were used for the statistical analysis. For the comparison between groups the Student's t distribution test was used.

RESULTS. The average age was 59.5 ± 10.4 years (38-75 years range); 52.4% were men and 45.8% women. The most frequent kind myeloma was IgG type (54.2%) and 58.3% of cases were in IIB clinical state. The fibrinogen levels were elevated in 20.8% of the patients. We found elevation in various coagulation factors: factors II, V and VIII in 4.2% of patients, VII in 12.5%, IX and XI in 16.7%, factor X in 20.8%. Lupic anticoagulant was present in 12.5%. They also presented higher than average levels of fibrinogen and factor VII.

CONCLUSIONS. There is an increment in levels of fibrinogen, coagulation factors II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII. Lupic anticoagulant was present in a percentage three times higher than previously reported. These can be associated with an increased risk of thrombosis.

KEY WORDS: multiple myeloma, coagulation factors, anticoagulant factors, acquired inhibitors, thalidomide.

INTRODUCCION

El reconocimiento de que los pacientes con enfermedades malignas, pueden manifestar anormalidades en la regulación de los mecanismos de coagulación, data desde la clásica descripción de Trousseau hace más de 100 años (1). La incidencia de tales fenómenos varía de acuerdo con el tipo de neoplasia. Los trastornos linfoproliferativos caracterizados por una producción homogénea de inmunoglobulina monoclonal, como es el caso de las gamopatías monoclonales, son frecuentemente asociadas con alteraciones de la hemostasia debido a la interacción directa de la inmunoglobulina monoclonal con los mecanismos hemostáticos, aunados a complicaciones propias de la enfermedad como trombocitopenia o síndrome nefrótico; y pueden desarrollar cualquiera de las 2 condiciones tanto hemorragias como trombosis o una combinación de ambas (2). La hemorragia es un síntoma poco común, frecuentemente confinada a la presencia de púrpura, epistaxis o hematuria, manifestaciones que se presentan en menos del 10% de los pacientes con alguna paraproteinemia, siendo la interacción de la paraproteína en el plasma con las plaquetas y los factores de coagulación el mecanismo fisiopatológico que la produce (3).

El Mieloma Múltiple (MM), definido como una proliferación neoplásica de una sola clona de células plasmáticas derivadas de células B de la Médula Ósea y que constituye aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas, ha sido asociado con un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso; riesgo que a su vez es incrementado cuando múltiples agentes quimioterapéuticos y/o prednisona son combinados con drogas antiangiogénicas tales como talidomida para tratamiento de este. La asociación de talidomida y doxorrubicina ha sido

relacionada con el desarrollo de trombosis venosa en 10 a 30% de los pacientes, mientras que esta ocurre en 1 a 5% de los pacientes que reciben otros fármacos convencionales (4). Los mecanismos por los cuales se produce este estado de hipercoagulabilidad son múltiples, siendo al menos 4 los básicos que se han descrito: primero los altos niveles de inmunoglobulinas presentes hasta en 75% de los pacientes con MM inhibiendo la formación de fibrina con estructura normal lo que disminuye la eficacia del sistema fibrinolítico. Segundo, las inmunoglobulinas anormales pueden actuar como un autoanticuerpo dirigido contra fosfolípidos de membrana o anticoagulantes naturales. Tercero, el componente inflamatorio del MM causado por la producción anormal de citocinas y reactantes de fase aguda puede tener actividad procoagulante y cuarto la resistencia a la proteína C activada (RPCa) no asociada a Factor V de Leiden ha sido la mas recientemente descrita (5).

Otras alteraciones en el sistema hemostático que promueven la coagulación han sido encontradas en pacientes con mieloma aun no tratados, incluyendo niveles elevados de Factor VIII y factor de Von Willebrand, Resistencia a la proteína C activada y un estado hipofibrinolítico. Algunos han estudiado la RPCa antes y después del tratamiento encontrando un 9% de RPCa transitoria la cual fue asociada con un incremento en el riesgo de TEV (4). El progreso en la comprensión de la biología del MM ha permitido identificar nuevos y relevantes factores pronósticos para identificar diferentes grupos de riesgo (6). La angiogénesis en médula ósea parece jugar un papel importante en la fisiopatología del MM, el incremento en la densidad de la microvasculatura se ha considerado como un factor pronóstico y ha sido demostrada en la progresión de la enfermedad (7). Por tanto la utilización de fármacos antiangiogénicos como la talidomida y lenalidomida actualmente forman parte importante del tratamiento en pacientes con MM. La talidomida se ha convertido en uno de los fármacos mas ampliamente utilizados,

aprobada por la FDA para su uso en combinación con dosis altas de dexametasona en el tratamiento de pacientes con MM de reciente diagnóstico o como único agente en aquellos pacientes refractarios o en recaída. Existe evidencia en ensayos clínicos prospectivos y algunos estudios retrospectivos de que el uso de este fármaco como única droga incrementa el riesgo de desarrollar trombosis, reportándose en algunos estudios una incidencia de menos del 2% de TEV corroborado por ultrasonido doppler e incrementándose esta incidencia a un 12 a 15% con el uso de dexametasona y variando de 10 a 58% en aquellos estudios donde el tratamiento incluyó el uso de agentes quimioterapéuticos. Dado el riesgo de TEV, los pacientes que comienzan a ser tratados con Talidomida deberían recibir algún tipo de profilaxis. Las heparinas de bajo peso molecular han mostrado reducir efectivamente el riesgo de trombosis venosa durante el tratamiento con Talidomida, sin embargo los beneficios del uso de estas no han sido directamente comparados con AAS o bajas dosis de warfarina no han sido comparados (8). Debido a que el TEV se presenta primordialmente durante el tratamiento de inducción de mieloma múltiple, ese lapso es de gran interés para el estudio de las alteraciones en la coagulación durante el tratamiento con Talidomida (4). Por lo que en este estudio se pretende evaluar en forma *longitudinal* las alteraciones en los niveles de los factores de coagulación en pacientes con reciente diagnóstico de MM previo al tratamiento con Talidomida sola o como parte del esquema quimioterapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de pacientes con diagnóstico reciente de Mieloma Múltiple, en el registro de egresos de pacientes hospitalizados del servicio de Hematología del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, durante el periodo de Enero del 2007 a Diciembre del 2008. Posteriormente se realizó la búsqueda de los expedientes de tales pacientes en el archivo clínico del hospital de especialidades, obteniendo los siguientes datos: edad, género, fecha de diagnóstico, tipo de mieloma, estadio clínico y tratamiento iniciado. Se seleccionaron los casos de pacientes de cualquier edad y género, con reciente diagnóstico de mieloma múltiple, que no hubieran recibido tratamiento previo para su enfermedad, que fueron considerados candidatos para inicio de tratamiento con talidomida y que contaran con muestras congeladas, obtenidas antes del inicio de tratamiento disponibles en el laboratorio de hematología del hospital de especialidades. Se excluyeron aquellos pacientes de los que no se encontró el expediente y/o que este haya estado incompleto y aquellos cuyas muestras no fueron útiles para la medición de los niveles de factores de coagulación. No se incluyeron los pacientes que al momento del inicio del tratamiento con Talidomida se encontraran recibiendo tratamiento con anticoagulantes orales o con patología previa en la coagulación. Para cuantificar la actividad de los factores hemostáticos se utilizaron técnicas coagulométricas que emplean un plasma deficiente en cada uno de los factores a analizar (Ver anexo 1 y 2). Se realizó la determinación de los factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, PS, PC, AT III, Anticoagulante Lúpico, e IgG e IgM para Anticuerpos anticardiolipina a aquellos pacientes en los que se realizó toma de muestras antes de iniciado el tratamiento con Talidomida.

Análisis Estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de la información mediante medidas de tendencia central y dispersión. Para la comparación de promedios entre grupos se utilizó la prueba t de Student. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los datos fueron procesados utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

De un total de 27 pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple de Enero del 2007 a Diciembre del 2008, se incluyeron 24 que recibieron talidomida (el resto recibió tratamiento con VAD.)

Características de la población

El promedio de edad de los pacientes fue de 59.5 ± 10.4 años, con un rango de 38 a 75 años [Figura 1]. Trece fueron hombres 52.4% y 11 fueron mujeres 45.8%.

El tipo de mieloma múltiple más frecuente fue el tipo IgG (54.2%), seguido del de cadenas ligeras (25%) e IgA (20.8%) [Figura 2].

De acuerdo a los criterios de Durie-Salmon los pacientes fueron agrupados en estadio IIIB que se presentó con mayor frecuencia (58.3%), seguido del IIIA (29.2%) y IIA (12.5%) [Tabla 1].

Se presentaron un total de 9 defunciones (37.5%) por complicaciones de la enfermedad.

Tabla 1. *Características de la población de estudio*

Característica	n=24 (%)
Género	
Masculino	13 (54.2)
Femenino	11 (45.8)
Edad, años	59.5 \pm 10.4
Tipo	
IgG	10 (54.2)
Cadenas ligeras	6 (25)
IgA	5 (20.8)
Estadio	
IIA	3 (12.5)
IIIA	7 (29.2)
IIIB	14 (58.3)

Los datos se presentan en número (%) ó promedio \pm DE

Figura 1. Edad de la población de estudio

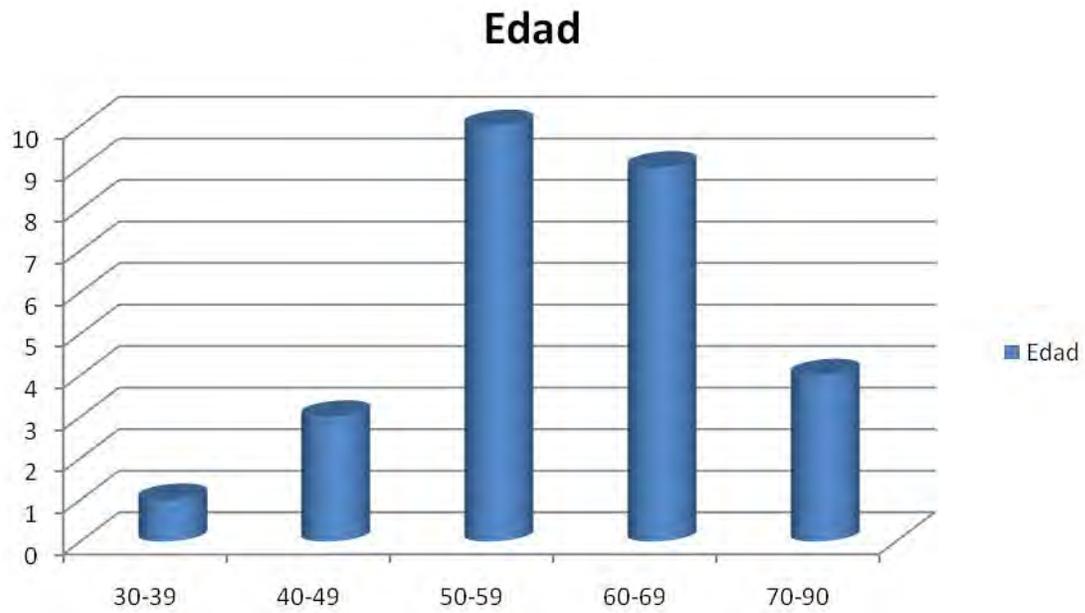
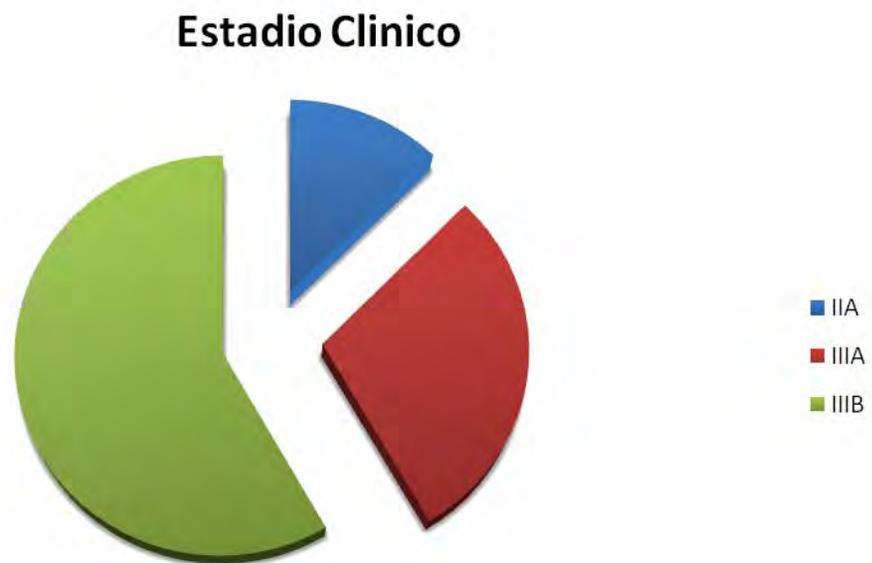


Figura 2. Estadio Clínico al diagnóstico



Determinación de factores de la coagulación

El promedio de la actividad de los factores de coagulación se encontró en niveles normales. [Tabla 2]. Los niveles de fibrinógeno se encontraron elevados (mayor de 450mg/dl) en 20.8% de los pacientes.

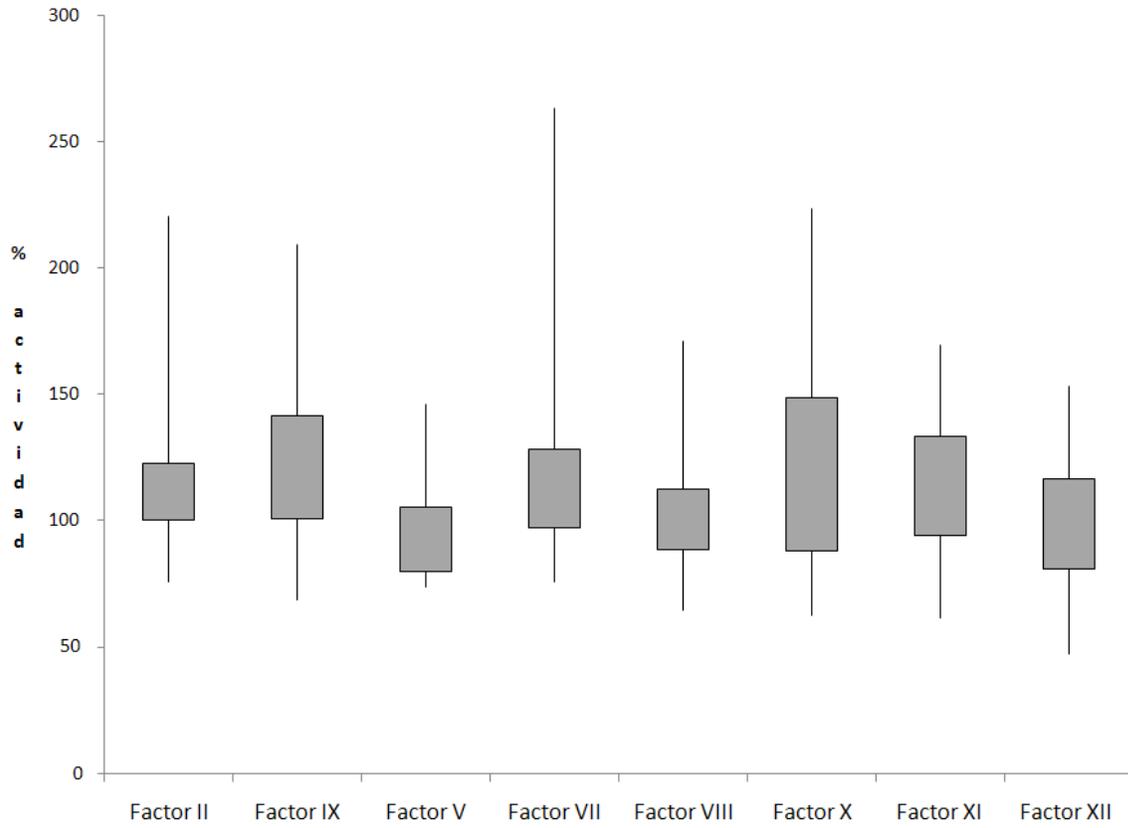
Tabla 2. Resultados de la determinación del porcentaje de actividad de los factores de coagulación

Factor de coagulación	n=24
Tiempo de protrombina /control	11.8s ± 1.2 /11.6
Tiempo de tromboplastina parcial activada /control	30.1s ± 3.9 / 29.5
Tiempo de trombina/control	36.1s ± 29.87 / 31.3
Fibrinógeno	361.5mg/dl ± 89.4
Factor II	110.1% ± 19.9
Factor V	94.9% ± 18
Factor VII	124.9% ± 49
Factor VIII	102% ± 25.6
Factor IX	126.4% ± 36.5
Factor X	120.7% ± 45.41
Factor XI	115.7% ± 31.4
Factor XII	96.1% ± 29.7
Proteína C	99.8% ± 25.3
Proteína S	79.6% ± 23.6
Antitrombina III	97.7% ± 20.6

Los datos se presentan en promedio ± DE
S=segundos

Graficas de factores de coagulación

Figura 3. Distribución del porcentaje de actividad de los factores de coagulación II,V,VII,VIII,IX ,X,XI y XII de los pacientes con mieloma múltiple



Los factores II, V y VIII se encontraron elevados (actividad mayor a 150%) en 4.2% de los pacientes, el VII en 12.5%, los factores IX y XI en 16.7% y el X en 20.8% de los pacientes. El factor XII se halló elevado en 8.3% y fue el único disminuido en 8.3% de los pacientes. [Tabla 3]

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con niveles de factores de coagulación alterados

Factor de coagulación	Normal (%)	Elevado (%)	Disminuído (%)
Factor II	23 (95.8)	1 (4.2)	
Factor V	23 (95.8)	1 (4.2)	
Factor VII	21 (87.5)	3 (12.5)	
Factor VIII	23 (95.8)	1 (4.2)	
Factor IX	20 (83.3)	4 (16.7)	
Factor X	19 (79.2)	5 (20.8)	
Factor XI	20 (83.3)	4 (16.7)	
Factor XII	20 (83.3)	2 (8.3)	2 (8.3)
Proteína C	24 (100)		
Proteína S	24 (100)		
Antitrombina III	23 (95.8)	1 (4.2)	

Normal ≥ 50 y $< 150\%$; Elevado $\geq 150\%$, Disminuído $< 150\%$. Los datos se presentan en número (%)

Del total de pacientes, 12.5% presentaron inhibidor lúpico, 8.3% resistencia a la proteína C activada, y 4.2% anticuerpos IgG anticardiolipina. Ningún paciente presentó anticuerpos IgM anticardiolipina [Tabla 4]

Tabla 4. Resultados de los Anticuerpos Adquiridos

Tipo de Anticuerpo	n=24
Anticoagulante lúpico	3 (12.5)
Resistencia a la Proteína C activada	2 (8.3)
Anticuerpos anticardiolipina IgG	1 (4.2)
Anticuerpos anticardiolipina IgM	0 (0)

Los datos se presentan en número (%)

Figura 4. Distribución de los niveles de fibrinógeno en pacientes con mieloma múltiple.

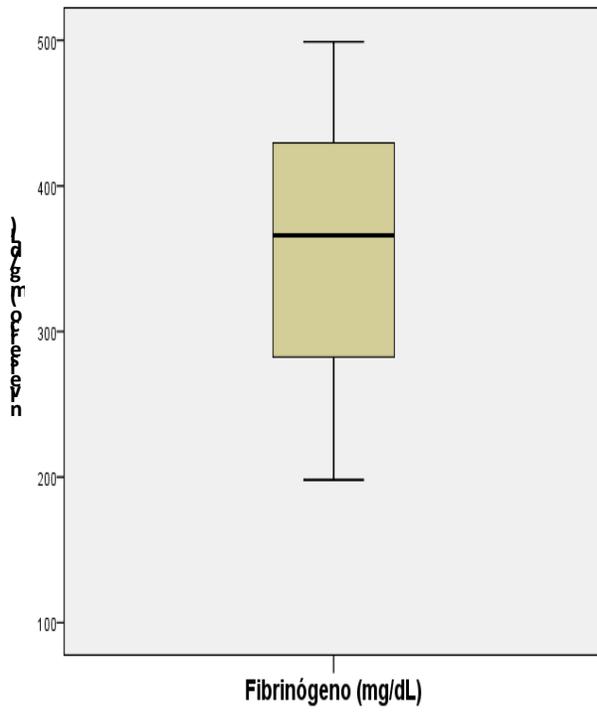


Figura 5. Distribución del porcentaje de actividad del factor II de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

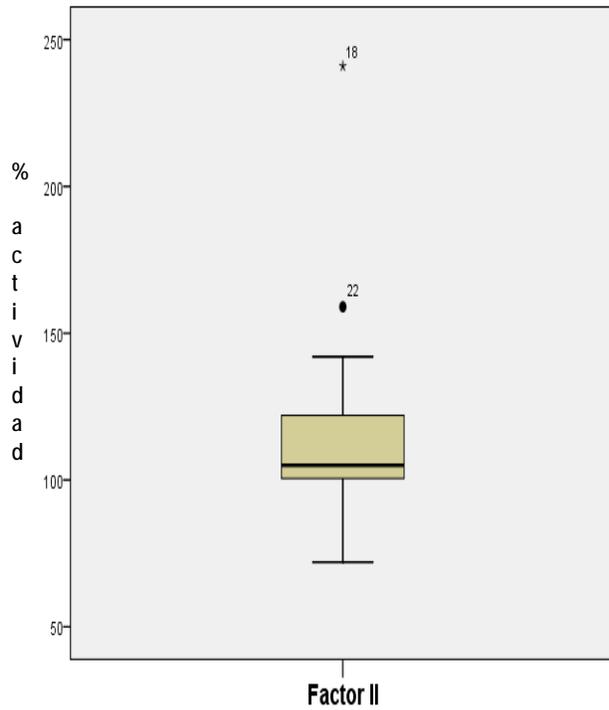


Figura 6. Distribución del porcentaje de actividad del factor V de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

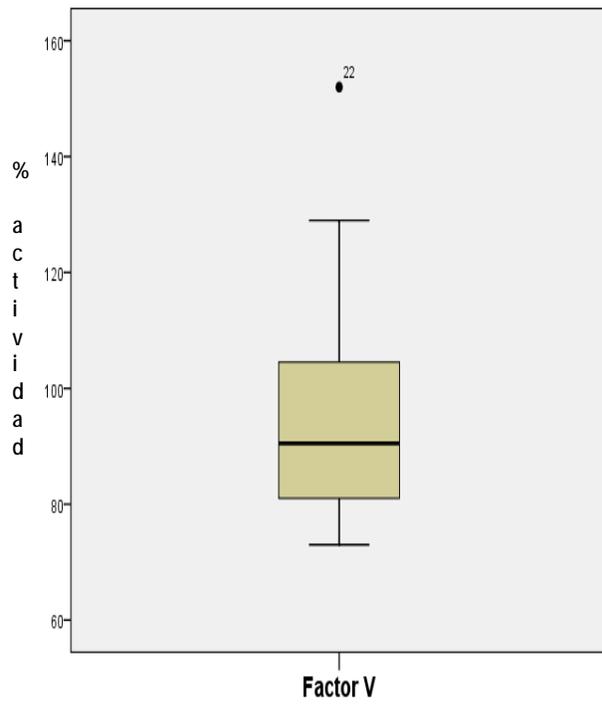


Figura 7. Distribución del porcentaje de actividad del factor VII de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

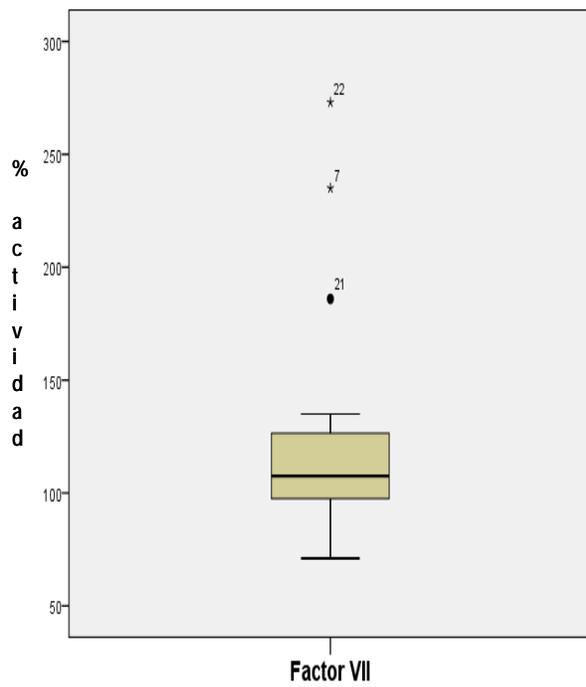


Figura 8. Distribución del porcentaje de actividad del factor VIII de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

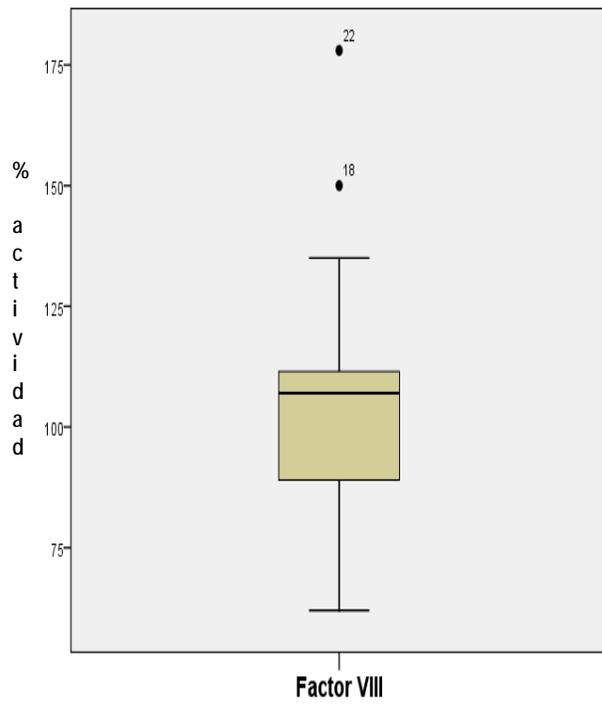


Figura 9. Distribución del porcentaje de actividad del factor IX de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

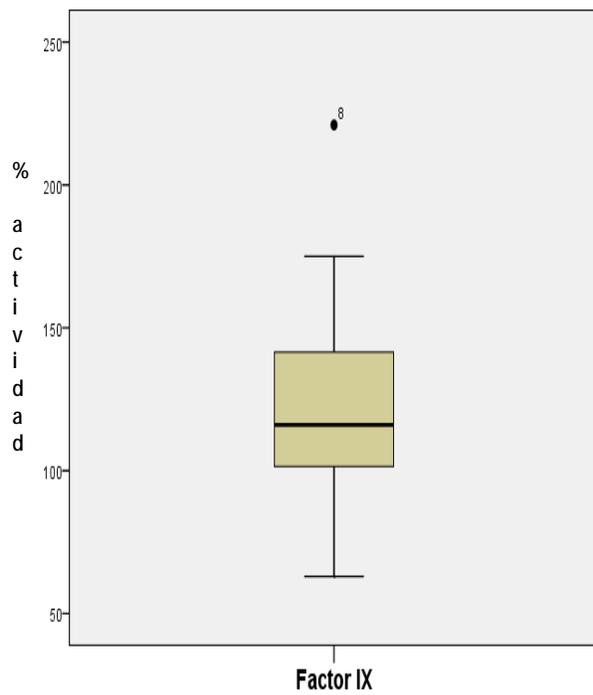


Figura 10. Distribución del porcentaje de actividad del factor X de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

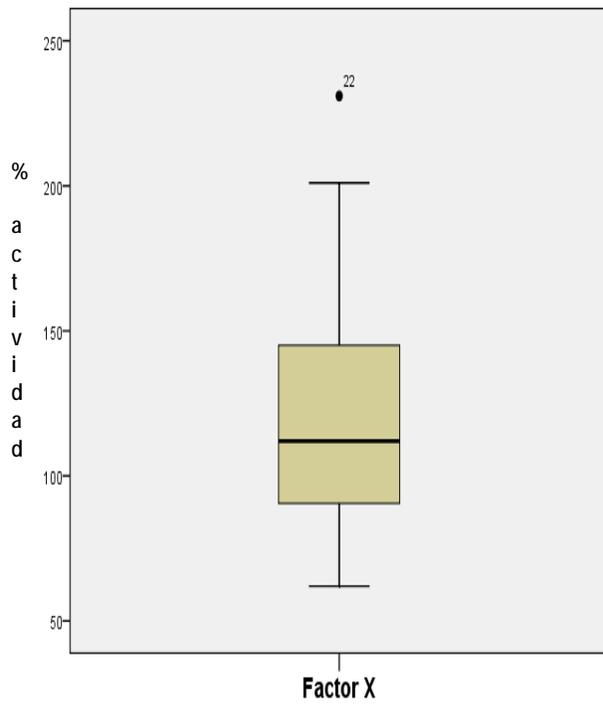


Figura 11. Distribución del porcentaje de actividad del factor XI de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.

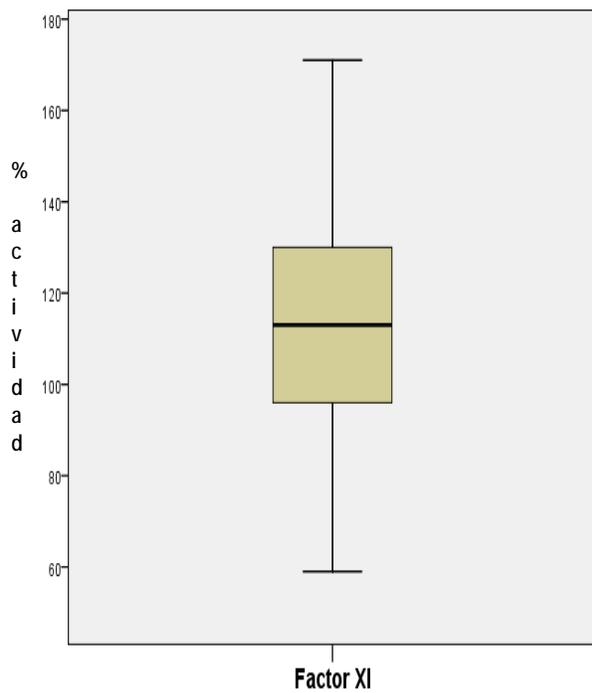
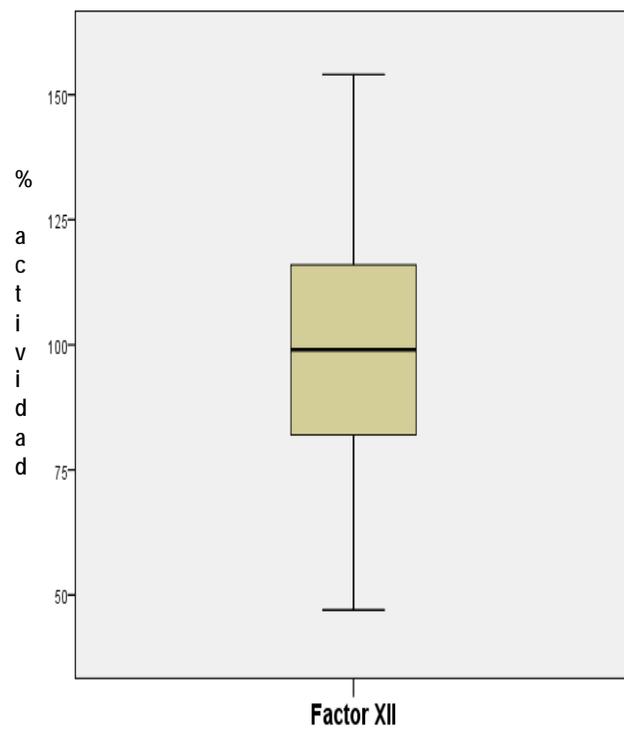


Figura 12. Distribución del porcentaje de actividad del factor XII de la coagulación en pacientes con mieloma múltiple.



Factores de coagulación en grupo de estudio y población sana

Los pacientes con mieloma múltiple de nuestro estudio, presentaron niveles promedio mayores de Fibrinógeno y factor VII de la coagulación en comparación con sujetos varones sanos estudiados por Heinrich J, *et al*²³[Tabla 5].

Tabla 5. *Valores de los factores de coagulación en el grupo de estudio y sujetos sanos*

Factor de coagulación	Grupo de estudio	Sujetos sanos	P
Tiempo de protrombina /control	11.8 ± 1.2 /11.6	ND	ND
Tiempo de tromboplastina parcial activada /control	30.1 ± 3.9 / 29.5	ND	ND
Tiempo de trombina/control	36.1 ± 29.87 / 31.3	ND	ND
Fibrinógeno (g/dL)	3.62 ± 0.89	2.73 ± 0.63	0.001 *
Factor II	110.1 ± 19.9	ND	ND
Factor V	94.9 ± 18	ND	ND
Factor VII	124.9 ± 49	108.4 ± 21.6	0.003 *
Factor VIII	102 ± 25.6	ND	ND
Factor IX	126.4 ± 36.5	ND	ND
Factor X	120.7 ± 45.41	ND	ND
Factor XI	115.7 ± 31.4	ND	ND
Factor XII	96.1 ± 29.7	ND	ND
Proteína C	99.8 ± 25.3	ND	ND
Proteína S	79.6 ± 23.6	ND	ND
Antitrombina III	97.7 ± 20.6	ND	ND

Los datos se presentan en promedio ± DE. ND, no disponible. *Valor de p <0.05, prueba t Student

DISCUSION

El Mieloma Múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que constituye aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas²⁵. La edad de presentación promedio en nuestro estudio fue de 59.5 años, con 16.6% de los pacientes menores de 50 años, esta resultó menor que la reportada tanto en series grandes, como en la revisión de 1027 pacientes realizada por Kyle y colaboradores en donde la edad promedio fue de 66 años y 10% de los pacientes fueron menores de 50 años²⁴, así como en reportes con un menor número de pacientes como el de Jiménez que incluyó 50 pacientes, donde la edad promedio fue de 63 años con un rango de 45 a 83 años²⁶. Factores genéticos solos o en combinación con factores ambientales pueden explicar estas diferencias en la edad de presentación en pacientes mexicanos. El tipo de Mieloma más frecuente fue IgG presente en poco más de la mitad de los pacientes coincidiendo con lo reportado en la mayoría de los estudios y el tipo IgA se reportó en 20.8%, y en 25% se encontraron cadenas ligeras sin elevación de inmunoglobulinas, esto último contrasta con otras series en donde el reporte ha sido de 4%²⁶ y de 16%^{24, 27}. El estadio clínico IIIB fue el hallado en más de la mitad de los pacientes; en algunos estudios este reporte ha sido menor, de tan solo 14%²⁶ y en otros el estadio clínico III fue hallado en 75% de los pacientes sin embargo la mayoría se encontró en IIIA, representando el IIIB tan solo 26.1%²⁷, esta diferencia con nuestros hallazgos puede ser explicada debido a que los pacientes analizados fueron únicamente los hospitalizados, esto aunado a la práctica en la población latinoamericana, de acudir para su atención médica en etapas tardías de la enfermedad. Lo anterior también explicaría la mortalidad reportada de 35%.

La determinación de los factores de coagulación reveló incremento en los niveles de Fibrinógeno en 5 pacientes (20.8%), los factores con una actividad mayor a 150% fueron el X en

20.8%, IX y XI en 16.7%, VII en 12.5% y los factores II, V y VIII en 4.2% de los casos. El factor XII se halló elevado 8.3% y fue el único que se reportó disminuido también en 8.3%, Aunque los valores en promedio no se encontraron incrementados. El Fibrinógeno y Factor VIII elevados han sido identificados como factores de riesgo de trombosis en pacientes con mieloma múltiple. En pacientes de reciente diagnóstico se han encontrado elevados, como en nuestro estudio. Sin embargo, no encontramos al parecer reportes que revelen la elevación de ambos, en parte por la limitante de que en algunos no se determino uno de ellos y en otros no hubo diferencia en los niveles de fibrinógeno comparados con grupo control^{4,28}. En un reporte de caso de una mujer de 57 años, en japon, resultó con presencia de Anticoagulante lúpico y se realizó la determinación de fibrinógeno y los Factores II, V, VII, VIII, IX, X XI y XII encontrándose en rangos de normalidad a excepción del factor XII que se encontró en niveles por debajo del valor de referencia²⁹, al parecer en la literatura no se han descrito los niveles de todos los factores implicados en la cascada de coagulación en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, como ha sido el objetivo de nuestro estudio. Del total de pacientes, 12.5% presentaron inhibidor lúpico, 4.2% anticuerpos IgG anticardiolipina y ningún paciente presentó anticuerpos IgM anticardiolipina, a este respecto los hallazgos contrastan con otros reportes en los que se hallaron tan solo 4% de pacientes con anticoagulante lúpico⁴ y en otros no se reportó en ningún paciente²⁶, lo que implica una frecuencia 3 veces mayor de anticoagulante lúpico en nuestra población. En cuanto a los anticuerpos anticardiolipina, no existe diferencia a lo reportado en otros estudios⁴. En el presente estudio 8.3% de los pacientes presentaron resistencia a la proteína C activada, la cual también ha sido reportada como un dato que intenta explicar la mayor incidencia de eventos trombóticos en esta patología⁵. Los hallazgos no difieren de lo reportado en la literatura con respecto a pacientes con Mieloma Múltiple²⁶, pero si es mayor la

frecuencia que en sujetos mexicanos sanos en donde esta alteración se reporta en tan solo 1%³⁰. Existen pocos estudios en la literatura referentes a la determinación de los anticoagulantes naturales, y en ellos no se han identificado deficiencias de proteína C o antitrombina III y ha quedado en controversia la deficiencia de proteína S²⁸. En nuestro estudio no se encontraron niveles bajos de Antitrombina III o Proteína C y S, aunque 4 pacientes tuvieron valores limítrofes en la actividad de proteína S (51 a 53% de actividad) y solo 1 de proteína C (53% de actividad), lo que sugiere que quizás con un mayor número de pacientes, o al compararse con un grupo control se podría revelar alguna anormalidad en la actividad de estas proteínas en nuestra población con Mieloma Múltiple.

Los pacientes con mieloma múltiple de nuestro estudio, presentaron niveles promedio mayores de Fibrinógeno y factor VII de la coagulación en comparación con sujetos varones sanos estudiados por Heinrich J, *et al.*

Otras alteraciones que resultan importantes en pacientes con mieloma y que han sido reportadas en la literatura son la presencia de FV de Leiden, mutaciones del gen de la protrombina y niveles elevados de Factor de Von Willebrand^{4,26,28} mismos que no fueron determinados en nuestro estudio.

Las gamopatías monoclonales, son frecuentemente asociadas con alteraciones de la hemostasia que pueden condicionar complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas o una combinación de ambas en estos pacientes². Sin embargo las complicaciones hemorrágicas son poco comunes a diferencia de los eventos trombóticos, cuyo riesgo en pacientes con Mieloma Múltiple es mayor comparados con la población general⁸. Los potenciales mecanismos que condicionan un estado de hipercoagulabilidad en Mieloma Múltiple incluyen los mediados por citocinas principalmente IL-6, y por interacciones entre las células plasmáticas malignas, células

endoteliales y células del estroma de la médula ósea así como los efectos de la paraproteinemia y de la polimerización anómala de la fibrina y su resistencia al mecanismo normal de la fibrinólisis²⁸. Los factores que han sido sugeridos como contribuyentes para el riesgo adquirido de estos eventos trombóticos incluyen el estadio clínico al momento del diagnóstico, la inmovilidad debida al dolor y/o cirugías, accesos vasculares centrales, compresión extrínseca por plasmocitomas, y anormalidades adquiridas de la función plaquetaria o de los factores de la coagulación, así como la presencia de factores hereditarios tales como el Factor V de Leiden y el tratamiento con inmunomoduladores que incluye agentes como la Talidomida, el uso de Eritropoyetina, entre otros⁸.

De acuerdo a los hallazgos encontrados en nuestro estudio podemos determinar que existen alteraciones de la hemostasia en pacientes con MM que aun no han sido tratados; tal es el caso del incremento en los niveles de fibrinógeno y Factor VIII así como la presencia de RPCa, resultados que apoyan lo ya reportado por otros grupos, aunque no se encontró al parecer estos reportes en población mexicana. A su vez podemos agregar que existen alteraciones en otros factores de la coagulación como son el Factor VII, IX, X, XI y XII, en un número no despreciable de pacientes que al parecer no se ha determinado en otros reportes, por lo que esta información debiera ser confirmada en estudios posteriores de manera prospectiva para validar su importancia. Lo anterior sugiere que todas estas alteraciones preexistentes, resultan importantes predisponentes para las complicaciones trombóticas que se han observado en forma incrementada, posterior al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes con Mieloma Múltiple, en virtud de que condicionan un estado de hipercoagulabilidad.

Por otro lado, la disminución en el nivel de actividad de Factor XII que en este estudio se encontró en 2 pacientes (8.3%,) resulta también en un estado de hipercoagulabilidad. Por lo que

son necesarios más estudios que demuestren una correlación entre las alteraciones de los niveles de los factores de coagulación e inhibidores adquiridos con otras variables como el estadio clínico, subtipo de mieloma o niveles de la inmunoglobulina presente, así como el seguimiento de los mismos durante y posterior al tratamiento con fármacos como la Talidomida, para una adecuada elegibilidad de los pacientes candidatos al uso de tratamiento profiláctico con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios y así disminuir el riesgo de dichas complicaciones en estos pacientes.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron que la muestra obtenida resultó pequeña con tan solo 24 pacientes, además no fue posible realizar un seguimiento de los pacientes y comparar estos niveles de factores de coagulación postratamiento, ya que las muestras fueron analizadas de manera retrospectiva, lo cual resultaría interesante para determinar si las alteraciones preexistentes, presentan cambios con el uso de talidomida. Otra limitante del estudio, fue que los pacientes analizados fueron únicamente pacientes hospitalizados, los cuales presentan un mayor número de complicaciones mismas que son motivo de su internamiento, y por lo general son pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad, los cuales solo representan una parte de nuestra población de pacientes con Mieloma Múltiple.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró que existe un incremento en los niveles de fibrinógeno y de factores de coagulación II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII en condiciones basales, en un porcentaje bajo de pacientes, así como la presencia de Anticoagulante Lúpico en un porcentaje de pacientes 3 veces mayor que lo reportado en otros estudios, condiciones que pueden estar asociadas al incremento en el riesgo de trombosis. Los niveles de fibrinógeno y factor VII se encontraron aumentados al comparar con el grupo control reportado en otro estudio. Los hallazgos encontrados sugieren la necesidad de analizar un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-29
2. Spicka I, Rihova Z, Kvasnicka J, Cieslar P, Prochazka B, et al. Disturbances of anticoagulation and fibrinolytic systems in monoclonal gammopathies-another mechanism of M-protein interference with hemostasis. *Thromb Res* 2003; 112: 297-300
3. Zangari M. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 339-49
4. Van Marion AM, Auwerda JJ, Lisman T, Sonneveld P, de Maat MP, et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leuk Res* 2008; 32: 1078-84
5. **Zangari M, Saghafifar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, et al. The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 275-82**
6. **San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2761-66**
7. Petropoulou AD, Gerotziapas GT, Samama MM, Hatmi M, Rendu F, et al. In vitro study of the hypercoagulable state in multiple myeloma patients treated or not with thalidomide. *Thromb Res* 2008; 121: 493-7
8. Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 348-55
9. Falanga A. Thrombophilia in Cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31: 104-10.
10. Vela J, García Ruiz M, Borbolla J. *Mieloma Múltiple*. Ed Elsevier, primera edición, 2006

11. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5
12. Trelinski J, Chojnowski K, Krykowski E. Hemostatic Abnormalities Among Patients With Multiple Myeloma At Diagnosis And After Treatment. *Br J Haematol* 1998; 102: 132-36
13. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 1031-6
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20
15. Gjonnaess H, Fagerhol MK. Studies on coagulation and fibrinolysis in pregnancy, with special reference to cold activation of factor VII. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 363-7
16. Bezeaud A, Guillin MC, Olmeda F, Quintana M, Gomez N. Protrombin Madrid a new familial abnormaliy of protrombin. *Thromb Res* 1979; 16: 47-58
17. Biggs, R., and MacFarlane, R. G., *Human Blood Coagulation and Its Disorders*, Philadelphia, F. A. Davis, Co., 3rd ed., 1962, 74
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Standard for Evacuated tubes for Blood Specimens Collection, 2nd ed. NCCLS. Villanova, Pa. 1980
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Publication H4-A2. Collection, Transport and Processing of Blood Specimen for Coagulation Testing and Performance of Coagulation, ed 2. Approved Guideline. NCCLS Document H21-A2. Villanova, PA. 1991

20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimen by Venipuncture. ed 4. Approved Standards, NCCLS Document H3-A3. Villanova, PA. 1999
21. Zacharski R, Rosenstein R. Standardization of the one stage assay for factor VIII (antihemophilic factor). *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 280-286
22. Marder VJ, Mannucci PM, Firkin BG, Hoyer LW, Meyer D. Standard nomenclature for factor VIII and von Willebrand factor: a recommendation by the International Committee on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 1985; 54: 871-872
23. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 54-59
24. Kyle R, Gertz M, Witzig T, Lust J, Lacy M, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21-33
25. Kyle R, Rajkumar S. Multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2962-2972
26. Jiménez V, Domínguez V. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. *Thrombosis Journal* 2006; 4: 1-6
27. Teng HW, Chen PM, Yang YH, Gau JP. The Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time at Diagnosis Indicates Less Favorable Prognosis in IgA Myeloma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 37: 609-14
28. Eby C, Bleeding and Thrombosis Risks in Plasma Cell Dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 158-64

29. Takamiya O, Machida S, Okuda M, Nojima J, Koreeda C, et al. A Non-immunological Phospholipid-Dependent Coagulation Inhibitor Associated With IgG1-Type Multiple Myeloma. *Am J Hematol* 2004; 75: 34-9
30. Zavala C, Hernández E, Martínez C, Arenas M, González A, et al. Asociación de la RPCA con mutaciones Leiden y Cambridge del factor V de la coagulación en pacientes mexicanos con trombofilia primaria. *Cir Cir* 2010; 78: 131-36

Anexo: Sistemas de clasificación

Clasificación por estadios del mieloma múltiple (Durie y Salmon) (8)

Estadio	Criterios	Masa tumoral (células x 10 ¹² / m ²)
I	Todos los siguientes: 1. Hemoglobina >10 g/dL 2. Calcemia normal 3. Radiología ósea normal 4. Bajo componente monoclonal a. IgG < 5 g/dL b. IgA < 3 g/dL 5. Eliminación de cadenas ligeras en orina < 4 g/24 h	Baja (<0.6)
II	No clasificables en estadio I ni II	Intermedia (0.6-1.2)
III	Uno o más de los siguientes 1. Hemoglobina < 8.5 g/dL 2. Calcemia corregida > 11.5 mg/dL 3. Lesiones óseas avanzadas (escala 3) 4. Alto componente monoclonal a. IgG > 7 g/dL b. IgA >5 gr/dL 5. Cadenas ligeras en orina >12 g/24h	Alta (>1.2)
Subclasificación	A= creatinina < 2 mg /dL B= creatinina ≥ 2 mg/dL	

Nuevo Sistema de Clasificación Internacional (International Staging System) (8)

Estadio	Criterios	Supervivencia mediana (meses)
I	B2-microglobulina sérica < 3.5 mg/L Albúmina sérica > 3.5 g/dL	62
II	No estadio I ni II	44
III	B2-microglobulina sérica > 5.5 mg/L	29