

TROMBOSIS EN HEMATO-ONCOLOGÍA

Dr José Ernesto Novoa Gregorio

Jefe del Servicio de Hematología Clínica & Angiogénesis Terapéutica
Hospital Policial - DNSP - Montevideo, Uruguay
Médico Internista Centro Hospitalario Pereira Rossell
Hospital de la Mujer "Paulina Luisi" – MSP/ASSE. Montevideo, Uruguay



*“Je suis perdu, une phlébite qui
vien de se déclarer cette nuit ne
me laisse plus aucun doute sur la
nature de mon mal”*

Armand Trousseau
Tours, Francia
1801 – 1867

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo occidental , asociándose con fenómenos tromboembólicos en un muy elevado número de pacientes.

La trombosis es una de las complicaciones fatales prevalentes en individuos neoplásicos.

Desde hace más de 100 años, se ha reconocido que una trombosis venosa profunda puede ser la primera manifestación de un cáncer oculto, así como que los pacientes con cáncer pueden desarrollar manifestaciones tromboembólicas en cualquier momento de su evolución.(1) Se las relaciona con tromboembolismo postoperatorio, complicaciones del empleo de catéteres intravasculares permanentes, así como con trombosis inducida o asociada con el empleo de quimioterapia antitumoral.

La génesis de la trombosis en las enfermedades tumorales malignas es compleja y multifactorial.

Algunos de los factores favorecedores dependen de la respuesta del paciente a la presencia del proceso tumoral (reacción de fase aguda); son ejemplo de ello las trombocitosis, hiperfibrinogenemia, hiperactividad biológica del factor VIII coagulante, etc.; otros, de la propia actividad procoagulante que expresan las células tumorales malignas.(2) En tal sentido la tromboplastina tisular o factor tisular (FT), se manifiesta en la mayor parte de las células tumorales de manera destacada.

Otro producto de las células neoplásicas que ha mostrado poseer propiedades activadoras del mecanismo de la coagulación es la denominada “proteína cáncer procoagulante” (Pcp). La misma es una cisteinoproteasa que activa en forma directa el factor X de la coagulación, siendo su síntesis dependiente de la vitamina K, lo cual podría tener implicancias terapéuticas (posibilidad de inhibición por fármacos dicumarínicos). Su presencia se ha detectado en numerosos tejidos tumorales humanos.

Un gran número de pacientes neoplásicos presenta cambios en el sistema hemostático, sugestivos de una activación de la coagulación “in vivo”. Asimismo, las células endoteliales vasculares son capaces de producir material procoagulante en forma directa (FT) o indirectamente a través de la liberación de citoquinas (IL-1, TNF, VEGF, etc.).(3)

En el Simposio Internacional del grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT, Rio de Janeiro 1998), se presentó una experiencia clínica multicéntrica que evaluaba la existencia de fenómenos tromboembólicos en diversas hemopatías malignas.(4) En ella se incluían leucemias agudas (M3 y L2), policitemia vera, trombocitemia esencial, mieloma múltiple y linfomas malignos.

De su evaluación se concluía que la topografía de los fenómenos vasculo oclusivos era arterial o venosa y comprometía la microcirculación o accesos vasculares permanentes. La patogenia de la manifestación tromboembólica se vinculó con deficiencia de inhibidores de la coagulación (ATIII), liberación de sustancias procoagulantes (M3), hiperviscosidad sanguínea, compresión extrínseca vascular, esplenectomía o empleo de talidomida y otros fármacos. Estudios recientes del grupo de Falanga y colaboradores (5) han descrito un aumento del porcentaje de agregados de polimorfonucleares y plaquetas circulantes, que favorecerían la aparición de trombosis en policitemia vera y trombocitemia esencial.

Es bien conocido que algunos agentes antineoplásicos (fármacos antiproliferativos) pueden favorecer el desarrollo de fenómenos tromboembólicos.

El mecanismo por el cual los mismos se desarrollan puede ser múltiple: reducción de la actividad fibrinolítica, disminución de los niveles de antitrombina III (ATIII), daño celular endotelial, etc.. Ha sido demostrado que luego de la administración de algunos agentes antineoplásicos puede comprobarse activación del sistema de la coagulación aumentando los niveles de fibrinopéptido A (acción de trombina sobre el fibrinógeno).

En nuestra experiencia la L-Asparaginasa fue el agente farmacológico con el cual experimentamos un mayor número de complicaciones tromboembólicas (14,7%).(4)

Tres de ellos manifestaron trombosis venosa profunda de miembros inferiores y dos coagulación intravascular diseminada aguda. En todos los casos se comprobó disminución de la actividad biológica de antitrombina III (técnica amidolítica) y del fibrinógeno (Clauss).

El grupo de Gugliotta en Italia, destaca una incidencia de trombosis del 4,2% de trombosis durante su utilización.(6). Este estado de hipercoagulabilidad pudo revertirse mediante la infusión de ATIII. Conard y colaboradores encontraron también niveles descendidos de proteínas C y S en pacientes tratados con L-Asparaginasa en dosis convencionales.(7)

No se ha encontrado que dicho efecto sea notoriamente diferente aunque se utilice *Erwinia Chrysanthemi* Asparaginasa en lugar de la habitual *Escherichia Coli* Asparaginasa.

Se ha reportado (8) compromiso trombotico con el empleo de este fármaco, no solo manifestado como trombosis venosa profunda y coagulopatía de consumo, sino también como trombosis del seno cavernoso, trombosis cerebral bilateral y necrosis de médula ósea. En marzo de 1999, un grupo de investigadores alemanes (9) reportó la evaluación prospectiva de 301 niños que padecían leucemia aguda linfoblástica. Se estudió en ellos el riesgo trombotico en forma comparativa entre la población de pacientes que fueran portadores de factores de riesgo protrombotico tales como factor V Leiden, protrombina 20210^a, forma termolabil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR TT 677), deficiencia de antitrombina III, proteína C o S de la coagulación o lipoproteína a elevada en forma familiar. Todos los pacientes recibieron tratamiento en base a protocolo BFM.

55/301 pacientes presentaron alguno de los factores de riesgo protrombotico señalados, en forma aislada o combinada. 11% de los niños presentó algún episodio tromboembólico.

La sobrevida libre de trombosis en pacientes con al menos un defecto protrombótico estuvo significativamente reducida ($p < 0.0001$). Adicionalmente, se encontró una correlación altamente significativa entre trombosis y el empleo de accesos venosos permanentes ($p < 0.0001$). Más recientemente, se reportó

Otros fármacos antineoplásicos se han reportado asociados a trombosis, tales como carboplatino, etopósido, metotrexate, fluoruracilo, mitomicina C, etc., sin embargo la relación de causa efecto en estos casos ha sido menos sostenible que en el de la L-A.

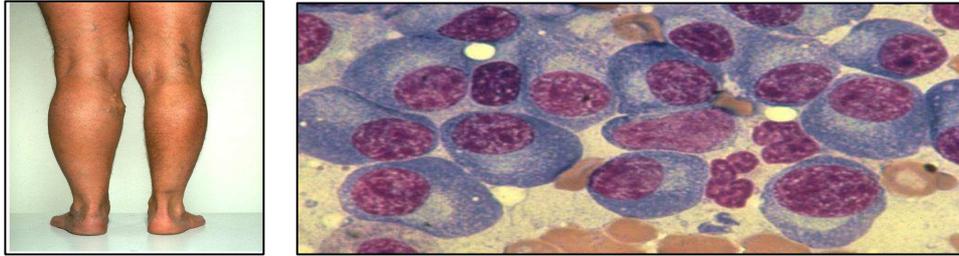
Es frecuente que en la valoración de la patogenia del fenómeno trombotico se confundan o coadyuven las causas asociadas con la capacidad trombogénica del neoplasma y el tratamiento instituido simultáneamente. Zangari reportó una mayor incidencia de trombosis en pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida (10) en primera línea (TTII). Se corroboró la ineficacia de bajas dosis de warfarina (1 mg/día) para inhibir el fenómeno. Se comprobó que enoxaparina 40 mg/día reducían el riesgo trombotico en este protocolo en comparación con grupo control histórico que no recibió enoxaparina ($p < 0.002$). Se plantea un efecto antiangiogénico de la enoxaparina. El grupo de Minnema (Holanda), evaluó 20 pacientes con MM (enfermedad refractaria): 35% evidencio TVP/EP. Niveles extremadamente elevados de FVIIIc/vW-ag ($\cong 350\%$) fueron detectados (grupo TAL).

Se concluyó que TAL/Angiogenesis \uparrow contribuirían al estado protrombótico.(11) Figura 1.

En el cáncer de mama se suman tratamientos quimioterápicos y hormonales.

Figura 1. Trombosis en Pacientes con Mieloma Múltiple

Novoa E, Zucchi MA, Rojo A, Beñaran B, Bufano G, Sosa A, Novoa J & De Bellis R.
 Multicenter Study (FEMI, Hospital Policial, Facultad de Medicina)
 República Oriental del Uruguay ; The Hematology Journal 2004;5(2)647 (29)



Trombosis en mieloma múltiple

Grupo	A	B	(p)
TVP	10%	14,3%	NS
TEP	5%	4,7%	NS

En el caso de nuestro esquema terapéutico de nantenimiento (dexametasona/ talidomida) ,la profilaxis anticoagulante no parece ser necesaria, a menos que se asocie otra condicion protrombótica

Se estudiaron (12) 100 pacientes que cursaban cáncer de mama estadio IV , tratadas con poliquimioterapia (ciclofosfamida, metotrexate, fluoruracilo, vincristina y prednisona).

Los autores reportaron que 17,6% de las mismas presentaron fenómenos trombóticos.

El tamoxifeno, antiestrógeno de empleo habitual, fue también vinculado con trombosis, en su administración como fármaco único o asociado a poliquimioterapia.

Meier y Jick (13) estudiaron en el reino unido más de 10.000 mujeres con cáncer de mama para evaluar la posible asociación entre el tratamiento con tamoxifeno y el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso idiopático en ausencia de otros factores clinicos de riesgo que no fueran el propio neoplasma mamario.El riesgo relativo estimado para tromboembolismo venoso ante la exposición habitual a tamoxifeno para estas pacientes fue de 7.1 (95% intervalo de confianza1.5-33), ajustado al indice de masa corporal, estado de fumadora e hysterectomía.Un elevado indice de masa corporal fue un factor predictor de riesgo independiente por sí mismo para tromboembolismo venoso.

Los autores concluyen que el empleo habitual de tamoxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo idiopático en este grupo de pacientes.

Un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado ha mostrado recientemente que dosis muy bajas de warfarina , 1 mg/día por 6 semanas , seguidos por dosis suficientes para mantener el INR entre 1.3 y 1.9 es un método seguro y efectivo para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con cáncer metastásico de mama que están recibiendo poliquimioterapia.

Con respecto a pacientes con carcinoma de prostata avanzado, se publica en enero 1999, un estudio fase 1-2 con la asociación de dietilestilbestrol y dosis fijas de warfarina sodica como profilaxis de la enfermedad tromboembólica.Las dosis del dietilestilbestrol varían entre 2 y 3 mg/dia según la edad del paciente (mayores de 65 años, menor dosis), asociándose con dosis fijas de warfarina sódica (1 mg/dia).(14)

De los 32 pacientes evaluados durante 272 meses 31% presentó trombosis venosa profunda, 7% infarto agudo de miocardio y 7% accidente cerebrovascular isquemico transitorio.

Se concluye que la tendencia tromboembólica favorecida por el dietietilbestrol no es reducida por el empleo de dosis fijas de warfarina sódica (1 mg/día).

Finalmente, dos estudios clínicos que evaluaban la eficacia de heparinas en el tratamiento de trombosis venosas proximales, han reportado que, el subgrupo de pacientes con cáncer se habría beneficiado de manera estadísticamente significativa con la administración de heparinas de bajo peso molecular, disminuyendo la mortalidad relacionada con el cáncer ($p: 0.005$).⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾ Recientes aportes se han realizado con la demostración de efectos antiangiogénicos y antiproliferativos de warfarina y heparinas de bajo peso molecular.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Algunos estudios han ilustrado recientemente que, a pesar de los esfuerzos realizados hasta el momento, no existe evidencia concluyente de que las heparinas de bajo peso molecular tengan influencia en la prolongación de la supervivencia del paciente oncológico.

Estudios con mayor número de pacientes y un seguimiento prolongado deberá realizarse para corroborar los resultados obtenidos en este particular grupo de enfermos.

La valoración de nuevos inhibidores selectivos de la coagulación, tales como el inhibidor del factor VIIa (rNAPc2), inhibidores de factor Xa (los pentasacáridos fondaparinux o idraparinux) y antitrombinas de uso oral (ximelagatran), se incorporan en el nuevo arsenal terapéutico a ensayar en un futuro próximo.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

REFERENCIAS

- (1) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, vol. 3, 2nd ed., Bailliére, Paris, 1865, p. 654-712.
- (2) Donatti MB & Falanga A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. The Hematology Journal 2003;4(3):63-67.
- (3) Lorenzet R, Donatti MB. Blood clotting activation, angiogenesis and tumor metastasis: any role of TFPI?. Thromb Haemost 2002;87:928-929.
- (4) Novoa JE, Zucchi MA, Quarnetti A, Rojo AL & Linares R. Thrombosis in Hematologic Malignancies: a clinical multicenter study. Grupo CLAHT. Rio de Janeiro 16 y 17 de julio, 1998.
- (5) Falanga A, Marchetti M & Barbui T. Role of leukocyte in the pathogenesis of thrombosis in patients with myeloproliferative disorders. Blood 2000;96:4261-66.
- (6) Mazzuconi MG, Gugliotta L, Leone G et al. ATIII infusion suppresses the hypercoagulable state in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with a low dose of escherichia coli L-Asparaginase. Blood coagul fibrinol 1994;5:23-28
- (7) Conard J, Horellou MH, Van Dreden P et al. Decrease in protein C in L-Asparaginase treated patients. Br J Haematol 1985;59:725-727
- (8) Eguiguren JM, Pui Ch. Bone marrow necrosis and thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediat Oncol 1992;20:58-60

- (9) Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R et al. Prospective evaluation of the Thrombotic Risk in Children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT genotype, the prothrombin G20210A variant and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999, Mar;93(5):1595-9.
- (10) Zangari M, Barlogie B, Anaissie E et al. Abrogation of Thrombogenic effect of the Dox-Thal Combination (TTII) for Newley diagnosed Multiple Myeloma by effective anticoagulation with LMWH (enoxaparina). *Blood* 2002;100(11), abstract 1546.
- (11) Minnema MM, Fijnheer R, De Groot P. Factor VIII Procoagulant Activity as Risk Factor for Deep Vein Thrombosis in Patients with Multiple Myeloma during treatment with Thalidomide. *Blood* 2002;100(11), abstract 1532.
- (12) Goodnough LT, Sito H, Manni A et al. Increased incidence of thromboembolism in Stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen: a study of 159 patients. *Cancer* 1984;45(6): 608-12.
- (13) Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Jun;45(6):608-12
- (14) Klotz L, Mc Neill I, Fleshner N.A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169-72
- (15) Hull RD, Raskob GL, Pineo GF et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with intravenous heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-82
- (16) Green D, Hull RD, Brant R & Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low molecular weight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339:1476
- (17) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484-8.
- (18) Lee A, Levine M, Baker R, Bowden C, Kakkar A, et al. Low Molecular Weight Heparin versus Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT study). *New Engl J Med* 2003;349:146-153.
- (19) Falanga A, Kakkar A, Lee A, Prins M & Zacharski L. Haemostasis and Malignancy. Clinical investigations report. ISTH 2003, Birmingham, Inglaterra.
- (20) Kakkar A. Thrombosis and cancer. *The Hematology Journal* 2004;5:S20-S23.
- (21) Kakkar AK, Levine MN, Kadziola, Z et al. Low Molecular Weight Heparin therapy with Dalteparin and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* . 2004;22:1944-1948.
- (22) Petralia G, Lemoine NR, Low HK et al. Mechanism of disease: the impact of therapy in cancer patients. *Clin Prac Oncol*. 2005;2:356-63.

- (23) Lee AYY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomised comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivates on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*.2005;23(10):2123-29.
- (24) Dobrotová M, Flochová M, Hudecěk J et al. Hemostatic disorders in malignant diseases registry. Czech Conference on Hemostasis & Thrombosis. Martin. Slovakia. May 4-6, 2006.
- (25) Novoa E, Zucchi MA, Rojo A, Beñaran B, Bufano G, Sosa A, Novoa J & De Bellis R. Multicenter Study (FEMI, Hospital Policial, Facultad de Medicina) República Oriental del Uruguay. *The Hematology Journal* 2004;5(2)647
- (26) Bick RL. Cancer-associated thrombosis: focus on extended therapy with dalteparin. *J Support Oncol*. 2006;4(3):115-20.
- (27) Laza-Achille M, Desruennes E, Di Palma M. Treatment of Venous Trombosis Patients: Practical Aspects. *Bill du Cancer*. 2006;93(3):271-281.
- (28) Icqval O & Fareed J. Malignancy & Thrombosis. Pathogenesis, risk stratification and treatment options. Corporate Symposium. 47th American Society of Hematology Annual Meeting. Atlanta Dec 9, 2005.
- (29) Noble SIR, Johnson M & Lee AYY. Venous Thromboembolism in Advanced Disease. A Clinical Guide. Oxford University Press. New York 2009.