

Estratificación del Riesgo y Profilaxis del Tromboembolismo Venoso en el Mieloma Múltiple

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4440>

Venous Thromboembolism Risk Stratification and Prophylaxis in Multiple Myeloma

Estratificação de Risco e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Mieloma Múltiplo

Renata Bourdette Ferreira¹; Marcos Jose Pereira Renni²

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) representa la segunda principal causa de muerte en pacientes oncológicos, pudiendo ser la primera manifestación de la neoplasia o suceder en cualquier momento de la evolución de la enfermedad¹⁻³. El riesgo difiere según subgrupos, con mayores tasas en tipos específicos de cáncer, principalmente de páncreas, estómago y mieloma múltiple (MM)¹.

Asociados a un mayor riesgo de muerte, los eventos trombóticos tienen un impacto adverso importante, ya que pueden acarrear interrupción del tratamiento, aumento de la morbilidad y perjuicio económico⁴.

Frente a este escenario, el MM se impone como un reto. Es el segundo cáncer hematológico más común, con un riesgo de TEV nueve veces mayor que en la población general^{1,5}. Factores inherentes al paciente, al tratamiento y a la propia enfermedad contribuyen para este alto riesgo. El perfil epidemiológico del paciente con MM favorece la coexistencia de factores de riesgo tromboembólicos adicionales y, por otro lado, el avance del tratamiento oncológico trajo un aumento de la sobrevida global y del riesgo trombótico⁴. Es sabido que más del 10% de la población con MM presentará TEV en algún momento del desarrollo de la enfermedad^{4,6}, con mayor incidencia en los primeros seis meses posteriores al diagnóstico⁵.

Sin embargo, se observa inconsistencia en la ejecución de las recomendaciones vigentes sobre tromboprofilaxis. Ante la falta de datos robustos y de modelos estandarizados de estratificación del riesgo, muchos médicos tienden a actuar en base a su experiencia clínica⁷. La tromboprofilaxis ideal en el MM permanece como una pregunta aún sin respuesta.

DESARROLLO

La tríada de Virchow aumentada con las informaciones actuales sobre elementos de la sangre y sus complejas

interacciones en el proceso de la trombogénesis es una herramienta útil para la comprensión de la etiopatogenia del TEV en la neoplasia³ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Tríada de Virchow

Patogénesis: tríada de Virchow	
Estasis	Reposo, inmovilización, compresión extrínseca por el tumor
Componente sanguíneo	Sustancias procoagulantes tumorales y citoquinas inflamatorias
Lesión vascular	Invasión tumoral directa, catéter venoso central, quimioterapia y otros

Fuente: Adaptado de Chung I, Lip GYH⁸.

La asociación entre cáncer, trombosis e inflamación es bien conocida. Las plaquetas tienen un papel destacado en este proceso, contribuyendo para la oncogénesis por medio de los mismos mecanismos fisiopatológicos que conducen a la aterosclerosis, a la actividad protrombótica y proinflamatoria, posicionándose así en el punto de interconexión entre cáncer, inflamación y enfermedad cardiovascular⁹. Identificar los factores que contribuyen para la trombogénesis e intervenir en aquellos que se pueden modificar es una estrategia ideal e individualizada de profilaxis. En el caso del MM, coexisten factores inherentes al paciente, a la propia enfermedad y al tratamiento, algunos modificables y otros no.

Los factores modificables, inherentes al paciente, son obesidad, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo, insuficiencia cardíaca, infección, internaciones frecuentes y enfermedad pulmonar¹⁰. Entre los factores no modificables, se destacan envejecimiento, etnia, genética, antecedentes de TEV y trombofilias¹⁰.

El momento de la enfermedad también es un aspecto importante. La enfermedad activa se asocia a

¹Pesquisadora Autônoma. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-1432-6419>. E-mail: rebourdette@yahoo.com.br

²Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3381-7394>. E-mail: mreenni@inca.gov.br

Dirección para correspondencia: Renata Bourdette Ferreira. Rua Agenor Rabello, 50, 301 – Recreio dos Bandeirantes. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 22790-080. E-mail: rebourdette@yahoo.com.br



un alto riesgo de trombosis, pues los niveles elevados de inmunoglobulinas, citoquinas inflamatorias y micropartículas contribuyen para crear el ambiente de hipercoagulabilidad⁴. Además, durante la evolución del MM, pueden ocurrir fracturas patológicas de la pelvis, fémur y vértebras, ocasionando inmovilidad o necesidad de cirugías, con aumento del riesgo trombótico⁶.

Otro reto es la amiloidosis de cadena ligera (AL), presente en cerca del 10% de esos individuos. En esos pacientes, los plasmocitos producen inmunoglobulinas inestables, que infiltran los tejidos, con daño potencial de múltiples órganos, pudiendo llevar a la insuficiencia cardíaca, fibrilación atrial y síndrome nefrótico, y, así, agregar un importante riesgo trombótico. Por otro lado, el riesgo hemorrágico aumenta en función del involucramiento gastrointestinal, deficiencia de factor X e insuficiencia renal¹¹, volviéndose un desafío la superposición de los riesgos trombótico y hemorrágico.

Los fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) representan un punto clave del riesgo trombótico cuando se analizan los factores relacionados al tratamiento. Ellos forman la base de los protocolos de terapia del MM y su potencial trombogénico aumenta al ser usados en asociación con dexametasona en alta dosis, quimioterapia multiagente o antraciclina, pudiendo llegar a una incidencia del 26% de trombosis^{6,12}.

El mecanismo trombogénico exacto de los inmunomoduladores es desconocido. Existen hipótesis que involucran el aumento del factor von Willebrand, factor VIII y factor tisular, así como el aumento de la activación plaquetaria⁴. El uso de inhibidores de proteasoma, particularmente el carfilzomibe, y del anticuerpo monoclonal elotuzumab, también parece estar asociado a la mayor incidencia de TEV en esa población¹³.

Intervenciones como catéter venoso central, cirugías y terapias de soporte, incluyendo eritropoyetina y múltiples transfusiones también contribuyen para el riesgo de TEV¹.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PROFILAXIS

El puntaje de Khorana, de uso extendido para la evaluación del riesgo de trombosis asociada al cáncer, fue desarrollado para tumores sólidos y no validado para el uso en el MM, teniendo baja precisión en la predicción de TEV en ese grupo^{4,14}.

Buscando una solución, Palumbo *et al.*¹³ propusieron un modelo basado en el individuo, en la enfermedad y en el tratamiento¹⁴ que fue incorporado en el algoritmo de recomendación de profilaxis de la *International Myeloma Working Group (IMWG)*^{13,14}, (Cuadro 2), modelo ampliamente usado aún¹⁴.

Posteriormente fueron desarrollados dos modelos para el MM: IMPEDE VTE y SAVED. Ambos son

Cuadro 2. Algoritmo de recomendación de profilaxis de la *International Myeloma Working Group*

Algoritmo de estratificación del riesgo y elección de tromboprofilaxis en el MM <i>International Myeloma Working Group, European Myeloma Network y NCCN</i>		
Factores relacionados al paciente 1 punto por ítem:	Factores relacionados a la enfermedad 1 punto por ítem:	Factores del tratamiento Puntos como se señala:
IMC > 25, edad >75 años, Antecedentes personales o familiares de TEV, catéter venoso central, infección aguda o hospitalización, coagulopatías o trombofilia, inmovilidad con PS > 1, Comorbilidades (hígado, insuficiencia renal, EPOC, DM, enfermedad inflamatoria intestinal crónica), Etnia (caucásico es un factor de riesgo)	Diagnóstico de MM Evidencia de hiperviscosidad	IMiD en combinación con baja dosis de dexametasona (< 480 mg/mes) (1 punto) IMiD en combinación con alta dosis de dexametasona (> 480 mg/mes) o doxorubicina o quimioterapia multiagente (2 puntos) Solo IMiD (1 punto) Uso de eritropoyetina (1 punto)
Estratificación del riesgo y recomendación de tromboprofilaxis		
0 puntos: Bajo riesgo – sin profilaxis		
1 punto: Riesgo intermedio – ácido acetilsalicílico 100 mg/día		
Más de 1 punto: Alto riesgo – heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica o dosis terapéutica de warfarin		

Fuente: Adaptado de Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E¹⁴.

Leyendas: IMC = índice de masa corporal; TEV = tromboembolismo venoso; PS = *performance status*; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM = diabetes *mellitus*, MM = mieloma múltiple, IMiD = agente inmunomodulador.

prometedores y recomendados como opciones en la evaluación del riesgo^{1,15}.

En 2022, la *European Society of Cardiology* publicó la *Guideline* de Cardiooncología, recomendando que todo paciente con cáncer en tratamiento con potencial toxicidad cardiovascular pase por una evaluación del riesgo basal, idealmente al momento del diagnóstico del cáncer, y sin retraso para el tratamiento oncológico¹³. La propuesta es utilizar la herramienta de estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular HFA-ICOS (*Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society*)¹³. Esta práctica permite identificar a los individuos con alto riesgo de trombosis y, así, enviarlos a seguimiento con el cardióncólogo, buscando colaborar para su permanencia en el tratamiento oncológico.

La estratificación detallada del riesgo es el punto de partida para una estrategia individualizada de profilaxis, que envuelve modificaciones en el estilo de vida, tratamiento adecuado de comorbilidades y medicamentos, como ácido acetilsalicílico y anticoagulantes.

El papel del cardióncólogo en este contexto es identificar los factores modificables inherentes al paciente e intervenir para corregir o atenuar el riesgo, permitiendo la continuidad de la terapia antineoplásica y la reducción de eventos cardiovasculares. Al actuar en los factores relacionados al estilo de vida, como tabaquismo, actividad física y control del peso, concientizando al paciente sobre la importancia del compromiso con las medidas propuestas y del tratamiento adecuado de hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia e insuficiencia cardíaca, la contribución será posible con la terapia oncológica.

USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y ANTICOAGULANTES

La reciente *guideline* europea de cardiooncología orienta que los pacientes con MM y factores de riesgo para TEV reciban heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profiláctica al menos en los seis primeros meses del tratamiento. En el caso de antecedentes de TEV, se recomienda el uso de HBPM en dosis terapéutica¹³. El ácido acetilsalicílico puede ser considerado como alternativa a la HBPM en pacientes con MM hasta con un factor de riesgo, excepto TEV previo¹³.

Estas recomendaciones se basan en evidencias limitadas, y no está claro su uso para el paciente en el mundo real¹⁷. El uso del ácido acetilsalicílico se basa en datos que señalan el aumento de la activación plaquetaria inducido por los fármacos inmunomoduladores y por la propia enfermedad⁴. Sin embargo, su uso es controvertido, y desaconsejado en los primeros meses de tratamiento, fase de mayor riesgo de trombosis, siendo una opción para los períodos de remisión⁴.

Actualmente, la HBPM es el fármaco indicado en la profilaxis, aunque su costo, el uso parenteral y la necesidad de ajuste para disfunción renal representan desafíos en la práctica clínica⁴.

Datos aparecidos sugieren que la tromboprofilaxis con apixabana puede ser una opción, aunque son necesarios estudios adicionales para la validación de su uso^{14,17,18}. El estudio AVERT (*Apixabana to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer*) investigó la eficacia y la seguridad de la apixabana 2,5 mg 12/12h en pacientes ambulatorios de alto riesgo para TEV, incluyendo MM. El resultado mostró una reducción significativa de TEV en el uso de la apixabana comparada con el placebo, aunque con mayor tasa de sangrado en el grupo de la apixabana y tasa de mortalidad similar¹. Otros *trials*, como el MYELAXAT (*Evaluation of an oral direct anti-Xa anticoagulant, apixaban, for the prevention of venous thromboembolism in patients with myeloma treated with IMiD compounds: A pilot study*), han investigado la seguridad y la eficacia de la apixabana en la profilaxis primaria en el MM, con resultados alentadores.

Faltan también datos para apoyar la elección de la profilaxis ideal en situaciones especialmente relevantes como insuficiencia renal y trombocitopenia⁴.

CONCLUSIÓN

La estrategia ideal de profilaxis de trombosis en el escenario del MM continúa pendiente. Se necesitan estudios robustos que validen un agente ideal para la anticoagulación, así como herramientas de evaluación del riesgo trombótico y de conducta en las situaciones especiales. Además, el hecho de comprender que el cáncer y la enfermedad cardiovascular comparten cascadas inflamatorias que favorecen los fenómenos trombóticos puede representar una oportunidad adicional para actuar en la prevención, identificando e interviniendo sobre los factores que contribuyen para la activación de dichas cascadas. En este contexto, el cardióncólogo puede contribuir para el tratamiento oncológico, realizando el manejo adecuado de la enfermedad cardiovascular con el objetivo de reducir los eventos trombóticos y, así, facilitar el tratamiento del cáncer.

APORTES

Renata Bourdette Ferreira contribuyó sustancialmente en la concepción y/o en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis y/o interpretación de los datos; y en la redacción. Marcos Jose Pereira Renni contribuyó sustancialmente en la obtención, análisis y/o interpretación de los datos; en la revisión crítica. Ambos autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Gervaso L, Dave H. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: state-of-the-art review. *JACC Cardio Oncol.* 2021;3(2):173-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.001>
2. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist.* 2017;22:199-207.
3. Renni M, Cerqueira MH, Trugilho IA, et al. Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura. *J Vasc Bras.* 2017;16(4):308-13. doi: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.007817>
4. Fotiou D, Gavriatopoulou M. Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):191.
5. Covut F, Ahmed R. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2021;193(6):1213-9.
6. Stefano V, Larocca A. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. a consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Haematologica.* 2022;107(11):2536-47
7. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasios-Stathopoulos I, et al. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(5):355-65. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1604214>
8. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):449-54. doi: <https://doi.org/10.1159/000083844>
9. Camilli M, Lannaccone G, La Vecchia G. Platelets: the point of interconnection among cancer, inflammation and cardiovascular diseases. *Expert Review of Hematol.* 2021;14(6):537-46. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1943353>
10. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist.* 2017;22(2):199-207. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0214>
11. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Failure.* 2022;9(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13701>
12. Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2020;126(8):1640-50. doi: <https://doi.org/10.1002%2Fncr.32682>
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS. ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
14. Lapietra G, Serrao A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(2):584-9.
15. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-66. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>
16. Bradbury C, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the myeloma ix and myeloma xi phase 3 randomized controlled trials. *Blood.* 2020;136(9):1091-104. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005125>
17. Rubinstein SM, Tuchman SA. Thrombosis in the modern era of multiple myeloma. *Blood.* 2020;136(9):1019-21.

Recebido em 14/11/2023
Aprovado em 23/2/2024