

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
DR ANTONIO FRAGA MOURET  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

*FACTORES DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON  
MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON  
TALIDOMIDA*

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACION EN  
HEMATOLOGIA

PRESENTA

DRA. MERCEDES GPE. GONZÁLEZ POPOCA

ASESORES:

DR. JAIME GARCIA CHAVEZ

DR. JORGE VELA OJEDA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. JESÚS ARENAS OSUNA  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

DR. JORGE VELA OJEDA  
INVESTIGADOR TITULAR A  
PROFESOR TITULAR  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

---

DRA. MERCEDES GUADALUPE GONZÁLEZ POPOCA  
MEDICO RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE HEMATOLOGÍA

**No. protocolo**

**R-2008-3501-05**

## INDICE

Marco Teórico.....	6
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	17
Conclusión.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	26

## **Título: Factores De Coagulación En Pacientes Con Mieloma Múltiple En Tratamiento Con Talidomida.**

**Objetivo:** Identificar las alteraciones protrombóticas de laboratorio en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, previo al inicio y durante el tratamiento con talidomida.

**Material y método:** se incluyeron pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple sin tratamiento previo, sin enfermedades previas de la coagulación, de cualquier edad y género y que fueran candidatos a tratamiento con talidomida. Se tomaron muestras de sangre periférica en el día 0, 60 y 120 de tratamiento con talidomida, para medir factores de coagulación (I, II, V, VIII, IX, X, XI y XII).

**Resultados:** se incluyeron 17 pacientes, edad promedio 60.5 años, 7 mujeres y 10 hombres. Seis fallecieron por causas propias de la enfermedad, 2 iniciaron tratamiento diferente a talidomida por lo que fueron excluidos del estudio y en 4 se perdió el seguimiento. Cinco pacientes completaron el seguimiento. Hasta el momento se cuenta con los resultados de las muestras basales. Se observó un incremento significativo en el fibrinógeno: mediana de 399 (83-499mg%) en el 75% de los pacientes así como el factor II, con más de 125% de actividad en el 75% de los pacientes. El resto de los factores de coagulación se encontró en rangos normales.

**Conclusión:** con los datos aquí obtenidos, podemos concluir que los pacientes con mieloma múltiple presentan basalmente niveles altos de los factores I y II.

**Palabras clave:** Mieloma múltiple, factores de coagulación, talidomida.

**Title: Coagulation Factors In Patients With Multiple Myeloma In Treatment With Thalidomide.**

**Objective:** Identify the prothrombotic alterations of laboratory in patients with Multiple Myeloma of recent diagnosis, previous at the beginning and during the thalidomide treatment.

**Material and method:** patients with diagnosis of Multiple Myeloma without previous treatment were included, without coagulation diseases, any age and gender, that went candidates to thalidomide treatment. Peripheral blood samples were obtained in day 0, 60 and 120 of thalidomide treatment, to measure coagulation factors activity (I, II, V, VIII, IX, X, XI and XII).

**Results:** were included 17 patients, age average 60,5 years, 7 women and 10 men. Six patients dead by own causes of the disease, 2 initiated treatment different from thalidomide reason why they were excluded and in 4 patients the pursuit was lost. Five patients completed the follow up. Until now we count with the results of the basal samples. A significant increase in the fibrinogen: median 399mg%, rank of 83-499mg% in 75% of the patients and factor II was observed, with more than 125% of activity in 75% of the patients. The rest of the coagulation factors were in normal range.

**Conclusion:** with this data we can conclude that in patients with de novo Multiple Myeloma, factors I and II are above normal levels.

**Key words:** Multiple Myeloma, coagulation factors, thalidomide.

## MARCO TEÓRICO

La asociación entre el cáncer y trombosis ha sido establecida desde 1865, cuando Armand Trousseau describió por primera vez la relación entre trombosis venosa profunda idiopática y cáncer como enfermedad subyacente (1). Aunque esta asociación se describió en el siglo XIX, la fisiopatología sigue siendo poco conocida (2). La incidencia de tal fenómeno varía con el tipo de neoplasia. Ciertos padecimientos oncológicos están particularmente asociados con estados de hipercoagulabilidad (por ejemplo el cáncer gástrico y de páncreas) (3). La hipercoagulabilidad ha sido observada en pacientes con disproteinemias y de hecho todos los pacientes con enfermedades de las células plasmáticas, aún aquellos con gammapatía monoclonal de significado indeterminado, tienen un alto riesgo de complicaciones trombóticas en comparación con la población general (2,4). El mieloma múltiple ha sido asociado con la presencia de trombosis venosa profunda en el 10% de los pacientes tratados (4). Esta enfermedad representa alrededor del 14% de las neoplasias hematológicas malignas, y su incidencia se ha incrementando en los últimos años. En el curso de la enfermedad las alteraciones en la hemostasia se encuentran presentes, más frecuentemente las hemorrágicas en pacientes que aún no reciben tratamiento (5).

Se han informado índices muy altos de trombosis venosa en enfermos que reciben terapia combinada que incluye agentes antiangiogénicos, entre ellos la talidomida. Este fármaco ha llegado a ser una de las drogas más utilizadas para el tratamiento del Mieloma Múltiple, como único fármaco o en combinación con esteroides o quimioterapia sistémica. 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. En un estudio realizado en 169 pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída que recibían tratamiento con talidomida como agente único, se observó una incidencia de trombosis venosa profunda confirmada con ultrasonido Doppler de menos de 2% (6). Si ésta se combina con quimioterapia sistémica, el índice de trombosis venosa llega hasta 28% en los pacientes con mieloma múltiple (4). Aunque la fisiopatología persiste oscura, las teorías más aceptadas son las referentes a alteraciones en la función endotelial, la concentración de las proteínas anticoagulantes y procoagulantes y en una mala regulación de la actividad de las citocinas (2).

En el mieloma múltiple se ha detectado un aumento de casi 30% en la incidencia de trombosis profunda en los pacientes que reciben esquemas de tratamiento a base de anti-angiogénicos como la talidomida o algunos anticuerpos monoclonales anti-VEGF (4). A pesar de que este hecho está bien documentado, aún no se ha explicado el proceso fisiopatológico que genera esta trombofilia. Sin embargo el riesgo trombótico en los pacientes con mieloma múltiple es muy bajo si la talidomida se emplea como agente único y aumenta sustancialmente si se combina con dosis altas de esteroides o antracíclicos (2).

Por lo menos cuatro posibles razones se han descrito para explicar el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con mieloma: el efecto de las inmunoglobulinas sobre la estructura de la fibrina, la producción de autoanticuerpos procoagulantes, el efecto de las citocinas inflamatorias sobre el endotelio y resistencia adquirida a la proteína C (1). Existen estudios previos en los que se ha evaluado con pruebas de laboratorio las alteraciones en la

coagulación más frecuentemente presentadas en pacientes con mieloma múltiple, previo al inicio de tratamiento, encontrando que éstas son debidas a anomalías en la agregación plaquetaria, prolongación en el tiempo de trombina e incremento en el nivel de fibrinógeno (5). A pesar de estas alteraciones, los pacientes no presentaban manifestaciones clínicas evidentes, sólo en forma ocasional hemorragias y no así eventos trombóticos, lo cual llama la atención ya que los pacientes que reciben tratamiento con talidomida sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos presentan hasta en un 30% de los casos eventos de trombosis, más frecuentemente en miembros inferiores. (2)

El objetivo de este estudio es analizar las alteraciones en el coagulograma, específicamente en los factores de coagulación, encontradas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que reciben como parte de su tratamiento talidomida, ya sea sola o en combinación con cualquier otro agente quimioterapéutico, en vista de que están bien documentados los eventos trombóticos en este tipo de pacientes y a pesar de que existen teorías que intentan explicarlo aún no se conoce la fisiopatología de dicho evento.

**OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO:**

- Identificar las alteraciones protrombóticas de laboratorio en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, previo al inicio y durante el tratamiento con talidomida.

**OBJETIVO PARTICULAR:**

- Cuantificar cada uno de los factores de coagulación (II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII) en los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, en el día 0, 60 y 120 de tratamiento con talidomida.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple de nov, sin enfermedades de la coagulación, de cualquier edad y género y que se consideraran candidatos a tratamiento con talidomida, solicitándoles firmar carta de consentimiento informado. Se procedió a la toma de muestra de sangre periférica previa ligadura del brazo, punción, y aspiración de sangre venosa, esto se realizará en el día 0, es decir antes de iniciar el tratamiento con talidomida. Se extrajeron 4.5 mL de sangre y se colocaron en un tubo con 0.5mL de citrato de sodio al 3.8%. Se procedió a mezclarlos suavemente, manteniéndolos a temperatura ambiente y en un lapso menor a 2 H centrifugarlos a 3,500 rpm durante 15 min para separar el plasma y poder determinar los factores de la coagulación. En caso de no poderse procesar en fresco, se guardaron alícuotas a -70°C hasta el momento en que se procesaron. 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 y las cuales ya han sido ampliamente validadas.

Basados en estas técnicas se realizó lo mismo para cada factor implicado en la vía correspondiente. Se realizó el mismo procedimiento de toma de muestra al día 60 y 120 del tratamiento. Una vez obtenidos los resultados se reportaron al médico tratante y en caso de que algún paciente requiriera iniciar tratamiento anticoagulante en su modalidad profiláctica o terapéutica causaba baja del estudio.

Se realizó la cuantificación de factores de coagulación en 3 tiempos diferentes ya que se considera que el efecto de la talidomida sobre los

factores de coagulación tiene relación directa con el tiempo de administración, por lo que se pretende conocer los cambios a través del tiempo de administración de dicho fármaco.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 17 pacientes en el periodo comprendido de Junio de 2007 a Enero de 2008, siete mujeres y 10 hombres, el promedio de edad fue de 60.5 años con una mediana de 60 y rango de 45 a 75. El estadio clínico al diagnóstico fue IIA para 3 casos, 5 pacientes IIIA, y 9 IIIB. Se determinó el tipo de proteína monoclonal en 13 de ellos, de los cuales 6 fueron IgG, 3 de tipo IgA, 2 de cadenas ligeras y 2 no secretor. Seis pacientes fallecieron por causas propias de la enfermedad, dos iniciaron tratamiento diferente a talidomida por lo que fueron excluidos para seguimiento y en cuatro pacientes se perdió el seguimiento. Cinco completaron el seguimiento. Hasta el momento se cuenta con los resultados de las muestras basales de todos los casos, por lo que serán los que se analizarán para efecto de este proyecto en este momento, el cual será continuado para observar el efecto de la talidomida.

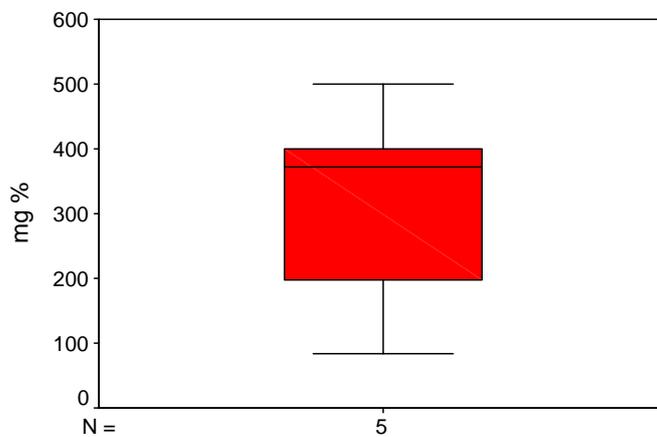
Se observó un incremento en el nivel de factor I (fibrinógeno), mediana de 399 mg% con un mínimo de 83 mg% y un máximo de 499mg%. El 75% de los pacientes tienen entre 399 mg% y 499 mg% de fibrinógeno. El 75% de los casos analizados tienen más de 120% de actividad de factor II. El 50% de los pacientes tienen la actividad del factor VII entre 109% y 235%, sin embargo al graficar los valores se observa que después de la mediana no hay variación, por lo que se considera dentro de rangos normales. El porcentaje de actividad de los factores V, VIII, IX, X, XI y XII en las muestras basales fue normal para todos los pacientes, como se observa en las gráficas.

TABLA 1. MEDIANA, MÍNIMOS Y MÁXIMOS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

	N		Median	Minimum	Maximum	Percentiles		
	Valid	Missing				25	50	75
	FIBRINO G	5				0	372.0000	83.00
FACTORII	5	0	104.0000	72.00	14039.00	87.5000	104.0000	7083.5000
FACTOR5	5	0	89.0000	73.00	11632.00	80.5000	89.0000	5871.0000
FACTOR7	5	0	109.0000	34.59	235.00	52.7950	109.0000	175.5000
FACTOR8	5	0	102.0000	14.67	135.00	43.8338	102.0000	121.5000
FACTOR9	5	0	120.0000	35.67	221.00	60.3336	120.0000	176.0000
FACTOR10	5	0	112.0000	38.58	201.00	51.2904	112.0000	159.0000
FACTOR11	5	0	115.0000	29.21	171.00	44.1064	115.0000	143.5000
FACTOR12	5	0	97.0000	34.86	154.00	40.9280	97.0000	125.5000

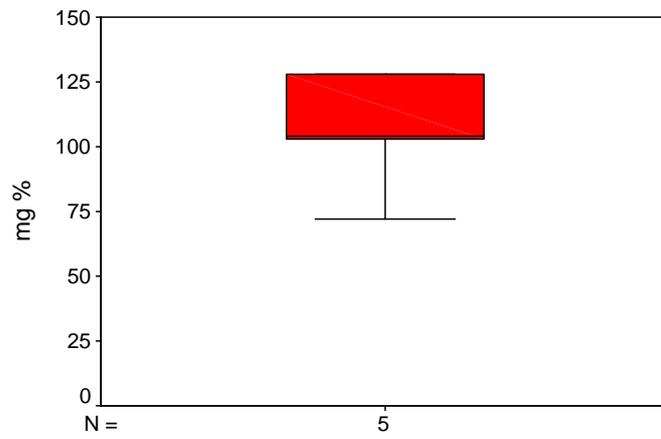
GRÁFICO 1

Niveles de fibrinógeno al diagnóstico  
mieloma múltiple



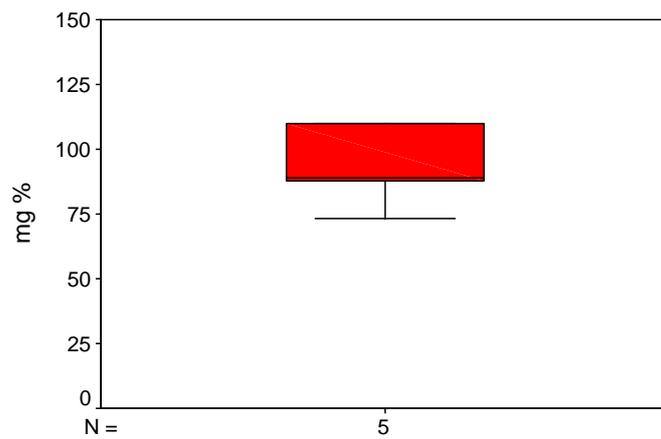
## GRÁFICO 2

Niveles de factor II al diagnóstico  
mieloma múltiple



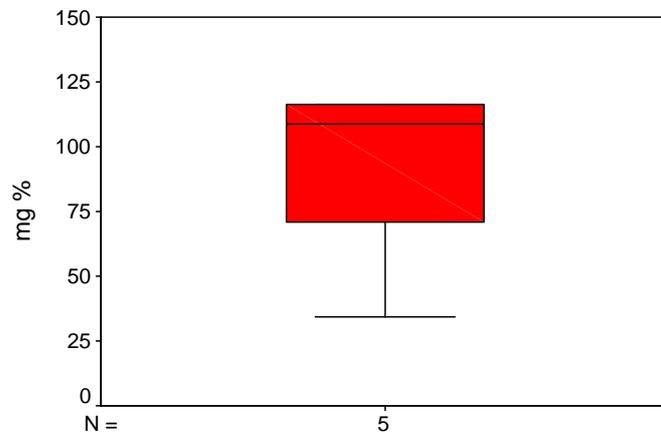
## GRÁFICO 3

Niveles de factor V al diagnóstico  
mieloma múltiple



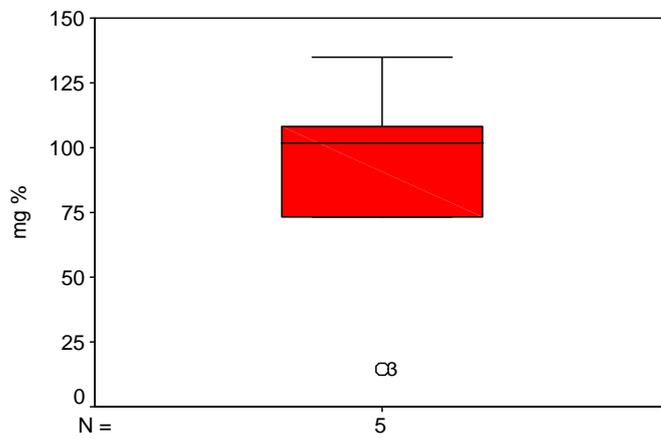
**GRÁFICO 4**

Niveles de factor VII al diagnóstico  
mieloma múltiple



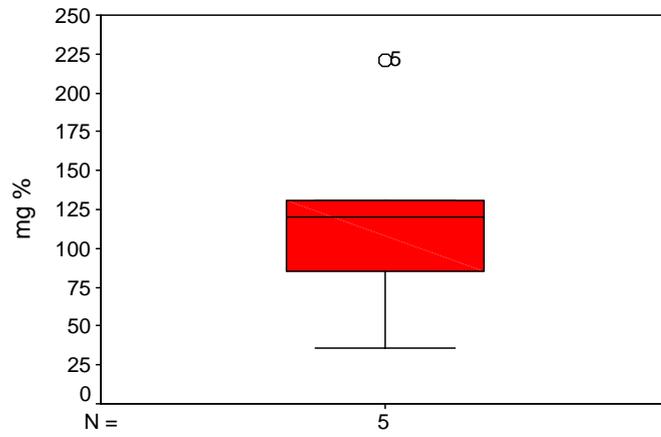
**GRÁFICO 5**

Niveles de factor VIII al diagnóstico  
mieloma múltiple



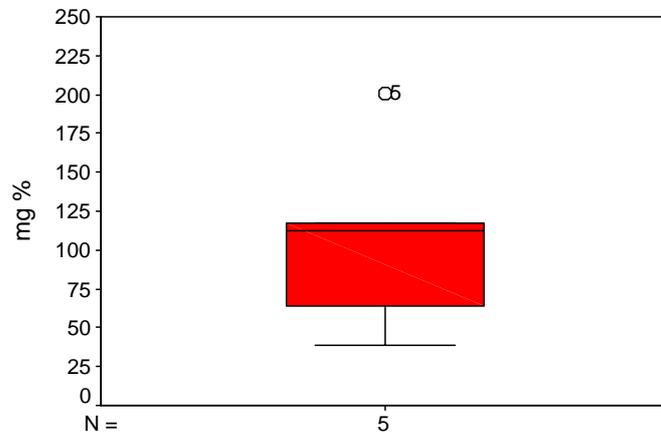
### GRÁFICO 6

Niveles de factor IX al diagnóstico  
mieloma múltiple



### GRÁFICO 7

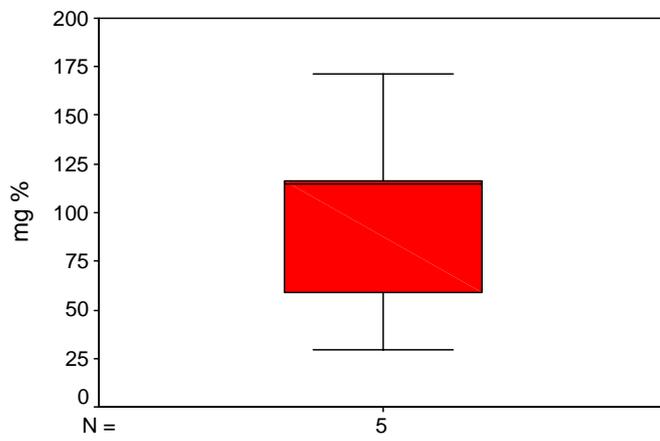
Niveles de factor X al diagnóstico  
mieloma múltiple



**GRÁFICO 8**

Niveles de factor XI al diagnóstico

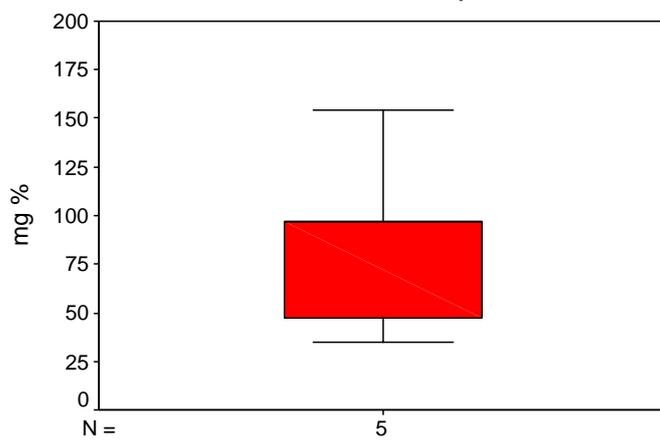
mieloma múltiple



**GRÁFICO 9**

Niveles de factor XII al diagnóstico

mieloma múltiple



## DISCUSIÓN

Las gammopatias monoclonales ocurren en 3-5% de las personas mayores de 70 años de edad y son menos frecuentes en personas jóvenes (2). La mayoría de la literatura refiere que la edad de presentación del Mieloma Múltiple es en pacientes mayores de 60 años, lo cual contrasta con lo observado en este estudio ya que 6 pacientes eran menores a 60 años y 3 de ellos menores a 50 años, el caso de menor edad incluido fue de 42 años. En general el estadio clínico al diagnóstico fue avanzado, lo cual puede explicar las pérdidas por defunción ya que fue el 35% de los pacientes. El Mieloma Múltiple condiciona alteraciones en diferentes aparatos y sistemas, sobre todo en el sistema inmunológico, a nivel óseo, renal, en la hematopoyesis y en la coagulación (2,5). En relación a la hemostasia provoca alteraciones tanto trombóticas como hemorrágicas, siendo estas las de mayor frecuencia al menos en expresión clínica. Algunas de las alteraciones implicadas en la coagulación se ha observado que son debidas a la presencia de inhibidores adquiridos contra factores de coagulación, o bien, como en el caso de la enfermedad de Von Willebrand adquirida, inmunoglobulinas dirigidas contra dominios funcionales del FvW o de sus multímeros de alto peso molecular, esto en relación a las alteraciones hemorrágicas. En relación a las alteraciones trombofílicas existen múltiples mecanismos que explican esta alteración, entre ellos la presencia de una barrera física y termodinámica que representa el exceso de paraproteína que no permite la interacción de los agentes fibrinolíticos y sus sustratos (2,3). Se ha demostrado además que hasta 27% de los pacientes tienen resistencia a la proteína C activada, la cual es quizá potenciada por los agentes antiangiogénicos (como la talidomida). Por otro

lado, el mieloma Múltiple es una entidad asociada con un exceso de citosinas proinflamatorias, las principales son la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral. También aumentan otros marcadores inflamatorios como el FVIII, la proteína C reactiva, el fibrinógeno y el FvW (6). En este estudio se observó que el nivel de fibrinógeno se encontraba elevado en las muestras basales en el 75% de los pacientes, no así el factor VIII, como reactantes de fase aguda, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura en relación a este último factor, ya que generalmente debiera estar elevado. Se observa además que el factor II (protrombina), se encuentra elevado en las muestras basales en el 75% de los pacientes, lo cual podríamos correlacionar con un incremento en el riesgo de trombosis al administrar tratamiento con talidomida, esperando que incremente el porcentaje de actividad aún más de lo observado en la muestra basal, ya que el resto de los factores de coagulación al menos en las muestras basales se encuentra en cifras normales, sin embargo habrá que correlacionar esperar los resultados que arrojen las muestras posteriores, ya que en la literatura se comenta que los niveles antigénicos del FvW y de el FVIII incrementan en los pacientes que reciben talidomida.

Dadas las alteraciones observadas, simplemente la presencia de aumento en la actividad del factor II, se ha sugerido el inicio de trombotprofilaxis para pacientes que recibirán talidomida, Aunque no hay estudios aleatorios que evalúen la eficacia de la anticoagulación, debido a la magnitud del riesgo, todos los pacientes que recibe terapia combinada con talidomida más dexametasona y otros quimioterapéuticos requieren de trombotprofilaxis. Los medicamentos más empleados son los anticoagulantes orales, las heparinas de bajo peso molecular y el ácido acetilsalicílico, este último quizá el de mayor

recomendación, cuyo efecto podría deberse a la actividad antagónica de los efectos proinflamatorios de la talidomida (2). Aún no se cuenta con el resultado del seguimiento, por lo que habrá que reportar posteriormente y confirmar la elevación del factor II al administrar talidomida.

## **CONCLUSIÓN**

Con los datos obtenidos hasta el momento en este estudio podemos concluir que en los pacientes con Mieloma Múltiple el factor I (fibrinógeno) y Factor II de la coagulación, se encuentran por arriba de los niveles normales en condiciones basales, situación que pudiera ser asociada al incremento en el riesgo de trombosis en pacientes que reciben talidomida.

## **Bibliografía**

1. Anna Falanga: Thrombophilia in Cancer. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Vol 31, Num 1, 2005.
2. Vela J.,García Ruiz M., Borbolla J., et al: Mieloma Múltiple. Ed Elsevier, primera edición, 2006.
3. Zangari M., Saghafifar F., Mehta P., et al: The Blood Coagulation Mechanism in Multiple Myeloma. Seminars in Thrombosis and Hemostasis Vol 29, Num 3, 2003.
4. Zangari M., Anaissie E., Barlogie B., et al: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 1, 2001.98, (5) 1614-1615.
5. Trelinski, J., Chojnowski, K., Krykowski, E.: Hemostatic Abnormalities Among Patients With Multiple Myeloma At Diagnosis And After Treatment. British Journal of Hematology. Vol 102, Julio 1998 p132
6. Jeffrey A. Zonder: Thrombotic Complications of Myeloma Therapy. American Society of Hematology, Education program book, 2006 p 348-355.
7. Ramzi N., El Accaoui, Shamseddeen W., et al: Thalidomide and thrombosis. Thrombosis and Haemostasia. Vol 97, 2007.
8. Greipp P., San Miguel J., Durie B., et al: International Staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3412-3420.
9. Gjonnaess H, Fagerhol MK. Studies on coagulation and fibrinolysis in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54: 363-367.

10. Bezeaud A, Guillin MC, Olmeda F, Quintana M, Gomez N. Protrombin Madrid a new familial abnormality of protrombin. *Thromb Res* 1979; 16: 45-58.
11. Biggs R, Macfarlane RG. Human blood coagulation and its disorders. Thirth Ed. Philadelphia, F. A. Davis Co. 62.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Standard for Evacuated tubes for Blood Specimens Collection, 2nd ed. NCCLS. Villanova, Pa. 1980.
13. 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.
14. 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.
15. Zacharski R, Rosenstein R. Standarization of the one stage assay for factor VIII (antihemophilic factor). *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 280-286.
16. 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.

## Anexo 1: Sistemas de clasificación

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

Estadio	Criterios	Masa tumoral (células x 10 <sup>12</sup> / m <sup>2</sup> )
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 $\geq$ 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