



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS

**“Alteraciones en la coagulación y fibrinolisis en pacientes con cáncer
de próstata vírgenes a tratamiento”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
Maestra en Ciencias Médicas

PRESENTA

Rosa Silva Ruacho

TUTOR:

Dr. Abraham Majluf Cruz

Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis.
Hospital General Regional Carlos MacGrégor Sánchez Navarro. IMSS.

Ciudad de México, noviembre 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Lugar de realización del proyecto:

Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Hospital General Regional Carlos MacGrégor Sánchez Navarro. IMSS.

Vo.Bo. Dr Abraham Majluf Cruz _____

Vo.Bo. Dr Fabio Salamanca Gómez _____

Alumna: Rosa Silva Ruacho _____

TABLA DE CONTENIDO:

1. Abreviaturas	4
2. Resumen Estructurado	6
3. Antecedentes	8
4. Justificación	26
5. Planteamiento del Problema	26
6. Pregunta de Investigación	27
7. Objetivos	28
8. Hipótesis	29
9. Pacientes, material y métodos	30
10. Descripción de las variables	32
11. Cálculo del tamaño de la muestra	36
12. Descripción general del estudio	37
13. Análisis estadístico	42
14. Aspectos éticos	43
15. Recursos e infraestructura	44
16. Resultados	45
17. Discusión	52
18. Conclusiones	56
19. Anexos	
1. Consentimiento informado	57
2. Dictamen de autorización	60
3. Hoja de recolección de datos	61
4. Gradación de Gleason	62
5. Valores de referencia de las distintas pruebas de coagulación en población mexicana	63
20. Referencias Bibliográficas	65

ABREVIATURAS:

A2AP: α 2-antiplasmina

APC: Proteína con actividad procoagulante asociada a cáncer

APE: Antígeno prostático específico

AT: Antitrombina

a-TP: Activador tisular del plasminógeno

Complejo protrombinasa: FXa/FVa

Complejo tenasa: FIXa/FVIIIa

CP: Cáncer de próstata

DD: Dímero D

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FII: Protrombina

FV: Factor V

FVa: Factor V activado

FVII: Factor VII

FVIIa: Factor VII activado

FVIII: Factor VIII

FVIIIa: Factor VIII activado

FIX: Factor IX

FIXa: Factor IX activado

FX: Factor X

FXa: Factor X activado

FXI: Factor XI

FXIa: Factor XI activado

FXII: Factor XII

FXIIa: Factor XII activado

FXIII: Factor XIII

FXIIIa: Factor XIII activado

FT: Factor tisular

HPB: Hiperplasia protática benigna

IaTP-1: Inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1

TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina

TFPI: Inhibidor plasmático de la vía del factor tisular

TP: Tiempo de protrombina

TT: Tiempo de trombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada

u-PA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa

u-PAR: Receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa

RESUMEN ESTRUCTURADO:

Marco Teórico: El sistema de la coagulación se ha visto implicado no solo en el proceso mismo de ejercer una hemostasia equilibrada entre la trombosis y la hemorragia, sino que a través de muchos estudios, también se ha demostrado que está fuertemente relacionado con el proceso de metástasis tumoral. El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia más frecuente en hombres en México y la segunda a nivel mundial y en él también se ha evidenciado alteración de la vía del factor tisular (FT) como detonante de activación de la cascada hemostática, así como de la fibrinólisis, sistema normalmente encargado de evitar la formación de trombos patológicos (enfermedad tromboembólica venosa), que en el CP se encuentra una sobreexpresión de la misma a través del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) y de su receptor (u-PAR). El interés de investigar la coagulación y la fibrinólisis, inicialmente surgió por la observación de algunos casos de hemorragia tras prostatectomía radical por CP que databan desde inicio de la década de los 30's, pero fue hasta 30 años después que se inició la realización de múltiples estudios en situaciones clínicas diversas (por ejemplo CP recidiva, CP refractario, CP en remisión, etc) y que utilizaron diferentes pruebas de coagulación, por tanto, los resultados han sido heterogéneos y no concluyentes. En el presente trabajo analizaremos pacientes con CP aun sin tratamiento y, por tanto, será el primero en quitar este factor confusor. La determinación de marcadores de coagulación y fibrinólisis nos permitiría tener una idea del grado de activación del sistema hemostático y aportar información para futuras investigaciones.

Objetivo: En pacientes con CP vírgenes a tratamiento determinar la diferencia entre los tiempos de coagulación (TTPa, TP y TT), factor VIII y fibrinógeno en comparación a sujetos sin CP. Como objetivo secundario determinar en los pacientes con CP, si existe asociación entre los diferentes marcadores de coagulación ajustado por el grado de gleason al que pertenecen en comparación a los sujetos sin CP.

Pacientes, materiales y métodos: Se tomó una venopunción a los pacientes programados para biopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido de octubre 2015 a septiembre 2016, previo a la realización de la biopsia. Las muestras se congelaron a -80°C y se procesaron al final de este periodo de reclutamiento para la determinación de

tiempos de coagulación (TP, TTPa, TT), actividad plasmática del FVIII y concentración de fibrinógeno. Una vez que se contaron con los resultados se compararon los diferentes valores de las todas las pruebas de los pacientes con RHP positivo a CP con respecto a los negativos mediante t de student o U de Mann-Whitney, según su distribución. Posteriormente se hizo un sub análisis, estratificando a los pacientes con CP según al grado de gleason al que pertenecían y los pacientes sin CP mediante ANOVA de un factor.

Resultados: Ninguna de las pruebas de coagulación que se midieron mostró diferencia significativa entre los pacientes con cáncer de próstata con respecto a los pacientes sin cáncer de próstata. Al estratificar a los pacientes con CP, según su grado de gleason, tampoco hubo diferencia con respecto a los pacientes sin CP.

Conclusiones: Los tiempos de coagulación (TP, TTPa, TT), la actividad del FVIII y la concentración de fibrinógeno, no tienen asociación con el cáncer de próstata, tampoco al ajustar los valores de acuerdo al grado de gleason.

ANTECEDENTES.

Sistema de la Coagulación:

La hemostasia es el proceso fisiológico que tiene como objetivo detener el sangrado en el sitio de una lesión a la vez que mantiene el flujo de sangre normal en otras partes de la circulación (1). El modelo celular de la coagulación, es el abordaje más reciente de la hemostasia que sustituyó al tradicional modelo de la cascada de la coagulación surgida en los años 1960's, este modelo celular divide a la coagulación en tres fases; iniciación, amplificación y propagación. La fase de iniciación correspondería a la vía extrínseca en la teoría clásica de la coagulación, la cual comienza cuando la vasculatura es dañada y las células subendoteliales como las musculares lisas y fibroblastos quedan expuestas a la circulación sanguínea, estas células tienen la capacidad de expresar FT (factor tisular), el cual se une al FVII (factor VII) y actúa como cofactor para su proteólisis y activación a FVIIa (factor VII activado). El FT reside sobre las superficies celulares en una forma inactiva (críptica) el mecanismo exacto por el que se desencrupta o activa aun no es del todo comprendido (2). Por otro lado la actividad del FVIIa a niveles fisiológicos es enteramente dependiente del FT. El complejo FT/FVIIa escinde proteolíticamente al FIX (factor IX) y FX (factor X) a FIXa (factor IX activado) y FXa (factor X activado) respectivamente. Así el FXa se asocia con su cofactor FVa (factor V activado) y forman el complejo protombinasa sobre las células que están expresando al FT, el cual sirve para convertir protrombina (FII) a trombina. El FXa podría disociarse a sitios lejanos a las células que expresan FT, sin embargo la presencia de inhibidores en el plasma tales como la proteasa tipo Kunitz, el inhibidor plasmático de la vía del factor tisular (TFPI) y la antitrombina (AT) limitarán tal difusión. El FIXa no es afectado por el TFPI y por tanto puede difundirse con más facilidad a otras superficies celulares lejanas y participar de la fase de propagación (2).

En la fase de amplificación la acumulación paulatina de trombina favorecerá la activación de las plaquetas que se han adherido al sitio de daño vascular, a su vez, la trombina favorecerá la conversión de FV a FVa, de tal forma se amplificará la actividad protombinasa y la conversión de factor VIII (FVIII) a factor VIII activo (FVIIIa) el cual actúa como cofactor del FIXa sobre la superficie plaquetaria contribuyendo a la

generación de FXa. Adicionalmente la trombina tiene la capacidad de convertir FXI (factor XI) a factor XI activo (FXIa) (1,2).

La fase de propagación implica “propagar” los fenómenos hemostáticos lejos del sitio inicial de lesión vascular hacia superficies que contengan fosfolípidos procoagulantes como las plaquetas activadas; así el FXIa convierte FIX a FIXa, el cual luego se asocia al factor VIII que se encuentra unido a trombina. Sobre la fostatidilserina de las membranas celulares expuestas, el complejo tenasa (FIXa/FVIIIa) cataliza la conversión catalítica de FX a FXa, luego el complejo FXa/FVa (complejo protrombinasa) produce suficiente cantidad de trombina para formar masivamente fibrina. Como paso final, la trombina cataliza la transglutaminación del FXIIIa para formar enlaces covalentes entre la fibrina adyacente para producir un coagulo elástico de fibrina polimerizada (2).

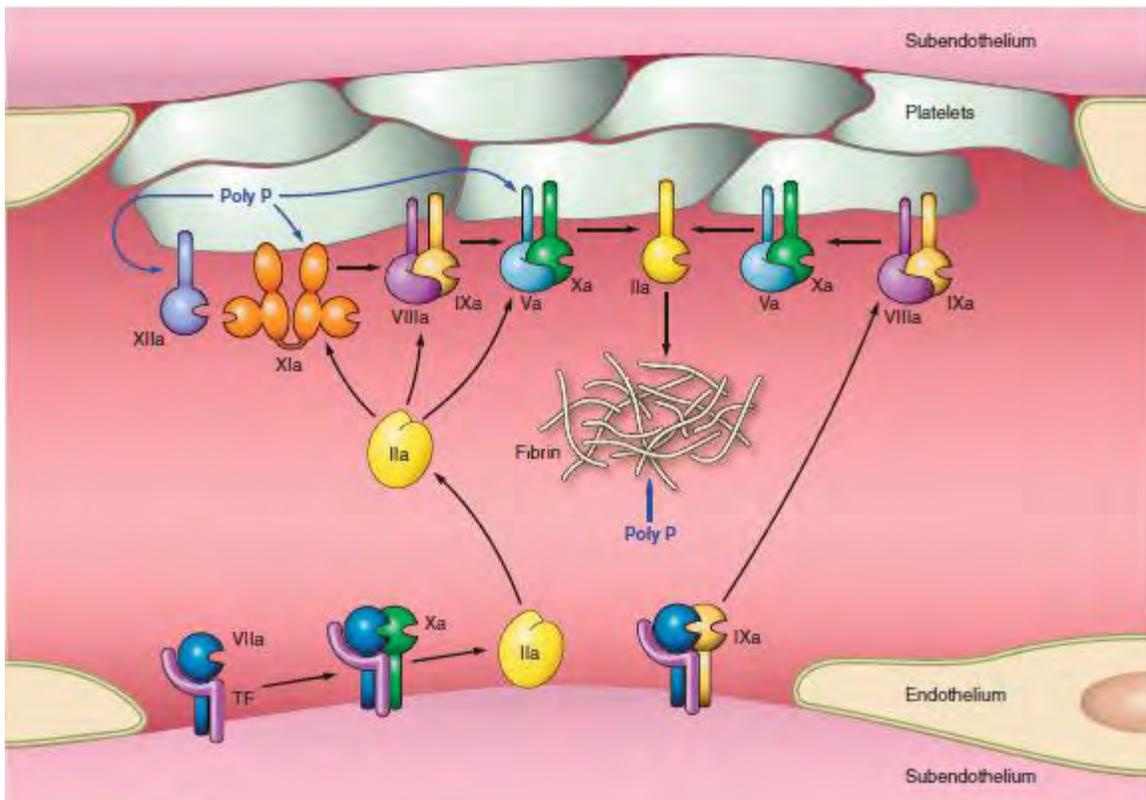


Figura 1. Cascada de la coagulación

Cáncer y hemostasia.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental y constituye un problema de salud pública. La mayor parte de las neoplasias 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 estrategias preventivas útiles y tratamientos antitumorales y antitrombóticos más apropiados.

Existen diversas fases importantes en el proceso de metástasis: neovascularización (angiogénesis), desplazamiento celular del sitio primario, invasión de células tumorales al torrente sanguíneo, movimiento de las células a otros sitios del organismo, adherencia al vaso sanguíneo, extravasación y crecimiento de las células tumorales en el sitio de la metástasis (3), este proceso de metástasis es multifactorial y complejo.

Las células cancerosas son capaces de activar el sistema de coagulación y los factores de este sistema, una vez activados, juegan un papel primordial en la progresión tumoral (3). La primera asociación entre cáncer y trombosis fue sugerida desde 1872 cuando en pacientes con cáncer de páncreas se identificó la asociación con estados trombóticos. Esta asociación sigue vigente hasta hoy y la conocemos como Síndrome de Trousseau el cual consiste en la aparición de cualquier tipo de manifestación trombótica en un paciente con cáncer: arterial, endocarditis trombótica, microangiopatía trombótica y enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Esta última es la más frecuente (4,5). En 1878, Billroth (6) describió la presencia de células cancerígenas dentro del trombo e interpretó este hallazgo como una evidencia de la diseminación del tumor mediada por la 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 que este depósito puede ser necesario para el crecimiento del tumor (4).

Estas evidencias establecen un significado dual del sistema de la coagulación en pacientes con cáncer. El primero en la asociación misma con el cáncer y el segundo es su participación en la metástasis. Esto establece una bidireccionalidad del sistema de coagulación en el cáncer y un papel importante de las células y proteínas de este sistema en la biología del tumor.

Asociación clínica de trombosis y cáncer.

Estudios epidemiológicos han demostrado que casi 10% de los pacientes con diagnóstico de ETV idiopática pueden tener o desarrollar algún tipo de cáncer durante el primer año posterior al diagnóstico (7). Prandoni y cols (8) realizaron un estudio en el cual incluyeron 145 pacientes con ETV idiopática y 105 con ETV secundaria. En el seguimiento a un año encontraron que en el grupo de ETV idiopática 11/145 (7.6%) de los pacientes desarrollaron cáncer en los 12 meses después del diagnóstico (la mayoría en los primeros 6 meses) mientras que sólo lo hicieron 2/105 (1.9%) en el grupo de ETV secundaria. En estudios prospectivos se ha estimado el riesgo de desarrollar cáncer después de una ETV y sabemos que el riesgo aumenta 4 a 7 veces. La razón de momios (OR) se eleva hasta 9 cuando se estudia a pacientes con ETV idiopática recurrente (7). Las enfermedades oncológicas tienen un aumento del riesgo de ETV, particularmente, luego de una cirugía oncológica. En casos de autopsia >50% de los pacientes con cáncer tienen evidencia de trombosis (9). Se estima un riesgo general (OR) de 2 aunque 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 más frecuentes son: ginecológicos, colorectal y páncreas (10,11). Por otro lado, 5-10% de los pacientes con linfoma desarrollan ETV (12).

La trombosis en los pacientes con cáncer habitualmente es migratoria e involucra venas superficiales (presentación poco usual), y falta de respuesta al tratamiento anticoagulante (13). El tratamiento de la trombosis en pacientes con cáncer es difícil 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, por ejemplo, dos estudios compararon la efectividad de la heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento de ETV y cáncer y demostrando que los pacientes tratados con HBPM tuvieron una menor progresión del tumor, debido quizás a su efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral (4,5). Por otro lado, un meta-análisis y una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de los anticoagulantes en pacientes con cáncer, encontraron que la

anticoagulación reduce significativamente la mortalidad general a un año en 8% de los paciente tratados con HBPM aunque aumentan las hemorragias.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de una cohorte de más de 1.2 millones de pacientes con cáncer mayores de 65 años en Estados Unidos llevado a cabo en 1999 por Levitan y cols y su riesgo de presentar trombosis (14).

Tasa de ETV/EP en diferentes neoplasias malignas	
Sitio	Tasa de ETV/PE por 10 000 pacientes
Cabeza/Cuello	16
Vejiga	22
Mama	22
Esófago	43
Útero	44
Cérvix	49
Próstata	55
Pulmón	61
Rectal	62
Hígado	69
Colon	76
Leucemia	81
Renal	84
Estómago	85
Linfoma	96
Páncreas	110
Cerebro	117
Ovario	120

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. EP: Embolismo pulmonar

Etiología de trombosis y cáncer:

a) Mecanismos patogénicos asociados con activación de la coagulación en el cáncer

La patogénesis de la trombosis en pacientes con cáncer es compleja y multifactorial. Los mecanismos que probablemente contribuyen a la activación del sistema de la coagulación incluyen factores generales relacionados a la respuesta del huésped al tumor y factores específicos propios del sistema (5). (Tabla 1).

Tabla 1. Mecanismos posibles de activación del sistema de la coagulación en el cáncer.

Generales	Específicos
Inflamación	Acciones de la célula tumoral
Necrosis local	• Procoagulante
Reacción de fase aguda	• Fibrinolítica
Disproteínemia	• Interacción con las plaquetas
Alteraciones hemodinámicas	• Interacción con las células mononucleares
	• Interacción con las células endoteliales
	• Neovascularización (angiogénesis)
	• Quimioterapia

b) Cáncer y anomalías en la circulación sanguínea.

Las alteraciones en la circulación sanguínea en el cáncer se asocian con cambios en la resistencia del flujo sanguíneo o con su viscosidad, siendo esto, otro factor agregado que influye en su relación con trombosis patológicas. A su vez, esto 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 que la formación anormal del vaso sanguíneo por angiogénesis y cáncer pueda causar las alteraciones en el flujo sanguíneo probablemente por liberación de mediadores vasoactivos como la prostaciclina. La célula tumoral puede activar directamente al sistema de la coagulación.

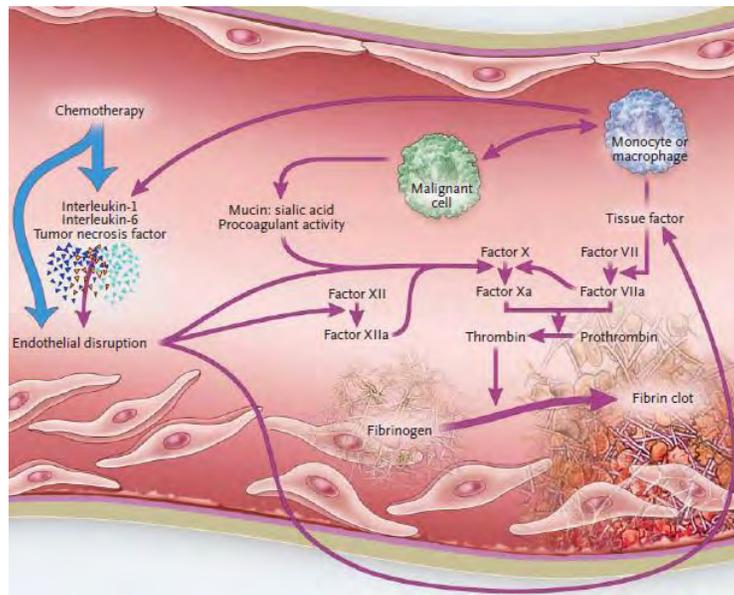


Figura 2. Mecanismos de activación de la coagulación en el cáncer.

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, FT (15). Fisiológicamente existe un equilibrio entre procoagulantes y anticoagulantes; cuando la célula tumoral altera este equilibrio, se favorecen a los mecanismos procoagulantes y aparece un estado protrombótico que genera y permite la asociación con trombosis (16,17). Las modificaciones hemostáticas relacionadas al cáncer (3, 4 ,5) se ven en la tabla 2.

Entre los mecanismos procoagulantes inducidos por la célula maligna están el aumento de la expresión del FT en la superficie de los macrófagos y la generación de una superficie catalítica para ensamblar al complejo protombinasa y la subsecuente generación de trombina (18). Además, la célula tumoral expresa la proteína con actividad procoagulante asociada a cáncer (APC), una proteasa de cisteína que directamente activa al FX y que se relaciona con el potencial metastásico. APC es un proteasa dependiente de la vitamina K. El estado procoagulante asociado a cáncer aparece por aumento de procoagulantes y disminución de los anticoagulantes (fibrinólisis, proteínas C y S, antitrombina e inhibidor de la vía del FT). Además, el factor de crecimiento epidérmico endotelial (VEGF) producido por el tumor eleva la permeabilidad vascular lo que aumenta 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 en el crecimiento y protección del tumor y quizás en la angiogénesis. De particular importancia es el aumento de la expresión del FT por parte de monocitos y endotelio y el consecuente aumento de la generación de FVII lo que predispone no sólo al desarrollo de trombosis sino una mayor progresión tumoral (19,20).

Tabla 2. Modificaciones del sistema de la coagulación en pacientes con cáncer.
<p>Estasis</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Reposo prolongado en cama b) Compresión extrínseca de los vasos sanguíneos por el tumor c) Liberación de sustancias trombolíticas <p>Daño vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Invasión directa por el tumor b) Uso prolongado de accesos vasculares c) Daño endotelial por quimioterapéuticos, citocinas asociadas al tumor, etc. d) Expresión del factor tisular <p>Hipercoagulabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (proteínas C y S, antitrombina, entre otras) c) Aumento de la adhesión entre las células tumorales, células endoteliales, plaquetas y macrófagos d) Activación y agregación plaquetaria

Fibrinolisis.

La fibrinolisis y la hemostasia están relacionados ya que uno forma coágulo y el otro degrada fibrina. La fibrinolisis 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 (21). 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. 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 activador tisular del plasminógeno (a-TP) tiene gran afinidad por la fibrina (punto clave en la fibrinólisis) 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 (fibrinogenólisis) o fisiológicamente a la fibrina (fibrinólisis) generando productos de degradación del fibrinógeno (PDFs) o de la fibrina (PDFs) (21, 22) (Fig. 3).

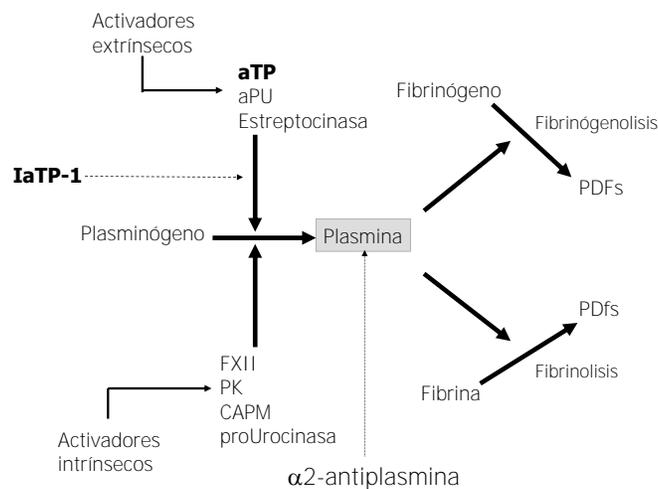


Figura 3. El sistema fibrinolítico.

La Tabla 3 muestra las características de las proteínas involucradas en la fibrinólisis. La fibrinólisis está regulada por inhibidores específicos que limitan la generación y acción de la plasmina. Los más importantes son el inhibidor del activador tisular del plasminógenos tipo 1 (IaTP-1) y la α 2-antiplasmina (A2AP). El IaTP-1 se produce en el endotelio, se secreta al plasma e inactiva rápidamente al aTP y, por lo tanto, regula la activación del plasminógeno. La A2AP 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 fibrinogenólisis, fibrinólisis o lisis de otras proteínas. El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) es otro vínculo descrito recientemente entre la coagulación y la fibrinólisis, el

TAFI es sintetizado como una proenzima, pro-TAFI, que es una glicoproteína sintetizada en el hígado que se activa por tripsina, plasmina y, más eficientemente, por el complejo trombina/trombomodulina, lo que genera la forma activa de la enzima TAFI. El TAFI disminuye la fibrinólisis mediante el clivaje de arginina y lisina del extremo carboxiterminal de la fibrina y limita tanto la unión con el plasminógeno como la formación de plasmina. Las plaquetas intervienen en fibrinólisis ya que el laTP-1 que almacenan se libera en el sitio de formación del coágulo. El FXIII entrecruza la A2AP 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 codificado	Síntesis
Plasminógeno	88	2.1	50	6	Hígado
aTP	72	0.002	5 min	8	Endotelio
α 2-AP	68	6.9	58	18	Hígado
laTP-1	50	0.025		7	Hígado, endotelio, fibroblastos
laTP tipo 3	57	0.5		14	Se desconoce
α 2-macroglobulina	725	25		12	Hígado
C1-Inh	105	40		11	Hígado
α 1-antitripsina	53	0.8		11	Hígado

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 a-TP e laTP-1, de la depuración hepática del a-TP, de la activación del plasminógeno y de la inactivación de la plasmina. Por lo tanto, la actividad fibrinolítica depende del balance a-TP/laTP-1 (21). La unión del plasminógeno y del a-TP 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 A2AP o laTP-1 ya que la pérdida de la regulación fibrinolítica disuelve prematuramente el coágulo. Este efecto hemorrágico también aparece en pacientes tratamiento trombolítico con a-TP, uroquinasa o estreptocinasa ya que en ellos la plasmina induce fibrinogenolisis y lisis de los factores V y VIII.

Otras causas adquiridas de alteración en la fibrinólisis por incremento en la misma son; hepatopatía crónica por disminución en A2AP, síndrome nefrótico por pérdida de A2AP y TAFI, el llamado golpe de calor o insolación por un mecanismo aun no claro, traumatismos probablemente por liberación endotelial de a-TP e inhibición del laTP-1, intervenciones médicas como bypass cardiopulmonar por el contacto directo con el torrente sanguíneo provocando generación de trombina y subsecuentemente el estímulo a las células endoteliales para la liberación de a-TP y activación del plasminógeno (22). La disminución en la fibrinólisis puede ser causada por; producción de auto anticuerpos contra activadores del plasminógeno tales como a-TP o contra algún receptor implicado en la fibrinólisis como anexina A2 como en el síndrome antifosfolípidos, por hepatopatía alcohólica por incremento de laTP-1, por hipotiroidismo donde la coagulopatía se resuelve al corregir la condición, en el mieloma múltiple de etiología multifactorial (22). Se puede concluir que los defectos adquiridos de la fibrinólisis están omnipresentes en múltiples enfermedades crónicas y agudas cuyos mecanismos no son todos conocidos.

Cáncer de próstata:

A nivel mundial el cáncer de próstata (CP) es la segunda causa de muerte en hombres después del cáncer de pulmón, y en general el quinto cáncer más común. En el año 2008 se presentaron en el mundo 899,102 casos y una tasa de incidencia ajustada por edad de 27.9/100,000 hombres. Tres cuartas partes de los casos registrados por CP ocurren en países desarrollados (644, 000 casos) (23). En EE.UU. es la causa principal de cáncer en el hombre después del cáncer de piel con una incidencia anual de 200,000 casos por año detectados anualmente (24). La Sociedad Americana del

Cáncer estimó que, en 2013, 238,590 hombres serían diagnosticados con CP y 29,720 morirían por esta causa (25). Las tasas mayores de mortalidad por CP se observan en Australia/Nueva Zelanda (104.2/100,000). Las tasas de incidencia más baja de CP se observan en Asia central y sur con una tasa estimada de 4.1/100,000 (23). En México, el CP es un problema de salud pública, ya que actualmente es la causa principal de cáncer en hombres (tasa de mortalidad de 9.5/100,000 hombres en 2008), al año se detectan 6,500 nuevos casos de CP, y las tendencias de mortalidad en general por este cáncer se han incrementado, de tal forma en el año 2000 la tasa cruda de mortalidad por esta causa fue 7.8/100,000 hombres, en 2010 incrementó hasta 9.8 y ha llegado a ser de hasta 13/100,000 según lo reportado por el INCAN (26, 27).

Como la mayoría de las neoplasias tiene una etiología multifactorial implicándose la herencia, la raza, la dieta con consumo alto de grasas animales y la edad. Para un hombre de 50 años de edad el riesgo de tener CP latente (como hallazgo incidental en una autopsia) es de 40%, de ser diagnosticado del 15% y de morir por esta causa es de 2.9% (28). El comportamiento indolente de esta neoplasia, su conocido aumento con la edad y su mejor pronóstico en etapas tempranas marca la importancia de un adecuado screening (28). A partir de la década de 1980 con la introducción del antígeno prostático específico (APE) se ha logrado mejoras en el diagnóstico temprano pudiendo ofrecer tratamiento potencialmente curativo (27). El diagnóstico se confirma con el resultado histopatológico de la biopsia transrectal guiada por ultrasonido (TRUS por sus siglas en inglés, Transrectal Prostate Ultrasonography) se recomiendan como mínimo de 10 a 12 muestras bajo anestesia local o sedación intravenosa dirigiéndose hacia la zona periférica de la próstata, sitio de origen más frecuente de CP, con lo que los rangos de detección mejoran de 14-20%. Las indicaciones para llevar a cabo este procedimiento son alteraciones en el tacto rectal (induración o nodularidad) o alteración en el APE mayor a 4 ng/ml (27, 28).

El APE tiene limitaciones tanto como screening como en el seguimiento de pacientes con CP debido a que no es específico de neoplasia prostática, puede alterarse por otras condiciones tales como hiperplasia prostática benigna (HPB) y prostatitis, así como también en instrumentación uretral o lesión perineal como la provocada por andar en bicicleta por tiempo prolongado, pudiendo provocar falsos positivos. Un APE normal ha

sido definido tradicionalmente como aquel ≤ 4 ng/ml; su valor predictivo positivo en rangos entre 4 y 10 ng/ml es de aproximadamente 20-30% y para determinaciones >10 ng/ml es de 42-71.4%. El APE también tiene variaciones de acuerdo a edad y etnia. Es importante mencionar que por lo antes mencionado sobre el APE se han realizado modelos pronóstico que intentan estimar el riesgo de CP como el Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC) que provee un riesgo individualizado para el diagnóstico de CP y CP de alto grado, el cual incluye la realización o no de biopsia previa, raza, edad, historia familiar, tacto rectal y nivel APE, cuya validación por cierto, no ha sido consistente en México (29).

Una vez realizado el diagnóstico el sistema de gradación de gleason es el sistema más común para el adenocarcinoma de próstata, describe la suma de los 5 patrones histológicos más frecuentes según el grado de diferenciación, la suma va del 2 al 10; una escala Gleason calificada como 2,3, 4 se considera un patrón histológico bien diferenciado, bajo grado o grado I, una escala Gleason 5,6 y 7 se considera moderadamente diferenciado, intermedio o grado II y una escala de Gleason 8,9 y 10 será considerado pobremente diferenciado, alto o grado III (30). Para establecer grupos de riesgo la clasificación de D'Amico es una de las más utilizadas la cual considera el score de gleason, el antígeno prostático y el TNM englobándolo en 3 grupos que son: bajo riesgo= antígeno igual o menos a 10 ng/ml, gleason igual o menor de 6, estadio clínico T1C a T2a, estadio intermedio = antígeno de 10 a 20 ng/ml, gleason 7, estadio clínico T2b, riesgo alto= antígeno mayor a 20 ng/ml, gleason 8 a 10, estadio clínico igual o mayor a T2C (27, 28). El score CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) es otro sistema para establecer grupos de riesgo que pretende ser más exacto y evalúa la gradación de gleason, le da menos peso al estadio T, el porcentaje de biopsias positivas y la edad del paciente, el puntaje va de 0-10; un puntaje de 0-2 indica una enfermedad de bajo riesgo, de 3-5 indica un riesgo intermedio y de 6-10 alto riesgo (28). El tratamiento incluye vigilancia, prostatectomía radical, radioterapia, bloqueo hormonal o combinación de ellos. Según la última guía del INCAN para CP (29), se considera que para un T1a, con gleason ≤ 6 , APE ≤ 10 , menos de 3 muestras con más de 50% en cada una de ellas y con una expectativa de vida mayor a 10 años la vigilancia es el tratamiento estándar. Para T1b-T2b la prostatectomía radical es el

tratamiento estándar en pacientes con una expectativa de vida mayor a 10 años o en caso de que exista contraindicación para la cirugía la radioterapia parece ser una buena opción. En pacientes con expectativa de vida mayor a 5 a 10 años la radioterapia sola o en combinación con bloqueo hormonal parece razonable opción o en un T3-T4, en estadios más tardíos N+M0/M+ el bloqueo hormonal es la terapia estándar.

Es importante mencionar que las terapias antes mencionadas pueden alterar el perfil hemostático, sobre todo, la terapia hormonal, por lo que en este estudio consideraremos solo a pacientes sin tratamiento previo.

Cáncer de próstata y trombosis.

Existe un estado hipercoagulable en el cáncer 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.

Cabe también señalar que 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 (31). Además, el riesgo de ETV aumenta exponencialmente

con la edad. Por si fuera menos, en los pacientes con CP también se suma el riesgo de trombosis derivado del tratamiento hormonal; en la década de 1980, Varenhorst y cols (32) 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, sin embargo en un estudio de casos y controles publicado por Seaman y cols en el 2007 con 11,199 pacientes con CP mostró un mayor riesgo de ETV OR 5.23 (95% IC, 3.12–8.79) asociada con acetato de ciproterona en comparación con agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (también llamados análogos de LHRH o agonistas de GnRH) u orquiectomía (33). Más recientemente en el 2012 en una cohorte prospectiva de 182,757 pacientes con CP no metastásico, encontró que los agonistas GnRH sí se asociaron a un incremento en el riesgo de enfermedad arterial periférica y ETV [HR; 1.16 (95% IC, 1.12-1.21) y 1.10 (95% IC, 1.04-1.15), respectivamente], mientras que para la orquiectomía se encontró HR 1.13 (95% IC, 1.02-1.26) para enfermedad arterial periférica y 1.27 (95% IC, 1.11-1.45) para ETV (34).

La disminución en la concentración sérica de antitrombina III posterior al tratamiento de deprivación androgénica parece ser una de las razones para explicar el incremento en el riesgo de trombosis (35), como también cambios en los niveles de a-TP antes y después del tratamiento con agonistas GnRH (16.3 +/- 4.9 vs. 12.2 +/- 2.8 ng/ml, P = 0.047), pero no así en el laTP-1 y TAFI del perfil fibrinolítico (36). Otro mecanismo protrombótico parece radicar en 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 (37).

Cáncer de próstata y fibrinólisis.

En el cáncer de próstata no solo existe diátesis trombótica si no también diátesis hemorrágica sobre todo en estadios avanzados, evidenciando una relación entre la fibrinólisis y la biología propia del tumor. Es importantísimo enfatizar que aunque la sintomatología de sangrado en el CP es de tan solo de 0.4% a 1.65% (38) esto no implica que no exista cierto grado de “coagulación intravascular diseminada (CID) subclínica” (en el CP es de aproximadamente 13% a 30%) por activación de la

coagulación, consumo de factores y activación de fibrinolisis. Tampoco significa que este fenómeno sea directamente proporcional a lo reflejado en las pruebas de coagulación, pues ellas, al fin y al cabo reflejan procesos in vitro de fenómenos que ocurren in vivo. El mensaje finalmente es que, el proceso de trombosis y fibrinolisis no son entes separados, sino más bien, consecuencia de un mismo sistema llamado hemostasia.

La fisiopatología de la relación entre la fibrinolisis y el CP se resumen como sigue; la plasmina no sólo lisa coágulos, también juega 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 (39). El activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) también muestra una expresión aumentada en cáncer de próstata, como lo han mostrado estudios realizados en animales (40) y otros tipos de neoplasia (41) 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 (42). La actividad del aTP se equilibra naturalmente por el laTP-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 laTP-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.

Estudios sobre la coagulopatía en pacientes con Cáncer de Próstata:

La hemorragia abundante que se presentaba en algunos pacientes con CP, sobre todo durante la prostatectomía, llamó la atención a los investigadores desde hace décadas; los primeros reportes estuvieron a cargo de Jurgens y Trautwein en 1930, luego Marder, Weiner, Schulman y Shapiro en 1949, Seale, Jampolis y Barga en 1951, Cosgriff y Leifer en 1952, pero Tagnon, Whitmore y Shulman en 1952 parece que fueron los primeros en encontrar una explicación a esto en la vía de la fibrinólisis con reporte de 3 casos de sangrado espontáneo, luego fueron agregados el reporte de 6 casos de sangrado peri operatorio en 1953 por Kravitz (43). En 1965 Swan y Kerridge publicaron un estudio transversal donde se midió fibrinólisis a través de tiempo de lisis de coágulo en 68 pacientes con CP que habían presentado sangrado en el curso de su enfermedad utilizando 100 individuos como controles y no se encontró diferencia entre ambos grupos (43). En otro estudio realizado en 1993 se midió dímero D (DD) y fibrinopéptido A (FpA) en pacientes con CP vírgenes a tratamiento en comparación a pacientes con HPB encontrándose elevación de DD y FpA en el grupo de CP mismos que también se correlacionaron con el estadio clínico (44). Por otro lado Remy y cols al evaluar los complejos trombina-ATIII (TAT) y plasmina- α -2 antiplasmina y DD en pacientes con CP en diferentes estadios clínicos y pacientes con HPB tampoco encontraron diferencia entre grupos, excepto para el DD el cual estuvo más elevado en pacientes con CP en estadios clínicos avanzados (45). En un estudio llevado a cabo en el 2001 (46) se integraron además de DD y complejos TAT, los fragmentos de protrombina 1+ 2 (F1+2) medidos en pacientes con CP de reciente diagnóstico, en pacientes con CP bajo ablación androgénica, en controles sanos pareados por edad y en controles sanos jóvenes, donde se encontró diferencia significativa solo en los pacientes con CP en estadios avanzados. En otro estudio llevado a cabo por Beecken y cols (46), al medir

otros marcadores de activación de la coagulación (antitrombina, actividad de la antitrombina, cofactor II de la heparina, laTP-1 y actividad del plasminógeno) antes y después de prostatectomía radical usando como controles sujetos sin evidencia de cáncer pareados por edad y a sujetos sometidos a cirugía ortopédica antes y después de la misma; se observó que los niveles de los marcadores eran más bajos antes de la prostatectomía y regresaron a su nivel normal posterior a la misma lo cual se podría explicar por inhibición de estos factores por el tejido tumoral prostático. Por otra lado, ya se comentaba que se ha demostrado que en el CP se encuentran sobre expresados el u-PA y el u-PAR, lo cual fue concordante con lo encontrado por Shariat y cols al medir estos marcadores en pacientes con CP los cuales estaban elevados en comparación con controles sanos, su nivel era mayor en pacientes con estadios TNM avanzado y score de gleason mayor, además ambos fueron asociados a progresión tumoral más rápida (47). Por último, los reportes de casos de pacientes con CP en estadios avanzados con expresión clínica de hemorragia con evidencia de CID por laboratorio, muestran de forma indirecta la relación entre el tejido tumoral prostático en estadios clínicos avanzados y las alteraciones en la coagulación y fibrinólisis (48, 49, 50). Como se puede notar el estudio de la coagulación y fibrinólisis en el contexto de pacientes con CP ha implicado criterios de selección heterogéneos tanto para los casos de cáncer (como por ejemplo CP recidiva, CP refractario, CP en remisión, etc) como para sus controles, con medición de marcadores diferentes (la mayoría de ellos de uso solo en investigación) y con resultados por tanto contradictorios.

JUSTIFICACIÓN:

La determinación de las alteraciones de marcadores de coagulación y fibrinólisis, de uso en la mayoría de los laboratorios clínicos, en los pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento (y por tanto quitando el factor confusor que ejerce el tratamiento de castración androgénica), nos permitirá tener una idea del grado de activación de su sistema hemostático y contribuir con nuestros resultados para la realización de líneas de investigación que mejoren el conocimiento sobre la relación entre la coagulación y el CP.

Incluso, dependiendo de la magnitud de los resultados, generar estrategias de prevención antes del inicio de tratamiento en los pacientes que estén en mayor peligro de trombosis/hemorragia en los servicios de urología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El CP es la segunda causa de muerte en hombres, después del cáncer pulmonar, a nivel mundial. En México es la neoplasia masculina más frecuente con 6,500 casos nuevos al año y una tasa cruda de mortalidad de hasta 13/100,000 hombres. Su supervivencia a cinco años es de casi 100%, tiempo durante el cual los pacientes pueden desarrollar ETV en aproximadamente 55/10,000 casos y el riesgo aumenta de 0.5-40% en los 30 días después de la prostatectomía. Así mismo los pacientes pueden presentar sintomatología de hemorragia en aproximadamente 0.4% a 1.65% y, aunque pudiera parecer poco, esta puede llegar a ser de difícil control. Esta dualidad existe por la expresión aumentada de factor tisular (FT) por un lado y, por el otro, por la sobre expresión de u-PA y su receptor (u-PAR) con la consecuente activación de la coagulación y la fibrinólisis; estas alteraciones son mayores en los estadios avanzados. A pesar de este conocimiento, los pocos estudios clínicos que existen hasta el momento, no han logrado reproducir consistentemente estos fenómenos en los pacientes con CP, probablemente debido a la heterogeneidad en su realización. Por si fuera menos, en México no hay ningún estudio sobre las alteraciones en la coagulación y fibrinólisis en pacientes con CP.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Pregunta de investigación principal:

1. En pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento:
 - a) ¿Cuál es la diferencia en el alargamiento en segundos del TP, TTPa y TT en comparación a sujetos sin cáncer de próstata?
 - b) ¿Cuál es la diferencia en la actividad plasmática de factor VIII y concentración de fibrinógeno en comparación a sujetos sin cáncer de próstata?

Pregunta de investigación secundaria:

2. En pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento:
 - a) ¿Cuál es la asociación y la magnitud de la misma en el alargamiento en segundos del TP, TTPa y TT, de acuerdo al grado de gleason al que pertenecen, en comparación a sujetos sin cáncer de próstata?
 - b) ¿Cuál es la asociación y la magnitud de la misma entre la actividad plasmática del factor VIII y concentración de fibrinógeno, de acuerdo al grado de gleason al que pertenecen, en comparación a sujetos sin cáncer de próstata?

OBJETIVOS.

Primario:

1. En pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento determinar la diferencia en:
 - a) El alargamiento en segundos del TP, TTPa y TT en comparación con sujetos sin cáncer de próstata.
 - b) La actividad plasmática del factor VIII y la concentración de fibrinógeno en comparación con sujetos sin cáncer de próstata.

Secundario:

2. En pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento determinar si existe asociación y la magnitud de la misma entre:
 - a) El alargamiento en segundos del TP, TTPa, y TT, de acuerdo al grado de gleason al que pertenecen, en comparación con sujetos sin cáncer de próstata.
 - b) La actividad plasmática del factor VIII y concentración de fibrinógeno, de acuerdo al grado de gleason al que pertenecen, en comparación con sujetos sin cáncer de próstata.

*** Es importante mencionar que la determinación de los marcadores de fibrinólisis como dímero D, plasminógeno plasmático, activador tisular del plasminógeno (a-TP) y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (laTP-1) se determinarán hasta en diciembre de 2016 y, por tanto, no serán parte de la presente tesis. El motivo de ello fue la falta de concordancia entre la disponibilidad del presupuesto necesario para estas pruebas y el calendario de titulación oportuna por parte de la UNAM. Sin embargo sí serán parte del artículo que de este trabajo se desprenderá.

HIPÓTESIS.

Principal:

1. En pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento:
 - a) La diferencia en el alargamiento en segundos será para el TP al menos de 0.7 segs, mas, para el TTP de 1.25 segs mas y para el TT 0.6 segs más en comparación con sujetos sin cáncer de próstata.
 - b) La diferencia en la concentración plasmática será para el fibrinógeno al menos de 55 mg/dl mayor y para el factor VIII será significativa en comparación con sujetos sin cáncer de próstata

Secundaria:

2. En pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento existirá asociación significativa entre
 - c) El alargamiento en segundos del TP, TTPa y TT, de acuerdo al grado de gleason al que pertenecen, en comparación a sujetos sin cáncer de próstata
 - d) La actividad plasmática del factor VIII y concentración de fibrinógeno, de acuerdo al grado de gleason al que pertenecen, en comparación a sujeto sin cáncer de próstata.

*** Cabe mencionar que los valores que se han mencionado para dar dirección y compromiso a algunas de las hipótesis están basadas en estudios donde se analizaron a pacientes con CP comparados con controles (51, 52), donde el objetivo principal no estuvo centrado en la medición de los marcadores de coagulación y fibrinolisis del presente proyecto. En dichos artículos no se encontraron diferencias significativas, pero la *n* muestral fue de tan solo 32 y 24 pacientes. Sin embargo estos constituyen la mayor aproximación.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.

a. Universo de trabajo.

Población Diana: Pacientes con cáncer de próstata

Población Accesible: Pacientes adultos que acudieron a la toma de biopsia de próstata transrectal guiada por ultrasonido al servicio de imagenología intervencionista del HGR No 1 CMSN para descartar cáncer de próstata por indicación del médico tratante de la consulta de Urología del mismo Hospital durante el periodo comprendido entre octubre 2015 a septiembre 2016.

b. Diseño del Estudio: Transversal analítico

- a. Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
- b. Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal
- c. Por la recolección de los datos: Prolectivo
- d. Por la existencia de un grupo control: Analítico
- e. Por la dirección del fenómeno: Sin dirección

c. Grupos de estudio.

* Grupo problema: Pacientes con reporte histopatológico en la biopsia de próstata positiva a cáncer.

* Grupo control: Sujetos con reporte histopatológico en la biopsia de próstata negativa a cáncer.

d. Criterios de inclusión para grupo problema y grupo control:

* Pacientes con indicación por parte de su médico tratante de la consulta de Urología para la realización de biopsia de próstata transrectal guiada por ultrasonido al servicio de imagenología intervencionista.

e. Criterios de no inclusión grupo problema y grupo control:

* Falla renal: > 2 mg/dl de creatinina sérica

* Falla hepática: Elevación mayor a 2 veces en los valores de referencia de las transaminasas.

- * Ingesta de antitrombóticos en el momento de la toma de las muestras
- * Tratamiento con cualquier tipo de inmunosupresores.
- * Presencia de alguna discrasia sanguínea congénita
- * Presencia de cualquier proceso infeccioso al momento de la toma de la muestra (de vías respiratorias superiores, gastrointestinal o cualquier otro sistémico).
- * Antecedente de algún tipo de cáncer
- * No aceptación del paciente para ingresar al estudio

f. Criterios de eliminación.

- * Que retiren el consentimiento informado
- * Cuyas muestras se dañaron durante la manipulación
- * Los reportes histopatológicos en las biopsias de próstata de “indeterminado”
- * Pacientes que no pudieron concluir el estudio de biopsia de próstata transrectal guiada por ultrasonido.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

Variables dependientes.				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
TP	Prueba funcional que mide el tiempo de formación del coágulo dependiente de la vía extrínseca en la fase fluida de la hemostasia	Valor del TP mediante un test Neoplastin Plus.	Cuantitativa continua	Segundos
TTPa	Prueba funcional que mide el tiempo de formación del coágulo dependiente de la vía intrínseca de la fase fluida de la hemostasia.	Valor del TTPa mediante un test Reagent.	Cuantitativa continua	Segundos
TT	Prueba funcional que mide el tiempo de la reacción que se produce entre la trombina y el fibrinógeno	Valor del TT mediante un test STA Thrombin.	Cuantitativa continua	Segundos

Concentración plasmática del fibrinógeno	Es una proteína que sintetiza en el hígado con un peso de 340kDa	Concentración de fibrinógeno medida por técnica de Clauss,	Cuantitativa continua	mg/dL
Concentración plasmática del Factor VIII	Proteína de la coagulación que se sintetiza en hepatocitos, bazo, y ganglios linfáticos, pesa 265 kDa	Medición del FVIII a través de un sistema automático de medición coagulométrica STA-Compaq que emplea un plasma deficiente en FVIII.	Cuantitativa continua	% de actividad
Variables independientes				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Cáncer de próstata sin tratamiento.	Cáncer más frecuente en hombres, que se originan en las células del revestimiento interno de próstata y que aún no ha recibido ningún tipo de tratamiento para esta condición.	Reporte histopatológico positivo a cáncer de próstata, en una biopsia trasnrectal guiada por ultrasonido, de un sujeto de la consulta externa de Urología del HGR No 1 CMSN	Cualitativa nominal	Si/No
Escala de Gleason	Es el sistema de gradación más común para el cáncer de próstata, describe la suma de los 5 patrones histológicos más frecuentes según el grado de diferenciación.	Se obtendrá de la hoja de RHP de la biopsia de próstata. Sumas de 2-4 serán grado I, de 5-7 grado II y de 8-10 grado III.	Cualitativa ordinal	a) Grado I b) Grado II c) Grado III

Variable Descriptoras				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Se comprobará mediante la presentación de una credencial oficial	Cuantitativa discreta	Años
IMC	Índice de masa corporal	El ÍMC se obtendrá del interrogatorio con el paciente de su peso y talla	Cuantitativa continua	Kg/m ²
VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Diabetes Mellitus tipo 2	Enfermedad metabólica que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico el antecedente de DM2 o estar tomando un medicamento para esta condición.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Hipertensión Arterial	Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico el antecedente de hipertensión arterial o estar tomando un medicamento para esta condición.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Dislipidemia	Condición patológica del metabolismo de los lípidos, puede ser hipertrigliceridemia aislada,	Se documentará a través del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico el antecedente de dislipidemia o estar tomando un medicamento para esta condición.	Cualitativa dicotómica	Si/No

	hipercolesterolemia aislada o mixta.			
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Presencia de IMC igual o mayor de 30, obtenido del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico del peso y talla	Cualitativa dicotómica	Si/No
ETV previos	Es un trastorno clínico que cursa con trombosis venosa profunda o pulmonar	Se obtendrá del interrogatorio con el paciente y el expediente clínico el antecedente de ETV un año previo o más. No deberá estar utilizando algún agente antitrombótico.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tabaquismo	Es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.	Se obtendrá del interrogatorio con el paciente y expediente clínico y se considerará su presencia si el hábito de fumar es referido en los últimos 2 años.	Cualitativa dicotómica	Si/No

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

h.1. Tamaño.

Utilizando la ecuación para diferencia de medias

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Donde;

Z_{α} = Valor de z relacionado con $\alpha = 0.05$

Z_{β} = Valor de z relacionado con $\beta = 0.20$ (poder de 80%)

DE= Desviación estándar de la población

μ_1 = Media de grupo de grupo control (pacientes sin cáncer)

μ_2 = Media de grupo de pacientes con cáncer de próstata

Los valores en la siguiente tabla fueron extraídos de un estudio piloto de M. Toukh, et al en el 2014 (51), donde se determinaron las variables TP y TTP entre otros exámenes de laboratorio en 32 pacientes con CP y controles, el objetivo principal fue la correlación del estado hipercoagulable por tromboelastografía, no se encontrándose diferencia significativa para estas variables. El valor del fibrinógeno se obtuvo del estudio de Benyo et al en el 2012 (52) en 24 pacientes con CP en comparación con controles previo a cirugía, tampoco se encontró significancia para esta prueba. Cabe destacar que en ninguno de los estudios mencionados el objetivo primario fue la determinación de los marcadores que aquí se obtendrán, por lo que se hace este ejercicio de cálculo muestral solo para intentar obtener una distribución representativa de tales marcadores de coagulación en pacientes con CP.

Variable a evaluar	Z_{α}	Z_{β}	μ_1	μ_2	DE	Resultado
TP	1.96	-0.80	13.4	14.1	0.6	12
TTP	1.96	-0.80	31	32.75	2.9	42
TT	1.96	-0.80	17.3	17.9	1.2	61
Fibrinógeno	1.96	-0.80	2.75	3.3	0.35	7

Considerando un 10% de pérdidas tomando en cuenta el resultado más alto (el del TT, 61), se determina 67 pacientes por grupo para este estudio.

h.2. Grupos de estudio

* Grupo problema: Pacientes con reporte histopatológico en la biopsia de próstata positiva a cáncer.

* Grupo control: Sujetos con reporte histopatológico en la biopsia de próstata negativa a cáncer.

h.3. Tipo de muestreo.

No probabilístico de casos consecutivos de octubre de 2015 a septiembre de 2016.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La alumna de maestría acudió todos los días, de acuerdo a la programación del servicio de imagenología, a la unidad de imagenología intervencionista para invitar a los pacientes previo a la toma de biopsia de próstata transrectal a participar en el estudio. Se tomaron los datos del interrogatorio y del expediente clínico para valorar que cumplieran los criterios de inclusión y no inclusión ya mencionados. Una vez que fueron elegibles en ese mismo momento, previa firma de consentimiento informado, se obtuvieron 12 ml de sangre venosa; 9 se vertieron en tubos de vidrio con citrato de sodio (9:1 vol:vol) y 3 ml en un tubo de vidrio sin anticoagulante.

Es importante mencionar que las condiciones exigidas por parte de los médicos que toman las biopsias de próstata son: Ayuno mínimo de 8 horas, no estar tomando ningún anticoagulante, suspensión de aspirina en caso de tomarse por lo menos una semana previa, no uso de naproxeno, indometacina u otro AINE, un EGO y un urocultivo negativos, ir acompañados por al menos de un familiar, también debe resaltarse que absolutamente todos los pacientes programados para este procedimiento empiezan 2 días antes con metronidazol y ciprofloxacino vía oral como parte de la profilaxis indicada

por urología y que estos medicamentos no afectan las pruebas coagulométricas que se midieron.

Una vez tomada la venopunción, las muestras fueron inmediatamente centrifugadas a 3500 r.p.m. por 15 min para obtener el plasma pobre en plaquetas y el suero del tubo sin anticoagulante, posteriormente, el plasma pobre en plaquetas y el suero se almacenaron a -80°C hasta que se concluyó el periodo de reclutamiento. Con respecto al reporte histopatológico de cada una de las biopsias de próstata que se tomaron, se dio seguimiento y estas estuvieron listas aproximadamente a las 4 a 6 semanas para verificar si el paciente de dicha muestra sería considerado grupo problema (con cáncer de próstata) o grupo control (sin cáncer de próstata).

i.1. Tiempo de protrombina (TP):

Es una prueba funcional que mide el tiempo de formación del coágulo dependiente de la vía extrínseca de la fase fluida de la hemostasia, fue introducido por Quick en 1935. No valora exclusivamente a la protrombina como sugiere su nombre. Este examen evalúa la función de los factores II, VII X, V y I, con una sensibilidad decreciente, es decir, es muy sensible para FII y FVII y poco sensible para FI. Generalmente, el TP se prolonga si existe $<30\%$ de actividad de alguno de los factores involucrados. El TP utiliza una tromboplastina completa (equivalente a la tromboplastina tisular) diferente de la parcial utilizada en el TTPa y se determina por técnica coagulométrica. La tromboplastina es un extracto tisular que contiene muchos fosfolípidos y FT, por tanto, esta mezcla activa al FVII y a la vía extrínseca. El fundamento de esta prueba consiste en adicionar la tromboplastina completa a un plasma anticoagulado con citrato de sodio; la prueba da inicio al adicionar calcio. El tiempo que tarda en comenzar la formación de fibrina, en presencia de tromboplastina y calcio, es el TP. La técnica consiste en adicionar 200 μL del reactivo de TP Neoplastin Plus (tromboplastina liofilizada obtenida de cerebro de conejo + cloruro de calcio 0.025 M) a 100 μL de plasma anticoagulado con citrato de sodio 3.2%, se incuba de 2-3 min a 37°C y se mide el tiempo hasta la formación de la malla de fibrina.

i.2. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa):

Esta prueba funcional mide el tiempo de formación del coágulo dependiente de la vía intrínseca de la fase fluida de la hemostasia. Los factores evaluados son el VIII, IX, X, V, II, I, XI, y XII. Utiliza una tromboplastina parcialmente activada como la cefalina que tiene un efecto equivalente al factor plaquetario 3. El TTPa se prolonga cuando existe alguna deficiencia en la concentración de los factores hemostáticos involucrados cuando estos tienen valores <30% de actividad o si existe algún anticoagulante. Para realizar la prueba se mezcla el plasma problema con calcio y fosfolípido con calcio y fosfolípido que son requeridos en la fase fluida de la hemostasia y con activador del mecanismo intrínseco como sílice, caolín, celite o ácido alágico. El cloruro de calcio aportará el calcio secuestrado por el anticoagulante. Como resultado se forma fibrina. Se utiliza una técnica coagulométrica que consiste en adicionar 100 µL de una mezcla de cefalina liofilizada (sustituto plaquetario preparado de tejido cerebral de conejo) y suspensión de caolín como activador (suspensión de caolín tamponado 5 mg/dl) disponibles en el reactivo PTT Reagent, a la muestra de plasma anticoagulado con citrato de sodio 3.2%; se incuba de 2-3 min y se adiciona el cloruro de calcio 0.025 M para medir el tiempo que tarda en formarse la malla de fibrina.

i.3. Tiempo de trombina (TT):

Esta prueba funcional permite evaluar la conversión de fibrinógeno a fibrina. Informa de la cantidad y calidad del fibrinógeno. Su principio es simple, se agrega trombina generalmente bovina a una muestra de plasma anticoagulado y se registra el tiempo en que tarda en aparecer la fibrina. Ocasionalmente una persona con fibrinógeno anormal puede presentar TT alargado y TP y TTPa normales o discretamente prolongados por lo que, a menos que se realice TT, algunas personas con disfibrinogenemias no se diagnostican. La técnica consiste en mezclar volúmenes iguales, 100 µL de plasma anticoagulado incubado a 37°C por 2 min con 100 µL de trombina preincubada (reactivo STA Thrombin) por 2 min a 37°C.

1.4. Actividad del factor FVIII de la coagulación:

Se utilizó una técnica coagulométrica que emplea un plasma deficiente en factor VIII y la cual ha sido ampliamente validada por la literatura utilizando el equipo comercial Sta-Compaq, Stago, Asniers, Francia. El ensayo consiste en realizar un TTPa en presencia de una tromboplastina parcial en un sistema en el cual todos los factores están presentes en una concentración constante y en exceso (aportada por un plasma deficiente en FVIII), a excepción del FVIII. Es decir, la totalidad del FVIII en el ensayo es el que proviene del plasma del paciente que se va a estudiar. La adición del cloruro de calcio a un plasma citratado en presencia de una tromboplastina parcial desencadenará la formación del coágulo. El tiempo que tarde el plasma de estudio en formar el coágulo dependerá de la concentración del FVIII presente en la muestra.

Para realizar la prueba se diluyen las muestras 1:10 con diluyente del FVIII a 50 μ L del plasma problema prediluido (calibrador, control, paciente o problema), se le añaden 50 μ L de plasma deficiente de FVIII. Posteriormente se añaden 100 μ L de la solución de TTPa (fosfolípidos + caolín, PTT Reagent) y se incuba durante 180 seg. Al momento de adicionar el cloruro de calcio, se comienza a medir el tiempo y se registra hasta la formación del coágulo. El cronómetro se detiene al momento de iniciar la formación del coágulo. El tiempo que tarda el plasma en formar el coágulo se extrapola en una curva de calibración previamente realizada usando plasma de calibración de concentración conocida. Para realizar la curva de calibración es necesario emplear diluciones del plasma de calibración, 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 y se hace una gráfica en papel logarítmico para conocer el % de actividad del factor que se está evaluando. A la dilución 1:10 normalmente se le asigna el valor de 100% de actividad del factor, a la 1:20 el 50% y a la 1:40 de 25%.

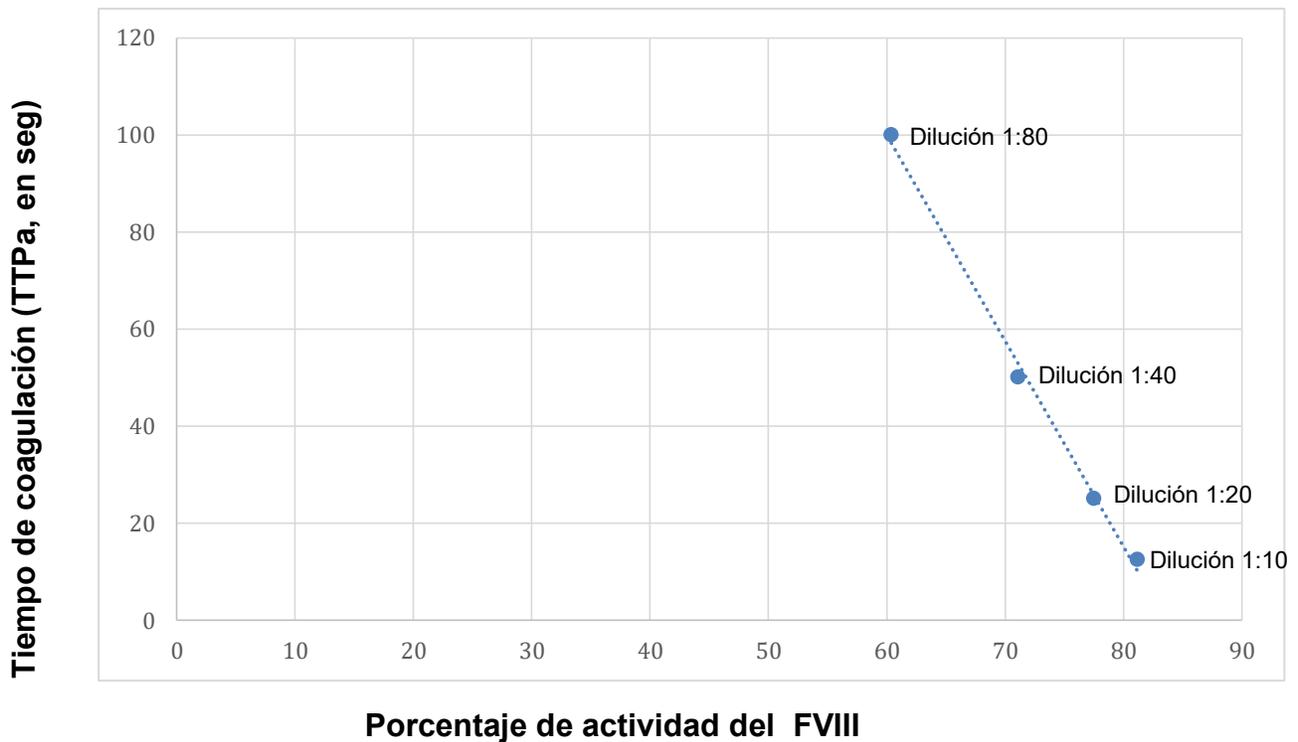
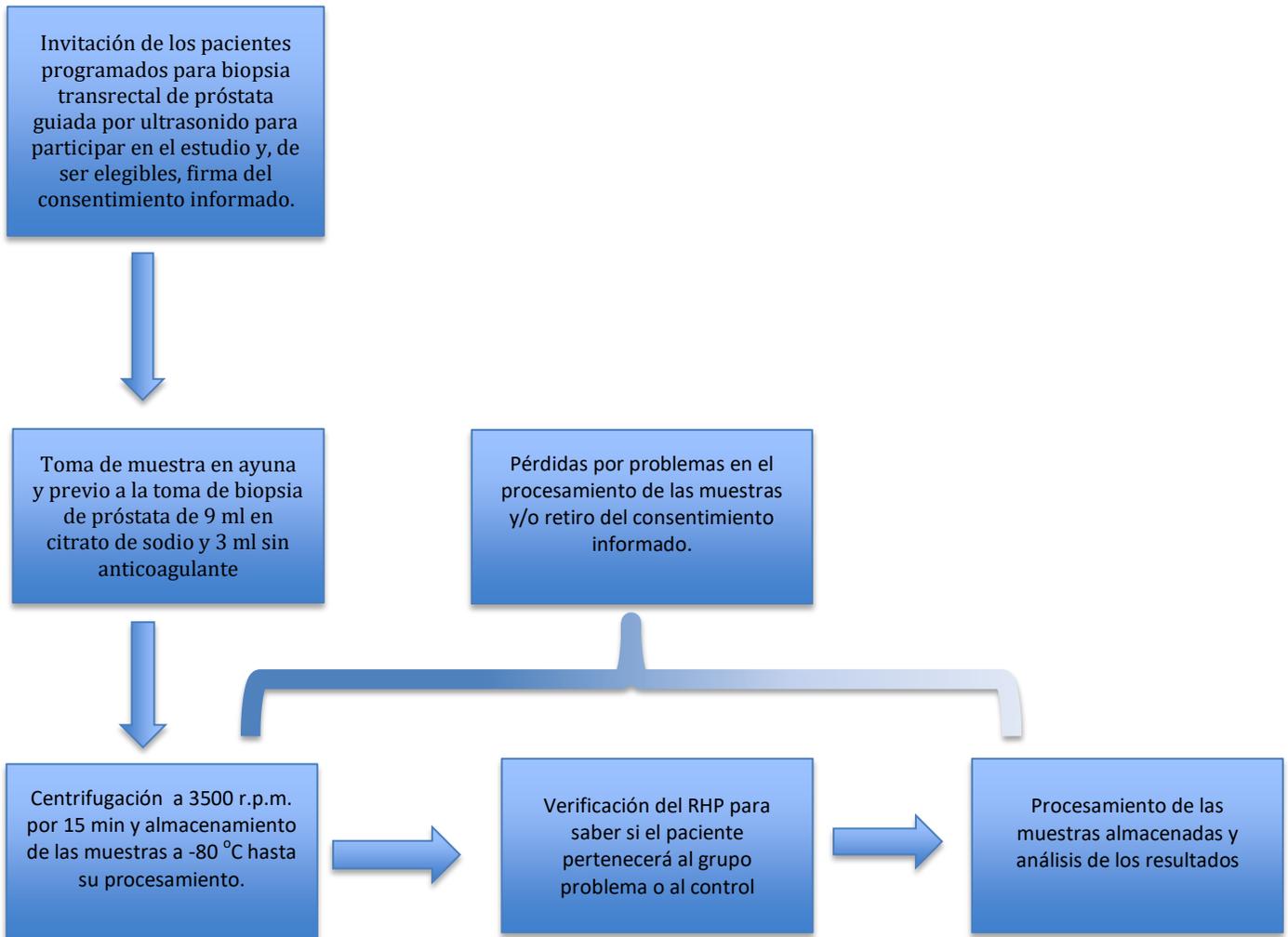


Figura 4: Curva de calibración para el FVIII: Se realizó con base a cuatro diluciones 1:10, 1:20, 1:40 y 1:80 del plasma de calibración de concentración conocida. La ecuación de la recta es la siguiente: $Y=4.2386X + 354.39$ en donde Y corresponde a la concentración del FVIII expresada en % actividad y X corresponde al tiempo expresado en segundos. $r=0.996$

Fibrinógeno de Clauss (FI):

Para esta determinación se utilizó un método coagulométrico que tiene como fundamento la adición de trombina en exceso a una plasma problema previamente diluido (1:10). El tiempo que tarda en formarse la fibrina es inversamente proporcional a la concentración plasmática del fibrinógeno. Para realizar esta prueba se requiere una curva de calibración que se obtiene al preparar diluciones 1:5, 1:10 y 1:20 del plasma calibrador con la solución diluyente. A 200 μ L del plasma problema diluido 1:10 con solución diluyente e incubada a 37°C durante 120 seg, se adicionan 200 μ L del reactivo de fibrinógeno (trombina liofilizada a 18-25°C, Fibrinogen, Linear Chemicals). Se inicia el conteo al añadir el reactivo de fibrinógeno y se detiene al momento de iniciar la formación de fibrina. El resultado se extrapola en una curva de calibración para conocer la concentración plasmática de fibrinógeno

Figura 5: Flujograma de Actividades



ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados a la base de datos, y visualizar si existían valores “missing”. Para la descripción de las características generales de los grupos de trabajo se utilizaron 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. Para determinar si los valores plasmáticos de las diversas pruebas tenían diferencias significativas entre los pacientes con reporte histopatológico positivo a cáncer de

próstata en comparación con los negativos, se utilizó la prueba de t de student o U de Mann-Whitney según distribución. La distribución se determinó mediante curtosis y asimetría ± 0.05 , histograma de distribución, así como con el test de Shapiro–Wilk. Para contestar la pregunta secundaria se realizó análisis de ANOVA de un factor para la medición de la asociación entre los valores plasmáticos de las diversas pruebas de coagulación de los pacientes con reporte histopatológico positivo a CP, según a la escala de Gleason a la que pertenecían, en comparación con los pacientes con reporte histopatológico negativo. Se utilizó el paquete SPSS v 21.

ASPECTOS ÉTICOS:

El protocolo se apegó a lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud. Riesgo de la Investigación: de acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, 45, artículo 17; este estudio se considera como investigación con riesgo mínimo, puesto que no se realizó ninguna maniobra extra a las que se les debe hacer para el diagnóstico de su patología de base, excepto, que se les tomó una muestra de sangre en una sola ocasión

Contribuciones y Potenciales Beneficios:

Los sujetos incluidos, no recibieron ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, no existen estudios en México que hayan determinado marcadores de coagulación y fibrinólisis en pacientes vírgenes a tratamiento, por lo que los resultados de nuestro estudio podrían servir como sustento para futuras investigaciones. Únicamente como posible riesgo se pudo presentar dolor y amoratamiento en el sitio de extracción los cuales, de existir, desaparecieron en poco tiempo.

Confidencialidad:

Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Procedimientos especiales para

mantener la confidencialidad: los datos recabados en este estudio se manejaron por medio de clave numérica, sin posibilidad de identificar a quien corresponden los resultados de cada estudio. La base de datos que contiene la información confidencial, únicamente fue manejada por la alumna en maestría y el investigador principal.

Consentimiento informado:

La carta de consentimiento informado se solicitó a cada uno de los participantes al momento de ingresar al estudio, la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrán ser empleados para otros proyectos de investigación. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

El equipo de investigación estuvo conformado por el tutor principal, Dr. Abraham Salvador Majluf Cruz quien es titular de la Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis ubicada en el HGR No. 1 CMSN, él tiene amplia experiencia y conocimiento basto en materia de coagulación, tiene múltiples publicaciones nacionales e internacionales y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores. La alumna de maestría Dra. Rosa Silva Ruacho hematóloga adscrita al HGR No. 1 CMSN. Los técnicos que laboran en el laboratorio tienen amplio conocimiento en la calibración y realización de las distintas pruebas coagulométricas.

Se requirió de un equipo de cómputo y software (office 2012) mismo con el que ya se contaba, con respecto al espacio físico; se trabajó en el área de la Unidad Médica de Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, equipado con todo las herramientas para el procesamiento de las muestras.

Únicamente tuvimos un problema de recurso material en cuanto al presupuesto para la los reactivos necesarios para la determinación los marcadores de fibrinólisis como dímero D, plasminógeno plasmático, activador tisular del plasminógeno (α -TP) y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (IaTP-1) ya que este se tendrá disponible hasta diciembre de 2016, con un costo aproximado de 100,000. Los

resultados de estas pruebas de fibrinólisis no serán parte de la presente tesis, sin embargo sí serán parte del artículo que de este trabajo se desprenderá.

RESULTADOS:

Durante el tiempo de reclutamiento 193 pacientes acudieron a toma de biopsia transrectal guiada por ultrasonido de los cuales 21 pacientes no pudieron incluirse por las siguientes razones: 3 pacientes estaban con inmunosupresor, uno por trasplante de córnea, otro por trasplante de riñón y otro por lupus eritematoso sistémico (LES), 2 pacientes tenían venas hipotróficas, por lo que no fue posible realizar una venopunción exitosa, 2 estaban con anticoagulante oral uno por fibrilación auricular (FA) y otro portar 3 stents coronarios, 5 pacientes cursaba con insuficiencia renal crónica (IRC), 1 con KDOQI III y 4 con KDOQI V, 5 pacientes no se incluyeron por antecedente de cáncer (3 tuvieron melanoma, 1 tuvo cáncer papilar de tiroides y 1 cursaba con linfoma no Hodgkin en quimioterapia) y 4 pacientes no aceptaron participar en el estudio. De tal forma pudimos contar solo con 172 muestras para su centrifugación a 3500 r.p.m. por 15 min y posterior congelamiento a -80°C hasta concluir el periodo de reclutamiento. Durante este tiempo hubo 8 pérdidas adicionales (fig. 5; flujograma) por lo que contamos 164 pacientes para el análisis de los datos.

Con respecto a las características basales de los pacientes la edad media fue de 67 años con desviación estándar (DE) ± 7 años. El IMC, para evaluar la presencia de obesidad fue de 26.7 Kg/m^2 con una desviación estándar de ± 4 , por lo que 18.3% (n=30) de los pacientes cumplieron con criterio de obesidad, es decir un IMC igual o mayor a 30 Kg/m^2 . Con respecto a la presencia de enfermedades crónico degenerativas como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemia, estas se encontraron en el 17.7% (n=29), 39.6% (n=65) y 18.9% (n=31) respectivamente de los pacientes estudiados. En cuanto al hábito de fumar, el 23.2% (n=38) de los pacientes refirieron tabaquismo activo en los últimos dos años, por otro lado, el antecedente de una trombosis previa un año antes o más a la fecha de la toma de la muestra estuvo tan solo en el 1.8% (n= 3).

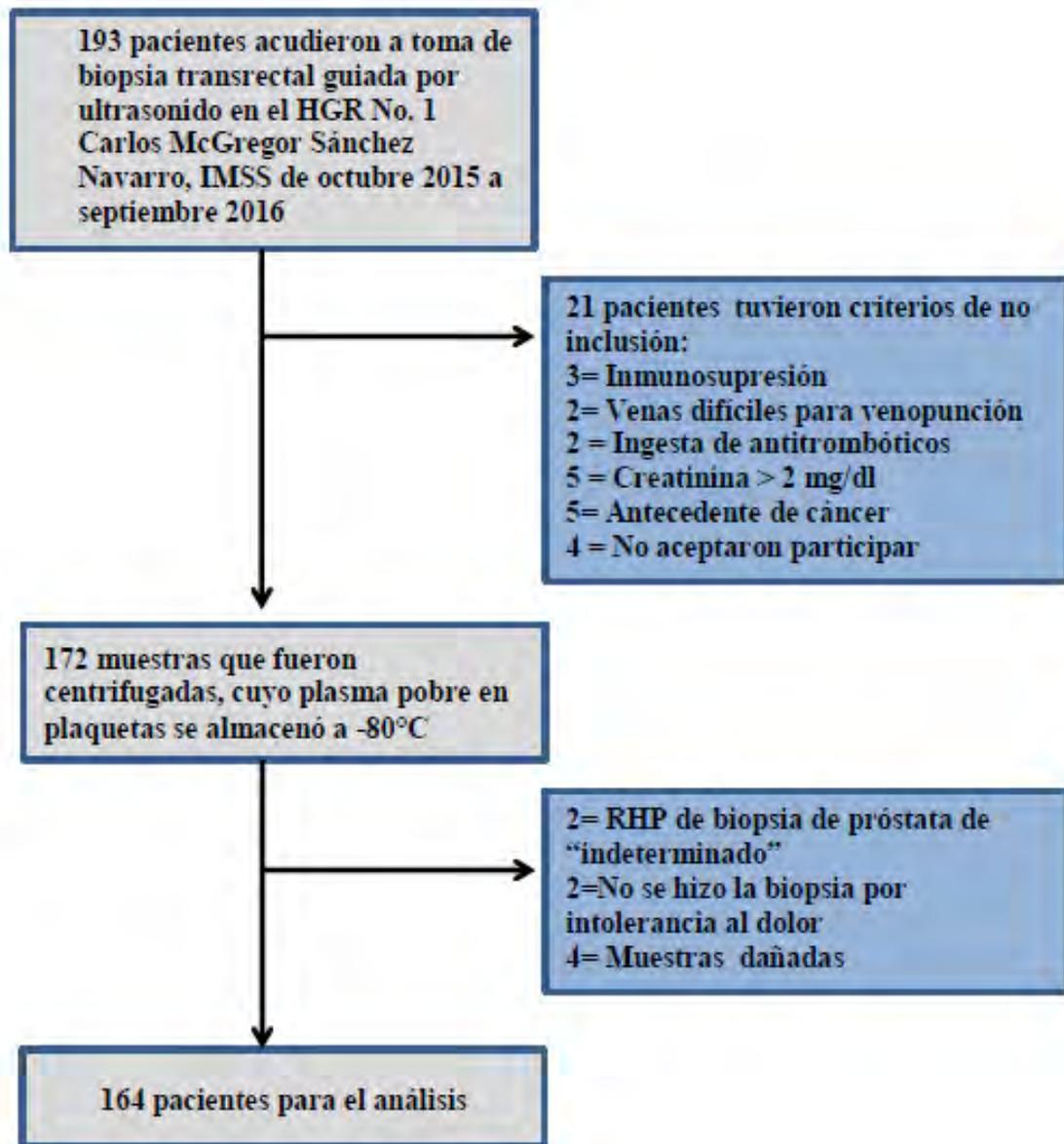


Figura 6: Flujograma sobre las pérdidas en el presente estudio

Se recabó igualmente el último valor del antígeno prostático específico (APE) con el cual los médicos urólogos tratantes decidieron que había indicación de realizar una biopsia de próstata transrectal guiada por ultrasonido, esta prueba evidentemente no tuvo una distribución normal debido a que hay gran variabilidad en su comportamiento

debido a edad, raza, presencia de hiperplasia protática benigna, prostatitis, entre otros factores, pues bien, el APE tuvo una mediana de 10.29 ng/ml con (rango intercuartílico Q1-Q3, 7.85-16.03).

Finalmente y es lo importante, se logró con este número de 164 pacientes alcanzar, e incluso superar, el tamaño de muestra necesario para el grupo de pacientes con reporte histopatológico (RHP) positivo a cáncer de próstata (CP) con 71 pacientes lo que correspondió al 43.3% del total, mientras que los pacientes que resultaron con reporte histopatológico negativo a CP fueron 93 lo que corresponde al 56.7%, estos últimos datos llaman la atención ya que, según lo esperado por el programa de detección de CP, se espera que 1 de cada 3 biopsias resulten positivas, en este estudio la relación fue menor, o sea, 1 resultado positivo por cada 2.3 biopsias tomadas . Todos los datos anteriores, se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Características basales de todos los pacientes

Características	N=164
Edad, media ± DE	67 ± 7
IMC, media ± DE	26.7 ± 4
Obesidad, n (%)	30 (18.3)
DM2, n (%)	29 (17.7)
HAS, n (%)	65 (39.6)
Dislipidemia, n (%)	31(18.9)
Tabaquismo, n (%)	38 (23.2)
ETV previa, n (%)	3 (1.8)
APE, mediana (Q1-Q3)	10.29 (7.85 - 16.03)
RHP de biopsia de próstata **	
RHP Positivo a CP, n (%)	71 (43.3)
RHP negativo a CP, n (%)	93 (56.7)

IMC: índice de masa corporal en Kg/m². APE: Antígeno prostático específico en ng/ml. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. RHP: Reporte histopatológico. CP: Cáncer de próstata. DE: Desviación estándar. Q1-Q3: rangos intercuartílicos entre 1 y 3.

Como dato adicional, tomando en cuenta que los controles, o sea, los 93 pacientes con RHP negativo CP, son hombres que portaban una patología prostática que condicionó una elevación en el APE, las patologías benignas reportadas fueron hiperplasia prostática (HPB) más prostatitis en el 37.6% (n=35), únicamente HPB en el 33.3% (n=31), HPB más prostatitis más atrofia en el 15.1% (n=14), HPB más atrofia en el 9.7 % (n=9) y únicamente prostatitis en el 4.3% (n=4). Con respecto a los 71 pacientes con RHP positivo a CP el estadio de gleason más frecuente fue el estadio gleason II con 62% (n=44), seguido del estadio gleason III con 33.8% (n= 24) y apenas 4.2% de los pacientes (n= 3) tuvieron un estadio gleason I. Ver la tabla 5.

Tabla 5: Reportes histopatológicos en las biopsias de próstata, tanto positivas como negativas a cáncer de próstata

RHP positivos a cáncer de próstata, según estadio gleason N=71		RHP negativos a cáncer de próstata, según la patología prostática reportada N= 93	
Grado I, n (%)	3 (4.2)	HPB, n (%)	31 (33.3)
Grado II, n (%)	44 (62)	HPB + prostatitis, n (%)	35 (37.6)
Grado III, n (%)	24 (33.8)	HPB + prostatitis + atrofia, n (%)	14 (15.1)
		HPB + atrofia, n (%)	9 (9.7)
		Prostatitis, n (%)	4 (4.3)

HPB: hiperplasia prostática benigna. RHP: Reporte histopatológico

La distribución de las características basales fue homogénea ($p \geq 0.05$) tanto en el grupo con RHP positivo a CP y como en el grupo con RHP negativo a CP, excepto para el nivel de APE, lo cual es esperado dado que los pacientes con CP tienden a tenerlo más alto; para los pacientes con RHP positivo a CP la mediana del nivel de APE fue de 12.4 ng/ml (Q1-Q3, 8.5-30), mientras que para los pacientes con RHP negativo a CP la mediana fue de 9.5 ng/ml (Q1-Q3, 7.2-12) con $p=0.000$. Hubo una ligera tendencia en cuanto a la prevalencia de obesidad, ya que el 25.4% (n=18) en el grupo con RHP positivo a CP fueron obesos en comparación con el 12.9% (n=12) del grupo con RHP negativo a CP, aunque no fue una diferencia significativa ($p=0.065$). También hubo cierta tendencia en el

antecedente de trombosis en el último año o más, ya que los tres casos que se presentaron correspondieron al grupo de RHP positivo a CP, aunque tampoco fue una diferencia significativa ($p=0.79$). Para el detalle de la distribución de las características basales de los pacientes de acuerdo al RHP de la biopsia de próstata, ver la tabla 6.

Tabla 6: Características de los pacientes con cáncer de próstata comparadas con los pacientes sin cáncer de próstata

Características	RHP positivo a CP n=71	RHP negativo a CP n=93	Valor de P
Edad, media \pm DE	67.4 \pm 7.4	66.6 \pm 6.6	0.484*
IMC, media \pm DE	27.2 \pm 4.4	26.2 \pm 3.6	0.120*
Obesidad, n (%)	18 (25.4)	12 (12.9)	0.065+
DM2, n (%)	16 (22.5)	13 (14)	0.215+
HAS, n (%)	31 (43.7)	34 (36.6)	0.421+
Dislipidemia, n (%)	14 (19.7)	17 (18.3)	0.843+
Tabaquismo, n (%)	19 (26.8)	19 (20.4)	0.357+
ETV previa, n (%)	3 (4.2)	0 (0)	0.079†
APE, mediana (Q1-Q3)	12.4 (8.5-30)	9.5(7.2-12)	0.000**

* Se realiza t de student. ** Se realiza U de Mann-Whitney. + Se realiza Chi cuadrada.

† Prueba exacta de Fisher.

IMC: índice de masa corporal Kg/m². APE: Antígeno prostático específico en ng/ml. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. RHP: Reporte histopatológico. CP: Cáncer de próstata. DE: Desviación estándar. Q1-Q3: rangos intercuartílicos entre 1 y 3.

Los resultados de las diferentes pruebas de coagulación de los pacientes con CP en comparación con los pacientes sin CP no mostraron diferencias significativas; para el TP la mediana fue, para el grupo con RHP positivo a CP, de 13.5 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 12.9-14), mientras que en el grupo con RHP negativo a CP fue de 13.3 seg (rango intercuartílico, Q1-Q3, 13-13.9) con $p= 0.750$. El valor del TTPa, en el grupo con CP, la mediana fue de 37.5 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 34.8-41.6), mientras que en el grupo sin CP fue de 37.1 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 33.6-39.8) con $p= 0.214$, en este punto es de notar que los valores de TTPa tendieron a estar prolongados en ambos grupos. El TT la mediana en el grupo con CP fue de 20.8 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 19.8-21.6) y en el grupo control fue de 20.9 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 20-21.9) y $p= 0.401$. En el valor de fibrinógeno y del factor VIII, en el grupo de pacientes con RHP

positivo a CP fue de mediana de 450 mg/dl (rango intercuartílico Q1-Q3, 385-576) y media de 95.8% de actividad (desviación estándar \pm 22.4), respectivamente; mientras que el grupo de pacientes con RHP negativo a CP fue de mediana 458 mg/dl (rango intercuartílico, Q1-Q3, 385-557) y media de 92.8% de actividad (desviación estándar \pm 17.9) respectivamente, sin diferencia significativa en ninguna de las dos pruebas ($p= 0.958$ y $p= 0.356$, para el fibrinógeno y factor VIII, respectivamente). Ver la tabla 7.

Tabla 7: Resultados de las pruebas de coagulación de los pacientes con cáncer de próstata, en comparación con los pacientes sin cáncer de próstata

	RHP positivo a CP n=71	RHP negativo a CP n=93	Valor de P
TP, mediana (Q1-Q3)	13.5 (12.9-14)	13.3 (13-13.9)	0.750**
TTPa, mediana (Q1-Q3)	37.5 (34.8-41.6)	37.1 (33.6-39.8)	0.214**
TT, mediana (Q1-Q3)	20.8 (19.8-21.6)	20.9 (20-21.9)	0.401**
Fibrinógeno, mediana (Q1-Q3)	450 (385-576)	458 (385-557)	0.958**
FVIII, media \pm DE	95.8 \pm 22.4	92.8 \pm 17.9	0.356*

* Se realizó t de student. **Se realizó U de Mann-Whitney

TP, TTP y TT; los resultados se reportan en seg. Fibrinógeno; los resultados se reportan en mg/dL. FVIII; los resultados se reportan en % de actividad del FVIII.

Los testigos para cada una de los tiempos de coagulación fueron: TP= 13 seg, TTPa=33 seg, TT=20 seg. RHP: Reporte histopatológico. CP: Cáncer de próstata. DE: Desviación estándar. Q1-Q3: rangos intercuartílicos entre 1 y 3.

Cuando se hizo la comparación de los resultados de las diferentes pruebas de coagulación de los pacientes que tuvieron cáncer de próstata, estratificándolos según el grado de gleason que reportó su biopsia prostática, se decidió hacer solo dos grupos en lugar de tres ya que, como lo muestra la tabla 5, solo hubo 3 pacientes con grado de gleason I, mismos que se sumaron al estrato de los pacientes con gleason II.

Se aplicó ANOVA de un factor y para cumplir el supuesto de normalidad necesario para esta prueba estadística, se convirtieron los resultados de las diferentes pruebas de coagulación a su logaritmo natural. En estas comparaciones tampoco hubo diferencia significativa con respecto a los pacientes sin cáncer de próstata. Ver tabla 6.

Tabla 6. Resultados de las pruebas de coagulación de los pacientes con cáncer de próstata, según el grado de gleason al que pertenecen, en comparación con los pacientes sin cáncer de próstata

	Pacientes sin cáncer de próstata n=93	Grado I y II de gleason n=47	Grado III de gleason n=24	Valor de P
TP, media ± DE	13.5 ± 0.7	13.5 ± 0.7	13.6 ± 0.8	0.823
TTP, media ± DE	37.2 ± 4.9	37.2 ± 4.9	38.9 ± 5.8	0.452
TT, media ± DE	21.1 ± 1.7	21.1 ± 1.3	20.5 ± 1.4	0.722
Fibrinógeno, media ± DE	474 ± 148	474 ± 148	505 ± 144	0.471
FVIII, media ± DE	93.6 ± 16.4	93.6 ± 16.4	93.7 ± 24.5	0.725

*Se realizó ANOVA de un factor, para lo cual se convirtieron los resultados de cada prueba de coagulación a su logaritmo natural

TP, TTP y TT; los resultados se reportan en seg. Fibrinógeno; los resultados se reportan en mg/dL. FVIII; los resultados se reportan en % de actividad del FVIII

Los testigos para cada una de los tiempos de coagulación fueron: TP= 13 seg, TTPa=33 seg, TT=20 seg.

DISCUSIÓN:

En México el cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en hombres, con tendencias en la mortalidad que en general se han incrementado (26). El estudio de la coagulación de los pacientes que lo padecen ha sido tema de interés desde hace décadas, sin encontrar una relación consistente entre los resultados de diferentes pruebas de coagulación y el cáncer de próstata.

En el presente trabajo no se encontró alguna relación posible entre el padecer cáncer de próstata y alguna alteración en las pruebas de coagulación de TP, TTPa, TT, así como en la actividad plasmática del FVIII y concentración de fibrinógeno. Con respecto a esto, primero se debe mencionar que ninguno de los trabajos previos en materia de coagulación de pacientes con cáncer de próstata había investigado como objetivo primario el papel de los tiempos de coagulación (TP, TTPa, TT) y, aunque tuvimos alguna aproximación de este probable hecho por el trabajo que realizó Mazen Toukh y cols en el 2013 (51) en el que su objetivo primario estuvo en la medición del estado de coagulación mediante tromboelastografía a 24 pacientes con cáncer de próstata; 11 de ellos ya tratados y en vigilancia tras enfermedad recurrente, 10 con enfermedad metastática en tratamiento con deprivación androgénica y 11 pacientes con enfermedad resistente a tratamiento y los comparó con 8 controles con biopsia negativa a cáncer, también determinó los tiempos de coagulación basalmente, no encontrando para los tiempos de coagulación diferencia entre los grupos. Este estudio sin embargo no estudió pacientes con CP vírgenes a tratamiento y el tamaño de la muestra era inferior al de nuestro trabajo, pero sus resultados concuerdan con los nuestros.

Otro estudio que nos permitió inferir inicialmente los resultados que se obtuvieron, fue el realizado en el 2012 por Matyas Benyo y cols (52), donde se midieron de forma basal a 24 pacientes con cáncer de próstata previo a la realización de prostatectomía radical en comparación con 20 controles sin cáncer de próstata y en diferentes momentos post cirugía (a la hora, a los 6 días, a un mes y a los 10 meses), las diferentes pruebas realizadas fueron TP, TTPa, TT, fibrinógeno, Dímero D y generación de trombina,

aunque el objetivo principal fue medir los cambios en la generación de trombina a través del tiempo. Bien, este trabajo se asemeja más al nuestro ya que la primera medición se realizó en pacientes vírgenes a tratamiento en comparación a controles y tampoco hubo diferencia significativa en las pruebas de coagulación aquí consideradas. Además de estos autores, en ningún otro trabajo se han medido de forma primaria o secundaria los tiempos de coagulación.

A pesar de que no encontramos diferencias en los tiempos de coagulación, el valor de TTPa en ambos grupos, tendió a estar prolongado con una mediana de 37.6 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 34.8-41.6) en el grupo con cáncer de próstata y de 37.1 seg (rango intercuartílico Q1-Q3, 33.6-39.8) para el grupo control, en comparación con 33 seg en el TTPa del plasma testigo. La explicación más elocuente de este hallazgo es la presencia de inhibidores adquiridos contra alguno de los factores de la coagulación de la vía intrínseca, debido más probablemente a la edad de los pacientes estudiados que estuvo alrededor de la sexta década de la vida. Hubiera sido interesante realizar TTPa con correcciones y diluciones a los valores extremadamente prolongados para encontrar una posible explicación a este hallazgo, lo cual no se realizó en el presente trabajo pues no era parte de los objetivos planeados inicialmente.

Con respecto a los resultados en la actividad plasmática del factor VIII tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes con cáncer de próstata con respecto a los controles, aun al ajustar por el grado de gleason. Es interesante, ya que estos resultados son los primeros en reportar este dato en pacientes con cáncer de próstata, en los estudios previos no se había considerado la medición del FVIII, el cual mostró valores normales, tomando como referencia lo reportado en el trabajo de Adriana Calzada y cols (53), sobre los valores de referencia para las pruebas de coagulación en México. Para los pacientes con cáncer de próstata la media fue de $95.8\% \pm 22.4$ y para los pacientes controles de $92.8\% \pm 17.9$.

El fibrinógeno, a pesar de no mostrar diferencias significativas entre grupos, tendió a estar levemente por encima de lo reportado por Mazen Toukh y Matyas Benyo (51, 52),

incluso también al utilizar los valores de referencia de población mexicana de Adriana Calzada, donde reporta un rango de normalidad entre 299-355 mg/dL. En este estudio la mediana de concentración de fibrinógeno para el grupo con cáncer de próstata fue de 450 mg/dL (rango intercuartílico Q1-Q3, 385-575) y para el grupo control de 458 mg/dL (rango intercuartílico Q1-Q3, 385-557), lo cual también puede ser debido a la edad avanzada de los pacientes y la existencia de enfermedades crónico degenerativas. Este hallazgo nos podría estar indicando una tendencia protrombótica en los pacientes estudiados.

Las fortalezas de nuestro estudio están primero en el tamaño de muestra, que es la más grande reportada y segundo, que se incluyeron solo pacientes vírgenes a tratamiento dándole homogeneidad a la población estudiada y quitando el factor confusor que implica el tratamiento de deprivación androgénica que, como es sabido, afecta la coagulación condicionando un estado protrombótico (33, 34).

Sin duda, al ser un estudio transversal analítico tenemos la posible limitante de incurrir en un sesgo de selección, que en este estudio, puede traducirse en selección de controles no idóneos ya que absolutamente todos los controles portaban una patología prostática que ameritó toma de biopsia de próstata y si bien, el reporte histopatológico fue negativo a cáncer de próstata, sí reportaron patologías como hiperplasia prostática benigna, prostatitis y atrofia que no sabemos hasta qué punto pudieron disminuir la asociación ($p = \geq 0.05$) que buscábamos, sin embargo el utilizar el “estándar de oro” en el diagnóstico de cáncer de próstata, es decir la biopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido, fue la forma más fidedigna que consideramos de determinar la presencia o no de cáncer.

Las implicaciones a corto y largo plazo de nuestros resultados es que estas pruebas de coagulación no pueden utilizarse como una herramienta que nos ayude en la toma de decisiones en los pacientes con cáncer de próstata. También contribuyen a reforzar el conocimiento sobre la poca o nula relación entre el cáncer de próstata y estas pruebas

de coagulación, llevando incluso a la consideración de que no hace falta realizar investigaciones posteriores con las pruebas de TP, TTPa, TT, factor VIII y fibrinógeno.

Lo que sí resulta necesario es enriquecer este trabajo con la realización de pruebas que midan el estado fibrinolítico, no solo el estado de la fase plasmática de la coagulación, a través de la determinación del plasminógeno plasmático, activador tisular del plasminógeno (a-TP) y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (IaTP-1), ya que, como se mencionan en los antecedentes, esta etapa probablemente se encuentre sobre expresada en los pacientes con cáncer de próstata. Estas pruebas se pretenden determinar en diciembre de 2016 pues hasta entonces se contará con el presupuesto necesario para su realización, por tanto, no serán parte de la presente tesis, pero sí parte del artículo que de este trabajo se desprenderá.

CONCLUSIONES:

- 1) No hay diferencia significativa en el alargamiento en segundos de los tiempos de coagulación; TP, TTPa y TT al compararlos con sujetos sin cáncer de próstata. Así mismo, tampoco se encontró diferencia en la actividad plasmática del FVIII y la concentración de fibrinógeno entre estos dos grupos.
- 2) Tampoco existe asociación en los valores de las diferentes pruebas de coagulación, al ajustarlas por el grado de gleason, y compararlas con sujetos sin cáncer de próstata.

ANEXOS:

1: Consentimiento informado



IMSS

**UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN TROMBOSIS, HEMOSTASIA Y ATEROGENESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO**

Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, CP 03100, Delegación Benito Juárez, México, D. F.

Le estamos invitando a participar en este estudio de investigación con No. de Registro R-2015-3701-23 titulado "ALTERACIONES FIBRINOLÍTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA" que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en trombosis, Hemostasia y Aterogénesis del HGR Carlos MacGrégor Sánchez Navarro. Usted ha sido invitado porque por indicación de su urólogo es candidato a biopsia de próstata transrectal y, aunque no necesariamente tenga el diagnóstico de cáncer, dicho estudio tiene el fin de descartar esta enfermedad y nosotros estamos considerando a todos los hombres que estén en esta situación de riesgo y que por tanto, deban realizarse una biopsia de próstata transrectal. 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.

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 tengan esta enfermedad, para eso compararemos los pacientes con reporte de la biopsia de próstata transrectal positiva en comparación con aquellos que resulten con una biopsia de próstata transrectal negativa. 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.

Si consiente en participar se le tomará una muestra de sangre de 12 mililitros en ayuno en una única ocasión.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación 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. Así mismo, 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. Por otra parte, si Usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social a los teléfonos 5627-6900, en la extensión 21230, de 9 a 16:00 horas de lunes a viernes. Si así lo prefiere, también puede obtener información si escribe a la dirección electrónica comiteeticainv.imss@gmail.com. La Comisión de Ética en Investigación en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06725, Ciudad de México.

Riesgo de la investigación.

En este estudio sólo le estamos solicitando que nos permita tomarle la muestra de sangre. El riesgo al

que Usted estaría sometido es, por lo tanto, mínimo. Los únicos riesgos que existen son que presente dolor y amoratamiento en el sitio de extracción, los cuales desaparecerán en poco tiempo.



IMSS

**UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN TROMBOSIS, HEMOSTASIA Y ATEROGENESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO**

Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, CP 03100, Delegación Benito Juárez, México, D. F.

Contribuciones y beneficios del estudio para los pacientes y la sociedad.

Debe Usted saber que no recibirá ningún pago por su participación en este estudio, excepto, el de conocer los resultados que se obtengan al final del mismo. Sin embargo, un posible beneficio de su participación es que los resultados que se obtengan contribuirán al avance del conocimiento acerca de cómo se presentan y con qué frecuencia las alteraciones en el sistema fibrinolítico, así como de su aplicabilidad en otros pacientes cuando el estudio acabe.

Privacidad y confidencialidad.

Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales y no serán utilizados con otro fin diferente al de esta investigación. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar, 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.

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, es decir, esto no afectará sus derechos como derechohabiente. Además, si en un principio consintió participar y finalmente cambia de opinión, Usted tiene la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin que ello tampoco afecte la atención médica que recibe en la institución.

A T E N T A M E N T E.

Dr. Abraham Majluf Cruz.

Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis
Hospital General Regional Carlos MacGrégor Sánchez Navarro. IMSS.



IMSS

**UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN TROMBOSIS, HEMOSTASIA Y ATEROGENESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO**
Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, CP 03100, Delegación Benito Juárez, México, D. F.

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:
ALTERACIONES FIBRINOLÍTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA.**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio. Además, he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Me han proporcionado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que consiste en que me tomen una muestra sanguínea de 12 mililitros de mi vena. Estoy enterado de los riesgos que esto implica. Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme del proyecto en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre y firma del participante o responsable legal: _____

Nombre y Firma del Testigo 1: _____

Parentesco: _____

Nombre y Firma del Testigo 2: _____

Parentesco: _____

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él/ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dra. Rosa Silva Ruacho

Fecha

2. Dictamen de autorización:



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3702
H GRAL ZONA NUM 32, D.F. SUR

FECHA 10/09/2015

DR. ABRAHAM SALVADOR MAJLUF CRUZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ALTERACIONES FIBRINOLÍTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3701-23

ATENTAMENTE

DR. (A). JOSÉ LUIS ARANZA AGUILAR

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3702

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

3. Hoja de recolección de datos:

FOLIO: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Alteraciones en la coagulación y fibrinólisis en pacientes con cáncer de próstata vírgenes a tratamiento”

”

Fecha de reclutamiento: _____ Teléfono: _____

DATOS GENERALES	
NOMBRE	
AFILIACION	
EDAD:	

CONFORMACIÓN FÍSICA	PESO:	TALLA:	IMC:
----------------------------	-------	--------	------

APP	SI	NO	OTROS	SI	NO
DM2			USO DE TAMSOLUSINA		
HAS			USO MEDICAMENTOS		
ETV PREVIOS					
DISLIPIDEMIA					
TABAQUISMO					
OTROS			CUAL:		

ENFERMEDAD PROSTÁTICA	RHP			GLEASON	TNM	APE
	ADENO	OTRO	HBP			

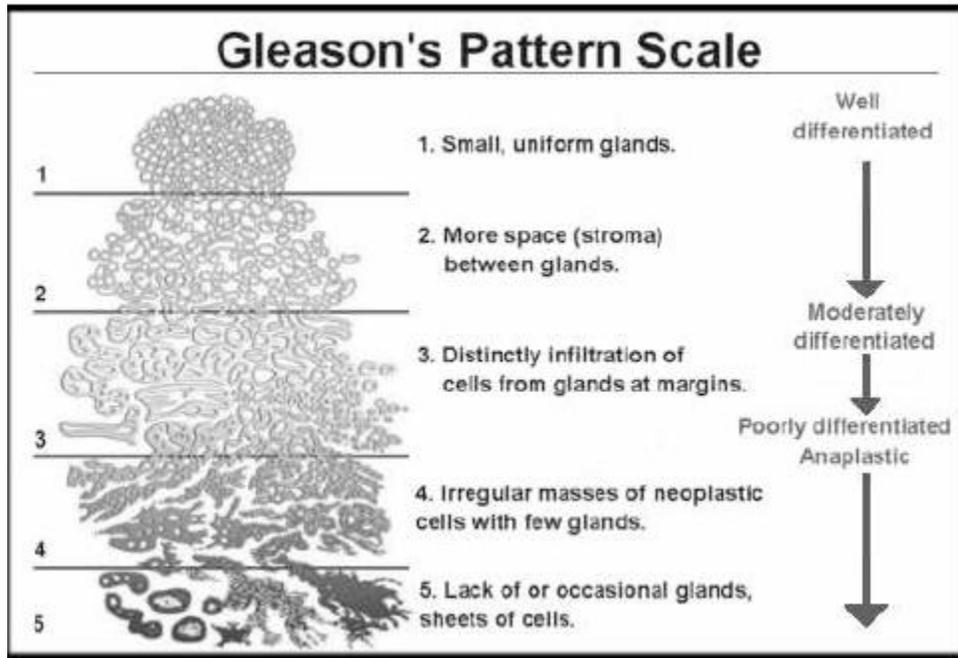
TIEMPOS DE COAGULACION	
TP	
TTP	
TT	

FACT DE COAGULACIÓN	
I	
II	
V	
VII	
VIII	
IX	
X	
XI	
XII	
XIII	

OTROS	
Plasminógeno	
Dímero D	
aTP	
IaTP-1	

4. Gradación de Gleason:

Obtenidas del trabajo de Potenziani B. Julio en el 2012 (30).



ESCALA DE GLEASON	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
Escala de Gleason 2 a 4	• Bien diferenciado
	• Hallazgos de glándulas pequeñas estrechamente empaquetadas
	• Menos agresivo, menos cambios o metástasis a órganos secundarias
Escala de Gleason 5 y 6	• Moderadamente bien diferenciado
	• Glándulas de tamaño variable con escaso estroma
	• Patrón cribiforme de muchas células fusionadas
	• Grado más comúnmente observado durante la detección de cáncer
Escala de Gleason 7	• Células malignas moderada a pobremente diferenciadas
	• Glándulas incompletamente formadas
Escala de Gleason 8, 9 y 10	• Pobremente diferenciado
	• Células de cáncer de próstata desprendidas que pueden ser encontradas dentro del lumen vascular, alrededor de la glándula prostática
	• Cáncer agresivo, altamente metastásico

5. Valores de referencia de las distintas pruebas de coagulación en población mexicana.

Obtenidos de una publicación de Calzada Contreras y cols en el 2012 (53).

Cuadro 1. Resultados para el TP, TTPa y TT en la mezcla de plasmas de donadores mexicanos (n = 72).

Variable (s)	Distribución*	Mínimo	Máximo	Media	DE	CV	Mediana	VR
TP	< 0.001	12.3	14.0	13.1	0.3	2.3	13.0	12.5-13.7
Dilución-TP 1:2	0.131	16.7	20.4	18.7	0.7	3.7	18.8	17.4-20.0
Dilución-TP 1:4	0.019	26.6	36.2	31.8	1.9	6.0	32.0	27.6-35.1
TTPa	0.001	28.0	33.7	31.6	0.8	2.5	31.5	30.0-33.0
Dilución-TTPa 1:2	> 0.2	37.9	48.7	42.9	2.1	4.9	42.9	39.5-47.8
Dilución-TTPa 1:4	0.150	67.0	89.4	77.2	5.7	7.4	76.7	67.6-88.1
TT	0.003	17.5	20.0	18.6	0.6	3.2	18.5	17.7-20.0

DE: desviación estándar. CV: coeficiente de variación. VR: valores de referencia. *Distribución anormal si $p < 0.05$.

Cuadro 2. Resultados de los factores hemostáticos en la mezcla de plasmas de donadores mexicanos (n = 72).

Variable	Distribución*	Mínimo	Máximo	Media	DE	CV	Mediana	VR
Fibrinógeno (mg/dL)	> 0.2	250.0	367.0	313.3	22.5	7.2	317.0	279.8-355.0
FII	0.185	87.0	122.0	101.0	7.5	7.4	102.0	88.0-116.0
FV	> 0.2	82.0	132.0	100.0	10.0	10.0	99.0	84.0-119.0
FVII	0.165	92.0	133.0	112.0	9.9	8.8	113.0	93.0-129.0
FVIII	> 0.2	84.0	150.0	118.0	18.1	15.3	118.0	87.0-148.0
FIX	> 0.2	94.0	151.1	124.0	13.2	10.6	125.0	98.0-150.0
FX	0.168	90.0	117.0	103.0	5.9	5.7	102.0	93.0-113.0
FXI	> 0.2	77.0	154.0	108.0	17.0	15.7	106.0	79.0-138.0
FXII	0.021	61.0	133.0	87.0	11.3	13.0	86.0	65.0-105.0
FvW:Ag	0.075	78.0	119.0	98.0	8.1	8.3	99.0	85.0-114.0

Las concentraciones plasmáticas de los factores II-XII y el FvW se expresan en porcentaje de actividad. FvW:Ag: factor de von Willebrand antigénico. *Distribución anormal si $p < 0.05$. DE: desviación estándar. CV: coeficiente de variación. VR: valores de referencia.

Cuadro 3. Resultados de las pruebas especiales en la mezcla de plasmas de donadores mexicanos (n = 72).

Variable	Distribución*	Mínimo	Máximo	Media	DE	CV	Mediana	VR
Antitrombina	0.164	87.0	121.0	109.0	6.5	6.0	110.0	97.0-118.0
Proteína S	0.079	77.0	126.0	105.0	9.8	9.3	107.0	86.0-121.0
Proteína C	< 0.001	80.0	132.0	117.0	8.6	7.3	118.0	98.0-128.0
Resistencia a la proteína C activada	> 0.2	124.9	177.1	147.7	11.9	8.0	149.1	130.0-172.9
Plasminógeno	0.002	96.0	118.0	106.0	5.2	4.9	105.0	98.0-117.0
Alfa 2 antiplasmina	0.038	90.0	129.0	111.0	9.9	8.9	113.0	92.0-128.0
Anticoagulante lúpico de escrutinio	0.041	35.8	45.4	40.6	1.8	4.4	40.6	36.7-43.9
Anticoagulante lúpico confirmatorio	0.043	31.1	36.8	34.2	1.2	3.5	34.4	31.8-36.3
Tiempo de tromboplastina parcial activada sensible al anticoagulante lúpico	> 0.2	37.5	49.9	44.0	2.5	5.7	44.1	39.2-49.2
Anticoagulante lúpico con fosfolípidos hexagonales de escrutinio	0.067	53.2	71.1	60.7	4.5	7.4	60.0	53.4-68.9
Anticoagulante lúpico con fosfolípidos hexagonales confirmatorio	0.011	50.0	68.1	57.7	4.4	7.6	56.6	51.4-65.8

Los resultados de las pruebas RPCA, AL-e, AL-c, TTPa-AL, FL-Hex-e y FL-Hex-c se expresan en segundos. La concentración plasmática de las proteínas AT, S, C, Pg y α 2-AP se expresan en porcentaje de actividad. *Distribución anormal si $p < 0.05$. DE: desviación estándar. CV: coeficiente de variación. VR: valores de referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrew J. Gale. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011; 39(1): 273–280.
2. Henri H. Versteeg, Johan W. M. Heemskerk, Marcel Levi, and Pieter H. Reitsma. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiology Rev.* 2013; 93: 327–358.
3. Francis JL, Biggerstaff, Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy. *Sem Tromb Hemost* 1998; 2:93-109
4. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11:223–33
5. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001; 106:18-24
6. Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics. A handbook for students and practitioners. Ed. 8 London, New Sydenham Society, 187, p 1877-1878
7. Rajan R, Levine M, GentM, 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. *Throm Haemost* 1998;79:19-22
8. 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
9. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two way clinical association. *Thromb Haemost* 1998;78:117-20
10. 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

11. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12
12. Cantwell BMJ, Carmichael J, Ghani SE, Harris AI. Thrombosis and thromboembolism in patients with lymphoma during cytotoxic chemotherapy. *BMJ* 1998;297:179-180
13. 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
14. Noble S. and Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated Thrombosis. *British Journal of Cancer*. 2010;102(51):52 – 59
15. Bajaj MS, Bajaj SP. Tissue Factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997;78:759-64
16. Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997;78:759-64
17. Osterud B. Tissue factor: a complex biological role. *Tromb Haemost* 1997;78:765-69
18. Carmeliet P, Collen D. Tissue factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:661-67
19. 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
20. 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
21. García Chávez J., Carrillo Esper R., Majluf Cruz A.. Fisiología del sistema de coagulación. *Gac Méd Méx* Vol. 143 Supl 1, 2007.

22. John C. Chapin, Katherine A. Hajjar. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29(1): 17–24.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer- Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
24. F. Charles Brunicaudi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10e.
25. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;30:195-200.
26. Sánchez Barriga J.J. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010. *Gaceta Médica de México.* 2013; 149:576-85
27. Jiménez MA., Sánchez M, Martínez P, Aguilar JL, Martínez J, Hinojosa J, Rivera L, Zamora J. *Cancerología.* 2011;6:13-18
28. Jack W. McAninch, Tom F. Lue. *Smith & Tanagho's General Urology*, 18e
29. Liang Y., Messer J, Loudon C., Jimenez Rios M.A., Thompson I.M, Camarena Reynoso H.R.. Prostate cancer risk prediction in a urology clinic in Mexico. *Urol Oncol.* 2013; 31(7): 1085–1092.
30. Potenziani B. Julio. Significado del grado de gleason y del score de gleason en pacientes con Cáncer prostático. 2012. www.researchgate.net/publication/237050093
31. Noldus J, Huland H. Early complications of radical prostatectomy. Pelvic vein compression caused by wound drainage. *Urologe A.* 1994;33:172–174

32. 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
33. 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
34. 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 Jun;61(6):1119-28
35. Henny CP, ten Cate H, Dabhoiwala NF, Büller HR, ten Cate JW. Effect of hormonal manipulation on antithrombin III activity in patients with prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 1984;10(3):202–206.
36. Agirbasli M, Baykan OA, Tekin A, Sengor F, Cincin AA; et al. Short term effects of GnRH agonists on plasma fibrinolytic balance in patients with advanced prostate cancer. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Feb;27(2):172-4
37. Babiker AA, Ekdhal KN, Nilsson B, Ronquis G. Prothrombotic effects of prostasomes isolated from prostatic cancer cell lines and seminal plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:80-86
38. Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ: Complications of advanced prostate cancer. *Urology* 1999, 54:8–14.
39. Kohli M., Kaushal V., Mehta P.. Role of Coagulation and Fibrinolytic System in Prostate Cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2003; 25: 301-308.

40. Jian Z., Sudha S., Kosuke M., Margaret R. G., Kenneth J. P. Activation of Urokinase Plasminogen Activator and Its Receptor Axis Is Essential for Macrophage Infiltration in a Prostate Cancer Mouse Model. *Neoplasia*. 2011;13: 23–30
41. Wolfgang K. Changes of the Coagulation and Fibrinolysis System in Malignancy: Their possible Impact on Future Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(8):679–692
42. Shahrokh F. S., Axel S., Hans L., Caroline S., Andrew J. V., Anders B. Tumor markers in prostate cancer I: Blood-based markers. *Acta Oncologica*, 2011; 50(Suppl 1): 61–75.
43. Swan H.T. and Kerridge D.F.. Fibrinolysis and carcinoma of the prostate. *Journal. clin. Path.* 1965; 18:330-333.
44. Adamson AS, O'N Witherow R., Francis J., Snell ME. Coagulopathy in the prostate cancer patient: prevalence and clinical relevance. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*.1993;75:100-104
45. Remy W. F. Geenen, Karl P. J. Delaer, Jan W. J. van Wersch. Coagulation and Fibrinolysis Activation Markers in Prostatic Carcinoma Patients. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35(2):69-72
46. Beecken W.D, Bentas W., Engels K., Glienke W., Urbschat A., Jonas D., Binder J., Scharrer I.. Reduced Plasma Levels of Coagulación Factors in Relation to Prostate Cancer. *The Prostate*. 2002; 53:160-167.
47. Shahrokh F. Shariat, Claus G. Roehrborn, John D. McConnell, Sangtae Park, Nina Alam, Thomas M. Wheeler, Kevin M. Slawin. Association of the Circulating Levels of the Urokinase System of Plasminogen Activation With the Presence of Prostate Cancer and

Invasion, Progression, and Metastasis. American Society of Clinical Oncology. 2007;25; 349-355

48. Yoshihiro W., Mitsuhiro U., Yoshiaki K., Nobuyuki K., Wataru T., Jiro H., Ken-ichiro T., Yoshihiro M., Yoji M., Masatoshi E., Takahisa I. Severe bleeding tendency caused by a rare complication of excessive fibrinolysis with disseminated intravascular coagulation in a 51-year-old Japanese man with prostate cancer: a case report. Journal of Medical Case Reports 2012; 6:378-382.

49. C. de la Fouchardière, A. Flechon, J-P. Droz. Coagulopathy in prostate cancer. Netherlands The Journal of Medicine. 2003; 61:347-354.

50. Ignacio D., Tannock I.F.. Disseminated Intravascular Coagulation as the Presenting Sign of Metastatic Prostate Cancer. J Gen Intern Med.2006; 21:C6–C8

51. Mazen T., Robert S., Angela B., Sylvia R., Michael L., Charles H. G., Maha O. Thromboelastography Identifies Hypercoagulability and Predicts Thromboembolic Complications in Patients with Prostate Cancer. Thrombosis Research. 2014; 133: 88–95.

52. Benyo M., Flasko T., Molnar Z., Kerényi A., Batta Z., Jozsa T., Harsfalvi J. Follow-Up of Thrombin Generation after Prostate Cancer Surgery: Global Test for Increased Hypercoagulability. www.plosone.org. 2012; 7: 12: 1-6

53. Calzada Contreras A., Moreno Hernández M., Castillo Torres NP., Souto Rosillo G., Hernández Juárez J., Ricardo Moreno MT, Sánchez Fernández MG, García González A., Majluf Cruz A. Valores de referencia para las pruebas de coagulación en México: utilidad de la mezcla de plasmas de donadores de sangre. Revista de Investigación Clínica. 2012; 64: 437- 443.