

AGOSTO | 2015

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
DELEGACIÓN SUR DEL D.F.

H.G.R. No 1 “DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

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

# “Alteraciones fibrinolíticas en cáncer de próstata”

Graciela Meza López y Olguín

Dr. Abraham Majluf Cruz. Tutor Principal.

MÉXICO, D. F.      2015





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.



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

### DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACION HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1 “DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO”

**PRESENTA:**

**DRA. GRACIELA MEZA LÓPEZ Y OLGUÍN**

Médico residente de la especialidad de Medicina Interna H.G.R. No.1  
C.P. 7401271 Correo electrónico: [graciela1410@hotmail.com](mailto:graciela1410@hotmail.com)  
Generación 2012-2016  
Universidad Nacional Autónoma de México.

Autora: Dra. Graciela Meza López y Olguín  
Correo electrónico [graciela1410@hotmail.com](mailto:graciela1410@hotmail.com)  
Dirección: Prolongación Norte del Comercio No 94, Colonia Francisco Villa, Tláhuac, Distrito Federal. CP 13520  
Teléfono. 044 55 3940 1225

Asesor de Investigación, tutor principal: Dr. Abraham Majluf Cruz  
Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Estacionamiento del sótano.  
Correo electrónico: [amajlufc@gmail.com](mailto:amajlufc@gmail.com)  
Dirección: Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, CP 03100, Benito Juárez, Distrito Federal  
Teléfono. 5639 5822 Ext. 20855 y 20884

Profesor Titular: Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto  
Jefatura de Medicina Interna. Hospital General Regional No 1. Sexto piso.  
Correo electrónico: [mgliceaga@yahoo.com.mx](mailto:mgliceaga@yahoo.com.mx)  
Dirección: Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, CP 03100, Benito Juárez, Distrito Federal  
Teléfono. 044 55 3410 0968

Adjunto del curso de Medicina Interna: Dr. Jorge Escobedo de la Peña  
Correo electrónico: [jorgeep@unam.mx](mailto:jorgeep@unam.mx)  
Dirección: Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, CP 03100, Benito Juárez, Distrito Federal  
Teléfono. 044 55 3094 7353

Coordinador de Enseñanza: Dr. Felipe Ortiz Contreras  
Dirección: Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, CP 03100, Benito Juárez, Distrito Federal  
Teléfono. 5639 1942

**MEXICO DF.**

**AGOSTO 2015**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

**DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1  
“DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO”**

# **ALTERACIONES FIBRINOLÍTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DRA. GRACIELA MEZA LÓPEZ Y OLGUÍN**

**TUTOR  
DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ**

**MEXICO DF.**

**AGOSTO 2015**

**DR. FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA.  
DIRECTOR MÉDICO DEL HGR No 1 “DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ  
NAVARRO”

---

**DR. FELIPE ÓRTIZ CONTRERAS**  
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E IVESTIGACIÓN EN SALUD

---

**DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ**  
DIRECTOR DE TESIS

---

**DRA. MARÍA GABRIELA LICEAGA CRAVIOTTO**  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

---

**DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA**  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

---

**DRA. GRACIELA MEZA LÓPEZ Y OLGUÍN**  
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

---

<b>Resumen</b> .....	<b>6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>9</b>
Cáncer y hemostasia. ....	9
Trombosis y cáncer. ....	10
Mecanismos patogénicos asociados con activación de la coagulación. ....	12
Cáncer y anormalidades en la circulación sanguínea.....	13
Fibrinólisis. ....	15
Cáncer de próstata y trombosis.....	18
Cáncer de próstata y fibrinólisis.....	20
<b>Justificación</b> .....	<b>21</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>23</b>
Pregunta de investigación.....	23
<b>Hipótesis</b> .....	<b>23</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>24</b>
Objetivo general.....	24
Objetivos específicos. ....	24
<b>Metodología</b> .....	<b>24</b>
Diseño de estudio .....	24
Periodo de estudio.....	24
Selección de la muestra .....	24
Universo de trabajo .....	25
Lugar de investigación .....	25
Criterios de Inclusión .....	25
Criterios de NO inclusión .....	25
Criterios de Exclusión.....	26
Definición y operacionalización de las variables.....	26
<i>Variables Dependientes</i> .....	26
<i>Variables Independientes</i> .....	27
<b>Normas éticas</b> .....	<b>29</b>
<b>Descripción general del estudio</b> .....	<b>29</b>
<b>Análisis Estadístico</b> .....	<b>30</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>31</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>36</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>39</b>
<b>Cronograma de Actividades</b> .....	<b>40</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>41</b>
<b>ANEXO 2</b> .....	<b>43</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	<b>45</b>

# ALTERACIONES FIBRINOLÍTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

## Resumen

**Introducción.** La primera asociación entre cáncer y trombosis sugerida desde 1872 por el profesor Armand Trosseau. Se ha demostrado que las células cancerosas son capaces de activar el sistema de coagulación, y que a su vez los factores hemostáticos juegan un papel en la progresión tumoral. Por otra parte, hasta el 10% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa idiopática pueden tener o desarrollar algún tipo de cáncer durante año posterior al diagnóstico. En el cáncer de próstata, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo son complicaciones comunes después de la prostatectomía, incrementando el riesgo de 0.5% a 40% en los 30 días después de la operación. El tratamiento de cáncer de próstata con terapia de deprivación androgénica es comúnmente utilizado posterior de la recidiva bioquímica, la cual causa progresión de la placa aterosclerótica e inestabilidad, y su uso se ha asociado con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria e infarto.

**Justificación** Pocos estudios han evaluado el riesgo de enfermedad tromboembólica en cáncer de próstata, a pesar de ser este, el tumor maligno no cutáneo más común en los hombres en Estado Unidos, sabiéndose que la testosterona tienen un efecto cardioprotector. Por este motivo, abordar el estado de la fibrinólisis en pacientes con este tipo de neoplasia permitiría, tener una idea del grado de activación en relación con el estadio clínico del tumor y establecer si existe relación entre la activación de la fibrinólisis y el riesgo de sufrir tromboembolismo venoso. Esta relación permitiría suponer si existe relación entre la activación de la fibrinólisis y el riesgo de sufrir trombosis en pacientes con cáncer prostático.

**Pregunta de investigación** ¿ El estado de la activación de la fibrinólisis tendrá relación con el grado de diferenciación en pacientes con cáncer de próstata?

**Hipótesis.** En pacientes con cáncer de próstata mal diferenciados se encuentran más alteraciones de fibrinólisis.

**Objetivo.** Evaluar si existen diferencias en la activación del sistema fibrinolítico en pacientes según el grado de diferenciación en cáncer de próstata.

**Material y métodos.** Se estudiaron los pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticados en el Hospital General Regional No. 1 del IMSS en los meses de mayo y junio de 2015. Se clasificaron de acuerdo al grado de diferenciación histopatológica con la escala de Gleason, en tres categorías, bien, moderadamente y mal diferenciados. En condiciones de ayuno se tomaron muestras para la medición de tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina, fibrinógeno, dímero D y factores de coagulación II, VII y VIII. Se categorizaron los tiempos de coagulación en acortado, normal y alargado, y los factores de coagulación en normal y elevado (>150%). Se compararon los valores promedio de las variables continuas con ANOVA y las variables categóricas con chi cuadrada.

**Resultados.** Se estudiaron 40 pacientes, 12 con carcinoma acinar (30%) y 28 con adenocarcinoma (70%). Según el grado de diferenciación 22 fueron bien diferenciados (55%), 4 moderadamente diferenciados (10%) y 14 mal diferenciados (35%). A medida que había peor diferenciación los pacientes tenían mayor edad y mayores valores de factores de coagulación II y VIII. Los pacientes con cáncer de próstata mal diferenciado tienen casi tres veces mayor riesgo de tener valores elevados de factor VIII de la coagulación. (RR 2.78; IC95% 1.45-5.34). A su vez los pacientes con estadios mejor diferenciados tienen dos veces mayor riesgo de tener un estado protrombótico. (RR 2.10; IC95% 1.00-4.43)

**Discusión.** Los pacientes con un cáncer de próstata peor diferenciado tienen mayor edad y alteraciones en la fibrinólisis, mientras que aquellos con buena diferenciación tienen mayor riesgo de tener un estado protrombótico.

**Conclusiones.** Existen alteraciones en de la fibrinólisis y el sistema de coagulación relacionados con el grado de diferenciación celular en cáncer de próstata, que podrían explicar el mayor riesgo de eventos trombóticos en estos pacientes.

## **ALTERACIONES FIBRINOLÍTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA**

### **Introducción**

#### **Cáncer y hemostasia.**

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental, por lo que constituye un problema de salud pública. Muchos tipos de cáncer son tumores sólidos, y la muerte, habitualmente es consecuencia de la metástasis, por lo que el entendimiento de los factores que afectan la metástasis es esencial para el desarrollo de tratamientos antitumorales apropiados.

Existen diversas fases importantes en el proceso de metástasis como: neovascularización (angiogénesis), desplazamiento celular del sitio primario, invasión de células tumorales al torrente sanguíneo, movimiento de células a otros sitios del organismo, adherencia al vaso sanguíneo, extravasación y crecimiento de las células tumorales en el sitio de la metástasis<sup>1</sup>. Este proceso de metástasis es multifactorial y complejo, por lo tanto la identificación de otros factores que participan en la metástasis como el sistema de la hemostasia resulta importante con objeto de establecer las mejores alternativas terapéuticas.

Las células cancerosas son capaces de activar el sistema de coagulación, y que a su vez los factores hemostáticos juegan un papel primordial en la progresión tumoral<sup>2</sup>. Este conocimiento ha sido derivado de numerosos estudios histopatológicos, clínicos, de laboratorio y farmacológicos, por lo que se han desarrollado tratamiento bifuncionales, tanto para el padecimiento oncológico, como el de la coagulopatía asociada

La primera asociación entre cáncer y trombosis fue sugerida desde 1872 por el profesor Armand Trousseau<sup>3</sup>, quien identificó en pacientes con cáncer de páncreas la presencia de trombosis. Esta asociación sigue vigente hasta hoy como el Síndrome de Trousseau, el cual consiste en cualquier manifestación trombotica en un paciente con cáncer: trombosis arterial, endocarditis trombotica, microangiopatía trombotica y enfermedad tromboembólica venosa<sup>2</sup>, esta última la más frecuente.

En 1878, Billroth<sup>4</sup> describió la presencia de células cancerígenas dentro del trombo e interpretó este hallazgo como la evidencia de diseminación del tumor por trombosis. Hoy, diversos estudios histopatológicos en pacientes con cáncer han demostrado que el depósito de fibrina acompaña comúnmente a la formación de tumores sólidos y este depósito de fibrina puede ser necesario para el crecimiento del tumor<sup>5</sup>, en estudios de casos de autopsias de pacientes con cáncer, más de la mitad se ha observado evidencia de trombosis<sup>6-7</sup>.

Estas evidencias establecen un significado dual del sistema de la hemostasia en pacientes con cáncer; la primera en la asociación con cáncer y la segunda por su participación en la metástasis. Esto establece una bidireccionalidad de la hemostasia en los pacientes con cáncer y una función importante de las células y proteínas del sistema de la hemostasia en la biología del tumor.

### **Trombosis y cáncer.**

Los estudios epidemiológicos han demostrado que aproximadamente el 10% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) idiopática pueden tener o desarrollar algún tipo de cáncer durante el primer año posterior al diagnóstico<sup>8</sup>. Prandoni y cols<sup>9</sup> realizaron un estudio en el cual incluyeron 145 pacientes con ETV idiopática y 105 con ETV secundaria y en seguimiento a un año encontraron que en el grupo de ETV idiopática 11/145 (7.6%) desarrollaron cáncer en los 12 meses después

del diagnóstico (la mayoría en los primeros 6 meses) y 2/105 (1.9%) en el grupo de ETV secundaria.

En estudios prospectivos se ha estimado el riesgo de desarrollar cáncer después de presentar ETV y se ha estimado de incrementa 4 a 7 veces el riesgo. La razón de momios (OR) se puede incrementar hasta 9 cuando se estudia a pacientes con ETV idiopática recurrente<sup>10</sup>.

La enfermedades malignas parecen incrementar el riesgo de ETV, particularmente posterior a cirugías oncológicas. En casos de autopsia se ha encontrado que más del 50% de los pacientes con cáncer presentan evidencia de trombosis<sup>6,9</sup>. Sin embargo, se ha estimado un riesgo general (OR) de 2, pero, existen variaciones en cuanto el tipo específico de cáncer. Los tipos de cáncer más frecuentemente asociados a ETV son: páncreas, pulmón y estómago; en el caso específico de las mujeres los mas frecuentes son: ginecológicos, colorectal y páncreas<sup>11</sup>. Por otro lado del 5-10% de los pacientes con linfoma pueden desarrollar ETV<sup>12</sup>.

La trombosis en los pacientes con cáncer habitualmente tienen una presentación migratoria, involucra a venas superficiales (presentación poco usual), y falta de respuesta al tratamiento anticoagulante<sup>13</sup>.

El tratamiento de la trombosis en pacientes que tienen cáncer con antitrombóticos tiene un significado especial debido al efecto que pueden provocar en la biología y evolución tumoral pero, principalmente, por el riesgo de hemorragia el cual se eleva en estos enfermos. Sin embargo, en el paciente con cáncer, los antitrombóticos mejoran la sobrevida libre de enfermedad<sup>14</sup>. Dos estudios que compararon la efectividad de la heparina no fraccionada contra las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento de trombosis venosa profunda y cáncer, demostrando una diferencia

intrigante en la mortalidad relacionada al cáncer; los pacientes tratados con HBPM tuvieron una menor progresión del tumor, probablemente por ejercer un efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral<sup>15-16</sup>.

Un meta-análisis y una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con anticoagulante en pacientes con cáncer, en donde encontraron que la anticoagulación reduce significativamente la mortalidad general de un año en un 8% en paciente manejados con HBPM, mientras que aumenta las hemorragias.

### Mecanismos patogénicos asociados con activación de la coagulación.

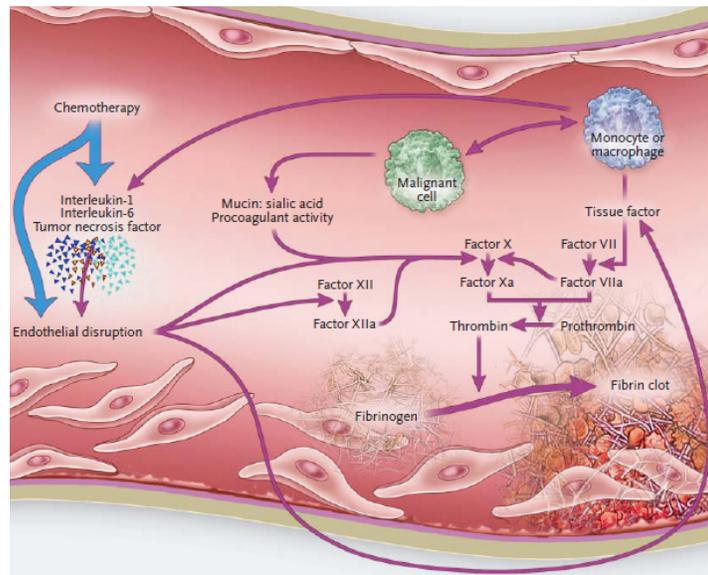
La trombosis constituye un problema importante en pacientes con cáncer y su patogénesis es compleja y multifactorial. Los mecanismos que probablemente contribuyen a la activación de la coagulación incluyen factores generales relacionados a la respuesta del huésped al tumor como reacción de fase aguda, metabolismo anormal de proteínas, neovascularización, necrosis, alteraciones hemodinámicas, etc<sup>4</sup>. (Tabla 1).

**Tabla 1. Mecanismos posibles de activación de la coagulación en pacientes con cáncer**

Generales	Específicos
Inflamación	Acciones de la célula tumoral
Necrosis local	<ul style="list-style-type: none"><li>• Procoagulante</li></ul>
Reacción de fase aguda	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrinolítica</li></ul>
Disproteïnemia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interacción con las plaquetas</li></ul>
Alteraciones hemodinámicas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interacción con las células mononucleares</li><li>• Interacción con las células endoteliales</li><li>• Neovascularización (angiogénesis)</li><li>• Quimioterapia</li></ul>

### Cáncer y anomalías en la circulación sanguínea.

Las alteraciones hemodinámicas en cáncer están asociadas con cambios en la resistencia del flujo sanguíneo o con su viscosidad, esto a su vez está relacionado con cambios que ocurren en las neoplasias como estasis venosa por falta de movilidad, sepsis o compresión externa por masa voluminosa. Otra posibilidad es la formación anormal del vaso sanguíneo por angiogénesis y cáncer, causando alteraciones en el flujo sanguíneo probablemente por liberación de mediadores vasoactivos como las prostaciclinas. La célula tumoral puede activar directamente al sistema de la coagulación y, por consiguiente, la fibrinólisis. La coagulación es un sistema de defensa donde interactúan elementos celulares y plasmáticos con objeto de mantener la sangre líquida mientras que la hemostasia, sub-sistema de coagulación, tiene como función detener la hemorragia. En este sistema participan plaquetas, células endoteliales, leucocitos, eritrocitos y factores hemostáticos, anticoagulantes y fibrinolíticos (Fig. 1).



**Figura 1.** Modelo actual de activación de la hemostasia. En este modelo el papel central lo tiene el factor tisular (FT), como el iniciador de la activación.

La activación de la hemostasia depende de diversos factores como: daño endotelial mecánico o estímulo celular a través de mediadores que provocan la expresión del principal iniciador de la activación de la coagulación, el Factor Tisular (FT). Fisiológicamente existe un equilibrio entre sustancias procoagulantes y anticoagulantes y cuando esta se altera por la célula tumoral se favorecen los mecanismo procoagulante y se desarrolla un estado protrombótico que genera la asociación con trombosis<sup>4-7, 17</sup>. Las modificaciones hemostáticas relacionadas al cáncer<sup>1,3,4,9</sup> se menciona en la Tabla 2.

**Tabla 2. Modificaciones en el sistema de la hemostasia en pacientes con cáncer. Triada de Virchow modificada.**

#### **Estasis**

- a) Reposo prolongado en cama
- b) Compresión extrínseca de los vasos sanguíneos por el tumor
- c) Liberación de sustancias tromboplastínicas

#### **Daño Vascular**

- a) Invasión directa por el tumor
- b) Uso prolongado de accesos vasculares
- c) Daño endotelial por medicamentos quimioterapéuticos, citosinas asociadas al tumor, etc.
- d) Expresión del factor tisular

#### **Hipercoagulabilidad**

- a) Procoagulantes relacionados con el tumor (factor tisular) de células neoplásicas y/o células inflamatorias (macrófagos)
- b) Mecanismos de defensa del daño endotelial e inhibidores naturales (Proteína C, Proteína S, antitrombina, etc.)
- c) Incremento de la interacción adhesiva entre las células tumorales, células del endotelio vascular, plaquetas y macrófagos.
- d) Activación y agregación plaquetaria

Entre los mecanismos procoagulantes inducidos por la célula maligna como el incremento en la expresión del FT en la superficie de macrófagos y la generación de trombina de una superficie catalítica para ensamblar al complejo protombinasa y la subsecuente

generación de trombina. Además, la célula tumoral puede expresar otra proteína con actividad procoagulante asociada a cáncer (APC), una proteasa de cisteína con activación directa sobre factor X de la coagulación, la cual está relacionada con un potencial metastásico de la célula tumoral. APC es una proteasa dependiente de la vitamina K.

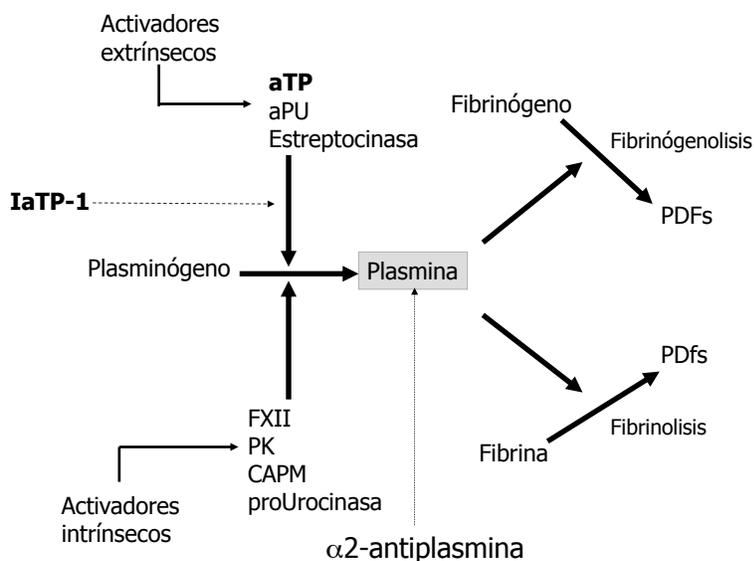
El estado procoagulante asociado a cáncer se produce por el incremento de sustancias procoagulantes y disminución de los anticoagulantes (fibrinólisis, Proteína C y S, antitrombina y del inhibidor de la vía del FT (IVFT)). Además el factor de crecimiento epidérmico endotelial (VEGF) producida por el tumor produce incremento en la permeabilidad del sistema vascular con incremento en la perfusión de células malignas y factores hemostáticos. Esto eleva la actividad procoagulante, la activación hemostática y el depósito de fibrina alrededor del tumor, contribuyendo al crecimiento y protección del tumor y quizás en la angiogénesis<sup>18</sup>.

De particular importancia es el aumento en la expresión del FT por parte de monocitos y endotelio, y el consiguiente aumento de la generación de Factor VII lo que predispone no sólo para el desarrollo de trombosis, sino una mayor progresión tumoral<sup>10-14</sup>.

### **Fibrinólisis.**

La fibrinólisis y la hemostasia están relacionados ya que uno forma y el otro degrada fibrina. La fibrinólisis es una serie de eventos en cascada de zimógenos, enzimas activas e inhibidores, la cual evita el depósito de fibrina en el vaso e impide la obstrucción del flujo (Fig. 2). Depende de la enzima plasmina cuyo precursor es el plasminógeno. Éste se encuentra en el plasma y se convierte en plasmina por medio de activadores intrínsecos y extrínsecos (Fig. 2). Los primeros actúan si la sangre contacta superficies extrañas por lo que son fisiológicamente cuestionables ya que son activadores débiles. Los extrínsecos están fuera de la sangre en casi todos los tejidos y en el endotelio. El aTP tiene gran

afinidad por la fibrina (punto clave en la fibrinolisis) y se libera del endotelio en caso de demanda fisiológica, local o sistémica, como ocurre en el ejercicio, con el uso de epinefrina o en presencia de trombina. La plasmina hidroliza patológicamente al fibrinógeno (fibrinógenolisis) o fisiológicamente a la fibrina (fibrinolisis) generando productos de degradación del fibrinógeno (PDFs) o de la fibrina (PDfs) (Fig. 2).



**Figura 2.** El sistema fibrinolítico.

La Tabla 3 muestra las características de las proteínas involucradas en la fibrinolisis. La fibrinolisis está regulada por inhibidores específicos que limitan la generación y acción de la plasmina. Los más importantes son el aTP-1 y la  $\alpha 2$ -antiplasmina. El primero se produce en el endotelio, se secreta al plasma e inactiva rápidamente al IaTP y, por lo tanto, regula la activación del plasminógeno. La  $\alpha 2$ -antiplasmina inhibe instantáneamente a la plasmina que escapa del coágulo a la circulación y bloquea la unión del plasminógeno a la fibrina limitando así la cantidad de plasminógeno disponible en el coágulo de fibrina. Si la concentración de plasmina excede la del inhibidor, se produce fibrinógenolisis, fibrinolisis o lisis de otras proteínas (Fig. 2). Las plaquetas intervienen en fibrinolisis ya que el IaTP-1 que almacenan se libera en el sitio de formación del coágulo. El FXIII entrecruza la  $\alpha 2$ -

antiplasmina con la fibrina en el coágulo haciendo a esta última más resistente a la plasmina.

**Tabla 3. Principales características de los componentes del sistema fibrinolítico**

Proteína	PM (kDa)	Concentración plasmática (mg/dL)	Vida media (h)	Cromosoma codificador	Síntesis
Plasminógeno	88	2.1	50	6	Hígado
aTP	72	0.002	5 min	8	Endotelio
$\alpha$ 2-AP	68	6.9	58	18	Hígado
IaTP-1	50	0.025		7	Hígado, endotelio, fibroblastos
IaTP tipo 3	57	0.5		14	Se desconoce
$\alpha$ 2-macroglobulina	725	25		12	Hígado
C1-Inh	105	40		11	Hígado
<b><math>\alpha</math>1-antitripsina</b>	<b>53</b>	<b>0.8</b>		<b>11</b>	<b>Hígado</b>

Normalmente, el sistema fibrinolítico está en reposo. La manera en que se activa y regula para disolver la fibrina innecesaria sin lizar prematuramente al coágulo verdadero depende de la producción endotelial de aTP e IaTP-1, de la depuración hepática del aTP, de la activación del plasminógeno y de la inactivación de la plasmina. Por lo tanto, la actividad fibrinolítica depende del balance aTP/IaTP-1. La unión del plasminógeno y del aTP a la fibrina localiza la fibrinólisis, aumenta la activación del plasminógeno y permite que ambos queden protegidos de sus inhibidores.

El paciente con deficiencia de los factores fibrinolíticos está expuesto a sufrir trombosis mientras que los que tienen exceso de su efecto tienen una tendencia hemorrágica como en el caso de los sujetos deficientes de  $\alpha$ 2-antiplasmina o IaTP-1 ya que la pérdida de la regulación fibrinolítica disuelve prematuramente el coágulo. Este efecto hemorrágico

también aparece en pacientes tratamiento trombolítico con aTP, urocinasa o estreptocinasa ya que en ellos la plasmina induce fibrinólisis y lisis de los factores V y VIII.

### **Cáncer de próstata y trombosis.**

Existe un estado hipercoagulable en el cáncer en general y también en el de próstata clínicamente evidenciado por la presencia de trombosis, tromboflebitis migratoria, embolia arterial, endocarditis no bacteriana y un bajo grado de coagulación intravascular diseminada (CID) en los diferentes estadios clínicos. Los pacientes sin evidencia de trombosis cursan *per se* con elevación plasmática de complejos trombina-antitrombina y dímero-D y aumento de los depósitos de fibrina en el endotelio. El FT parece clave en cáncer y trombosis ya que es el factor más importante en la activación patológica de la hemostasia debido a su expresión aberrante en el epitelio de las células glandulares malignas. El FT sirve como el receptor/activador del FVII. Éste, al activarse (FVIIa), estimula el inicio de la fase fluida de la hemostasia. El FT se libera y secreta en los fluidos corporales; su variedad soluble se une al FVII con alta afinidad generando complejos FT/FVIIa en la circulación los cuales tienen la capacidad de activar al FX. Por otro lado, parece que la célula tumoral tiene un perfil alterado en el balance entre el FT y su inhibidor, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI por sus siglas en inglés), al permitir un exceso de FT con una inadecuada expresión del TFPI, lo cual favorece la hipercoagulabilidad. Una segunda forma de TFPI (TFPI-2), inhibe el complejo FT/VIIa, a la plasmina y a la tripsina (entre otras proteasas), y se ha asociado en la regulación del cáncer en cuanto a coagulación y metástasis.

Para el cáncer de próstata, la ETV es una complicación común después de la prostatectomía. El riesgo de ETV y cirugía de próstata va de 0.5-40% en los 30 días después de la operación<sup>19</sup>. Además, el riesgo de ETV aumenta exponencialmente con la edad<sup>20</sup>.

El tratamiento de cáncer de próstata con terapia de deprivación androgénica es hoy muy utilizado luego de una recidiva bioquímica, del tratamiento primario con prostatectomía total o con radioterapia, sin embargo, este tratamiento promueve la progresión de la placa aterosclerótica y su inestabilidad y su uso se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria e infarto<sup>21</sup>.

Algunos estudios han investigado si los pacientes con cáncer de próstata bajo tratamiento endocrinológico tienen mayor riesgo de trombosis y otros han investigado el riesgo de ETV<sup>22</sup>. En la década de 1980, Varenhorst y cols<sup>23</sup> reportaron una asociación positiva entre el uso del acetato de ciproterona (un esteroide anti-androgénico) y la actividad fibrinolítica sugiriendo una disminución del riesgo de tromboembolismo. En un estudio más reciente con 11,199 pacientes con cáncer de próstata y de los cuales 229 tenían historia de ETV después del diagnóstico, mostró un mayor riesgo de ETV asociada con acetato de ciproterona que con hormona liberadora de gonadotropina u orquiectomía<sup>24</sup>.

El aumento del riesgo de ETV en el grupo tratado con intención curativa apareció en los primeros 6 meses de seguimiento lo que indica que la intervención quirúrgica es importante. Existe una relación entre cáncer de próstata y ETV. Se ha demostrado que la liberación anticipada de prostasomas a partir de células de cáncer de próstata en la circulación activa al sistema de la coagulación que conduce a la ETV<sup>24</sup>. Otros estudios también han sugerido que la testosterona tiene un efecto antitrombótico ya que a mayor concentración existe una mayor concentración de antitrombina  $3^{25,26,27}$ . Otro estudio<sup>28</sup> encontró que en los pacientes con cáncer de próstata tienen un riesgo más alto de ETV pero no para trombosis arterial, más alta aun cuando se utilizaba tratamiento endocrinológico. Además, el riesgo relativo de ETV asociado a terapia endocrinológica fue mayor en los más jóvenes (<65 años). Finalmente, se encontró un aumento más pequeño del riesgo en pacientes tratados con anti-andrógenos vs. otros tratamientos endocrinológicos.

Los mecanismos subyacentes para el mayor riesgo de ETV podrían ser varios. En primer lugar, un riesgo inicial podría estar presente debido a alteraciones fisiológicas secundarias al tumor lo cual parece apoyarse en el hecho de que el riesgo de ETV aumenta a medida que lo hace el estadio del tumor. Segundo, los diferentes patrones de riesgo asociados a los diferentes tipos de tratamiento indican que los tratamientos y la selección de los mismos pueden afectar el riesgo de ETV. El tratamiento curativo, incluyendo la prostatectomía, y la vigilancia también se asocia con un mayor riesgo de ETV. Tercero, los mayores riesgos, en cada etapa del análisis, es para el tratamiento endocrinológico.

### **Cáncer de próstata y fibrinolisis.**

Con respecto a la diátesis hemorrágica propia del cáncer metastásico de próstata, es menester decir que una de las primeras neoplasias en las cuales fue descrita fue el cáncer de próstata y la razón más probable es el aumento en la fibrinolisis, tema sobre el cuál se centra este proyecto de investigación. La plasmina no sólo lisa coágulos, también un papel importante en la angiogénesis, la invasión tumoral y metástasis. La plasmina liberada por el plasminógeno por efecto del aTP, degrada varios componentes de la matriz extracelular incluyendo proteoglicanos, fibronectina, colágeno tipo IV y laminina. La fibrina prepara el terreno para la invasión por las células tumorales al localizarse anclada al receptor del plasminógeno en varios tipos celulares favoreciendo así las metástasis en áreas específicas del microambiente. El activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA por sus siglas en inglés) también muestra una expresión aumentada en cáncer de próstata y otros tipos de neoplasia lo que favorece la fibrinolisis y las metástasis. De hecho, se sugiere que el u-PA y su receptor (u-PAR), también se encuentran elevados en este tipo de pacientes y que podrían servir tanto como marcadores pronósticos o marcadores sucedáneos para la evaluación de la respuesta durante el tratamiento del cáncer prostático. La actividad del aTP se equilibra naturalmente por el PAI-1. Éste se acumula en la matriz extracelular y su producción es potenciada por factores de crecimiento y citocinas tales como el factor

transformador del crecimiento-B (TGF-B). El PAI-1 se une al complejo u-PA/u-PAR causando internalización de los receptores del plasminógeno e inhibiendo de ese modo la invasión tumoral y el crecimiento del tumor por la regulación a la baja de la angiogénesis maligna. Por último, la trombina tiene un papel en la angiogénesis al inducir la expresión VEGF. Las señalizaciones inducidas por la trombina son reguladas en parte por una familia de receptores activadores de proteasas acoplados a proteína G llamados PARs. PAR 1 y 4 están presentes en las plaquetas humanas mientras que PAR 1 y 2 se expresan sobre las células endoteliales. La trombina se une a los receptores PAR 1 y 4 sobre la superficie plaquetaria y, de esta forma, agrega plaquetas y libera factores proangiogénicos tales como el VEGF, angiopoyetina y TGF. La trombina puede también modular la función endotelial para crear nuevos vasos sanguíneos vía activación de PAR-1 endoteliales que favorecen la angiogénesis. La trombina facilita la adhesión de las células tumorales al endotelio in vitro y al factor de von Willebrand, fibronectina, plaquetas y células endoteliales vía PAR-1.

## Justificación

Las personas con cáncer tienen un mayor riesgo de enfermedad trombótica. Tasas altas de trombosis se han reportado en diversos tipos de cáncer, especialmente en los estadios avanzados. A pesar de que esta asociación ha sido reconocida en la práctica clínica, pocos estudios han evaluado el riesgo en cáncer de próstata con detalle, a pesar de que el cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más común en los hombres en Estados Unidos. Aunque su supervivencia a cinco años es de casi 100%, se ha encontrado una incidencia de tromboembolismo venoso del 2%, sin embargo, diversos trabajos mencionan se encuentra dentro de las primeras neoplasias en presentar manifestaciones trombóticas.

En los pacientes con cáncer de próstata, además de cursar con las alteraciones de la hemostasia antes mencionadas para tumores sólidos, existen factores que son dependientes del estadio clínico, tamaño de la masa tumoral, edad y tipo de cáncer. Por si esto fuera menos, cursa también con alteraciones derivadas del tratamiento hormonal en uso en la actualidad. Un estudio realizado por Li y cols<sup>29</sup> mostró una posible relación entre el tratamiento endocrinológico y trombosis.

Van Hemelrijck y cols<sup>30</sup> realizaron un estudio comparando el riesgo de enfermedad tromboembólica entre hombres suecos con cáncer de próstata y grupos controles, los resultados mostraron que los hombres con cáncer de próstata tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica teniendo mayor riesgo para el embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, pero no para embolia arterial, y era especialmente alta para los hombres tratados con tratamiento endocrino.

A pesar de toda esta información mencionada y a pesar de que la fibrinólisis tiene un papel relevante en los pacientes con cáncer de próstata manifestada como trombosis o diátesis hemorrágica, existen pocos estudios enfocados específicamente a describir cómo se encuentra el sistema fibrinolítico al diagnóstico de esta neoplasia tan frecuente en nuestro medio. Saber si existen alteraciones fibrinolíticas desde antes del tratamiento en estos pacientes permitiría decidir si seguir con esta línea de investigación relacionado al cáncer de próstata y fibrinólisis ya que, por ejemplo, abordar el estado fibrinolítico en los diversos estadios clínicos de esta variedad neoplásica permitiría, hipotéticamente, tener una idea del grado de activación en relación con el estadio de diferenciación del tumor (Clasificación histopatológica de Gleason) y así establecer la posibilidad de incidir directamente sobre la fisiopatología del tumor. Más aún, la investigación de las alteraciones fibrinolíticas asociadas al tratamiento endocrinológico es importante para tener una idea si pudieran servir como marcadores de evolución del cáncer y del riesgo trombótico asociado a esta neoplasia

En el cáncer de próstata los porcentajes de respuesta al tratamiento y supervivencia libre de enfermedad están en relación directa con la presencia de ciertos factores pronósticos como el estadio histopatológico. La importancia biológica de los factores protrombóticos en pacientes con cáncer de próstata no se conoce, sin embargo, por estudios indirectos se ha sugerido que el aumento de su expresión se asocia con mayor progresión tumoral, metástasis y muerte. La determinación del estado fibrinolítico parece involucrar un mecanismo biológico diferente a los factores conocidos y al momento actual no se conoce la relación de este con la evolución de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata.

Ya que no existen datos al respecto, el propósito de este estudio es saber si existen diferencias en el grado de activación de la fibrinólisis en el momento mismo del diagnóstico de la enfermedad. Los resultados de este trabajo nos permitirán saber si es factible establecer una línea de trabajo en relación a estos dos fenómenos en pacientes mexicanos, específicamente.

## **Planteamiento del problema**

### **Pregunta de investigación**

¿Existen más alteraciones del sistema de activación de la fibrinólisis de acuerdo al grado de diferenciación en pacientes con cáncer de próstata?

### **Hipótesis**

Los pacientes con cáncer de próstata peor diferenciados tienen significativamente más alteraciones de la fibrinólisis en comparación con los bien diferenciados.

## **Objetivos.**

### **Objetivo general.**

Evaluar si existen diferencias en la activación del sistema fibrinolítico en pacientes según el grado de diferenciación en cáncer de próstata.

### **Objetivos específicos.**

Determinar las alteraciones del sistema fibrinolítico significativas en pacientes con cáncer de próstata bien diferenciados.

Determinar las alteraciones del sistema fibrinolítico significativas en pacientes con cáncer de próstata moderadamente diferenciados.

Determinar las alteraciones del sistema fibrinolítico significativas en pacientes con cáncer de próstata mal diferenciados.

## **Metodología**

### **Diseño de estudio**

Se trata de un estudio no experimental, trasversal descriptivo.

### **Periodo de estudio**

Se captaron pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticados del servicio de Urología del Hospital General Regional No 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” en los meses mayo y junio del 2015.

### **Selección de la muestra**

### **Tamaño.**

El tamaño de la muestra se obtuvo a conveniencia, se estudio a todos los pacientes diagnosticados en el periodo establecido que cumplieran los criterios de inclusión.

### **Tipo de muestreo.**

No probabilístico.

### **Universo de trabajo**

Pacientes varones mexicanos con diagnóstico de cáncer de próstata diagnosticados en el Servicio de Urología del HGR CMSN.

### **Lugar de investigación**

- Se efectuará en el servicio de Urología y Medicina Interna del HGR No 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” la selección y seguimiento de los enfermos.

### **Criterios de Inclusión**

- Diagnóstico histopatológico confirmado de Cáncer de Próstata
  - *Clasificación de cáncer de Próstata según Gleason.*
- Varones
- Edad: mayores de 45 años

### **Criterios de NO inclusión**

- Pacientes tratados fuera del servicio de Urología del HGR No 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”
- Diagnostico previo de otro tipo de cáncer
- Discrepancia en el diagnóstico histopatológico
- Falla hepática.
- Ingesta de antitrombóticos en el momento de la toma de las muestras.
- Tratamiento con cualquier tipo de inmunosupresores.

## Criterios de Exclusión

- No aceptación del paciente para ingresar al estudio.
- Tratamiento previo del cáncer prostático.

## Definición y operacionalización de las variables

Se considera como variable aquella característica presente en el objeto de estudio a la cual se puede medir en un lugar y tiempo determinado. Para el presente estudio se considerará como variable dependiente las alteraciones en el sistema de fibrinólisis.

Las variables independientes a analizar: grado de diferenciación de cáncer de próstata, edad, tipo de cáncer de próstata, tabaquismo, sobrepeso u obesidad, presencia de comorbilidades (Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Enfermedad Renal Crónica), episodio de trombosis previas y presencia de angioaccesos.

## Variables Dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	INDICADOR
Diferencia en los tiempos de protrombina	Tiempo que tarda en coagular el plasma de una paciente al añadirle un reactivo que contiene tromboplastina y fosfolípidos.	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Coagulimétrico. La adición del reactivo al plasma del paciente, en presencia de iones calcio inicia la activación de la vía extrínseca de la coagulación. Mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo. Se considera alteración cuando se encuentra acortamiento de 0.01 segundos o alargados mayor de 3 segundos.	Cuantitativa continua
Diferencia en los tiempos de tromboplastina parcial activado	tiempo que tarda en coagular una muestra de plasma del paciente con un reactivo que contiene fosfolípidos y un activador de sílice que proporciona una superficie que participa en un cambio conformacional del factor XII plasmático, lo que produce su activación.	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Coagulimétrico. El plasma del paciente es incubado con una cantidad óptima de fosfolípidos, una superficie de contacto cargada negativamente y tampón, lo que inicia la activación de la vía intrínseca de la coagulación. Después de una incubación a 37oC durante un determinado periodo de	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	INDICADOR
		tiempo, la adición de Cl <sub>2</sub> Ca desencadena el proceso de la coagulación y se mide el tiempo requerido para la formación del coágulo. Se considera alteración cuando se encuentra acortamiento de 0.01 segundos o alargados mayor de 5 segundos.	
<b>Diferencia en el tiempo de trombina</b>	Tiempo de coagulación producido por el agregado de una cantidad fija de trombina, que mide formación de fibrina inducida por trombina y la agregación de fibrina.	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Coagulimétrico. Se considera alteración cuando se encuentra acortamiento de 0.01 segundos o alargados mayor de 2 segundos.	Cuantitativa continua
<b>Dímero D</b>	Principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina, generado en el paso final de la formación de trombos	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Se usan anticuerpos monoclonales que detectan un epítope presente en el factor XIIIa-fragmento dominio D de la fibrina entrecruzada Valor de corte 500 > mg/L	Cualitativa nominal
<b>Fibrinógeno (Factor I )</b>	Glucoproteína sintetizada en el hígado, es el factor I de la coagulación y el sustrato final a partir de la cual se produce el coágulo .	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Se usa método de espectrofotómetro, el cual mide el aumento de absorbancia producido al formarse el coágulo cuando se hace del test de protrombina Valores de referencia 182-532mg/dL	Cuantitativa continua
<b>Factor II de la coagulación (Protrombina)</b>	La protrombina es una proteína del plasma sanguíneo, forma parte del proceso de coagulación mediante la reacción de ésta con la enzima "tromboplastina", una enzima ubicada en el interior de los trombocitos, liberada al romperse la frágil membrana celular de los trombocitos.	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Se analizan a partir de coagulometría. Valores de referencia de 50-150%.	Cuantitativa continua
<b>Factor VII de la coagulación. (Proconvertina)</b>	Proteína plasmática estable ante el calor y el almacenamiento, activada por la tromboplastina tisular para formar factor viia en la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. La forma activada cataliza entonces la activación del factor X a factor xa.	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Coagulimétrico. Valores de referencia de 50-150%.	Cuantitativa continua
<b>Factor VIII de la coagulación</b>	Glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo (aprox. 0.1 mg/dl) que actúa como uno de los cofactores de la cascada de la coagulación.	Determinación a partir de una muestra de sangre periférica Coagulimétrico. Valores de referencia de 50-150%.	Cuantitativa continua

### Variables Independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	INDICADOR
----------	------------	--------------------	-----------

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	INDICADOR
<b>Grado de diferenciación del Cáncer de próstata</b>	Fase en la que se encuentra el paciente de forma <i>patológica</i> : <i>Se clasifica según Gleason en:</i>	Información del expediente clínico, por medio de reporte oficial de patología	Cualitativa nominal
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento de recolección de datos del paciente	información adquirida del cuestionario de información del paciente o calculada a partir de la fcha de nacimiento indicada en expediente clínico o hoja de recolección de datos	Cuantitativa discontinua
<b>Comorbilidades</b>	Enfermedades concomitantes que acompañan al diagnóstico de cáncer de próstata, no relacionadas a esta	Información adquirida del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica (Si o No)
<b>Diabetes mellitus</b>	Enfermedad caracterizada por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina	Información adquirida del expediente clínico o medición en muestra de sangre periférica de A1C $\geq$ a 6.5% (en laboratorio con método estandarizado)	Cualitativa nominal dicotómica (Si o No)
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq$ 140/90 mmHg.	Información adquirida del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica (Si o No)
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	Enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo persistente, generalmente progresiva y asociada a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas o gases nocivos	Información adquirida del expediente clínico donde se evidencie Espirometria (VEF1 < 80% o si la relación VEF1/CVF es menor 0.7), o pacientes que estén recibiendo tratamiento para EPOC	Cualitativa nominal dicotómica (Si o No)
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Enfermedad caracterizada por disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular o por un aclaramiento de creatinina estimados <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses	Información adquirida del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica(Si o No)
<b>Tabaquismo</b>	Consumo de tabaco, condicionante a incremento del riesgo para enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer	Se determinara el índice tabáquico (IT) por información de hoja de recolección de datos, calculándose como IT = No. Cigarros fumados al día por el número de años de ingesta entre 20	Cuantitativa continua
<b>Episodios de trombosis previos</b>	Presencia de eventos tromboticos venosos o arteriales caracterizados por formación de coagulo intravascular, o agregado plaquetario y fibrina, que ocluye un vaso sanguíneo, previo a su actual ingreso a hospitalización	Información adquirida del expediente clínico con evidencie evento trombótico por técnicas de imagen (USG doppler, TC, RM, etc.)	Cualitativa nominal dicotómica (SI o No)
<b>IMC</b>	Relación entre el peso y talla del paciente, calculándose por $IMC = \text{Peso}/\text{Talla}^2$	Información adquirida del cuestionario de información del paciente o del expediente clínico y	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	INDICADOR
		se realizara el calculo de índice de masa corporal.	
<b>Presencia de accesos venosos centrales</b>	Instalación o caterización venosa central, así como la inserción de un catéter dentro del espacio intravenoso,	Se toma de la información adquirida del expediente clínico y la exploración física del paciente	Cualitativa nominal dicotómica (SI o No)

## Normas éticas

Este proyecto implica un riesgo menor al mínimo para los pacientes ya que no se les realizará ninguna maniobra extra a las que se les debe hacer para el diagnóstico de su patología de base, excepto, que se les tomará una muestra de sangre en una sola ocasión. Por lo tanto, tanto los pacientes y sujetos sanos controles serán informados acerca de la naturaleza del estudio y deberán firmar una hoja de consentimiento de ingreso al estudio. El proyecto deberá ser aprobado por el Comité Local de Investigación del HGR Carlos MacGrégor Sánchez Navarro del IMSS. ANEXO 2.

## Descripción general del estudio

Se estudiaron los pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticados en el Hospital General Regional No. 1 del IMSS en los meses de mayo y junio de 2015. Se clasificaron de acuerdo al grado de diferenciación histopatológica con la escala de Gleason, en tres categorías, bien, moderadamente y mal diferenciados.

En condiciones de ayuno se tomaron muestras con 9 ml de sangre en tubos de vidrio con citrato de sodio (9:1 vol:vol) y 3 ml en un tubo de vidrio sin anticoagulante. Las muestras serán inmediatamente centrifugadas a 5,000 g por 5 min a 4 °C para obtener el plasma pobre en plaquetas y el suero del tubo sin anticoagulante. Las muestras serán inmediatamente almacenadas a -80 °C hasta su procesamiento. Las muestras serán analizadas por técnicos que no tendrán información de la proveniencia de las muestras.

En relación al análisis de las alteraciones de los factores de la fase fluida de la hemostasia, la concentración plasmática del fibrinógeno se medirá mediante la técnica Clauss, ampliamente validada en la literatura y que tiene la mejor sensibilidad y especificidad para este análisis. Las concentraciones plasmáticas de los factores hemostáticos II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII. Estas mediciones se harán con una técnica coagulométrica ampliamente validada en la literatura y que emplea un plasma deficiente en el factor estudiado que es utilizado en un tiempo de protrombina o en un tiempo de tromboplastina parcial activada. La corrección del plasma deficiente del factor analizado luego de la adición del plasma del paciente tiene una relación no lineal con el grado de corrección de la prueba.

Se categorizaron los tiempos de coagulación en acortado, normal y alargado, y los factores de coagulación en normal y elevado (> 150%).

Se registraron a partir de los expedientes otras variables: Edad, Peso, Talla, Tabaquismo, Enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Enfermedad Renal Crónica, así como se investigó la presencia de eventos trombóticos previos y presencia de catéteres venosos centrales.

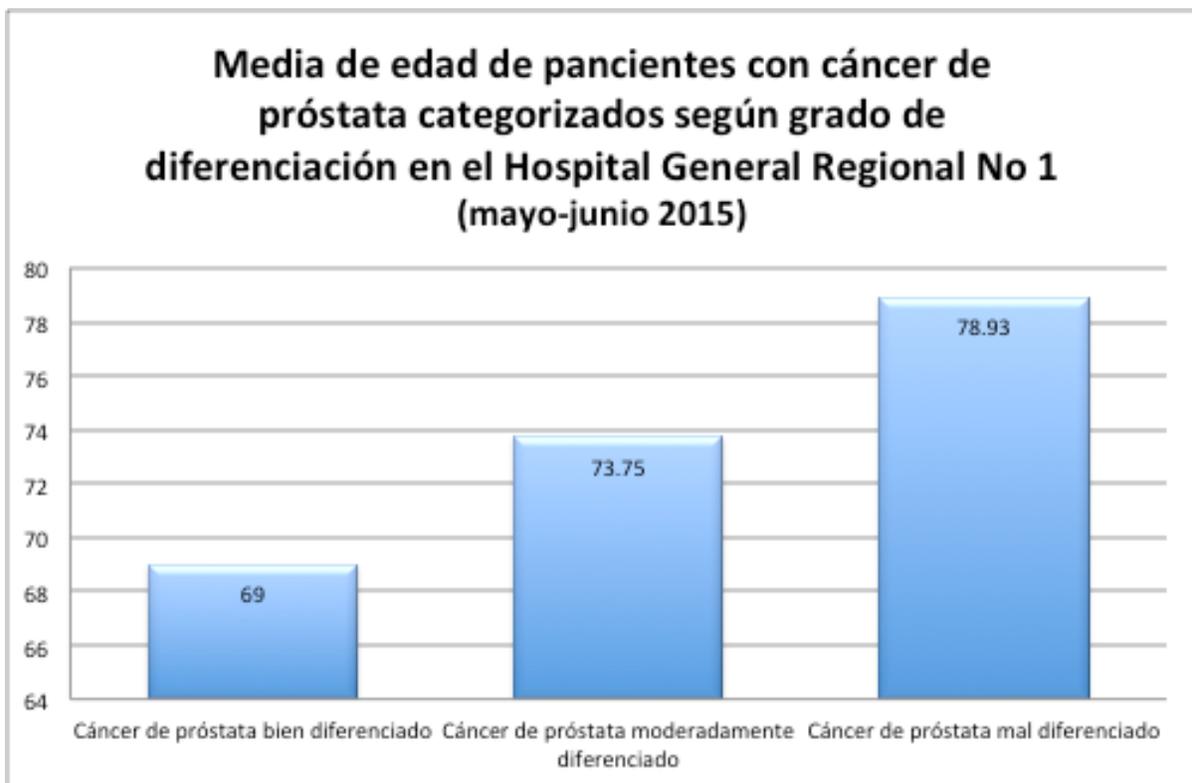
Una vez aplicadas las cédulas de acopio se procedió a la codificación de las variables. Después se elaboró una base de datos en el programa Excel de Office. Donde una vez que se capturó en su totalidad, esta base de datos se exportó a un Programa estadístico.

## **Análisis Estadístico**

Para la descripción de las características generales de los grupos de trabajo se utilizarán pruebas de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas y con frecuencias simples en números absolutos y relativos para variables categóricas. Se compararon los valores promedio de las variables continuas con ANOVA y las variables categóricas con chi cuadrada.

## Resultados

Se estudiaron 40 pacientes con reciente diagnóstico de Cáncer de Próstata (mayo 2015 - junio 2015) de los cuales, el rango de edad se encontró de 50 a 92 años, con un promedio de edad de 71 años, al categorizar a los pacientes de acuerdo el grado de diferenciación del cáncer la media de edad se encontró de 69 años para los pacientes con cáncer de próstata bien diferenciado, 73.75 años para los moderadamente diferenciados y de 78.93 años para los pacientes con mal diferenciación según la clasificación histopatológica de Gleason.



De igual manera se categorizó la edad de los pacientes en 4 grupos, el primer grupo de menores de 65 años (10 pacientes), el segundo de 65-74 años (11 pacientes), tercero de 75-79 años (7pacientes) y finalmente el cuarto grupo, con la frecuencia más alta, a

mayores de 80 años (12 pacientes). Del primer grupo el 10% (1) correspondieron a mal diferenciado y el otro 90% (9) bien diferenciados. De los pacientes de 65 a 74 años de edad, el 18.2% (2) mal diferenciado, 18.2% (2) moderadamente diferenciado y 63.6% (7) bien diferenciado. Del siguiente grupo (75-79 años de edad) el 42.9% (3) mal diferenciado, 28.6% (2) moderadamente diferenciado y 28.6% (2) bien diferenciado. Del último grupo (>80 años) el 66.7% (8) mal diferenciados y el restante 33.3% (4) bien diferenciados. ( $p=0.009$ )

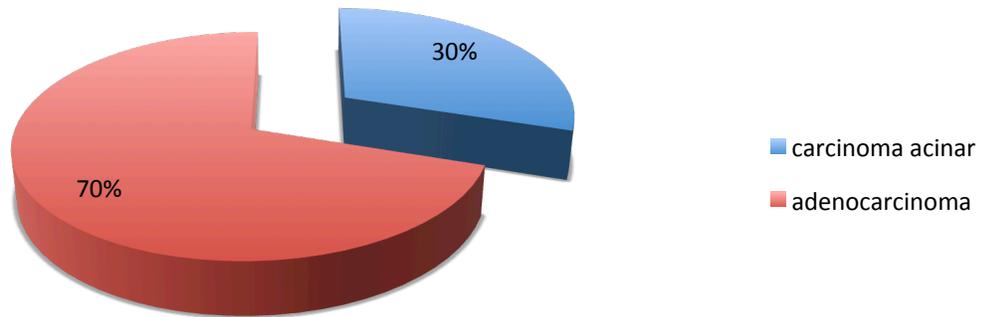
Se estimó el índice de masa corporal del total de los participantes encontrándose un promedio de 23.79 Kg/m<sup>2</sup>, teniendo como niveles mínimos y máximos 17.72 Kg/m<sup>2</sup> y 35 Kg/m<sup>2</sup> respectivamente; de igual manera se calcularon los valores medios de IMC en pacientes con buena diferenciación de cáncer de próstata de 24.85 Kg/m<sup>2</sup>, para los pacientes con moderada diferenciación de 27.00 Kg/m<sup>2</sup> y 26.83 Kg/m<sup>2</sup> para los de mala diferenciación, sin encontrarse relación significativa al momento de categorizar el estadio histopatológico. ( $p=0.987$ )

Se analizaron la presencia de comorbilidades en los 40 pacientes que entraron al estudio, y se encontró que el 37.5% (15) tienen Diabetes Mellitus tipo 2, 30% (12) Hipertensión Arterial Sistémica, 57.5% (23) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Enfermedad Renal Crónica 22.5% (9).

Dentro de los antecedentes personales patológicos el 27.5% (11) refirieron la presencia de eventos tromboticos previos, el 2.5% (1) la presencia de catéter venoso central y así como refirieron tener hábito tabáquico el 52.5% (21) con un promedio de índice tabáquico, entre estos pacientes, de 18.05 cigarrillos paquetes año.

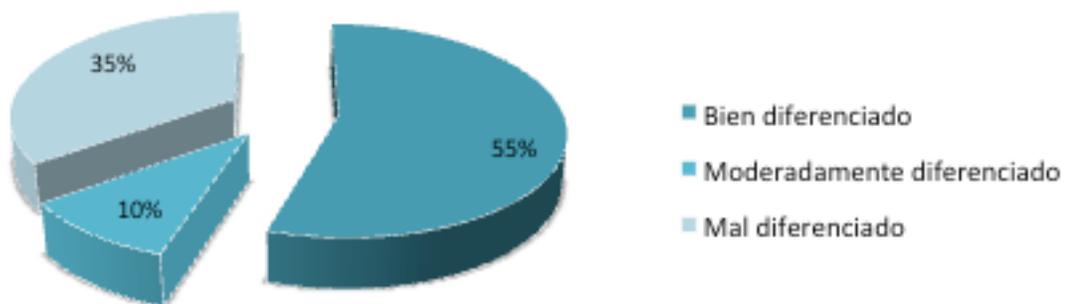
Del total de pacientes que entraron al estudio, 12 pacientes correspondieron al diagnóstico de carcinoma acinar (30%) y 28 pacientes con adenocarcinoma (70%).

### Pacientes con reciente diagnóstico de Cáncer de Próstata en HGR No. 1 DCMSN. (mayo - junio 2015)



Según el grado de diferenciación 22 fueron bien diferenciados (55%), 4 moderadamente diferenciados (10%) y 14 mal diferenciados (35%).

### Grado de diferenciación de Cáncer de Próstata, según clasificación de Gleason, en los pacientes con reciente diagnóstico del HGR No 1 (mayo - junio 2015)



De los 12 pacientes con carcinoma acinar de próstata (30% del total) solo un 41.7% (5) eran bien diferenciados y el otro 58.3% (7) mal diferenciados; así como de los 28 (70% del total) pacientes con adenocarcinoma se encontraron 60.7% (17) bien diferenciados, 14.3% (4) moderadamente diferenciados y 25% (7) mal diferenciados.

De los 40 pacientes el 25% (10) tuvieron neuroinvasión, y de acuerdo a la reclasificación de diferenciación se encontró que de estos el 70% (7) correspondía a pacientes con cáncer de próstata mal diferenciado y el restante 30% (3) a pacientes con cáncer de próstata bien diferenciados.

Se analizaron las alteraciones del sistema de trombólisis, se procesaron dentro de este tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT), fibrinógeno, dímero D y factores de coagulación II, VII y VIII; para el análisis se realizó reclasificación de estas variables, para el TP, TTPa y TT se tomaron en cuenta la diferencia de los tiempos de coagulación comparados con controles, y se reclasificó como pro trombótico si esta se encontraba  $-0.01$  segundos y alargado mayor de 3 segundos para el TP,  $-0.01$  segundos y alargado mayor de 5 segundos para el TTPa y  $-0.01$  segundos y alargado mayor de 2 segundos para el TT. Los factores de coagulación se consideraron niveles normales o elevados, tomando como punto de corte el valor mayor de 150 UI.

Ya con la clasificación de los tiempos de coagulación se encontró que 15 pacientes tenían el TP dentro de parámetros normales, de los cuales el 60% (9) correspondían a un grado de diferenciación malo, 6.7% (1) moderadamente diferenciado y 33.3% (5) bien diferenciado; 23 se encontraron en niveles pro trombóticos, siendo el 21.7% (5) con un grado malo de diferenciación, 13% (3) moderadamente diferenciados y 65.2% (15) bien diferenciados; tan solo 2 pacientes se encontraron con los tiempos alargados, siendo el 100% bien diferenciados.

Para el tiempo parcial de tromboplastina activada se encontró: 13 pacientes dentro de parámetros normales, de los cuales el 23.1% (3) correspondían a un grado de diferenciación malo, 7.7% (1) moderadamente diferenciado y 69.2% (9) bien diferenciando; 27 se encontraron en niveles pro trombóticos, siendo el 40.7% (11) con un grado malo de diferenciación, 11.1% (3) moderadamente diferenciados y 48.1% (13) bien diferenciados, sin encontrarse pacientes con valores alargados.

Y finalmente para el TT, 9 pacientes correspondían a parámetros normales, de los cuales el 44.4% (4) correspondían a un grado de diferenciación malo, 11.1% (1) moderadamente diferenciado y 44.4% (4) bien diferenciando; niveles pro trombóticos se encontraron en 23 pacientes, siendo el 34.8 % (8) con un grado malo de diferenciación, 4.3% (1) moderadamente diferenciados y 60.9% (14) bien diferenciados; 8 de los pacientes mostraron tiempos alargados, de los cuales, 25% (2) en estadio mal diferenciando, 25% (2) moderadamente diferenciado y 50% (4) bien diferenciado.

El dímero D se encontró positivo en 62.5% (25) de los pacientes, de los cuales 36% (9) con mala diferenciación, 8% (2) moderadamente diferenciados y 56% (14) bien diferenciados. En los pacientes con valores de dinero D negativo, 37.5% (15), el 33% (5) fueron mal diferenciados, 13.3 % (2) moderadamente diferenciados y 53.3% (8) bien diferenciados, sin encontrarse diferencias significativas.

Se evaluó el valor de fibrinógeno encontrándose un valor promedio de 346.525 mg/dL, posicionándose el 92.5% (37) dentro de parámetros normales y el restante 7.5% (3) con valores elevados

De acuerdo a los factores de coagulación se analizaron por separado FII, FVII y FVIII, encontrándose elevado en el 2.5% (1), 22.5% (9) y 17.5% (7) de los pacientes respectivamente. El único paciente con factor II elevado correspondía a un grado de

diferenciación malo. De los 9 pacientes con factor VII elevado el 22.2% (2) con un grado de diferenciación malo, 11.1% (1) moderadamente y 66.7% (6) bien diferenciando. ( $p=0.038$ ) Finalmente, de los 7 pacientes con factor VIII elevado, 71.4% (5) mal diferenciado, 14.3% (1) moderadamente diferenciando y el mismo porcentaje de pacientes (14.3%) bien diferenciando. ( $p=0.005$ )

A medida que había peor diferenciación los pacientes tenían mayor edad y mayores valores de factores de coagulación II y VIII. Los pacientes con cáncer de próstata mal diferenciado tienen casi tres veces mayor riesgo de tener valores elevados de factor VIII de la coagulación. (RR 2.78; IC95% 1.45-5.34). A su vez los pacientes con estadios mejor diferenciados tienen dos veces mayor riesgo de tener un estado protrombótico. (RR 2.10; IC95% 1.00-4.43)

## Discusión

En el presente estudio de 40 pacientes del Hospital General Regional No 1 “ Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, se realizó el primer análisis de alteraciones del sistema fibrinolítico en sujetos recién diagnosticados con cáncer de próstata. Se encontraron conclusiones principales que los pacientes con un cáncer de próstata peor diferenciado tienen mayor edad y alteraciones en la fibrinólisis, mientras que aquellos con buena diferenciación tienen mayor riesgo de tener un estado protrombótico, siendo la primera conclusión esperada, según lo registrado en otros estudios, en donde se encontró que existen cambios en la coagulación sanguínea, el sistema de fibrinólisis y el sistema de la calicreína.

De acuerdo a la edad se encontró que los pacientes más ancianos del estudio se encuentran dentro del grupo de pacientes con peor grado de diferenciación, con una significancia estadística, eso corresponde a los datos obtenidos en diversos trabajos y con

la literatura en la cual explica la fase de envejecimiento celular como un factor de riesgo para la presencia de desarrollo de diversos tipos de células cancerígenas.

El tipo de cáncer que más se relaciona con un menor grado de diferenciación celular es el carcinoma acinar del cual, aunque siendo menos prevalente, se encuentran las tasas más elevadas de una peor diferenciación; así como también esto aplica a pacientes con presencia de neuroinvasión, de los cuales es más grande la relación con un grado de diferenciación inadecuado.

La medición de los tiempos de coagulación se realiza de manera rutinaria y de fácil alcance, dentro de estas se encontró una asociación entre los pacientes con mejor o buen grado de diferenciación y con rangos protrombóticos de tiempo de trombina, sin embargo esta no con una significancia estadística, como lo observado con el estudio de Cihan, et. Al., en donde no se encontraron niveles significativos de alteraciones de los tiempos de sangrado en pacientes con diversos tipos de cáncer.

Con la reclasificación de los tiempos de sangrado, se observó que los rangos asignados como protrombóticos, acortados, de manera paradójica se encontraron con mayor incidencia en pacientes con buena diferenciación, siendo esto de manera paradójica ya que la literatura reporta que diversos estadios de neoplasias se relacionan con mayor evento de trombosis con una inadecuada diferenciación celular.

El valor de fibrinógeno, como en otros estudios, se encontró dentro de parámetros normales, ya que solo se encontró alterado en tres pacientes con cáncer de próstata sin relevancia estadística.

Cambios en los niveles de dímero D, niveles elevados, se han asociado con el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes con cáncer de próstata, en donde se asevera que es

un factor predictivo de episodios recurrentes, sin embargo con la limitante de no haberse realizado estudios prospectivos, por lo que no se ha definido claramente su asociación, en este trabajo no existe una diferencia significativa entre los pacientes elevados de esta proteína y los grados de diferenciación de cáncer, posiblemente al incremento que se observa en diferentes situaciones de esta proteína.

La investigación de nuevos factores de riesgo es importante, no sólo para comprender los mecanismos de trombosis asociada al cáncer, sino también para identificar a los pacientes con cáncer de alto riesgo para presentar un evento trombótico. Durante los últimos años, unos nuevos factores de riesgo potenciales y biomarcadores asociados con trombosis en pacientes con cáncer, como el recuento de plaquetas, factor tisular, la proteína C-reactiva, y la P-selectina soluble, han sido sólo reportados, sin tener como tal una significancia específica para diversos tipos de cáncer, en este estudio se encontró la asociación entre los factores de coagulación II y VIII, de los cuales se observó que tiene mayor riesgo de encontrarse alterados de acuerdo al grado de diferenciación histológica. Sin embargo, la evaluación del grado de alteraciones del sistema fibrinolítico es compleja, ya que el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer parece multifactorial. La población de pacientes con cáncer es heterogénea, para superar estas limitaciones, se requieren pruebas de laboratorio simples que permitan la evaluación global del riesgo trombótico de un paciente, por lo que en este estudio se evaluaron pruebas sencillas y de fácil realización.

Nuestros datos demuestran que, en una población heterogénea de pacientes con cáncer de próstata, el uso de pruebas de laboratorio que reflejan de manera sistematizada, la activación fibrinolítica permite la identificación de aquellos pacientes con grados de diferenciación malos en pacientes con cáncer de próstata y por lo tanto con propensos a desarrollar trombosis.

Por todo lo anterior solo podemos formular la hipótesis que los factores de la coagulación II y VIII, en pacientes con cáncer de próstata, se encuentran incrementados en pacientes con mal grado de diferenciación celular, y por lo tanto con mayor riesgo de trombosis, aceptándose la hipótesis general del estudio.

## Conclusiones

La edad promedio de los pacientes con cáncer de próstata fue de 71 años, lo cual muestra que los pacientes ancianos tiene mayor probabilidad de desarrollar esta neoplasia urológica, y de estos de igual forma se encontró la relación que los pacientes más ancianos son los que se encuentran con mal diferenciación celular.

De acuerdo con el tipo de cáncer prostático, el carcinoma acinal es el peor diferenciado, y que a menos diferenciación la prevalencia de neuroinvasión es más frecuente.

De acuerdo a las características propias de los pacientes ninguna comorbilidad se relaciona con eventos trombóticos, así como tampoco la presencia de tabaquismo o un índice de masa corporal mayor.

Existen alteraciones en de la fibrinólisis y el sistema de coagulación relacionados con el grado de diferenciación celular en cáncer de próstata, que podrían explicar el mayor riesgo de eventos trombóticos en estos pacientes.



## ANEXO 1.

### Instrumento de obtención de datos del paciente



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1  
"DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARO"

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .  
"FACTORES PROTROMBÓTICOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA"

Folio \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

#### 1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

- 1.1 Nombre \_\_\_\_\_
- 1.2 Número de seguridad social \_\_\_\_\_
- 1.3 Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_
- 1.4 Edad \_\_\_\_\_
- 1.5 Unidad de Medicina Familiar que le corresponde: \_\_\_\_\_
- 1.6 Servicio tratante \_\_\_\_\_
- 1.7 Peso (Kg) \_\_\_\_\_
- 1.8 Talla (metros) \_\_\_\_\_

#### 2. CÁNCER DE PROTATA

- 2.1 Clasificación histopatológica según Gleason \_\_\_\_\_
- 2.2 Reporte histopatológico \_\_\_\_\_
- 2.3 Neuroinvación \_\_\_\_\_
- 2.4 Diferenciación \_\_\_\_\_
- 2.5 Se le practicó prostatectomía (resección de próstata)  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

#### 3. COMORBILIDADES

- 3.1 Fuma o ha fumado en el pasado :  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - a) Cuantos cigarros al día \_\_\_\_\_
  - b) Cuantos años fumo \_\_\_\_\_
- 3.2 Se conoce portador de alguna otra enfermedad no relacionada con el diagnóstico de cáncer de próstata  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- 3.3 Diabetes Mellitus
  - a) Es Diabetes Mellitus tipo 2  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - b) Tiempo de diagnóstico en años \_\_\_\_\_
  - c) Hemoglobina Glucosilada HbA1c 1. > 6.5 % \_\_\_\_\_ 2. < 6.5 % \_\_\_\_\_
- 3.4 Hipertensión arterial sistémica
  - a) Tiempo de diagnóstico en años \_\_\_\_\_
- 3.5 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - a) Tiempo de diagnóstico en años \_\_\_\_\_
  - b) Utiliza oxígeno suplementario en casa  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - c) Utiliza medicamentos en aerosol  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**3.6 Insuficiencia Renal Crónica**

- a) Tiempo de diagnostico en meses \_\_\_\_\_
- b) Tiene tratamiento sustitutivo de la función renal  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**3.7 Ha sufrido un episodio de trombosis previo (evento vascular cerebral, infarto al miocardio, trombosis superficial o profunda, tromboembolia pulmonar, etc)**

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

- a) Tiempo de diagnostico en meses \_\_\_\_\_
- b) Recibio anticoagulación  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**3.8 Se le ha colocado un acceso venoso central o porta un acceso venoso central (canalización de vena central para infusión de soluciones intravenosas, alimentación o medicamentos)**

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**4. MEDICIONES FACTORES PROTROMBÓTICOS**

VARIABLE
Tiempo de protrombina
Tiempo de tromboplasina parcial activada
Tiempo de trombina
Dímero D
Fibrinogeno
Factor de coagulación II
Factor de coagulación VII
Factor de coagulación VIII



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
 SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLITICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Alteraciones fibrinolíticas en cáncer de próstata.
Patrocinador externo (si aplica):	NA
Lugar y fecha:	México, D. F.; 27 de julio de 2015
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Le estamos invitando a participar en este estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en trombosis, Hemostasia y Aterogénesis del HGR Carlos MacGrégor Sánchez Navarro. La siguiente información es importante para que Usted tenga un conocimiento más amplio del porqué estamos haciendo esta investigación para que pueda tomar una decisión bien razonada antes de ingresar al estudio. Usted puede hacer las preguntas que quiera acerca de este documento en el momento que así lo desee.</p> <p>El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en los hombres mexicanos. Algunos de estos cánceres se relacionan con factores hereditarios. Aunque se conocen muchos de estos factores, otros, especialmente en nuestro país, no están totalmente establecidos. Uno de estos factores corresponde a las alteraciones en las proteínas de la sangre que permiten que los coágulos que se forman sean desbaratados inmediatamente. A este sistema que se encarga de deshacer los coágulos se le llama fibrinólisis. Es muy probable que la fibrinólisis, sin embargo, se encuentre alterada en los pacientes con cáncer de próstata. El objetivo de nuestro estudio es saber si en pacientes mexicanos con cáncer de próstata la fibrinólisis está activada en comparación con sujetos de la misma edad pero que no tienen esta patología. Con estos datos podremos determinar si es importante en el país hacer más estudios a este respecto con el objetivo de buscar alternativas para mejorar los tratamientos existentes o bien si su trascendencia es mínima. Las molestias del estudio consisten exclusivamente en las punciones que se requieren para obtener la sangre y no tiene costo alguno. Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales, no serán utilizados con otro fin diferente al de esta investigación. Conserva el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en la institución</p>
Procedimientos:	Si consiente en participar lo único que se le realizará será tomarle una muestra de sangre de 6 mililitros en ayuno.
Posibles riesgos y molestias:	Los únicos riesgos que existen son que presente dolor y amoratamiento en el sitio de extracción, los cuales desaparecerán en poco tiempo. Este estudio no le proporciona ningún beneficio adicional a conocer los resultados que se obtengan al final del estudio, sin embargo, los resultados que se obtengan al final del estudio aportarán información nueva e importante sobre la frecuencia de la activación de la fibrinólisis como se mencionó antes. Ya que sólo le estamos solicitando que nos permita tomarle las muestras de sangre. El riesgo al que Usted estaría sometido es, por lo tanto, mínimo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Debe Usted saber que no recibirá ningún pago por su participación en este estudio. Sin embargo, un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados que recabemos nos proporcionarán datos importantes para ser aplicados en otros pacientes cuando el estudio acabe. Si bien los beneficios directos para Usted pudieran no existir, los resultados que arroje esta investigación contribuirán al avance del conocimiento acerca de cómo se presentan y con qué frecuencia las alteraciones en el sistema fibrinolítico.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados quedarán en su expediente para ser consultados por su médico en caso de que así se requiera. En este estudio no estamos probando ningún tipo de tratamiento.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted tiene el derecho de recibir una respuesta clara ante cualquier pregunta, duda o aclaración que surja acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Si Usted decide no participar, de cualquier manera seguirá recibiendo la atención médica que recibe en el IMSS y se le continuarán ofreciendo todos los procedimientos establecidos en esta misma institución. Esto quiere decir que si Usted no acepta



participar, esto no afectará su relación con el IMSS ni tampoco su derecho a obtener los beneficios a los que tiene derecho dentro de la institución. Además, si en un principio desea participar y finalmente cambia de opinión, Usted tiene todo el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento. Este abandono del estudio tampoco modificará los beneficios que le otorga el IMSS.

Privacidad y confidencialidad:

La información que nos proporcione puede ser utilizada para identificarla (nombre, teléfono y dirección). Debe Usted saber que esta información será guardada confidencialmente y por separado al igual que sus respuestas a las preguntas que se le hagan. Asimismo, los resultados de los estudios que realizaremos también serán estrictamente confidenciales. Nadie tendrá acceso a la información que nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que Usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, nunca se dará alguna información que pudiera revelar su identidad. En todo momento su identidad permanecerá protegida y oculta. Para lograr que su identidad siempre esté protegida, en todo el estudio le asignaremos un número que será utilizado para identificar sus datos. Este número será utilizado en lugar de su nombre en los archivos en donde la información queda guardada.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Debe Usted saber que no recibirá ningún pago por su participación en este estudio. Sin embargo, un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados que recabemos nos proporcionarán datos importantes para ser aplicados en otros pacientes cuando el estudio acabe. Si bien los beneficios directos para Usted pudieran no existir, los resultados que arroje esta investigación contribuirán al avance del conocimiento acerca de cómo se presentan y con qué frecuencia las alteraciones en el sistema fibrinolítico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Puede comunicarse de 9:00 a 16:00 horas de lunes a viernes con el Dr. Abraham Majluf Cruz, quien es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos 5639-5822, extensión 20855. Asimismo, puede acudir a esta misma Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis en los mismos horarios. En caso de alguna emergencia Usted deberá acudir a cualquiera de los servicios de Urgencias de su Unidad de Medicina Familiar o del Hospital General Regional Carlos MacGrégor Sánchez Navarro

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## Referencias Bibliográficas

- <sup>1</sup> Francis JL, Biggerstaff, Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy. *Sem Tromb Hemost* 1998;
- <sup>2</sup> Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11:223–33
- <sup>3</sup> Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Anonymous. *Clinique Medicale de L'Hotel de Paris*. The New Sydenham Society, London 1865; 3:94-96
- <sup>4</sup> Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics. A handbook for students and practitioners. Ed. 8 London, New Sydenham Society, 187, p 1877-1878
- <sup>5</sup> Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001; 106:18-24
- <sup>6</sup> Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, Julian J. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: Results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* 1998;79:19-22
- <sup>7</sup> Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two way clinical association. *Thromb Haemost* 1998;78:117-20
- <sup>8</sup> Prins MH, Hettiarachchi RJK, Lensing AWA, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see?. *Thromb Haemost* 1998;78:121-5
- <sup>9</sup> Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, Ten Cate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-1133
- <sup>10</sup> Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12
- <sup>11</sup> Sack GH, Levine J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. *Medicine* 1977;56:1-37
- <sup>12</sup> Cantwell BMJ, Carmichael J, Ghani SE, Harris AI. Thrombosis and thromboemboli in patients with lymphoma during cytotoxic chemotherapy. *BMJ* 1998;297:179-180
- <sup>13</sup> Bajaj MS, Bajaj SP. Tissue Factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997;78:759-64
- <sup>14</sup> Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997;78:759-64
- <sup>15</sup> Osterud B. Tissue factor: a complex biological role. *Tromb Haemost* 1997;78:765-69
- <sup>16</sup> Carmeliet P, Collen D. Tissue factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:661-67
- <sup>17</sup> Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, Takeshima H, Nishi T, Ushio Y. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer* 1996;77:1877-83
- <sup>18</sup> Kakkar Ak, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1101-4
- <sup>19</sup> Noldus J, Huland H. Early complications of radical prostatectomy. Pelvic vein compression caused by wound drainage. *Urologe A*. 1994;33:172–174
- <sup>20</sup> White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009;123:S11–S17
- <sup>21</sup> Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, Smith MR, Nguyen PL, Keating NL. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol*. 2012; 61(6): 1119–1128.
- <sup>22</sup> Seaman HE, Langley SE, Farmer RD, de Vries CS. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int*. 2007;99:1398–1403
- <sup>23</sup> Varenhorst E, Risberg B. Effects of estrogen, orchidectomy, and cyproterone acetate on tissue fibrinolysis in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol*. 1981;18:355–357
- <sup>24</sup> Babiker AA, Ekdahl KN, Nilsson B, Ronquist G. Prothrombotic effects of prostasomes isolated from prostatic cancer cell lines and seminal plasma. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:80–86.
- <sup>25</sup> Varenhorst E, Wallentin L, Risberg B. The effects of orchidectomy, oestrogens and cyproterone-acetate on the antithrombin-III concentration in carcinoma of the prostate. *Urol Res*. 1981;9:25–28

---

<sup>26</sup> Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5723–5729

<sup>27</sup> Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas.* 1996;24:147–155

<sup>28</sup> Van Hemelrijck M, Adolfsson J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, Lambe M, Holmberg L. Risk Of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol* 2012; 11(5):450-458

<sup>29</sup> Li S, Li X, Li J, Deng X, Li Y, Cong Y. Experimental arterial thrombosis regulated by androgen and its receptor via modulation of platelet activation. *Thromb Res.* 2007;121:127–134

<sup>30</sup> Van Hemelrijck M, Adolfsson J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, Lambe M, Holmberg L. Risk Of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol* 2012; 11(5):450-458