



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“ESTIMACIÓN DE EFICACIA DE MEDIDAS PROFILÁCTICAS PARA
EVENTOS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON
MIELOMA MÚLTIPLE QUE RECIBIERON ESQUEMA DE INDUCCIÓN CON
TALIDOMIDA EN EL INCMNSZ DEL AÑO 2008 AL 2015”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
Dr. Francisco Salvador Noriega González**

**TUTORES DE TESIS
Dr. Yemil Atisha Fregoso**



México
Julio 2016



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

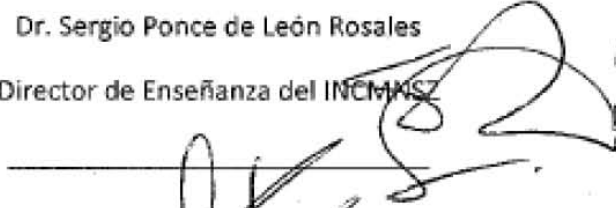
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

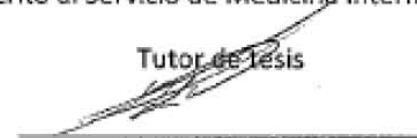
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



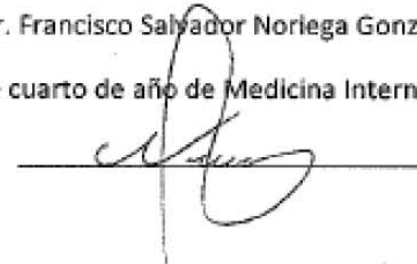
Dr. Alfonso Guías Herrero

Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna del INCMNSZ

Dr. Yemil Atisha Fregoso
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Francisco Salvador Noriega González
Residente de cuarto de año de Medicina Interna del INCMNSZ



Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	10
4. Justificación.....	10
5. Hipótesis nula.....	10
6. Objetivo principal.....	10
7. Objetivos específicos.....	10
8. Población y metodología.....	11
9. Resultados.....	12
10. Discusión.....	15
11. Conclusiones.....	16
12. Bibliografía.....	17

Resumen

Introducción: la incidencia de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple aumenta hasta 10% en comparación con el riesgo de la población general y hasta 26% en pacientes que reciben esquema de inducción con IMiDs en combinación con dexametasona o bien con multiagentes.

Objetivos: valorar si el uso apropiado de profilaxis (antiagregación para riesgo bajo y anticoagulación total para riesgo alto) disminuye la incidencia de TEV por debajo del 10% durante la inducción con esquema de talidomía en la población del INCMNSZ tratada en el período de 2008 a junio 2015. Asimismo, describir qué factores se asocian más a eventos de TEV.

Material y método: se clasificaron a los pacientes en bajo o alto riesgo usando la escala propuesta por el grupo de Palumbo y colaboradores la cual considera como factores de riesgo: dexametasona a dosis altas; uso de doxorubicina; colocación de CVC; obesidad; antecedente de tromboembolismo venoso; factores relacionados al mieloma múltiple (tiempo de diagnóstico y viscosidad); estado postquirúrgico; administración de eritropoyetina y trastornos de la coagulación asociada. El desenlace primario fueron los eventos de TEV.

Resultados: de los 62 pacientes analizados se encontraron 5 eventos de TEV, representando una incidencia del 8%. Aquellos pacientes erróneamente clasificados según su riesgo presentaron TEV en 23.8% de los casos, mientras que los 41 pacientes que se clasificaron adecuadamente ninguno presentó evento de TEV ($p=0.003$). Asimismo, los pacientes con ≤ 2 factores de riesgo se trombosaron sólo el 3.9%, mientras que de los pacientes con 3 factores de riesgo se trombosaron 27.3% ($p=0.035$). De los 5 eventos de TEV, dos fueron tromboembolias pulmonares masivas con consecuente muerte de los pacientes (letalidad del 40%). Los factores de riesgo que se encontraron con significancia estadística fueron: obesidad ($p=0.03$) así como evento posquirúrgico ($p=0.005$).

Conclusiones: La estratificación de riesgo adecuado con su profilaxis correspondiente previene efectivamente eventos de TEV en este grupo de pacientes. Los factores de riesgo estadísticamente significativos en esta población fueron estado postquirúrgico y obesidad. Los pacientes con tres o más factores de riesgo pueden comprender un subgrupo de muy alto riesgo para eventos de TEV que ameritan una mejor caracterización.

Marco teórico

La tromboembolia pulmonar (TEP) es una complicación potencialmente letal del tromboembolismo venoso y es la causa más común de muerte intrahospitalaria prevenible, reportándose en Estados Unidos de América como la causa de muerte en un 5 a 10% de los pacientes hospitalizados. Se ha reportado una incidencia de 1 caso por 1000 personas por año¹. Veintiséis por ciento de los pacientes con TEP no diagnosticada y no tratada tendrán un nuevo evento embólico fatal y otro 26% tendrá otro evento tromboembólico no fatal (Qaseem, 2011).

En paciente con cáncer se estima una incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) de más del 7%. Por otro lado los pacientes con una neoplasia hematológica, y en particular a aquellos con mieloma múltiple (MM) tienen el más alto riesgo de trombosis por razones que se explicarán más adelante. Aunado a esto, el tratamiento a base de esteroides a altas dosis en combinación con talidomida y lenalidomida, aumentan aún más el riesgo.

Trombosis en pacientes con discrasia de células plasmáticas

En un estudio con 310 pacientes con gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS por sus siglas en inglés), la incidencia de TEV fue de 6.1% después de una mediana de seguimiento de 44 meses (Sallah S, 2004). Los factores que se consideraron de riesgo, después de un análisis univariado, fueron: edad más de 65 años, proteína M ≥ 16 g L-1 y progresión de la enfermedad. En otra serie de 174 pacientes con MGUS, la incidencia de TEV fue de 7.5% y todos los eventos ocurrieron a los 6 meses del seguimiento. También se encontró que el riesgo de TEV incrementaba un 8% si el paciente tenía antecedente de TEV y hasta 27 veces en pacientes que se encontraban inmovilizados (Srkalovic G, 2004). No obstante, por las características de estos estudios es imposible establecer una causalidad entre MGUS y TEV.

En pacientes con MM se ha estimado una incidencia muy variada que va entre 3 (Rajkumar, 2010) y 10% (Srkalovic G, 2004) y los mecanismos detrás de este aumento de eventos trombóticos venosos es controvertido. Entre los mecanismos propuestos se ha establecido que el aumento de viscosidad de la sangre por las inmunoglobulinas circulantes puede interferir con la polimerización de la fibrina, impidiendo la fibrinólisis normal (Carr ME Jr, 1996). Además, la proteína monoclonal puede actuar como anticuerpo procoagulante aunado a que en este grupo de pacientes se ha documentado la presencia de anticoagulante lúpico, Ac. anti-proteína S, Ac. anti-fosfolípidos y Ac. anti-protrombina (Yasin Z, 1999). Se ha demostrado también que la citosinas proinflamatorias como interleucina-6 y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) pueden mediar interacciones con las células plasmáticas, las células estromales de la médula ósea y células endoteliales causando elevación en los niveles del factor VIII, del factor de von Willebrand, fibrinógeno y el dímero-D. Además estas alteraciones incrementan con el tratamiento y disminuyen con dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (Elena Zamagni, 2011).

Por otro lado se ha determinado que los pacientes tienen mayor riesgo de TEV al diagnóstico, siendo el tiempo medio para presentar TEV de aproximadamente 3 meses.

Trombosis asociada a tratamiento específico de mieloma múltiple

Talidomida

La talidomida recibió aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) para su uso en combinación con dexametasona a altas dosis para el tratamiento de pacientes recién diagnosticados con MM en 2006. Posteriormente en 2008 la EMEA (*European Medicine Agency*) aprobó el uso de un esquema con talidomida, melfalán y prednisona como esquema de inducción (Palumbo A. a., 2012).

Como medicamento en terapia única la talidomida no incrementa el riesgo de TEV. Se ha documentado que la incidencia de TEV en pacientes con nuevo diagnóstico de MM tratados con talidomida es de 3% (Rajkumar SV G. M., 2003). En un estudio aleatorizado que comparó talidomida/dexametasona y placebo/dexametasona la incidencia de TEV en el primer grupo fue de 17% y del segundo sólo del 3%. En otros estudios se ha visto que la combinación de talidomida con dexametasona a dosis altas aumenta la incidencia de TEV de manera significativa hasta 14-26% en pacientes con reciente diagnóstico de MM (Rajkumar SV H. S., 2002) y hasta 2-8% en pacientes con recaída o enfermedad refractaria.

En dos estudios independientes fase II, la combinación de melfalán, prednisona y talidomida al diagnóstico causó TEV en 12-20% de los pacientes que no tenían profilaxis (Facon T, 2007) . Además se documentó que la combinación de doxorubicina, talidomida y dexametasona aumentó aún más el riesgo de TEV de 10-27% al diagnóstico de MM y a 58% en otro estudio (Baz R, 2005). No se ha reportado incremento de TEV en terapia de mantenimiento con prednisona y talidomida.

Lenalidomida

La lenalidomida es otro inmunomodulador utilizado para el tratamiento del MM, siendo estructuralmente similar a la talidomida, es funcionalmente distinto. De la misma manera que la talidomida, la lenalidomida como tratamiento único, no se asocia a incremento de incidencia de TEV. Asimismo, cuando es combinado con dexametasona (sin profilaxis) el riesgo de TEV aumenta hasta un 16% en comparación a un 4% en pacientes que sólo recibieron dexametasona, como se evidenció en dos estudios aleatorizados en pacientes con recaída (Dimopoulos MA, 2005). La combinación de lenalidomida, dexametasona y eritropoyetina también causan un aumento en TEV con incidencia de hasta el 23% (Knight R, 2006). En otro estudio, la tasa de TEV no fue diferente entre pacientes que recibieron concomitantemente eritropoyetina a los que no, presentando 4.8% y 8.6%, respectivamente (P = .54) (Menon SP, 2008).

Bortezomib

El bortezomib es un inhibidor reversible del proteosoma 26S, afectando varias vías de señalización. Cabe destacar que tiene un efecto antitrombótico ya que inhibe la activación del factor NF- κ B que está implicado en la transcripción de la trombomodulina (de Moreuil C, 2016). Asimismo, se ha demostrado in vitro tiene un efecto inhibidor plaquetario dosis dependiente. Interesantemente en ausencia de tromboprofilaxis, en combinación de dexametasona y análogos de la eritropoyetina, se observó una incidencia de 4% en seguimiento de 6-10 meses.

Evidencia sobre la efectividad de profilaxis en pacientes con mieloma múltiple

Como resultado de la evidencia previamente comentada, se han realizado estudios con profilaxis al inicio de la inducción en pacientes recién diagnosticados.

En un estudio se inició talidomida y dexametasona al diagnóstico de MM sin profilaxis, presentando una incidencia de TEV esperada del 26% por lo que se agregó al protocolo dosis bajas de warfarina (1.25mg cada 24 horas) con lo que la incidencia bajó hasta 13%. No obstante, en otro estudio con el mismo propósito, las dosis bajas de warfarina no disminuyeron la incidencia de TEV, permaneciendo en 25%. Por lo tanto, el uso de bajas dosis de warfarina no está validado como profilaxis en pacientes con MM que reciben esquema de inducción con IMiD.

En un estudio aleatorizado con terapia de inducción a base de talidomida, melfalán y prednisona con uso de enoxaparina a 40mg por día por 4 meses, la incidencia de TEV bajó del 20% al 3% en comparación con el brazo de no profilaxis.

Otra opción a considerar es la aspirina que tiene efecto de antiagregación plaquetaria por inhibición del tromboxano A2, aunque es primariamente utilizado para evitar trombosis arterial. Algunos autores han abogado por la aspirina, ya que hay evidencia que la talidomida tiene un efecto de activación plaquetaria y además se ha visto que dosis bajas de AAS es segura en pacientes con trombocitopenia. En un estudio donde los pacientes recibieron esquema lenalidomida y dexametasona con dosis bajas (160mg por día) y altas (480mg por día), de manera inicial no se administró profilaxis, presentando una incidencia de TEV de 23 y 8% respectivamente. Al añadir aspirina (dosis no especificada) se redujo el riesgo a 14 y 5% en los respectivos grupos (Rajkumar, 2010). Este estudio apoyó la administración de aspirina para aquellos pacientes a los que se les prescribe dosis bajas de dexametasona y destaca el riesgo para TEV en pacientes que reciben dosis altas de dexametasona.

Asociaciones como la *American College of Chest Physicians* recomiendan en contra del uso de aspirina en pacientes con cáncer con alto riesgo de trombosis, recomendando en cambio heparina de bajo peso molecular.

En un subestudio multicéntrico prospectivo aleatorizado se comparó la eficacia de aspirina a bajas dosis (100mg/día) contra heparina de bajo peso molecular (40mg/día) en pacientes con nuevo diagnóstico de MM que recibieron inducción con lenalidomida, dosis baja de dexametasona y consolidación con melfalán, prednisona y lenalidomida. En este estudio con 342 pacientes la diferencia de TEV entre estos grupos de pacientes fue de 1.07% (IC: 169-3.83), con incidencia de TEV en el grupo de AAS de 2.27% y con HBPM de 1.2%. Sólo el grupo con aspirina presentó TEP en 1.7% de los pacientes y no se documentó ningún evento de sangrado mayor (Larocca, 2011). Una vez más estas observaciones podrían destacar la antiagregación plaquetaria como una alternativa equivalente a la anticoagulación total.

En otro estudio multicéntrico aleatorizado realizado por el grupo de Palumbo et. al, se comparó el uso de aspirina (100mg/día) con warfarina a bajas dosis (1.25mg/día) y enoxaparina (40mg/día) en 659 pacientes que recibieron esquemas de inducción con talidomida. El estudio tuvo un seguimiento de 6 meses y documentaron en 6.5% de los pacientes eventos graves de TEV, eventos cardiovasculares agudos o muerte súbita (6.4% en el grupo de ASS, 8.2% en el grupo de warfarina y 5% en el grupo de HBPM). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. Por otro lado, el riesgo de TEV fue 1.38 veces más alto en pacientes que no recibieron esquema con bortezomib (Palumbo e. a., 2011). Finalmente, se documentaron 0.5% eventos de sangrado mayor. Como críticas a este estudio, los pacientes con alto riesgo de TEV (aquéllos con antecedente de TEV, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus descontrolada, infecciones, inmovilización o con cirugía reciente) fueron excluidos por lo que estos resultados probablemente no sean extrapolables. Asimismo, no se usaron esquemas con antraciclenos ni dosis altas de dexametasona que se han demostrado aumentan significativamente el riesgo de TEV y se utilizan frecuentemente en esquemas de inducción.

En conclusión, la evidencia sugiere al AAS como alternativa para HBPM en pacientes con bajo riesgo de TEV además de ofrecer seguridad en situaciones como enfermedad renal crónica, en pacientes que no pueden ser monitorizados apropiadamente para mantener metas del INR o bien como una opción más costeable para largo plazo en este grupo de pacientes. No obstante, los estudios disponibles en la actualidad cuentan con un número de pacientes reducido y pocos eventos de TEV, por lo que no permite establecer una recomendación concreta en cuanto a los escenarios clínicos más adecuados para profilaxis.

En cuanto al uso de los nuevos anticoagulantes orales, la evidencia es limitada y no se han emitido recomendaciones al respecto.

Recomendaciones de profilaxis en pacientes con mieloma múltiple

En ausencia de estudios aleatorizados adecuados, muchas de las recomendaciones son una extrapolación de estudios sin un diseño apropiado. En general se busca individualizar el riesgo del paciente para indicar la mejor opción posible.

Talidomida

Como ya se ha comentado antes la talidomida como agente único de inducción o mantenimiento confiere un riesgo de TEV de tan sólo 5%, por lo tanto en este caso no se recomienda el uso de profilaxis. Por otro lado en combinación con dexametasona se recomienda warfarina con INR meta de 2-3, sin poder recomendar heparina de bajo peso molecular por falta de evidencia. En combinación con melfalán y prednisona se recomienda heparina no fraccionada. Es caso de combinación de terapia con varios agentes la heparina de bajo peso molecular no ha demostrado ser efectiva (Palumbo e. a., 2008). Finalmente dado que el riesgo para TEV en pacientes con recaída se estima en un 2-15%, sólo se recomienda profilaxis en pacientes con alto riesgo.

Lenalidomida

Igual que la talidomida, no requiere tromboprofilaxis si se usa como único agente terapéutico para mieloma múltiple. En caso de usarse de manera concomitante con dexametasona, melfalán o doxorubicina, la aspirina a dosis bajas sería el agente de elección. En caso de usar altas dosis de dexametasona se recomienda usar HBPM o warfarina a dosis completas.

Valoración de riesgo

En un estudio realizado por Palumbo et. al. se sugirió un modelo de estratificación del riesgo para el manejo de pacientes con MM que son tratados con talidomida o lenalidomida que se muestra en la Tabla 1. (Palumbo e. a., 2008)

Tabla 1. Estratificación de riesgo

Factor de riesgo individualizado	Profilaxis recomendada
Obesidad	Si no hay factores de riesgo se recomienda aspirina 81-325mg cada 24 horas.
Antecedente de tromboembolismo	
Colocación de catéter venoso central o de marcapasos venoso	
Comorbilidad: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cardiovascular - Enfermedad renal crónica - Diabetes - Infección aguda - Inmovilización 	Si hay 2 o más factores se recomiendan HBPM (equivalente a 40mg de enoxaparina diarios) o warfarina con meta de INR de 2-3.
Cirugía: <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía general - Requerimiento de anestesia de cualquier tipo - Trauma 	

Uso de eritropoyetina	
Trastorno de la coagulación asociada	
Factores de riesgo asociados a MM: <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo del diagnóstico - Hiperviscosidad 	
Tratamiento para el MM: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis altas de dexametasona - Doxorubicina - Terapia con multiagentes 	

Este trabajo no contaba con los estudios aleatorizados de 2011 publicados por Palumbo y de Larocca et al. Sin embargo, por la población seleccionada en estos estudios, sus resultados no se pueden extrapolar a pacientes de alto riesgo que son tratados con inmunomoduladores y probablemente sólo sean generalizables a pacientes con riesgo bajo o estándar de TEV. (Landgren, 2012).

Duración de profilaxis para eventos de TEV

La duración de la profilaxis durante la inducción también es controvertida debido a la falta de estudios apropiados. Está documentado que la mayoría de los episodios de TEV ocurrieron a los 6 meses y la totalidad de los episodios sucedieron a los 12 meses del inicio de la inducción. Por lo tanto actualmente se recomienda continuar la profilaxis de 4-6 meses y hasta un año en pacientes de alto riesgo.

Planteamiento del problema

Está bien documentado que la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con mieloma múltiple aumenta hasta 10%, en comparación con el riesgo de la población general y hasta 26% en pacientes que reciben esquema de inducción con talidomida (o lenalidomida) en combinación con dexametasona o bien terapia con multiagentes. No obstante, la indicación de anticoagulación total o antiagregación plaquetaria según la estratificación de factores de riesgo sigue siendo un tema controvertido.

Justificación

Actualmente no se cuenta con información en la población mexicana que valide la escala de riesgo descrita por el equipo de Palumbo y colaboradores para antiagregar o anticoagular a los pacientes con mieloma múltiple que reciben esquema a base de IMiD según su riesgo para eventos de TEV.

Hipótesis nula

Los factores de riesgo establecidos para este grupo de pacientes discriminarán adecuadamente aquéllos con bajo o alto riesgo para recibir antiagregación o anticoagulación respectivamente, logrando disminuir la incidencia de TEV menor a 10% en pacientes que reciben inducción con IMiD.

Objetivo principal

Valorar si el uso apropiado de profilaxis en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple tratados en el INCMNSZ de enero 2008 a junio de 2015 que recibieron esquema de inducción con talidomida disminuyó la incidencia de TEV en menos del 10% al año de tratamiento.

Objetivos Específicos

- Describir si la estratificación para recibir profilaxis para eventos de TEV en la población del INCMNSZ fue adecuada.
- Describir los factores de riesgo más comunes para eventos de TEV en nuestra población.
- Valorar qué factores de riesgo tienen una mayor asociación con eventos de TEV.
- Describir el período de más alto riesgo para presentar eventos de TEV con el fin de poder emitir una recomendación en cuanto a la duración de la tromboprofilaxis.

Pacientes y Métodos

Tipo de estudio: observacional retrospectivo

Criterios de inclusión

Todos los pacientes derechohabientes al INCMNSZ con diagnóstico de mieloma múltiple que hayan recibido quimioterapia de inducción que incluyera talidomida (no se utiliza lenalidomida como esquema de inducción por el servicio de hematología del INCMNSZ) y que hayan completado por lo menos 1 año de seguimiento en el período comprendido entre el primero de enero del año 2008 hasta el primero de junio de 2015.

Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con la información necesaria para estratificarlos según factores de riesgo ya establecidos.

Metodología

Se solicitaron todos los expedientes con diagnóstico de mieloma múltiple del año 2008 hasta junio de 2015 para su revisión. Asimismo, se solicitaron los expedientes que presentaran un pico monoclonal en inmunoelectroforesis de suero y orina en la base de datos del sistema *Labsis* (disponible desde el año 2013). Posteriormente se revisaron los expedientes a partir del año de diagnóstico hasta el cumplimiento de un año de la inducción documentando la siguiente información: el año de diagnóstico, clasificación de Durie-Salmon, el pico de proteína monoclonal secretada, esquema de quimioterapia recibida, los factores de riesgo establecidos para mieloma múltiple: obesidad; colocación de CVC; dosis de dexametasona (que se clasificó como baja ≥ 160 mg o alta ≥ 480 mg), uso de doxorubicina, antecedente de tromboembolismo venoso; presencia de infección, factores relacionados al mieloma múltiple (tiempo de diagnóstico y viscosidad), estado posquirúrgico; uso de eritropoyetina y trastornos de la coagulación asociada. Además se buscaron los siguientes desenlaces: eventos de TEV y eventos de sangrado documentando si el paciente había sido clasificado de manera adecuada en riesgo bajo (uno o menos factores de riesgo) o alto (dos o más factores de riesgo), así como el tipo de profilaxis que recibió cada paciente en su seguimiento de la consulta externa del INCMNSZ.

Se prosiguió a hacer un análisis estadístico usando el programa estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Para el análisis de variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Resultados

De los 102 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple 28 no fueron tratados con esquema de IMiD, 4 fueron tratados fuera de INCMNSZ, dos no iniciaron tratamiento y 6 no contaban con la información necesaria para estratificar el riesgo de TEV. Finalmente se analizaron los datos de 62 pacientes.

En cuanto al análisis de esta población, la paraproteinemia más común fue por IgG kappa representando el 43.5% de la población. La mayoría de los pacientes se encontraban clasificados como Durie-Salmon IIIa y por ISS en 3, representando 45.2% y 54.8% de la población respectivamente. La media de edad al diagnóstico fue de 61.2 (± 10.5). Los esquemas de quimioterapia más comunes fueron ThaCyDex y ThaliDex con un 35.6% y 33.9% respectivamente. De los 62 pacientes analizados 50% fueron hombres, presentándose en ellos 3 de los 5 eventos de TEV ($p=1$). En los 62 pacientes se presentaron 5 eventos de TEV, representando un incidencia del 8% en la población estudiada. Por otro lado se encontró que aquellos pacientes erróneamente clasificados según su riesgo, el 23.8% sufrió de TEV, mientras que los 41 pacientes que se clasificaron apropiadamente ninguno presentó evento de TEV ($p=0.003$). Asimismo, los pacientes con ≤ 2 factores de riesgo se trombosaron sólo el 3.9%, mientras que de los pacientes con 3 factores de riesgo se trombosaron 27.3% ($p= 0.035$). De los 5 eventos de TEV, dos fueron tromboembolias pulmonares masivas con consecuente muerte de los pacientes, calculándose una letalidad del 40% en los eventos de TEV. De los pacientes clasificados como alto riesgo 11% presentó evento de TEV a diferencia de los de bajo riesgo en los que se presentó trombosis en sólo 3.8% de los casos ($p= 0.076$). Los factores de riesgo que se encontraron con significancia estadística fueron: obesidad ($p=0.03$) así como evento posquirúrgico ($p=0.005$). Los factores de riesgo más prevalentes fueron: uso de dosis altas de dexametasona en 93.5% de los pacientes, enfermedad renal crónica en 27.4% y diabetes mellitus tipo 2 en 21% de los pacientes; ninguno fue estadísticamente significativo para desarrollar eventos de TEV ($p= 1.0, 0.6$ y 1.0 respectivamente). La mediana de tiempo para presentar TEV fue de 2.5 meses, presentándose la totalidad de los eventos entre 1 y 9 meses del inicio de la inducción. Sólo se presentó un evento de sangrado mayor (gastritis erosiva) en un paciente con uso de ácido acetilsalicílico. En ningún paciente se utilizó anticoagulación parenteral en su seguimiento en la consulta externa y sólo un paciente recibió anticoagulante de nueva generación (dabigatrán) y no presentó evento de TEV o sangrado mayor.

Tabla 1. Pico monoclonal

Secretor	No. de pacientes	Porcentaje
IgA lambda	9	14.5
IgG lambda	7	11.3
IgA kappa	8	12.9
IgG kappa	27	43.5
CCL lambda	5	8.1
CCL kappa	5	8.1
No secretor	1	1.6

Tabla 2. Clasificación ISS al diagnóstico.

Calsificación ISS	No. de pacientes	Porcentaje
No clasificado	1	1.6
1	13	21
2	14	22.6
3	34	54.8

Tabla 3. Clasificación por Durie-Salmon al diagnóstico.

Clasificación DS	No. pacientes	Porcentaje
Ia	7	11.3
Ib	0	0.0
IIa	6	9.7
IIb	3	4.8
IIIa	28	45.2
IIIb	18	29

Tabla 4. Esquema de quimioterapia

Esquema de quimioterapia	No. de pacientes	Porcentaje
ThaCyDex	22	35.5
ThaliDex	21	33.9
ThaliDex + Melfalán	11	17.7
Talidomida + Melfalán + PDN	6	9.7
ThalBorDex	2	3.2

Tabla 5. Distribución por sexo y eventos de TEV.

Sexo	No. de pacientes	Eventos TEV	Porcentaje de pacientes con TEV	p=
Femenino	31	2	6.5	
Masculino	31	3	9.7	1

Tabla 6. Distribución por factores de riesgo y eventos de TEV.

Factores de riesgo	No de pacientes	Porcentaje	Eventos de TEV	Porcentaje pacientes con TEV	p=
Dexametasona dosis altas	58	93.5	5	8.6	1
ERC	17	27.4	2	11.8	0.6
DM2	13	21.0	1	7.7	1
Obesidad	4	6.5	2	50.0	0.02
Antecedente TEV	3	4.8	0	0.0	1
Uso de EPO	2	3.2	0	0.0	1
Esquema con doxorubicina	1	1.6	0	0.0	1
Infección	4	6.5	1	25.0	0.29
CVC	1	1.6	1	100.0	0.081
Cirugía	2	3.2	2	100.0	0.005
Hiperviscosidad	3	4.8	0	0.0	1

Tabla 7. Distribución por tipo de riesgo y eventos de TEV.

Riesgo de TEV	No. de pacientes	Eventos de TEV	Porcentaje de pacientes con TEV	p=
Alto	37	5	13.5	0.076
Bajo	25	0	0.0	

Tabla 8. Distribución por número de factores de riesgo y eventos de TEV.

Número de factores de riesgo	No. de pacientes	Eventos TEV	Porcentaje de pacientes con TEV	p=
≤2	51	2	3.9	
3	11	3	27.3	0.035

Tabla 9. Clasificación adecuada de riesgo para TEV.

Clasificación adecuada según riesgo de TEV	No. de pacientes	Eventos de TEV	Porcentaje de pacientes con TEV	p=
Sí	41	0	0.0	
No	21	5	23.8	0.003

Discusión

Se puede observar en esta población que la incidencia de TEV en pacientes sin profilaxis adecuada es del 23% en comparación a cero en aquellos pacientes que fueron estratificados de manera adecuada. Llama la atención que todos los pacientes que sufrieron un evento de TEV fueron de alto riesgo y recibieron profilaxis con aspirina, por lo que como sugiere la literatura, en este grupo de pacientes la antiagregación plaquetaria no es una alternativa segura de profilaxis. Por otro lado, en los pacientes adecuadamente estadificados y tratados no se presentó ningún evento de TEV por lo que se corrobora que la profilaxis disminuye el riesgo de TEV por debajo del 10% esperado para pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento. No obstante, debido a que la población es muy reducida y los eventos de TEV escasos, es probable que estos hallazgos no se pueden generalizar a todos los pacientes con mieloma múltiple que reciben tratamiento con IMiD.

Es importante destacar que los factores de riesgo más prevalentes (como el tratamiento con dosis altas de dexametasona, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2) no se correlacionaron con un mayor riesgo de sufrir eventos TEV. Los que sí presentaron una asociación estadísticamente significativa fueron la obesidad y el estado posquirúrgico del paciente. El antecedente de trombosis previa no pudo ser correctamente valorado, pues todos los pacientes se encontraban en tratamiento con anticoagulación total previo al esquema de inducción y ninguno presentó un segundo evento de TEV. También se destacó que los pacientes con 3 factores de riesgo pueden conformar un subtipo de pacientes de muy alto riesgo para eventos de TEV que amerita ser valorado en una población más grande.

El período de mayor riesgo para presentar TEV se encontró a los dos meses y medio del inicio de tratamiento (siendo el evento más temprano en el primer mes), en contraste con los 4-6 meses referidos en la literatura, por lo que el inicio de la profilaxis de manera oportuna es de vital importancia en estos pacientes, en especial considerando que la letalidad de estos eventos fue del 40%. También cabe destacar que el último evento de TEV fue al noveno mes del inicio del esquema de quimioterapia, por lo que se propondría extender la duración de la profilaxis por lo menos 9 meses y hasta 12 meses en pacientes sin riesgo alto de presentar sangrado.

En esta población la anticoagulación total fue administrada por medicamentos vía oral en todos los pacientes, con predominio de los antagonistas de vitamina K. Esto se puede deber a la ventaja que ofrece este medicamento por su bajo costo sobre anticoagulantes parenterales como enoxaparina. Por lo anterior, no fue posible valorar la efectividad de la enoxaparina como alternativa a la acenocumarina y warfarina. Sólo un paciente recibió anticoagulante oral de nueva generación por lo que tampoco se puede valorar su eficacia como profilaxis. Todos los pacientes de bajo riesgo fueron manejados con aspirina presentándose en esta población el único evento de sangrado mayor. No obstante, por el número limitado de pacientes no es posible aseverar que los anticoagulantes orales son más seguros que la aspirina en cuanto a eventos de sangrado mayor.

Conclusiones

Los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en nuestra población presentan un riesgo muy alto de eventos de TEV, documentándose una incidencia del 23% en pacientes con alto riesgo a pesar de recibir antiagregante plaquetario. Se destaca que la estratificación de riesgo adecuado con su profilaxis correspondiente, previenen efectivamente eventos de TEV en este grupo de pacientes. Asimismo, el inicio temprano de la profilaxis es imperativo ya que la mediana para presentar un evento de TEV fue a los 2.5 meses del inicio de la inducción. Los factores de riesgo estadísticamente significativos en esta población fueron estado postquirúrgicos y obesidad. Se sugiere un estudio prospectivo con una población más extensa para poder caracterizar un grupo de muy alto riesgo que amerite un seguimiento más estricto.

Bibliografía

- Baz R, L. L.-M. (2005). The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 80: 1568–1574.
- Carr ME Jr, D. R. (1996). Abnormal fibrin structure and inhibition of fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *J Lab Clin Med*, 128(1):83–88.
- de Moreuil C, e. a. (2016). Myélome multiple et thrombose veineuse. Quelle thromboprophylaxie faut-il proposer? . *Rev Med Interne*.
- Dimopoulos MA, S. A. (2005). Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010). *Blood*, 106: 6a (abstract [6]).
- Elena Zamagni, M. A. (2011). Multiple Myeloma, Venous Thromboembolism, and Treatment-Related Risk of Thrombosis . *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, VOLUME 37, NUMBER 3*. 209-219.
- Facon T, M. J. (2007). Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. . *Lancet*, 370: 1209–1218.
- Knight R, D. R. (2006). Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 354: 2079-2080.
- Landgren, S. Y. (2012). Thromboprophylaxis in in multiple myeloma: is the evidence there? *Expert Review of Anticancer Therapy*, 12:3, 291-294.
- Larocca, e. a. (2011). Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide. *Blood*, 119(4), 933–939 (2011).
- Menon SP, R. V. (2008). Thromboembolic Events With Lenalidomide-based Therapy for Multiple Myeloma. *Cancer*, 112(7):1522-1528.
- Palumbo, A. a. (2012). Venous and Arterial Thrombotic Risks with Thalidomide: Evidence and Practical Guidance. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 255–266.
- Palumbo, e. a. (2008). Prevention of thalidomide- and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 22, 414–423.
- Palumbo, e. a. (2011). Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(8), 986-993.

- Qaseem, e. a. (2011). Clinical Guideline Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients : A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 155(9), 625-633.
- Rajkumar SV, G. M. (2003). Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* , 17: 775–779.
- Rajkumar SV, H. S. (2002). Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*, 20: 4319–4323.
- Rajkumar, e. a. (2010). Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 11(1): 29–37.
- Sallah S, H. A. (2004). The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*, 15: 1490–1494.
- Srkalovic G, C. M.-M. (2004). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*, 101: 558–566.
- Yasin Z, Q. D. (1999). Light-chain paraproteins with lupus anticoagulant activity. *Am J Hematol*, 62(2):99–102.

