



Marcadores biomoleculares en la tromboembolia asociada al cáncer

Pascual Marco^{a,b,*} y Ana Marco^c

^aDepartamento de Trombosis y Hemostasia, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^cServicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

Palabras clave:

Enfermedad tromboembólica
Cáncer
Hipercoagulabilidad
Generación de trombina

Keywords:

Thromboembolic disease
Cancer
Hypercoagulability
Thrombin generation

RESUMEN

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica, que se asocia a una mayor morbimortalidad y dificulta su manejo clínico. El cáncer genera un estado de hipercoagulabilidad que incrementa la generación de trombina. Esta activación de la coagulación, junto a cambios inflamatorios propiciados por las células neoplásicas, favorece la progresión tumoral, a nivel local y a distancia. En esta revisión presentamos los aspectos más sobresalientes de la fisiopatología de la hipercoagulabilidad en el cáncer y describimos los biomarcadores hemostáticos que reflejan ese estado de hipercoagulabilidad. Estos parámetros pueden utilizarse como factores de riesgo para predecir la probabilidad de desarrollar trombosis, lo que ayuda a identificar pacientes que se podrían beneficiar de la profilaxis antitrombótica.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biomolecular markers in cancer-associated thromboembolism

ABSTRACT

Patients with cancer have an increased risk of developing thromboembolism, which is associated with increased morbidity and mortality and hinders its clinical management. Cancer generates a hypercoagulable state that increases the generation of thrombin. This coagulation activation, along with the inflammatory changes fostered by the neoplastic cells, favors tumor progression at the local and distal level. In this review, we present the most salient aspects of the pathophysiology of hypercoagulability in cancer and list the hemostatic biomarkers that reflect this biological situation of hypercoagulability. These parameters can be used as risk factors to predict the probability of developing thrombosis, which help identify patients who can benefit from antithrombotic prophylaxis.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el siglo XIX, Trousseau y posteriormente Billroth evidenciaron una relación entre el desarrollo de metástasis en neoplasias malignas y la activación del sistema hemostático^{1,2}. El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es 4-7 veces superior en pacientes con cáncer respecto a los sujetos sin cáncer. La ETEV en pacientes oncológicos tiene consecuencias en la evolución clínica y biológica del tumor, que se traduce en una mayor morbilidad y mortalidad³. Se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad asociado a diferentes tipos de enfermedades neoplásicas, que se relaciona con la activación del sistema hemostático, siendo la ETEV la segunda causa de

muerte en pacientes hospitalizados con cáncer. Además hay una estrecha relación entre la activación de la coagulación, el crecimiento de las células tumorales y una mayor generación de trombina con la progresión metastásica de las neoplasias, por su actividad proangiogénica⁴. Las células neoplásicas pueden activar la coagulación a través de la expresión de proteínas procoagulantes que provocan la sobreexpresión de fosfolípidos en plaquetas y células endoteliales activadas, liberación de mediadores inflamatorios y micropartículas (MP), dando como resultado final el aumento de la generación de trombina.

El beneficio de la anticoagulación tiene que ser minuciosamente valorado debido a la dualidad protrombótica frente a prohemorrágica que coexiste en el paciente con neoplasia. Por ello es necesario establecer unos biomarcadores hemostáticos de predicción de ETEV que permitan estratificar los grupos de riesgo de desarrollo de trombosis.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marco_pas@gva.es (P. Marco).

Fisiopatología de la activación de la hemostasia asociada al cáncer

Según la tríada de Virchow, la trombosis venosa se produce por la asociación entre lentitud o alteraciones del flujo sanguíneo, lesión en la pared vascular y cambios “estructurales” de la composición de la sangre que se manifiestan con un síndrome de hipercoagulabilidad.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la activación del sistema hemostático en las neoplasias son múltiples y, por tanto, implican a diversos factores. Sin duda, los factores de riesgo para padecer tromboembolia venosa influirán en la presencia de manifestaciones clínicas, pero de forma específica la expresión de diversas proteínas procoagulantes por las células tumorales, sobre todo el factor tisular (FT), son la causa principal en la generación de trombina, la activación de las plaquetas, leucocitos y células endoteliales⁵.

Expresión de factor tisular. Los cambios en el microambiente de las células tumorales, especialmente la expresión de FT y el depósito de fibrina, se consideran los responsables de las manifestaciones clínicas de trombosis y progresión metastásica del cáncer⁶.

El FT presente en las células malignas conduce a un estado de hipercoagulabilidad local y sistémico. La actividad del FT es potenciada por los fosfolípidos aniónicos, especialmente la fosfatidilserina y la secreción de heparinasa. La heparinasa degrada los glucosaminoglicanos endoteliales (heparán sulfato), de la matriz extracelular, promoviendo la progresión local y metastásica del tumor. Además, esta heparinasa bloquea el efecto antitrombótico del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), lo que induce a la sobreexpresión y, por tanto, mayor actividad del FT⁴.

El complejo FT-factor VII activado se une a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria activando al factor X, que a su vez inducirá la generación de trombina a partir del factor II o protrombina. Esta trombina generada en exceso será la responsable de ese estado hipercoagulable, ya que provocará la propagación de la coagulación de la sangre vía activación plaquetaria y de los factores V y VIII, que a su vez retroalimentan el sistema para producir más trombina de nuevo⁵.

También se ha descrito que las células cancerosas pueden expresar una proteína procoagulante específica que, a diferencia del FT, puede generar trombina por activación directa del factor X sin intervención del factor VII, que es el sustrato sobre el que actúa el FT para activar la hemostasia. Esta proteína procoagulante distinta del FT se ha descrito especialmente en las células blásticas de la médula ósea en la leucemia aguda promielocítica al diagnóstico, y desaparece cuando se alcanza la remisión de la enfermedad⁷.

La trombina y el FT participan, asimismo, en la progresión tumoral mediante la activación de receptores activadores de proteasas (PAR) expresados en plaquetas, células tumorales, endoteliales, músculo liso y macrófagos.

Además, la trombina ha mostrado en estudios experimentales una alta actividad prometastásica en diferentes modelos animales⁸.

En células endoteliales, la trombina ayuda a la sobreexpresión de genes proangiogénicos como *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*), *VEGFR* (*vascular endothelial growth factor receptor*), *bFGF* (*fibroblast growth factor*) y metaloproteasas (MMP-2), a la vez que disminuye la expresión de genes antiangiogénicos como la *trombospondina*⁹.

Además de los efectos procoagulantes de la trombina, también se han descrito efectos pleiotrópicos por su relación con una situación de inflamación local y sistémica. Los factores VIIa y Xa, a través de la activación de PAR, inducen una mayor expresión de citocinas inflamatorias (IL6, IL8 e IL10)⁷. La activación plaquetaria promueve la inflamación mediante la expresión aumentada de p-selectina y ligando CD40¹⁰.

Estudios experimentales han mostrado que las células neoplásicas expresan actividades procoagulantes que promueven la formación de fibrina en el ambiente tumoral, que junto a las citocinas in-

flamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], interleucina 1 beta [IL-1 β]) inducen la expresión de un fenotipo procoagulante en células normales, sobre todo monocitos y células endoteliales⁷.

Los neutrófilos contribuyen a la formación de trombosis microvasculares debido, fundamentalmente, a su habilidad de estabilizar el microtrombo por liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extracellular traps*), formadas mayormente por ADN, con incrustaciones de péptidos y enzimas antimicrobianas como elastasa, catepsina G y mieloperoxidasa¹¹. Otros componentes de las NET son las histonas, como H1 y H2a. Las NET constituyen una barrera física que impide la diseminación de microorganismos e incluso facilita su muerte al promover una alta concentración local de moléculas antimicrobianas.

La producción de NET podría tener efectos nocivos en el huésped debido a la exposición a altas concentraciones de ADN e histonas, lo cual podría tener un rol en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, donde se producen autoanticuerpos frente al ADN propio.

El papel de las NET en la actividad procoagulante en los pacientes con cáncer no está contrastado con datos clínicos. Los constituyentes de las NET se pueden unir a las plaquetas, potencian la actividad de la elastasa y activan la hemostasia a través de la vía del contacto¹². También se ha visto que las NET, en conjunto con la elastasa de neutrófilos con actividad serín proteasa, promueven la formación de fibrina mediante la degradación de TFPI y la activación del factor Xa¹³. Esta es una vía de investigación interesante en la que están implicados neutrófilos y proteínas de la inflamación y la matriz extracelular.

Las MP constituyen un grupo heterogéneo de pequeñas vesículas, de entre 100 y 1.000 nm de diámetro, procedentes de las plaquetas, leucocitos, células endoteliales y/o células de músculo liso. Su actividad procoagulante se debe a la expresión de fosfatidilserina y FT en la membrana de las MP. Las MP son liberadas en determinadas situaciones, incluidos procesos inflamatorios, trombosis, cáncer, síndrome antifosfolípido, traumatismos y/o insuficiencia cardíaca.

Mutaciones en K-ras e inactivación de p53 son cruciales en el proceso de la carcinogénesis y se han asociado con la liberación de MP ricas en FT procedentes de las células tumorales. La coexpresión de proteínas protrombóticas como FT y PSGL-1 en la superficie de las MP promueve el depósito de fibrina, favorece la angiogénesis tumoral y la agregación plaquetaria. Asimismo, la carga negativa de la superficie rica en fosfatidilserina de las MP potencia la agregación y activación de los factores de la coagulación (fig. 1)¹⁰.

Por otro lado, las células tumorales liberan MP, que también intervienen en el estado procoagulante del cáncer, y contribuyen a la generación de trombina intravascular por exposición de fosfatidilserina y proteínas procoagulantes como el FT; por tanto, explican el incremento de FT en pacientes con cáncer (fig. 2).

Marcadores biológicos en trombosis y cáncer

Recuento plaquetario

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la hemostasia primaria contribuyendo a la formación del tapón hemostático en la lesión endotelial vascular.

La activación plaquetaria contribuye no solo a generar un estado de hipercoagulabilidad, sino también en la progresión del cáncer mediante síntesis de factores de crecimiento y proteinasas que regulan el crecimiento tumoral, la invasión vascular y las metástasis.

La trombocitosis (recuento plaquetario > 350 × 10⁹/l) se observa con frecuencia en pacientes oncológicos, tanto al diagnóstico como en la progresión. En el estudio Awareness of Neutropenia in Chemotherapy se observó una asociación entre un recuento plaquetario elevado y la incidencia de ETEV en 3.304 pacientes ambulatorios con cáncer. Los pacientes con plaquetas > 350 × 10⁹/l previo al inicio de quimioterapia presentaron 3 veces más riesgo de ETEV. Tras un pe-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797703>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797703>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)