



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO DE CIRUGÍA

CORRELACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA
COAGULACIÓN CON EL PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

TESIS DOCTORAL

PURIFICACIÓN CALERO GARCÍA

Madrid, 2012

DIRECTORES:

D. ÁNGEL GARCÍA AVELLO

(Médico Adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Universitario
Ramón y Cajal)

D. EDUARDO LOBO MARTÍNEZ

(Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Área de Cirugía del
Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio
de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal)

A mis padres

A Salva

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. García Avello, por ser para mí referente a seguir, en el trabajo y en la vida, y porque sin él esta tesis no habría sido posible.

Al Dr. Lobo, por estar siempre que lo he necesitado, y por enseñarme a encontrar las respuestas a mis propias preguntas.

A Jaime Ruiz Tovar, por ayudarme a desarrollar esa inquietud investigadora que hoy forma parte de mi personalidad, y por suponer un apoyo permanente.

Al Dr. Sanjuanbenito, por el estímulo intelectual constante que supone estar a su lado.

A todos los Residentes que han compartido conmigo esa dura etapa, por ser para mí lo mejor de la Residencia.

A todo el personal del Laboratorio de Hematología, por colaborar, con completo desinterés, con el desarrollo de esta tesis.

A los Oncólogos y enfermeras de Oncología del Hospital Ramón y Cajal, sin cuya imprescindible ayuda este trabajo habría sido muy difícil.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía General y Digestivo, por enseñarme todo lo que sé, y por conseguir que en el trabajo me sienta en familia.

Al Hospital Ramón y Cajal, por constituir un marco excepcional para mi desarrollo personal y profesional.

A la Universidad de Alcalá, por acogerme y permitir el desarrollo de mi actividad investigadora.

A mis amigos y a mi familia, por soportar con delicada paciencia todas las fases de esta tesis.

A mis compañeros del Hospital de Hellín, por hacerme realmente agradable esta primera etapa de mi vida como especialista.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: En los últimos años se ha observado que la importancia de los factores de la coagulación no es sólo para evaluar los fenómenos tromboembólicos, sino que la enfermedad tumoral, su estadio e incluso su pronóstico pueden relacionarse con alteraciones de dichos factores.

MATERIAL Y MÉTODOS: Realizamos un estudio descriptivo, analítico, transversal y retrospectivo de un grupo de 45 pacientes diagnosticados e intervenidos de cáncer colorrectal en los años 2009 y 2010. Durante el seguimiento se les tomó una muestra sanguínea dividiéndose en ese momento entre Casos y Controles, según presentaran o no en el momento de la extracción datos de recidiva y/o metástasis de su enfermedad. Se determinaron: Tiempo de Cefalina, Fibrinógeno, Antitrombina III, Proteína C, Proteína S, Dímero-D, Factor Tisular, Factor II, Inhibidor de la vía extrínseca (TFPI), complejos trombina-antitrombina (TAT), Factor VII, Factor X, Activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor (PAI-1).

RESULTADOS: El grupo está formado por 15 mujeres (32%) y 30 hombres (64%), con una edad media de 68,2 años (DT: 11,8). De todos los parámetros de la coagulación estudiados sólo el fibrinógeno presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$). Se observaron datos alterados en el grupo tumoral en el Tiempo de Cefalina, Antitrombina III, Proteína C, Proteína S, TAT, TFPI, Factor VII, Factor X, t-PA y PAI-1. El Dímero D y el Factor Tisular se alteraron por igual en ambos grupos con respecto a la normalidad. El Factor VII se encontró disminuido en el grupo tumoral con una diferencia cercana a la significación estadística.

CONCLUSIONES: En fases tempranas de la recidiva tumoral o de la aparición de metástasis, los factores de coagulación están frecuentemente alterados pero no tienen utilidad para distinguir entre los grupos que recidivaron de los que no lo hicieron, exceptuando el Fibrinógeno, que se eleva incluso en fases iniciales y con marcadores tumorales dentro de la normalidad. Debemos considerar la elevación del Fibrinógeno en la analítica de un paciente en seguimiento por Carcinoma Colorrectal como una señal de alarma temprana al respecto de la recidiva tumoral.

ABSTRACT (EN INGLÉS)

BACKGROUND: Recently we have seen the importance of coagulation factors are not just for predicting thromboembolic events, but considering that the tumor disease, its stage and even the prognosis may be associated with alterations of these factors.

MATERIAL AND METHODS: We conducted a descriptive, analytical, transversal and retrospective work about a group of 45 patients diagnosed and treated for colorectal cancer in years 2009 and 2010. During follow-up we took a blood sample and the group was divided between cases and controls according to present or not recurrence and/or metastatic disease, at the time of the extraction. We studied: Cephalin Time, Fibrinogen, Antithrombin III, Protein C, Protein S, D-Dimer, Tissue Factor, Factor II, TFPI, TAT, Factor VII, Factor X, t-PA and PAI-1.

RESULTS: The group consists of 15 women (32%) and 30 men (64%), with a mean age of 68.2 years (SD: 11.8). Of all coagulation parameters studied, only the fibrinogen showed statistically significant differences ($p < 0.05$) between groups. Altered data were observed in relation to tumor group Cephalin Time, Antithrombin III, Protein C, Protein S, Factor VII, TAT, TFPI, Factor X, t-PA and PAI-1. D-Dimer and Tissue Factor were altered equally in both groups with respect to normal. Factor VII was decreased in the tumor group with a difference close to statistical significance.

CONCLUSIONS: In early stages of tumor recurrence or metastasis, coagulation factors are not useful for follow-up, except fibrinogen, which rises in the early stages and even with normal tumor markers. We consider the elevation of fibrinogen in the analytical monitoring of a patient with colorectal carcinoma as an alarm signal.

ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ATIII: Antitrombina III.

Ca 19-9: Antígeno Carbohidrato 19-9.

CCR: Carcinoma Colorrectal.

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

DD: Dímero D.

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

FP3: Factor Plaquetario 3.

FT: Factor Tisular, Tromboplastina.

FII: Factor II, Protrombina.

FIII: Factor III.

FV: Factor V.

FVII: Factor VII.

FVIII: Factor VIII.

FIX: Factor IX.

FX: Factor X.

FXI: Factor XI.

FXII: Factor XII.

FXIII: Factor XIII.

HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

INR: International Normalized Ratio.

PAI 1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1.

PAI 2: Inhibidor del Activador del Plasminógeno 2.

PAR 1: Receptores de la Proteasa Activa 1.

PAR 2: Receptores de la Proteasa Activa 2.

PC: Proteína C.

PCR: Proteína C Reactiva.

PET: Tomografía de emisión de positrones.

PS: Proteína S.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RPCA: Resistencia a la Proteína C Activada.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TAT: Trombina-Antitrombina.

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral- α .

tPA: Activador Tisular del Plasminógeno.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN:

1.1.	CÁNCER, COAGULACIÓN Y CIRUGÍA.	19
1.2.	FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN.	22
1.3.	CARACTERÍSTICAS DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE TUMORAL.	32
1.4.	CARCINOMA COLORRECTAL:	
1.4.1.	Concepto y Epidemiología.	38
1.4.2.	Anatomía Patológica.	39
1.4.3.	Factores de Riesgo.	40
1.4.4.	Diagnóstico Precoz.	43
1.4.5.	Clínica.	44
1.4.6.	Complicaciones.	46
1.4.7.	Propagación.	46
1.4.8.	Diagnóstico.	47
1.4.9.	Estadificación.	49
1.4.10.	Tratamiento:	
1.4.10.1.	De los pólipos.	53
1.4.10.2.	Del Cáncer Colorrectal.	54
1.4.11.	Seguimiento.	58

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. 61

3. MATERIAL Y MÉTODOS:	
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	65
3.2. ESQUEMA DE DISEÑO:	
3.2.1. Factores de coagulación estudiados.	66
3.2.2. Momento de la determinación.	67
3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO:	
3.3.1. Población Diana.	67
3.3.2. Tamaño de la Muestra.	70
3.3.3. Selección de la Muestra.	70
3.3.4. Selección de los Grupos de Trabajo.	71
3.3.5. Fuentes de Datos.	72
3.4. PROCEDIMIENTO:	
3.4.1. Recogida de datos.	75
3.4.2. Parámetros hematológicos.	76
3.4.3. Descripción operativa.	77
3.4.4. Descripción de la normalidad.	95
3.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA:	
3.5.1. Estadística descriptiva.	96
3.5.2. Estadística analítica.	97
3.5.3. Procesamiento de datos.	97

4. RESULTADOS:	
4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.	102
4.2. ESTADIO PRETERAPÉUTICO.	103
4.3. TRATAMIENTO.	109
4.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.	111
4.5. SEGUIMIENTO.	114
4.6. PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN:	
4.6.1. Tiempo de Cefalina.	117
4.6.2. Fibrinógeno.	118
4.6.3. Antitrombina III.	121
4.6.4. Proteína C y Proteína S.	122
4.6.5. Dímero D.	124
4.6.6. Factor Tisular y Factor VII.	125
4.6.7. Inhibidor de la vía extrínseca.	127
4.6.8. Complejos Trombina-Antitrombina.	128
4.6.9. Factor II.	129
4.6.10. Factor X.	130
4.6.11. t-PA.	131
4.6.12. PAI-1.	132

5. DISCUSIÓN:	
5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.	135
5.2. ESTADIO PRETERAPÉUTICO.	136
5.3. TRATAMIENTO.	137
5.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.	138
5.5. SEGUIMIENTO.	139
5.6. PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN:	
5.6.1. Tiempo de Cefalina.	142
5.6.2. Fibrinógeno.	143
5.6.3. Antitrombina III.	148
5.6.4. Proteína C y Proteína S.	149
5.6.5. Dímero D.	153
5.6.6. Factor Tisular y Factor VII.	155
5.6.7. Inhibidor de la vía extrínseca.	160
5.6.8. Complejos Trombina-Antitrombina.	161
5.6.9. Factor II.	162
5.6.10. Factor X.	164
5.6.11. t-PA.	165
5.6.12. PAI-1.	167
5.7. DISCUSIÓN GENERAL.	169
6. CONCLUSIONES.	175
7. BIBLIOGRAFÍA.	179
8. ANEXOS.	197

INTRODUCCIÓN

CÁNCER, COAGULACIÓN Y CIRUGÍA

Desde hace más de un siglo, sabemos que la frecuencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y de los estados de hipercoagulabilidad es significativamente más elevada en los pacientes oncológicos que en la población general^{1,2}. De hecho se considera el cáncer como parte de las llamadas trombofilias o estados de hipercoagulabilidad adquiridos³. Además, su manejo terapéutico es más complicado, no sólo por la posibilidad de complicaciones hemorrágicas sino también por la mayor tendencia a la recurrencia, a pesar del tratamiento anticoagulante.

Efectivamente: en el siglo XIX, el clínico francés Armand Trousseau (1801-1867) revolucionó a la comunidad científica en 1865 con su convencimiento de que existía una asociación entre el cáncer y algún tipo de activación de la coagulación: "... parece que en la caquexia... una condición particular predispone a la coagulación espontánea...". Descubrió que las neoplasias viscerales se asociaban con frecuencia a trombosis venosa profunda de miembros inferiores, e intuyó que había una "coagulación espontánea" debida a una "crisis especial"^{2,3,4,5,6,7}. Este hallazgo se vio refrendado posteriormente por estudios epidemiológicos. Y hoy en día se acepta que la trombosis es una complicación frecuente y la segunda causa de fallecimiento en los pacientes con cáncer^{1,2,5}.

La tendencia trombótica aumenta en aquellos pacientes oncológicos que además son sometidos a intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia o inmovilizaciones prolongadas^{1,5}. A esto se le suman otros factores, dando lugar a un complejo perfil trombótico: tipo de neoplasia y extensión, edad avanzada del paciente, historia personal de ETV, presencia de resistencia adquirida a la proteína C activada, infección, fracturas óseas,...¹.

A la tríada clásica descrita por Rudolf Virchow (estasis, lesión vascular e hipercoagulabilidad de los elementos sanguíneos⁶) para la trombosis (1821-1902), hay que añadir la respuesta inmune al tumor y las propiedades de los sistemas procoagulantes propios de cada tipo de tumor, todo ello interaccionando con los componentes esenciales del sistema hemostático: la pared vascular, las plaquetas, el mecanismo de la coagulación y el sistema fibrinolítico⁴.

Por otro lado, y volviendo a los conceptos que ya estableció Virchow a finales del siglo XIX y hoy todavía vigentes, también la cirugía supone un elemento a tener en cuenta en la situación de hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos. Los dos factores más importantes ligados al acto quirúrgico son la lesión de la pared vascular y el enlentecimiento del flujo sanguíneo por la inmovilización⁸. También influye, aunque en menor medida, la hipercoagulabilidad reactiva al estrés que supone la propia cirugía, con aumento de cortisol y aminas vasoactivas: elevación de la tasa de fibrinógeno plasmático y de los demás factores de la coagulación y su activación por las interleuquinas y de las plaquetas como reactantes de fase aguda⁸. La duración del acto quirúrgico, la posición del paciente, la disección de tejidos en contacto con venas pélvicas y el tipo de anestesia puede aumentar el estrés y la hipercoagulabilidad, así como la colocación de catéteres venosos⁵. Asimismo, el tipo de cirugía también influye, de modo que se ha

objetivado una tasa de ETV mayor en cirugía general o ginecológica que en otras especialidades^{5,8}, e incluso se ha objetivado que el simple ingreso aumenta la incidencia de ETV en los pacientes con cáncer⁵.

Hoy en día ya es una costumbre en los Servicios de Cirugía General y Digestiva tener en cuenta esta comorbilidad, no sólo en los pacientes oncológicos, sino en todo aquel que va a sufrir una cirugía mayor, realizando profilaxis principalmente con HBPM (heparina de bajo peso molecular) en las horas previas y hasta un mes posterior a la cirugía, y también utilizando medias de compresión⁹.

En los últimos años se está objetivando que determinados factores de la coagulación no son sólo importantes a la hora de evaluar un fenómeno tromboembólico, sino que la enfermedad tumoral, su estadio e incluso su pronóstico pueden relacionarse con alteraciones de dichos factores. En este punto se centra este trabajo y por ello, en los sucesivos apartados de esta introducción, repasaremos la fisiología de la coagulación, principal fundamento de este trabajo; el cáncer de colon, nexo común de los pacientes sobre los que realizaremos el estudio; y, finalmente, relacionaremos las características de la coagulación con el paciente tumoral.

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

El trombo consiste en la formación, a partir de componentes de la sangre, de una masa anormal y sólida dentro del torrente circulatorio. Esto ocurre por la interacción de factores vasculares, celulares, y humorales, si en la corriente sanguínea aparecen uno o más activadores de la coagulación y se desbordan los mecanismos inhibidores fisiológicos de la misma¹⁰. El hecho más común es aquél en que varios factores trombogénicos coinciden y, sobrepasando la capacidad inhibitoria antitrombótica normal, desencadenan el episodio trombótico. También puede suceder, aunque es más raro, que la capacidad antitrombótica, de modo heredado o adquirido, esté disminuida, creándose una situación o ambiente potencialmente trombogénico que facilita la aparición de trombosis ante factores de riesgo que no la provocarían en un individuo en condiciones normales.

Así, se puede definir la HEMOSTASIA como el conjunto de mecanismos biológicos interdependientes, dirigidos a prevenir la extravasación espontánea sanguínea, evitar la hemorragia excesiva a nivel de los vasos lesionados y mantener la fluidez de la sangre circulante¹⁰. En condiciones normales la sangre circula en fase líquida en todo el organismo. Después de una lesión vascular la sangre se coagula sólo en el sitio de la lesión para sellar únicamente el área lesionada. La transformación de sangre líquida en coágulo sólido está regulada por el sistema hemostático y depende de una interacción compleja entre la sangre (que contiene las células y los factores que intervienen en la

coagulación) y la pared vascular (el endotelio vascular tiene un papel fundamental dentro de la coagulación y la fibrinólisis). El sistema fibrinolítico actúa como regulador del sistema de la coagulación, eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. Ambos sistemas tienen mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar⁵.

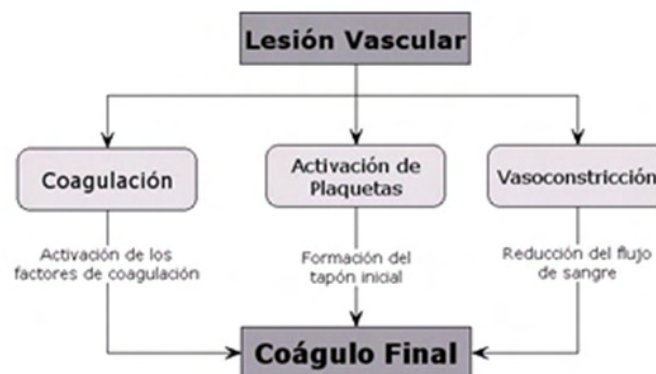


GRÁFICO 1. Mecanismos de formación del coágulo.

El estímulo que desencadenará la activación de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio (que normalmente hace de barrera entre la circulación y el tejido a irrigar) provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. La respuesta hemostática incluye, por tanto, tres procesos: la *hemostasia primaria*, la *hemostasia secundaria* y la *fibrinólisis*^{10,11}.

La *hemostasia primaria* se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión, interaccionando las plaquetas y la pared vascular, y tiene una gran importancia para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Se produce una vasoconstricción, derivando la sangre lejos del área lesionada. Las plaquetas se adhieren al vaso lesionado y se agrupan formando el tapón plaquetario. Así se sella la lesión de la pared y cede temporalmente la

hemorragia. La adhesión plaquetaria a la pared vascular está controlada por el equilibrio entre las dos prostaglandinas (tromboxano A₂ y prostaciclina) y favorecida por diversas sustancias, siendo una de ellas el factor von Willebrand¹⁰.

La *coagulación o hemostasia secundaria* es la interacción de las proteínas plasmáticas o factores de coagulación entre sí, que se activan en una serie de reacciones en cascada, conduciendo a la formación de fibrina. Clásicamente, este conjunto de reacciones y activaciones de proteínas se ha interpretado como una cascada en donde se distinguían dos vías: vía extrínseca e intrínseca. Esta teoría de la cascada, que es la de mayor aceptación, fue presentada por MacFarlane, y también por David y Ratnoff en el mismo año, 1964¹¹.

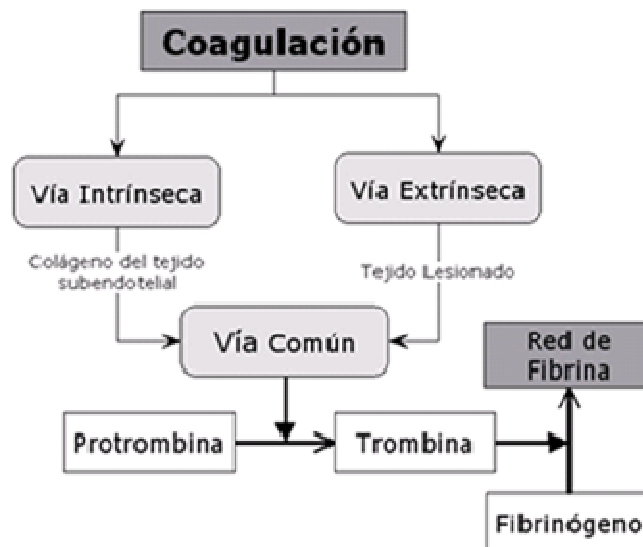


GRÁFICO 2. Vías de coagulación.

Actualmente se considera que las dos vías no son independientes, ya que la vía extrínseca activa también al factor X a través del factor XI, considerándola como el inicio fisiológico de la coagulación, pero se sigue utilizando dicha distinción con carácter didáctico.

La coagulación, según la *vía extrínseca*, es dependiente del factor tisular (tromboplastina tisular, FT), se inicia por la exposición del FT de las células no vasculares que se pone en contacto con la sangre debido a la lesión tisular, forma un complejo con el factor VII (FVII) y el calcio y convierte al factor VII activado (FVIIa) en una proteasa que activa a su vez al X (FX), y éste activa al factor II (protrombina), que pasa a trombina (FIIa). El FT es el mejor indicador de la puesta en marcha del proceso coagulatorio, no sólo por formar un complejo con el FVII, sino porque al mismo tiempo hace de cofactor del FVIIa para que actúe sobre el FX².

Una vez iniciada la coagulación a través de esta interacción, el inhibidor de la vía del FT (TFPI) bloquea la cascada y diversos elementos de la vía intrínseca, en particular el factor VIII (FVIII) y IX, se convierten en reguladores principales de la formación de trombina.

En la *vía intrínseca* el plasma es el factor fundamental, contiene todos los elementos necesarios para la coagulación. Los factores de contacto: factor XII (FXII), precalicreína y kininógeno de alto peso molecular se activan por el contacto con la diversas superficies, complejos antígeno/anticuerpo, colágeno.... El factor XII activado (FXIIa) activa al XI y el XI activado (FXIa) al IX, que forma complejo con el FVIII, el factor plaquetario 3 (FP3) y el calcio, activando finalmente al FX. El FXI también es activado por el FII. En este punto ambas vías convergen en una vía común, en la que el factor X activado (FXa) forma un complejo con el factor V (FV) y el calcio que convierte la protrombina en trombina¹⁰.

Otro papel de la trombina es activar al factor XIII (FXIII) para actuar frente a la fibrina, convirtiéndola en polímeros estables. La fibrina formará una malla definitiva que reforzará al trombo plaquetario, construyéndose finalmente un trombo definitivo¹⁰.

En la página 31, al finalizar este apartado de la Introducción, se puede observar un esquema que engloba ambas vías de la coagulación.

La lisis del coágulo (*fibrinolisis*) comienza inmediatamente después de la formación del coágulo. Los activadores de la fibrinolisis son el activador tisular del plasminógeno (tPA) y la Uroquinasa (UK). Los inhibidores de la coagulación ayudan a mantener el equilibrio hemostático y evitan los fenómenos trombóticos, controlan la coagulación evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada. Principalmente son: antitrombina (ATIII), proteína C (PC) y proteína S (PS)^{1,10}.

En nuestro estudio hemos medido la actividad o presencia de determinados factores de la coagulación, y se han calculado determinados parámetros de uso clínico habitual en el estudio del estado de coagulación de un paciente. Por ello, a continuación, analizaremos más profundamente los niveles de cada uno de los factores y la interpretación de los tiempos o parámetros:

a. **TIEMPO DE CEFALINA:** Es el tiempo de coagulación del plasma recalcificado, en el que la acción del factor plaquetario 3 (FP3) se sustituye por el fosfolípido cefalina, activándose el contacto con partículas de caolín.

Los valores normales oscilan entre 30 y 35 segundos. La prueba es muy sensible y segura para evidenciar los factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX, y VIII) y los de la vía común (X, V, protrombina y fibrinógeno). Se altera en el tratamiento con heparinas¹⁰.

b. **FIBRINÓGENO:** El fibrinógeno es una glicoproteína circulante con alto peso molecular, sintetizada principalmente en el hígado y que tiene como funciones biológicas fundamentales la hemostasia y la reacción inflamatoria.

Supone el componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a una injuria vascular o tisular, sirviendo como sustrato de la trombina, y se transforma en fragmentos solubles de fibrina, que polimerizando entre sí darán lugar finalmente al trombo hemostático^{1,3}.

La concentración normal de fibrinógeno es de 200-400 mg/dl.

c. **ANTITROMBINA III:** La antitrombina III es una α -glicoproteína normalmente presente en el plasma humano en una concentración de unos 80-120 μ g/dl.

Es el inhibidor más importante de la trombina. Esta inhibición tiene lugar debido a la formación de un enlace covalente entre la trombina y la AT-III en la proporción 1:1, ocasionando un complejo inactivo.

La AT-III es también capaz de inactivar otros componentes de la cascada de la coagulación, sobre todo al FXa, así como a la plasmina¹⁶. Su descenso en sangre favorece la activación de la coagulación.

d. **PROTEÍNA C Y PROTEÍNA S:** Los anticoagulantes circulantes actúan para limitar la formación del trombo, los cinco más importantes son: la ATIII, que neutraliza a la trombina cómo ya se ha mencionado; la proteína C, que inactiva los factores V y VIII; la proteína S, que es un cofactor necesario para la actividad de la proteína C; la trombomodulina, una proteína de la superficie endotelial que se une a la trombina para que esta active a la proteína C y el activador tisular del plasminógeno (t.-PA) que activa al plasminógeno, la enzima fibrinolítica por excelencia.

Las proteínas C y S son, por tanto, anticoagulantes naturales que inactivan al FVa y FVIIIa. Los valores normales son, tanto para la PS total como para la PC, 80-120 % de actividad.

e. **DIMERO D:** El dímero D (DD) es un producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Niveles elevados de DD se pueden observar en varias situaciones clínicas, en las cuales existe degradación de la fibrina por la plasmina, pero fundamentalmente en trombosis reciente¹⁹.

El valor normal de DD en la sangre es inferior a 500 ng/mL.

f. **FACTOR TISULAR:** El factor tisular, también denominado tromboplastina tisular o factor III, es una glicoproteína de membrana, presente en los fibroblastos de la pared de los vasos sanguíneos y en muchas otras células.

En condiciones fisiológicas, el FT está ausente en las células endoteliales y, por tanto, no expuesto al contacto con la sangre. Sin embargo, cuando se produce la ruptura de un vaso sanguíneo, por ejemplo a consecuencia de una herida, el factor tisular de los fibroblastos entra en contacto con la sangre, y además se puede expresar en las

células endoteliales y en los monocitos. El contacto del factor tisular con la sangre es el suceso que desencadena la cascada de coagulación por la vía extrínseca^{1,12,13}.

Los valores normales del FT son 125 pg/ml aproximadamente.

g. FACTOR VII: Es una proteína plasmática que, activada por el factor tisular, forma el FVIIa, activo en la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. La forma activada cataliza entonces la activación del FX a FXa^{14,15}.

Los valores normales también se miden en actividad, como en el caso del FII y el X, y varían entre 70 y 130%⁶.

h. TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR: El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es un polipéptido de cadena simple que se puede unir de forma reversible al FXa, a la trombina (FIIa) y al factor tisular. El TFPI contribuye significativamente a la inhibición del FXa in vivo¹⁷.

Los valores normales son de $45,1 \pm 14,3$ ng/ml.

i. COMPLEJOS TROMBINA-ANTITROMBINA: El hallazgo de niveles elevados del complejo TAT proporciona evidencia de trombosis activa, ya que es un marcador precoz de estados pro-trombóticos o de hipercoagulabilidad⁸.

Los niveles normales son menores de 4,0 µg/dl.

j. FACTOR II: o protrombina, es una proenzima vitamina-k dependiente que participa en la cascada de la coagulación, realizando la conversión del fibrinógeno en fibrina¹⁴.

Los valores normales están comprendidos entre el 70 y el 130% de actividad.

k. FACTOR X: Se trata de otra proteína plasmática, sintetizada en el hígado y dependiente también de la vitamina K, que participa en la cascada de la coagulación^{6,14,15}.

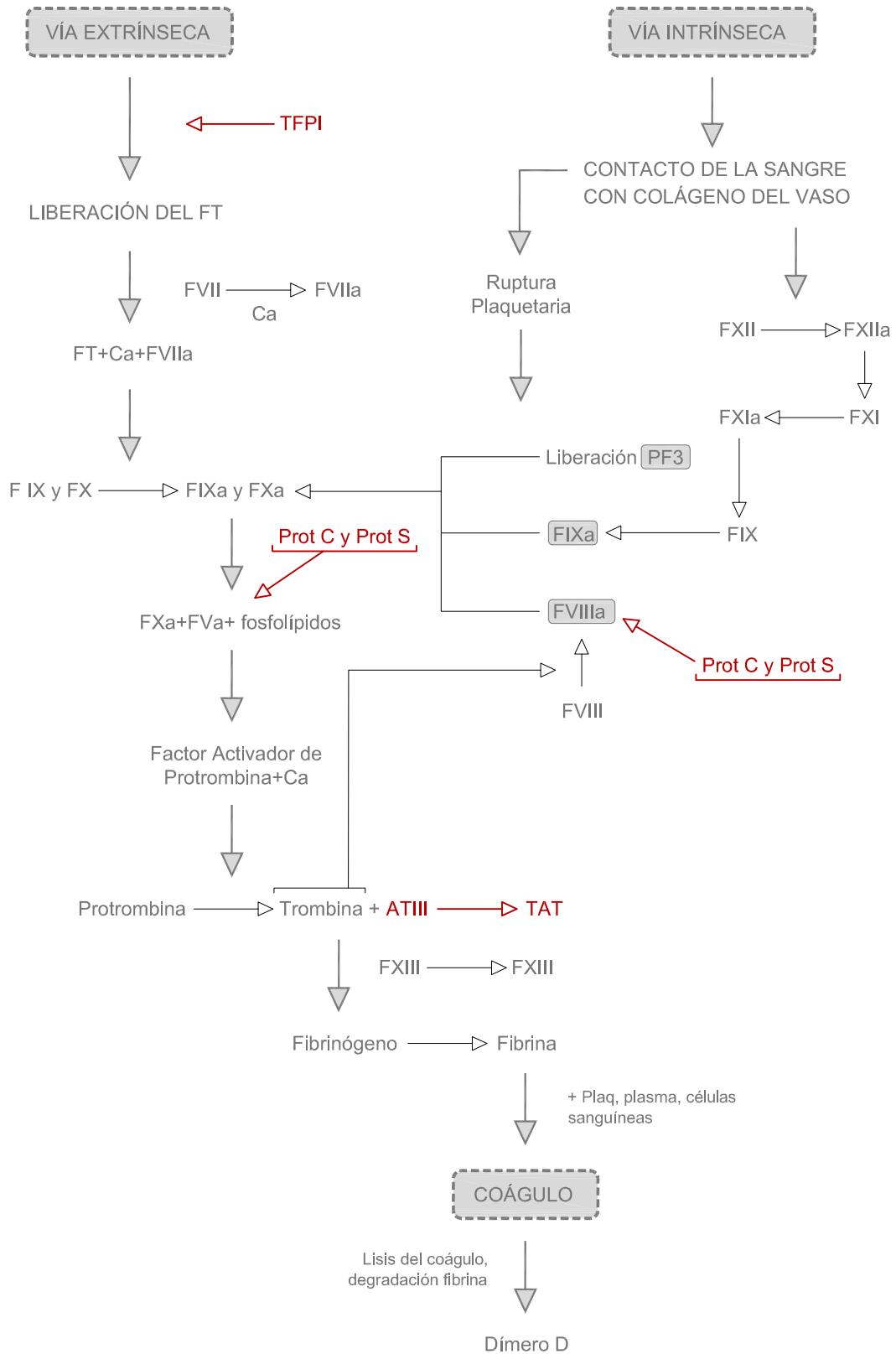
Su actividad normal es entre el 70 y el 130%.

l. t-PA: El activador tisular del plasminógeno es una enzima proteolítica que activa la disolución de coágulos de sangre. Es una serin-proteasa que se encuentra en las células endoteliales y que cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina. Es segregada por el endotelio vascular después de sufrir una lesión, al activar a la plasmina inicia el proceso de degradación del coágulo¹⁰.

Las cifras normales del t-PA son de 1 a 13 ng/l.

m. PAI-1: El Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1 es el principal inhibidor del tPA y la uroquinasa (u-PA), e inhibe, por tanto, la fibrinólisis. El otro PAI (PAI-2) se produce en la placenta, y sólo se encuentra en cantidades significativas durante el embarazo³.

Los valores normales del PAI-1 en sangre son de 1,5-18 U/ml.



ESQUEMA 1. Coagulación.

CARACTERÍSTICAS DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE TUMORAL

La asociación entre cáncer e hipercoagulabilidad es un hallazgo ya comprobado desde hace muchos años. Se estima que uno de cada siete pacientes con cáncer que fallecen en el hospital lo hacen por embolismo pulmonar² y un 20% de los pacientes con ETV padecen cáncer³⁵. Los pacientes con cáncer tienen entre 4 o 5 veces más riesgo de tromboembolismo venoso que la población general¹. Se conoce incluso que los tumores que más se asocian con ETV son el de páncreas y pulmón en el hombre, y los ginecológicos, colorrectal y páncreas en la mujer⁵. Iversen observó, además, que cuanto más extendido estaba el tumor preoperatoriamente, mayor número de fenómenos tromboembólicos padecían los pacientes²⁰.

Sin embargo, no está claro que la solicitud de marcadores tumorales al diagnóstico de un suceso trombótico sea rentable, debido a los numerosos falsos positivos, aunque el valor predictivo del resultado negativo sí puede llegar al 75%. No hay estudios que demuestren que sea rentable hacer un estudio completo, aunque sí se recomienda realizar una historia clínica completa, exploración física, análisis de sangre de rutina y una radiografía de tórax^{3,5}.

La razón por la cual se activan tanto los mecanismos de coagulación en el paciente oncológico es, en la opinión más generalizada, que la propia célula tumoral promueve el desarrollo de este sistema en un intento de asegurar el crecimiento tumoral (asegurándose una buena angiogénesis) e invasión de tejidos adyacentes, para finalmente diseminarse a los tejidos a distancia².

Hoy sabemos que la célula tumoral utiliza tres líneas estratégicas para desarrollar su crecimiento: promoviendo la génesis de trombina y fibrina, inhibiendo su lisis y frenando los sistemas anticoagulantes naturales^{2,3,5}. Veamos los trabajos más actuales sobre los distintos parámetros de la coagulación y de la fibrinólisis:

- Diversos estudios histológicos han confirmado la presencia de fibrina y agregados plaquetarios en o alrededor de muchos tipos de tumores (Billroth ya lo mencionaba en sus trabajos de 1878), sugiriendo la existencia de algún tipo de activación local de la coagulación, de tal manera que adecuan su microentorno para tener ventaja sobre el huésped^{3,5}. Se ha encontrado que la formación de fibrina toma parte también en la progresión y metástasis tumoral^{3,21}.

Y así, niveles elevados de fibrinógeno en el preoperatorio se relacionan con el mal pronóstico del paciente y con la recurrencia de la enfermedad tumoral^{22,23,24}, y se habla ya de que el control de determinados factores que favorecen dicha extensión metastásica, entre ellos el fibrinógeno, puede generar el desarrollo terapias antitumorales eficaces²⁵.

En esta línea, el grupo de Im demostró que, para adherirse las células tumorales a los vasos pulmonares, precisaban de fibrina y plaquetas³². Por todo ello, algunos autores promueven el uso de heparinas en el tratamiento del paciente tumoral, ya que inhiben la deposición de fibrina y plaquetas, haciendo que las células sean más vulnerables a los efectos citotóxicos de los linfocitos, bloqueando las moléculas de adhesión de la célula tumoral a las células endoteliales y reduciendo las posibilidades de metástasis, al inhibir la adhesión plaquetaria y de leucocitos a la pared vascular^{2,5}.

- También en los últimos años se han realizado estudios sobre las glicoproteínas de las membranas plaquetarias (en concreto la IIb/IIIa). Se propone que la agregación plaquetaria pudiera estar influida por las propias células tumorales²⁶.

- El grupo de Darmoul realizó un estudio muy interesante, en el que exponían la presencia de un receptor proteasa-activado (PAR-1) aberrante en las células del carcinoma colorrectal, sobre el cual actúa la trombina. Este tipo de receptor no aparece en las células normales; por tanto, ellos plantean si debería considerarse la trombina como un factor del crecimiento del cáncer de colon, y en caso afirmativo: ¿qué papel podría tener un fármaco inhibidor selectivo del PAR-1?. Además debemos recordar que la trombina, el principal factor de la cascada de la coagulación, es un potente factor proangiogénico para las células endoteliales²⁷.

- La expresión del Factor Tisular en las células vasculares sanas no es habitual; por el contrario, en la célula tumoral su producción es algo intrínseco^{28,29}. El grupo de Sierko indicó que la activación de la coagulación en el cáncer colorrectal era FT-dependiente, estudiando y comparando los niveles de FT y de otros factores de la coagulación, como el II, VII, X y IX en células tumorales y en células normales³⁰. Y el grupo de Tang publicó recientemente que las células del cáncer colorrectal pueden sintetizar ectópicamente FVII, y que la expresión de FT puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de micrometástasis³¹.

- También se ha observado que las células tumorales promueven la producción del “Cancer Procoagulant” (o procoagulante del cáncer), una cisteinproteínasa que activa directamente al FX, sin necesidad del FVII, y que no ha sido encontrada en tejidos normales, sólo en células tumorales. Esta proteína sí requiere vitamina K y calcio para su activación^{1,2,3,6}.

- Y en este proceso de activación de la coagulación, secundariamente también se produce, gracias al FT, un aumento de la producción de factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF), que favorece el desarrollo de la masa tumoral, promoviendo la angiogénesis^{1,2}. Y el propio VEGF, junto a otras citoquinas segregadas por las células tumorales (como TNF- α y la Interleuquina 1 β), induce la producción de FT por células normales e inhibe la trombosmodulina, que es el modulador natural de la coagulación, iniciando así una retroalimentación que favorece dicho crecimiento así como los fenómenos trombóticos^{2,3,6}.

- Las células tumorales también expresan todas las proteínas que regulan el sistema fibrinolítico, como los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2), y con ello impiden o ralentizan la degradación natural de la fibrina^{1,2,3}.

- Otras capacidades de la célula tumoral son la de adherirse a las células endoteliales, gracias a moléculas de adhesión como las integrinas y las P-selectinas; y la de la inducción de la activación y agregación plaquetaria y linfocitaria, motivo por el cual las células tumorales pueden extenderse por el torrente sanguíneo².

- Pero los estudios actuales no se limitan sólo a valorar el papel que puede tener la coagulación en la progresión tumoral. Son muchos los autores que intentan dar un paso más y relacionar ciertos parámetros que se pueden cuantificar en la práctica clínica diaria con el pronóstico de los tumores. Así, podemos ver cómo la cuantificación del dímero D prequirúrgica se ha encontrado asociada a un mayor riesgo de ETV tras la cirugía^{33,34}, pero también desde finales del siglo XX algunos grupos, como el de Oya, ya hablaban de que los niveles de dímero D elevados están relacionados con el estadio avanzado del tumor y con la corta supervivencia tras la cirugía^{19,35}.

- Otro parámetro estudiado es la proteína C reactiva (PCR). En el ambiente tumoral es producida por los hepatocitos, en respuesta a citoquinas inflamatorias, en particular la Interleuquina-6. Se ha comprobado que, medida prequirúrgicamente, sus niveles elevados tienen un valor pronóstico en la baja tasa de supervivencia en varios tumores, colorrectal, vejiga, esófago, páncreas, renal, ovario y cuello uterino^{36,37,38}, y además sus valores se normalizaron tras haber realizado el tratamiento curativo de una tumoración.

- También algunos estudios se concentran en los inhibidores de la coagulación. De esta forma se ha observado que en el paciente tumoral los niveles de antitrombina, proteína S y proteína C están disminuidos e incluso algunos autores, como Sierko, proponen el tratamiento a pacientes seleccionados³⁹.

- A nivel local, se puede concretar más. El grupo de García Avello estudió en 18 pacientes que iban a ser intervenidos por carcinoma colorrectal varios parámetros de la coagulación y del sistema fibrinolítico, y encontró que los niveles eran distintos en el momento de la cirugía entre la sangre periférica del paciente y la sangre que se extraía de la vena de la que dependía principalmente del tumor. De esta forma, llegaron a la

conclusión de que el tumor en sí mismo es origen de hipercoagulabilidad y de la inhibición del sistema fibrinolítico, aunque la cirugía también provoca activación moderada del sistema fibrinolítico⁴⁰.

Con todo esto, podemos comprobar la importancia que está adquiriendo en los últimos años la medición de los factores de la coagulación, no sólo para determinar o evaluar la posibilidad de fenómenos tromboembólicos en los pacientes oncológicos, sino también en relación a la progresión tumoral, considerándolos elementos fundamentales del crecimiento y extensión del tumor y encontrando en ellos una capacidad pronóstica, hasta hace poco desconocida, que quizás en el futuro pueda utilizarse con la misma seguridad que la de los marcadores tumorales clásicos.

CARCINOMA COLORRECTAL

4.1.- CONCEPTO y EPIDEMIOLOGIA:

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo y engloba un conjunto de cánceres de colon y recto que se localizan en lugares diferentes del intestino grueso, que según la localización se presentan con síntomas diferentes, pero que comparten muchas características comunes y sólo se diferencian en el tratamiento en dos entidades: cáncer de colon y cáncer de recto. Ambos suponen la tercera causa de muerte y de cánceres nuevos en mujeres y hombres en Estados Unidos. En España, el CCR es el más frecuente cuando se cuentan ambos sexos conjuntamente; seguido de los tumores de mama y pulmón, si se cuentan por sexos⁴¹.

Adopta formas hereditarias y esporádicas; los hereditarios se han descrito ampliamente y se caracterizan por los antecedentes familiares, una edad temprana de inicio y la presencia de otros tumores y defectos conocidos. El cáncer esporádico aparece al margen de los antecedentes familiares y suele afectar a la población mayor (de 60 a 80 años), manifestándose casi siempre como una lesión aislada del colon o del recto⁴².

La tasa de mortalidad del CCR ha disminuido en los últimos 15 años, sobre todo en mujeres. Esto probablemente se deba al hecho de que los pólipos se detectan antes de que se transformen en cáncer mediante las pruebas de detección precoz⁴¹.

Aunque existen múltiples diferencias en cuanto a la clínica, diagnóstico y tratamiento entre el cáncer de colon y el de recto, de cara a exponer las generalidades es preferible, en la mayoría de los apartados, comentarlos conjuntamente.

4.2.- ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Hoy se admite que la secuencia adenoma-carcinoma es el proceso por el que aparecen la mayoría de los carcinomas de colon y recto. Las observaciones clínicas y epidemiológicas respaldan la hipótesis según la cual los carcinomas invasivos derivan de la progresión de pólipos benignos. La incidencia máxima de detección de pólipos se da a los 50 años, y del cáncer a los 60 años, por lo que se supone que existe un periodo en donde el pólipo adenomatoso evoluciona hacia el cáncer⁴³.

Los pólipos se clasifican en pedunculados o sésiles, según su aspecto macroscópico, y según su aspecto histológico en: hiperplásicos, adenomatosos, hamartomatosos e inflamatorios. Los que se consideran precursores del CCR son los adenomatosos, que, según su histología, se clasifican en: adenomas tubulares (con glándulas tubulares ramificadas), vellosos (con largas proyecciones digitales del epitelio superficial) o tubulovellosos (con elementos de ambos patrones celulares). El más común es el adenoma tubular⁴¹.

Más del 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas. Éstos son cánceres de las células glandulares que están presentes en la capa mucosa de la pared del colon y del recto.

4.3.- FACTORES DE RIESGO:

Son varios los factores de riesgo que se han identificado y que aumentan las probabilidades de que una persona padezca un CCR:

- Antecedentes familiares de CCR: Si se tienen familiares de primer grado (padres, hijos o hermanos) que hayan padecido CCR, se corre un riesgo mayor de padecer esta enfermedad y aumenta aún más si el familiar contrajo la enfermedad antes de los 60 años de edad o si más de uno de los parientes ha padecido la enfermedad (a cualquier edad)⁴⁴.

- Síndromes de CCR familiar: La poliposis familiar del colon es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por la presencia de miles de pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso. Se transmite de forma autosómica dominante. El cáncer surge de dichos pólipos a partir de los 20 años. El CCR hereditario sin poliposis, también llamado Síndrome de Lynch, es el otro síndrome genético que se hereda también de forma autosómica dominante. Este síndrome es responsable del 3%-4% de todos los CCR y también se presenta en edades tempranas⁴¹.

- Etnia o raza: Se cree que los judíos de origen en Europa Oriental (judíos Ashkenazi) tienen una tasa mayor de CCR.

- Antecedentes personales de CCR: Si se ha padecido CCR, aunque se le haya extirpado completamente, se tienen más probabilidades de padecer nuevos cánceres en otras áreas del colon y recto, y todavía más si se padeció el primero antes de los 60 años⁴³.

- Antecedentes personales de pólipos intestinales: sobre todo si estos son adenomatosos.

- Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal: Si se padece enfermedad inflamatoria intestinal crónica, se corre un mayor riesgo de padecer cáncer de colon. El paciente debe comenzar a someterse a exámenes de detección a una edad temprana y repetirlos frecuentemente. Las neoplasias parecen ser más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que tienen colitis granulomatosa (por enfermedad de Crohn).

- Edad: La probabilidad de padecer un CCR aumenta a partir de los 50 años de edad.

- Dieta: La aparición de la mayoría de los CCR está relacionada con factores ambientales. El cáncer de colon es más frecuente en personas de clase social alta que viven en zonas urbanas, y se relaciona con la ingesta por persona de calorías, de proteínas de la carne y de la grasa, así como con las elevaciones de los niveles de colesterol y la mortalidad por cardiopatía isquémica⁴².

- Sedentarismo o inactividad física: Las personas que no son activas físicamente, tienen un mayor riesgo de padecer CCR.

- Obesidad: El exceso de grasa altera el metabolismo de tal manera que aumenta el crecimiento de las células neoplásicas en el colon y recto.

- Diabetes Mellitus: Las personas con diabetes tienen una probabilidad mayor de contraer un CCR. Estas personas también tienden a tener una tasa de mortalidad mayor después del diagnóstico.

- Hábito tabáquico: Las personas que fuman tienen un riesgo aumentado de padecer CCR. Algunas sustancias cancerígenas se tragan y pueden causar cáncer en el aparato digestivo.

- Consumo de alcohol: Se relaciona también con el CCR. Esto puede deberse a las alteraciones que causa el alcohol en el metabolismo del ácido fólico.

- Bacteriemia por *Streptococcus bovis*: No se sabe la razón, pero los pacientes que padecen una endocarditis o una septicemia por esta bacteria fecal, tienen una incidencia elevada de tumores gastrointestinales ocultos⁴¹.

- Ureterosigmoidostomía: También se ha objetivado un riesgo mayor en los pacientes a los que se les ha realizado esta técnica. Los tumores se localizan distalmente al implante ureteral, donde la mucosa del colon está expuesta de forma crónica tanto a los productos tóxicos de la orina como de las heces⁴¹.

Así, aunque se desconozcan las causas exactas de la génesis del CCR, ya conocemos muchos factores de riesgo que permiten hacer prevención primaria (cuidando los hábitos dietéticos, eliminando alcohol y tabaco,...) y prevención secundaria o diagnóstico precoz.

4.4.- DIAGNÓSTICO PRECOZ:

Los exámenes de diagnóstico precoz se usan para detectar una enfermedad en sus fases iniciales, aunque no existan síntomas ni antecedentes de dicha enfermedad.

Estos exámenes son:

1.- Tacto rectal: Debe formar parte de cualquier exploración física de rutina en adultos mayores de 40 años. Útil también para explorar la pelvis en las mujeres y el cáncer de próstata en los varones⁴³.

2.- Test de sangre oculta en heces: La emisión de sangre con las heces es uno de los síntomas fundamentales del CCR. Este test permite detectar la sangre cuando todavía el ojo humano no la visualiza⁴³.

3.- Sigmoidoscopia: sólo permite explorar los primeros 60 cm del colon (la mitad del colon aproximadamente), pero permite visualizar pólipos, extirparlos (polipectomía endoscópica) y, en su defecto, tomar biopsias.

4.- Colonoscopia: Con la misma utilidad que la sigmoidoscopia, sólo que visualiza todo el colon hasta incluso últimas asas de ileon. Se debe realizar ante una prueba de sangre oculta en heces positiva, ante el hallazgo de un pólipo o tumor en la sigmoidoscopia o ante un enema de bario sospechoso.

5.- Enema de bario con doble contraste: Se realiza con sulfato de bario y aire. Con el doble contraste permite una visualización en imagen radiológica dinámica de todo el marco cólico.

6.- Colonoscopia virtual: En esta prueba no se introduce contraste en el colon, sólo se insufla aire para dilatarlo. Luego se realiza una tomografía computarizada helicoidal o espiral⁴¹.

4.5.- CLÍNICA:

La edad de presentación habitual del CCR es entre los 60 y los 80 años de edad. En las formas hereditarias el diagnóstico acostumbra a ser antes de los 50 años. El CCR no suele dar síntomas hasta fases avanzadas, y por eso la mayoría de pacientes presentan tumores que han invadido toda la pared intestinal o han afectado los ganglios locorreionales. Los síntomas y signos del CCR son variables e inespecíficos. Los que llevan con mayor frecuencia a los pacientes a buscar atención médica incluyen hemorragia rectal, cambios en las defecaciones y dolor abdominal. La presencia de síntomas notables, o la forma en que se manifiestan, dependen del sitio de localización del tumor y de la extensión de la enfermedad⁴²:

- Cáncer de colon derecho: Los síntomas principales son dolor abdominal, síndrome anémico y la palpación de un tumor abdominal. Como a nivel del colon derecho el contenido intestinal es bastante líquido todavía, los tumores pueden llegar a ser bastante grandes, produciendo una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones notables del hábito intestinal. El dolor abdominal ocurre en más del 60% de los pacientes referido en la mitad derecha del abdomen. El síndrome anémico ocurre también en más del 60% de los casos y se debe a pérdida continuada, aunque mínima, de sangre que no modifica el aspecto de las heces, a partir de la superficie ulcerada del tumor. Los pacientes refieren fatiga (cansancio, debilidad)

palpitaciones e incluso angina de pecho, y se les descubre una anemia microcítica e hipocroma que indica un déficit de hierro. Sin embargo, como el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. Como consecuencia, la presencia de una anemia ferropénica en cualquier adulto, con la posible excepción de la mujer múltipara premenopáusicas, obliga a hacer un estudio preciso endoscópico y radiológico de todo el colon. La palpación de una masa abdominal está presente en un 60% de los pacientes⁴³.

- Cáncer de colon izquierdo: Dolor cólico en abdomen inferior que puede aliviarse con las defecaciones. Es más probable que estos pacientes noten un cambio en las defecaciones y rectorragia (sangre roja fresca) condicionados por la reducción de la luz del colon. El crecimiento del tumor puede ocluir completamente la luz intestinal, provocando un cuadro de obstrucción intestinal con dolor cólico, distensión abdominal, vómitos y ausencia de deposición y ventoseo⁴⁴.

- Cáncer de rectosigma: Como las heces se van concentrando a medida que atraviesan el colon transverso y el colon descendente, los tumores localizados a este nivel tienden a impedir su paso, lo que origina un dolor abdominal tipo cólico, a veces con obstrucción intestinal e incluso con perforación intestinal. En esta localización es frecuente la rectorragia, tenesmo rectal y disminución del diámetro de las heces. Sin embargo la anemia es un hallazgo infrecuente. La rectorragia y el tenesmo rectal son síntomas frecuentes de hemorroides, pero ante una rectorragia, con o sin trastornos del hábito intestinal (diarrea o estreñimiento), es preciso realizar un tacto rectal y una proctosigmoidoscopia. Cuando su extensión sobrepasa los límites de la pared rectal, el paciente puede notar síntomas urinarios atribuibles a invasión vesical como hematuria y polaquiuria⁴¹.

4.6.- COMPLICACIONES:

Un porcentaje importante de pacientes se atiende por primera vez con síntomas agudos que indican obstrucción o perforación del intestino grueso. Desafortunadamente, es posible que los primeros signos de cáncer de colon dependan de una enfermedad metastásica. Las metástasis hepáticas masivas pueden causar prurito e ictericia. La presencia de ascitis, ovarios aumentados de tamaño y depósitos diseminados en los pulmones en la radiografía de tórax pueden deberse a un cáncer de colon hasta ese momento asintomático.

4.7.- PROPAGACIÓN:

El CCR puede diseminarse de cinco formas diferentes:

- Directa: Por continuidad a la pared intestinal y a través de ella, a las estructuras adyacentes. En el caso del colon izquierdo, el lugar más frecuente de propagación directa es el uréter ipsilateral.

- Linfática: Es el tipo de diseminación más importante, porque se trata de uno de los criterios fundamentales a la hora de decidir la amplitud de exéresis quirúrgica. Por ello, el cirujano debe realizar sistemáticamente la exéresis total de los trayectos y vías linfáticas correspondientes al segmento intestinal en que se asienta el cáncer.

- Hemática: Las metástasis hemáticas son frecuentes y se localizan fundamentalmente en hígado (a través de la vena mesentérica y la porta) y pulmón; también puede localizarse en las suprarrenales, huesos, riñones, cerebro.

- Siembra peritoneal: La carcinomatosis peritoneal es poco frecuente, aunque muy grave, ya que significa que el cáncer es irresecable.

- Intraluminal: Implantación en otros puntos del intestino. También es muy frecuente que las recidivas locales ocurran en las líneas de sutura de la anastomosis intestinal, sugiriendo que se deban al injerto de células desprendidas en la luz intestinal⁴².

4.8.- DIAGNÓSTICO:

Se realizará con la historia clínica, donde se detallarán los síntomas, los antecedentes familiares y factores de riesgo en la anamnesis. También se debe realizar una exploración física completa que incluya tacto rectal. Con los datos obtenidos, se solicitan exploraciones complementarias o pruebas diagnósticas para confirmar el diagnóstico, determinar un estadio clínico y establecer un plan de tratamiento. Además de las pruebas más específicas antes mencionadas, debe realizarse:

- Análisis de sangre: Se realizará un hemograma, para saber si el paciente está anémico por el sangrado prolongado del tumor. También se solicitan enzimas hepáticas que valoran la función hepática.

- Marcadores tumorales: Los cánceres del colon y del recto producen sustancias, como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), que se liberan al torrente sanguíneo. Se suelen utilizar en el seguimiento de los pacientes que ya han recibido tratamiento de su CCR ya que estos valores pueden informarnos de la recidiva precoz del cáncer tras una resección quirúrgica, porque su monitorización en el tiempo tiene valor pronóstico. Estos marcadores tumorales no deben usarse como diagnóstico precoz de un

CCR, ya que pueden ser normales en una persona con CCR y anormales en otra persona sin cáncer, debido a que se hayan elevado por otras razones (por ejemplo, por colitis ulcerosa)⁹.

- Biopsia: Generalmente, si durante cualquier prueba se sospecha la presencia de un CCR, se toma una biopsia con la colonoscopia. La biopsia proporciona el diagnóstico histológico o histopatológico, que generalmente suele ser definitivo, y del que depende el tratamiento junto con el diagnóstico de extensión.

- Ecografía: La ecografía abdominal no es, en general, una buena prueba para examinar el abdomen, porque el aire intestinal interfiere en la imagen. Se pueden usar dos tipos especiales de ecografía para evaluar a las personas con cáncer de colon y de recto: la ecografía endorrectal para valorar la afectación de las paredes del recto y si se ha propagado a órganos o tejidos vecinos, como los ganglios linfáticos perirectales, en caso de cáncer de recto; y la ecografía intraoperatoria, que se hace después de que el cirujano haya abierto la cavidad abdominal, el transductor se coloca sobre la superficie del hígado, lo que hace que esta prueba sea muy útil en la detección de metástasis de CCR en el hígado^{9,42}.

- Tomografía axial computarizada (TAC): Es la prueba más útil en el estudio de extensión⁹.

- Resonancia magnética nuclear (RMN): Sirve para ver la afectación extraabdominal del CCR; y, en el caso del cáncer de recto, tiene un valor importante en la determinación de la afectación de la pared rectal y órganos vecinos, así como en la valoración de la afectación ganglionar.

- Radiografía de tórax: Se realiza habitualmente como una de las pruebas básicas en el estudio preoperatorio, antes de someter al paciente a la intervención quirúrgica. También es útil para valorar posibles metástasis pulmonares.

- Tomografía por emisión de positrones (PET): Se utiliza para descartar la presencia de metástasis a distancia en el CCR.

- Angiografía: Esta técnica muestra la localización de los vasos sanguíneos vecinos a una metástasis hepática producida por el CCR⁴¹. Se utiliza fundamentalmente ante la posibilidad de realizar tratamiento (quirúrgico, embolización,...) sobre las metástasis hepáticas.

4.9.- ESTADIFICACIÓN:

Para la clasificación por estadios del CCR se utiliza más de un sistema. Entre ellos se encuentran los sistemas Dukes, Astler-Coller y AJCC/TNM. El sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC), más conocido como sistema TNM, es el más utilizado. Describe las etapas mediante números romanos del I al IV. Tanto el sistema Dukes como el sistema Astler-Coller utilizan las letras de la A a la D; el sistema Astler-Coller tiene más subdivisiones⁴¹.

Los tres sistemas describen la propagación del cáncer con relación a las capas de la pared del colon o del recto, a los órganos vecinos al colon y al recto y a otros órganos más distantes. En la mayoría de los pacientes, el estadio se desconoce hasta después de la cirugía.

El sistema AJCC-TNM describe la extensión del tumor primario (T), la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos (N) y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). Son:

- T: Las categorías T del CCR describen la extensión de la propagación a través de las capas que forman la pared del colon y del recto.

- Tx: no es posible describir la extensión del tumor debido a que no existe suficiente información.

- Tis: No ha crecido más allá de la mucosa del colon o del recto. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso.

- T1: el cáncer ha crecido a través de la mucosa y se extiende hasta la submucosa.

- T2: el cáncer ha crecido a través de la submucosa y se extiende hasta la muscularis propia.

- T3: el cáncer ha crecido completamente a través de la muscularis propia hasta la subserosa, pero no hacia ninguno de los órganos o tejidos vecinos.

- T4: el cáncer se ha propagado completamente a través de la pared del colon o del recto e invade los tejidos u órganos vecinos.

- N: Las categorías N indican si el cáncer se ha propagado o no hasta los ganglios linfáticos regionales y, si lo ha hecho, cuántos ganglios linfáticos están afectados.

- Nx: no es posible la descripción del daño en el ganglio linfático debido a que no hay suficiente información.

- N0: ningún ganglio linfático ha sido afectado.

- N1: se encuentran células cancerosas en uno, dos o tres ganglios linfáticos regionales.

- N2: se encuentran células cancerosas en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.

- M: Las categorías M indican si el cáncer se ha propagado a órganos distantes, como por ejemplo el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos no regionales.

- Mx: no es posible la descripción de la propagación distante debido a que no hay suficiente información.
- M0: no hay propagación a órganos distantes.
- M1: hay propagación a órganos distantes.

A partir de aquí se establecen los estadios, por combinación de las distintas categorías:

ESTADIO 0		Tis	N0	M0
ESTADIO I		T1, T2	N0	M0
ESTADIO II	IIA	T3	N0	M0
	IIB	T4	N0	M0
ESTADIO III	IIIA	T1, T2	N1	M0
	IIIB	T3, T4	N1	M0
	IIIC	Cualquier T	N2	M0
ESTADIO IV		Cualquier T	Cualquier N	M1

TABLA 1. Estadios tumorales.

La supervivencia a cinco años, según AJCC, es del 96% para el estadio I; del 87% para el estadio II; del 55% para el estadio III y del 5% para el IV⁴².

La clasificación de Dukes establece 3 estadios:

- Estadio A: El tumor está limitado a la pared el intestino. No hay propagación a los tejidos extracólicos o extrarrectales, ni metástasis ganglionares. La supervivencia a los 5 años es mayor del 90% de los casos.

- Estadio B: El tumor se ha extendido por propagación directa a los tejidos extracólicos o extrarrectales, aunque no existen metástasis ganglionares. La supervivencia a los 5 años es superior al 70%.

- Estadio C: Existen metástasis ganglionares. La supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 30% de los casos.

La clasificación de Astler y Coller es una modificación de la clasificación de Dukes:

- Estadio A: Extensión limitada a mucosa y submucosa.

- Estadio B: El tumor invade la muscularis mucosae, puede llegar a la serosa y rebasarla. No hay metástasis linfáticas. Se subdivide en:

- Estadio B1: El tumor afecta a la muscularis mucosae, pero no la rebasa.

- Estadio B2: El tumor afecta a toda la pared, pudiendo rebasarla.

- Estadio C: El tumor ha producido metástasis linfáticas. Se subdivide en:

- Estadio C1: B1 más ganglios linfáticos metastásicos.
- Estadio C2: B2 más ganglios linfáticos metastásicos.

- Estadio D: Se subdivide en:

- Estadio D1: Infiltración de órganos vecinos.
- Estadio D2: Metástasis a distancia.

4.10.- TRATAMIENTO:

A- DE LOS PÓLIPOS:

El tratamiento de los pólipos adenomatosos o vellosos consiste en su extirpación, generalmente con el colonoscopio. Si esto no es posible, como ocurre en ocasiones con los pólipos sésiles, se debe proceder a una colectomía segmentaria.

Si un pólipo contiene un carcinoma invasivo con un tipo histológico mal diferenciado, o si se aprecian células cancerosas en las estancias linfovascuales, la posibilidad de metástasis excede el 10%. Estas lesiones requieren tratamiento intensivo.

Los pólipos hiperplásicos son los más frecuentes del colon. Se componen de células que presentan alteraciones en su maduración e hiperplasia, y suelen tener un tamaño bastante reducido (menos de 3 mm). Se considera que estas lesiones carecen de poder maligno. No obstante, se han descrito alteraciones adenomatosas en los pólipos hiperplásicos y, por esta razón, deben extirparse para su examen histológico⁴¹.

B.- DEL CÁNCER COLORRECTAL:

Los tres principales pilares de tratamiento del cáncer del colon y del cáncer del recto son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Según la etapa del cáncer, se pueden combinar simultáneamente dos o los tres tipos de tratamiento, o se pueden realizar de forma secuencial.

1. Cirugía:

La cirugía es el principal tratamiento contra el cáncer del colon. Ésta puede ser:

- Resección segmentaria: Es la operación más utilizada en el cáncer de colon. Se realiza a través de una laparotomía y se extirpa el segmento intestinal que contiene el tumor con margen quirúrgico suficiente, así como los ganglios linfáticos regionales. Después de la exéresis, se realiza una anastomosis entre los dos cabos que han quedado. Las posibilidades de una resección segmentaria de colon son:

* Hemicolecotomía derecha, simple o ampliada de Goligher: Para los tumores que asientan en la mitad derecha del colon. Esta zona está irrigada por ramas de la arteria mesentérica superior. Esta técnica se continúa con la reconstrucción mediante anastomosis ileocólica.

* Hemicolecotomía izquierda, limitada o ampliada, según la localización del tumor: Se utiliza en los tumores de la mitad izquierda del colon. Está irrigado por la arteria mesentérica inferior. Se completa con una anastomosis colocolica.

* Colectomía transversa: Utilizada para los tumores del colon transversal posteriormente se realiza anastomosis colocolica⁴². Esta técnica es frecuentemente sustituida por la hemicolecotomía derecha ampliada al colon transversal, dada la mayor seguridad y facilidad técnica de realización de la anastomosis ileocólica.

- Colostomía: Si el tumor es de gran tamaño y ha obstruido el colon, o si lo ha perforado de tal manera que las heces se escapan a la cavidad abdominal, es posible que se tenga que realizar una colostomía temporal. Raramente, si no se puede extirpar un tumor, es posible que necesite una colostomía permanente^{42,43}.

- Resección endoscópica: En casos de tumores de colon en estadios muy iniciales como el estadio 0 y algunos en estadio 1, es posible la resección a través de la colonoscopia⁴¹. Su principal aplicación es la microcirugía endoscópica transanal, utilizada en los tumores de canal anal y recto bajo.

- Resección laparoscópica: Las mismas técnicas antes explicadas se pueden realizar mediante un abordaje laparoscópico.

2. Radioterapia:

La radioterapia es el tratamiento con radiación de alta energía que destruye las células cancerosas. Se utiliza sobre todo en el tratamiento del cáncer rectal como técnica neoadyuvante preoperatoria: su uso ha demostrado reducción del tamaño tumoral, mayor facilidad para la cirugía y disminución de la recidiva⁴¹. Se combina con quimioterapia porque además mejora la eficacia de la misma.

Cómo tratamiento adyuvante postoperatorio, tiene su indicación principal en aquel tumor que estaba afectando a otro órgano o al peritoneo, pues reduce las posibilidades de recidiva en el sitio quirúrgico.

La radiación también se puede usar para paliar los síntomas, si el paciente padece un cáncer avanzado que está provocando una obstrucción intestinal, sangrado o dolor. E incluso, tanto para el cáncer de colon como el cáncer de recto la radioterapia puede estar indicada para tratar recidivas locales que estén causando síntomas como el dolor^{41,43}.

3. Quimioterapia:

La quimioterapia puede ser sistémica, en la que los fármacos quimioterápicos se administran por vía intravenosa o por vía oral; o regional o local en la que el fármaco se inyecta directamente en la arteria que llega hasta la parte del cuerpo que contiene el tumor. Este tratamiento concentra la dosis de quimioterapia que llega a las células cancerosas, y limita la cantidad que afecta a otras partes del cuerpo, reduciendo así algunos de los efectos secundarios.

Así mismo, la quimioterapia puede ser, según el momento y la razón de la aplicación: adyuvante, se aplica después de la cirugía para aumentar la tasa de supervivencia de algunos pacientes con cáncer de colon de recto en ciertas etapas, se administra cuando no existe evidencia de cáncer, pero existe la probabilidad de que pueda recidivar; neoadyuvante: actualmente sólo está indicada concomitantemente con radioterapia preoperatoria; y paliativa: puede ayudar a reducir el tamaño tumoral y a aliviar los síntomas de un cáncer avanzado^{42,43,44}.

4.11.- SEGUIMIENTO:

A continuación se expone el seguimiento propuesto por la Asociación Española de Cirugía, sección de Coloproctología⁹:

Años tras el diagnóstico	Tipo de paciente	Intervalos entre exploraciones	Pruebas solicitadas
1º Año 2º Año	Alto riesgo (Estadio II-III)	Cada 3 meses Antes de 6 meses A los 12 meses	Exploración clínica CEA Colonoscopia (si no ha sido completa) ECO/TAC abdomen TAC toraco-abdominopélvico (en recto)
3º Año	Alto riesgo (Estadio II-III)	Cada 3-6 meses A los 12 meses	Exploración clínica CEA ECO/TAC abdomen TAC toraco-abdominopélvico (en recto) Colonoscopia
4º Año 5º Año	Alto riesgo (Estadio II-III)	Cada 6 meses A los 12 meses	Exploración clínica CEA ECO/TAC abdomen TAC toraco-abdominopélvico (en recto) Colonoscopia (5º año)
>5 años	Alto riesgo (Estadio II-III)	A los 12 meses	Exploración clínica CEA Colonoscopia (cada 5 años)
Al año	Bajo riesgo (estadio 0-I)	A los 12 meses	Exploración clínica CEA Colonoscopia (cada 5 años)

TABLA 2. Recomendaciones de seguimiento⁹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Algunos de los factores de coagulación podrían utilizarse en el seguimiento de los pacientes con carcinoma colorrectal. Su alteración podría predecir la recidiva tumoral.

OBJETIVOS

1.- Identificar qué factores de la coagulación se encuentran alterados en la enfermedad tumoral.

2.- Comprobar si la alteración de los factores de la coagulación se presenta en los pacientes con carcinoma colorrectal a pesar de ser sometidos a tratamiento curativo.

3.- Observar si la alteración de los factores de la coagulación está relacionada con el acto quirúrgico.

4.- Relacionar la alteración de los factores de la coagulación con recidivas o extensión a distancia de la enfermedad tumoral.

5.- Determinar el momento del desarrollo de la enfermedad en el que se detectan dichas alteraciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de llevar a cabo un estudio observacional, descriptivo y analítico, transversal y retrospectivo, basado en un esquema de Casos y Controles, en el que se valora la presencia o ausencia de alteraciones en los factores de coagulación entre dos grupos, definidos según presenten (Casos) o no (Controles) enfermedad tumoral a modo de recidiva o metástasis en el momento de la determinación. Todos son pacientes a los que se les ha aplicado tratamiento erradicador con intención curativa. En el caso del grupo de Casos, la enfermedad existente no es masiva ni terminal, sino que se encuentran en fases iniciales.

Las variables medidas son distintos parámetros de la coagulación. Además se recogen datos en referencia a edad, sexo, estadio tumoral, datos analíticos, tipo de intervención, radicalidad de la misma, tratamiento neoadyuvante o adyuvante, anatomía patológica etc,...

ESQUEMA DE DISEÑO

2.1. FACTORES DE COAGULACIÓN ESTUDIADOS:

En el análisis de sangre realizado a los pacientes se estudiaron los siguientes factores de coagulación:

- a. Tiempo de Cefalina.
- b. Fibrinógeno.
- c. Antitrombina III.
- d. Proteína C y Proteína S.
- e. Dímero D.
- f. Factor Tisular y Factor VII.
- g. Inhibidor de la vía extrínseca (TFPI).
- h. Complejos Trombina-Antitrombina.
- i. Factor II (Protrombina).
- j. Factor X.
- k. t-PA.
- l. PAI-1.

2.2. MOMENTO DE LA DETERMINACIÓN:

Los pacientes que han participado en el estudio son aquellos diagnosticados de CCR entre los años 2009 y 2010.

Se realiza la determinación una vez los pacientes han concluido con el tratamiento erradicador de la neoplasia. Se dividen en grupos tras la observación en el seguimiento de si presentan recidiva/metástasis de la enfermedad o no.

POBLACION DE ESTUDIO

3.1. POBLACION DIANA:

Esta tesis se ha realizado entre los Servicios de Cirugía General y Digestivo y Hematología del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Este Hospital depende de la Comunidad de Madrid (IMSALUD), es Hospital de referencia estatal y del Área Sanitaria número cuatro de la Comunidad de Madrid, además es Hospital Universitario vinculado a la Universidad de Alcalá de Henares.

La población total del Área Sanitaria es de 507.409 según datos del Instituto de Estadística (Consejería de Hacienda, Comunidad de Madrid).

No se conocen las cifras exactas de prevalencia del CCR en Madrid, pero en España se registraron, en el año 1997, 19.166 casos nuevos con una tasa bruta de 58,9 por 100.000 en hombres y 46,59 en mujeres.

Los nuevos casos de CCR se recogen en los registros de cáncer. En España, la información al respecto está disponible en los registros de: Albacete (1991-97), Asturias (1987-94), Canarias (1993-95), Cuenca (1993-97), Gerona (1994-97), Granada (1985-97), Mallorca (1988-96), Murcia (1984-95), Navarra (1973-1997) y Zaragoza (1968-1990), desde las fechas indicadas (Gráfico 3).

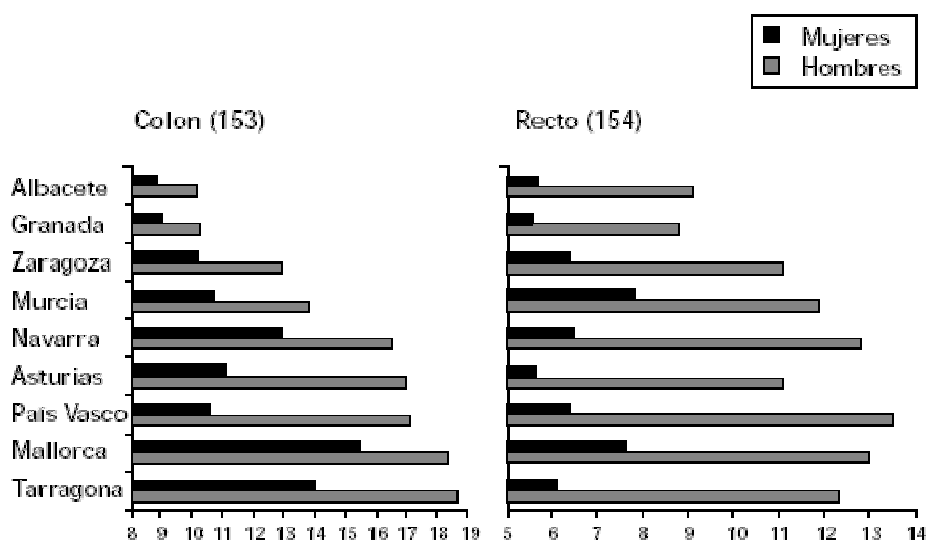


GRÁFICO 3. Tasas de incidencia por cada 100.000 en cáncer de colon y recto (Fuente: OMS IARC 1997).

En cuanto a los datos disponibles de incidencia en los países europeos, sitúan a España en una posición inferior a la media europea, con una tasa ajustada por edad de 35,54 (10^5) en hombres y 16,46 (10^5) en mujeres (Gráfico 4). Salvo Finlandia, Suecia y Grecia, el resto de países presentan mayor incidencia de CCR que España.

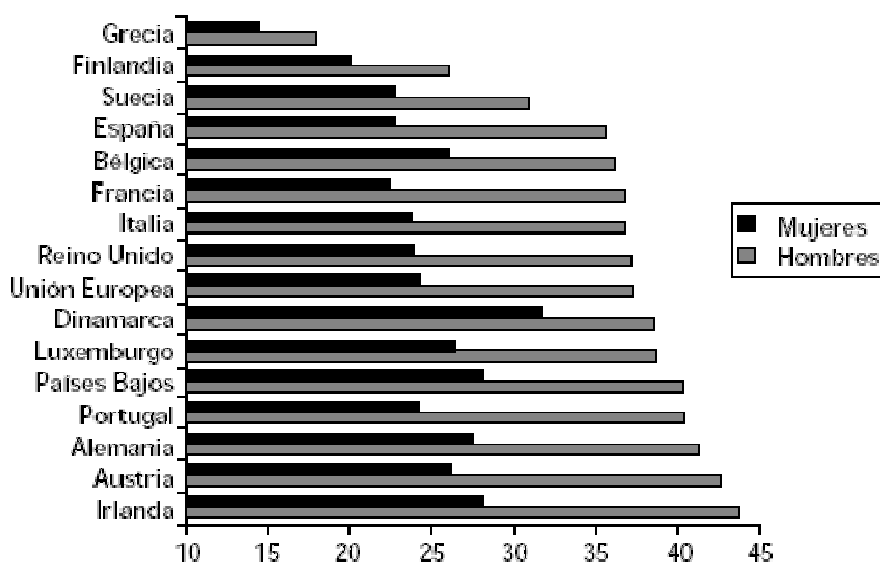


GRÁFICO 4. Tasas de incidencia de cáncer colorrectal en la población mundial (Fuente: IARC-EUCAN 1997).

La población diana está constituida por aquellos pacientes portadores de un CCR que, por no presentar criterios de inoperabilidad (definidos por las condiciones generales del paciente) ni de irsecabilidad (establecidos por los estudios previos), son sometidos a un procedimiento terapéutico (quirúrgico +/- quimioterapia y radioterapia) para tratamiento de su enfermedad.

3.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Al tratarse de un estudio descriptivo, no es pertinente la utilización de métodos estadísticos para determinar el tamaño muestral. Se realizó un estudio piloto con 10 pacientes, 5 de cada grupo, obteniendo unos resultados lo suficientemente convincentes para estimar que una muestra compuesta por 45 pacientes sería adecuada.

Se trata, pues, de 45 pacientes intervenidos de una Neoplasia Colorrectal en el Servicio de Cirugía General y Digestivo en el periodo de tiempo comprendido entre Noviembre de 2009 y Junio de 2010. Durante el seguimiento se valora la presencia o no de recidiva o metástasis tumoral y se dividen en 21 pacientes en el grupo de ausencia de enfermedad y 24 pacientes en el grupo de presencia de enfermedad.

3.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Se trata de una muestra no probabilística de la población diana. Los criterios que se han utilizado para la selección son los siguientes:

3.1.- Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CCR entre los años 2009 y 2010.
- Intervenidos quirúrgicamente de su proceso oncológico.
- Información clínica completa.

3.2.- Criterios de exclusión:

- No cumplir con alguno de los criterios de inclusión.
- Presencia de otra patología tumoral coexistente al CCR.
 - Antecedentes, en los últimos tres meses previos a la cirugía y durante el seguimiento, de enfermedad tromboembólica o infarto de miocardio.
 - Enfermedades vasculares previas, excluidas varices y/o arterioesclerosis.
 - Asociación de proceso inflamatorio o infeccioso agudo simultáneo en el momento de la determinación sanguínea.
 - Tratamiento anticoagulante en el momento de la determinación.
 - Presencia de embarazo en el momento de la determinación.
 - Enfermedades hematológicas conocidas.
 - Cirrosis hepática.

3.4.- SELECCIÓN DE LOS GRUPOS DE TRABAJO:

Los pacientes incorporados al estudio fueron aquellos que se había sometido a intervención quirúrgica y se dividieron posteriormente en dos grupos: CASOS, aquellos que presentan enfermedad tumoral (persistencia, recidiva o metástasis del CCR) y CONTROLES, aquellos que no presentan enfermedad tumoral en el momento de la determinación sanguínea.

4.1.- Grupo con *presencia* de enfermedad tumoral (CASOS):

4.1.1.- Criterios de inclusión:

- Presencia de recidiva o metástasis tumoral en el momento de la extracción de la muestra.

4.1.2.- Criterios de exclusión:

- Los establecidos para ambos grupos.

4.2.- Grupo con *ausencia* de enfermedad tumoral (CONTROLES):

4.2.1.- Criterios de inclusión:

- Demostración radiológica y clínica de ausencia de tumor primario recidivado o metástasis en el momento de la extracción de la muestra.

4.2.2.- Criterios de exclusión:

- Los establecidos para ambos grupos.

3.5. FUENTES DE DATOS:

La clasificación anatómo-epidemiológica del CCR se realiza por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS 9ª Revisión (CIE 9ª), que, referida a la topografía de los tumores, incluye el código 153

para el cáncer de colon y el 154 para el cáncer de recto, sigma y ano, con las especificaciones anatómicas que se indican en la tabla 3.

La referencia conjunta de CCR engloba de forma simultánea a los códigos 153 y 154.

153. Neoplasia maligna de colon
153.1 Flexura hepática
153.2 Colon transversal
153.3 Colon descendente Colon izquierdo
153.4 Colon sigmoideal Sigmoideal (flexura) <i>Excluye: Unión rectosigmoideal (154.0)</i>
153.5 Ciego Válvula ileocecal
153.6 Apéndice
153.7 Colon ascendente Colon derecho
153.8 Flexura esplénica
153.9 Otros sitios especificados del intestino grueso Neoplasia maligna de sitios contiguos o solapados del colon cuyo punto de origen no puede determinarse <i>Excluye: Válvula ileocecal (153.4) Unión rectosigmoide (154.0)</i>
153.10 Colon sin especificar Intestino grueso NEOM
154. Neoplasia maligna de recto, unión rectosigmoideal y ano
154.0 Unión rectosigmoideal Colon con recto Rectosigmoideal (colon)
154.1 Recto Ampolla rectal
154.2 Canal anal Esfínter anal <i>Excluye: Piel del ano (172.5, 173.5)</i>
154.3 Ano, sin especificar <i>Excluye: ano: Margen (172.5, 173.5) Piel (172.5, 173.5) Piel perianal (172.5, 173.5)</i>
154.8 Otras Anorrecto Zona cloacogénica Neoplasia maligna de sitios contiguos o solapados del recto, unión rectosigmoideal y ano cuyo punto de origen no puede determinarse

TABLA 3. Códigos anatómicos del cáncer colorrectal (CIE 9ª revisión).

El estudio fue realizado en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, utilizando como fuentes de datos para los pacientes los historiales clínicos del Archivo General, seleccionando los pacientes con los siguientes códigos:

- Carcinoma de colon.
- Cáncer de colon.
- Neoplasia de colon.
- Carcinoma rectal.
- Cáncer rectal.
- Neoplasia rectal.

PROCEDIMIENTO

4.1. RECOGIDA DE DATOS:

En todos los pacientes se recogieron nombre, número de historia clínica, teléfono y fecha de la intervención quirúrgica. Las variables se obtuvieron siguiendo un protocolo de recogida de datos que se adjunta en el Anexo 1. Dichas variables fueron:

- Variables demográficas:
 - a. Edad.
 - b. Sexo.
- Variables analíticas preterapéuticas:
 - a. Hemoglobina.
 - b. Leucocitos.
 - c. CEA.
 - d. CA 19-9.
- Estadío preterapéutico.
- Tratamiento neoadyuvante:
 - a. Quimioterapia.
 - b. Radioterapia.
- Tratamiento quirúrgico:
 - a. Cirugía programada vs urgente.
 - b. Cirugía abierta vs laparoscópica.
 - c. Resultados.
 - d. Evolución postoperatoria.

- e. Reintervención.
- f. Estancia hospitalaria postquirúrgica.
- Tratamiento adyuvante:
 - a. Quimioterapia: Respuesta.
- Estudio anatomopatológico:
 - a. Tipo histológico.
 - b. Grado de diferenciación.
 - c. Invasión linfovascular.
 - d. Infiltración de bordes quirúrgicos.
- Estadío definitivo.
- Seguimiento:
 - a. Recidiva.
 - b. CEA.
 - c. CA 19-9.
 - d. Periodo libre de enfermedad.
 - e. Supervivencia.

4.2. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS:

Las variables estudiadas son las siguientes:

- Tiempo de Cefalina.
- Fibrinógeno: Para obtener su concentración en plasma se ha utilizado el método de Clauss.
- Antitrombina III: Se utilizó el método de sustratos cromogénicos.
- Proteína C: Se utilizó una técnica de sustratos cromogénicos.
- Proteína S: Se usó una técnica coagulativa funcional automatizada.

- Dímero D: Mediante un método de ELISA.
- Factor tisular: Para su determinación se usó un método ELISA.
- Factor VII coagulante, Factor II antigénico (Protrombina) y Factor X: Se determinaron por métodos coagulométricos.
- TFPI: Se utilizó también un método de ELISA.
- TAT: Se determinó mediante un método de ELISA.
- T-PA: Se empleó un método de ELISA.
- PAI-1: También se precisó de un método de ELISA.

4.3. DESCRIPCIÓN OPERATIVA:

1.- Se preparó un resumen del estudio, con la hipótesis principal y las secundarias, así como un consentimiento informado, elaborado por los investigadores, y se presentó en el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal para su aprobación (Anexos 2 y 3). Ésta se produjo el día 28 de Enero de 2010 (Anexo 4).

2.- En el consentimiento informado citado se explica la naturaleza del estudio y el grado de participación de los pacientes, así como el nombre de los investigadores y teléfonos dónde localizarlos.

3.- Se seleccionaron los pacientes a través de las bases de datos ya mencionadas, realizando búsquedas con distintos códigos para encontrar el total de los pacientes intervenidos de neoplasia colorrectal en los años 2009-2010.

4.- Se realizó una primera consulta telefónica en la que se explica al paciente y a sus familiares (si así se precisaba) el objetivo del estudio y las características de su participación.

5.- Se citó a los pacientes en Consulta para realización de historia clínica, con exploración física y nueva explicación de los detalles del estudio.

6.- Se les aportó dos copias del consentimiento informado, que rellenaron con sus datos y fecha del día de la consulta, y firmaron. Una copia quedó para el investigador y otra, para el paciente.

7.- Se les extrajo una muestra de sangre de la vena antecubital, con mínimo éstasis, empleando aguja de 19 o 21 G, jeringa de material plástico y tubos de cristal. Como anticoagulante se utilizó citrato sódico 3,8% (1:10). Las muestras se transfirieron a un baño con hielo. El plasma se congeló, preferentemente en nitrógeno líquido, hasta su utilización. Una vez descongelado no se reutilizaron las muestras para estudios funcionales.

8.- Técnicas de laboratorio:

- TIEMPO DE CEFALINA:

Para determinar el tiempo de cefalina necesitamos un plasma citratado y pobre en plaquetas al que se le añada calcio y un fosfolípido (cefalina), que sustituye al FP3.

Para realizar dichas modificaciones sobre el plasma problema, se tomaron 9 ml de sangre para 1 ml de citrato trisódico al 3,13%. La sangre se centrifugó a 4000 rev/min durante 15 min. El plasma se decantó y se ensayó antes de las 2 horas de la toma de muestra. Se usó

como activador caolín ligero (BDH) al 0,5% en tampón imidazolsalino, pH 7,35, y como reactivo fosfolipídico: cefalina de cerebro humano.

- FIBRINÓGENO: MÉTODO DE CLAUSS:

Se toma un plasma control, y se hacen diluciones al 1/5, 1/10 y 1/20; igualmente se hacen diluciones de los plasmas problemas al 1/10. Se hace una dilución de trombina bovina de 100 unidades en 5 cc, y tomando los plasmas diluidos, se colocan en un baño a 37°C, dejando equilibrar la temperatura durante 5 minutos.

En tubos de vidrio para coagular, se ponen 0,2 cc de las diluciones control y problema, y se les añaden 0,2 cc de la dilución de trombina, poniendo en marcha un cronómetro en ese momento.

Se registran los tiempos de coagulación obtenidos en segundos. Sobre un papel doble logarítmico, se construye una recta, con los tiempos obtenidos de la curva control, y las concentraciones de fibrinógeno del plasma control usado. Sobre esta recta se llevan los tiempos obtenidos con los plasmas problema, hallando así en mg/dl la concentración del fibrinógeno en el plasma.

- ANTITROMBINA III: SUSTRATOS CROMOGÉNICOS:

Se hizo según la técnica de "punto final" que se describe a continuación:

Se prepara en primer lugar una curva con un plasma control, conteniendo las diluciones 25%, 50%, 75%, 100%, 125%; y tanto con

estas diluciones previas como con el plasma problema se actúa de la misma manera.

Se diluyen 0,3 cc de plasma normal o problema en 3,25 cc de buffer provisto en el kit que se obtiene diluyendo en agua destilada hasta un volumen de 90 cc una solución stock previa que contiene: TRIS 50 mmol/l, EDTA 7,5 mmol/l, heparina 3 IU/ml y 1% de polietilenglicol 8000, pH 8,4.

De cada muestra control o problema se toman 0,4 ml y se disponen en un tubo, y éste en un baño termostático a 37°C, donde se dejan durante un lapso de 5 minutos, para asegurar el equilibrado de las temperaturas.

Se añaden a estos tubos 0,1 ml de una solución de trombina preparada anteriormente diluyendo en 1,5 cc el vial con 50 μ . Se incuba esta mezcla 30 segundos.

Se añaden al tubo 0,3 ml de sustrato s-2238, que se obtiene diluyendo el vial en 15 ml de agua destilada; además de 7 mg de sustrato, el polvo liofilizado lleva 5 mg de polibreno para neutralizar la heparina sobrante en el procedimiento; la concentración final es de 0,75 mmol/l.

Se incuba la mezcla durante otros 30 segundos. Se añaden a la mezcla 0,3 ml de ácido acético al 50% en agua destilada.

Se lee la absorbancia en un espectrofotómetro a 405 nm, construyendo sobre papel milimetrado la curva control, donde se llevan los resultados de la absorbancia de los plasmas problemas, y determinándose así el porcentaje, sobre un plasma normal, de concentración de ATIII en los plasmas problema.

- PROTEÍNA C: SUSTRATOS CROMOGÉNICOS:

Se realizó según una técnica por sustratos cromogénicos, como se describe a continuación:

Se toma un plasma control y se diluye con agua destilada al 100%, 75%, 50% y 25% para obtener una curva control. Las muestras problemas y la curva control son procesadas de la misma manera:

Se toman 25 μ l de las muestras control o problema y se incuban en un baño a 37°C durante 5 minutos. Previamente se diluye el vial conteniendo el activador de la Proteína C (PROTAC) en 7,2 ml de agua destilada. Cuando la muestra ya está incubada, se añaden a la misma 200 μ l de activador de PC y se incuba la mezcla 300 segundos a 37°C.

Inmediatamente pasados los 300 segundos, se añaden 200 μ l de la solución de sustrato de PC preparada anteriormente, diluyendo el vial correspondiente en 7,2 ml de agua destilada. Se incuba la mezcla durante otros 300 segundos, e inmediatamente se le añaden 200 μ l de ácido acético al 20%, retirándose el tubo del baño. Se leen las absorbancias de las muestras a 405 nm, construyéndose con las obtenidas de la curva control una recta en papel milimetrado, donde se interpolan las absorbancias obtenidas de las muestras problema. Los resultados se expresan en tantos por ciento.

- PROTEÍNA S: TÉCNICA COAGULATIVA FUNCIONAL AUTOMATIZADA:

El KIT utilizado determina la actividad funcional de la Proteína S libre, midiendo el grado de prolongación del Tiempo de Protrombina (TP) en presencia de factor tisular, fosfolípidos, iones calcio y proteína C activada. La actividad de la PS es proporcional a la prolongación del tiempo de coagulación del plasma deficiente en PS al cual se le ha añadido muestra de paciente diluída.

Se recogen nueve partes de sangre recién extraída por punción venosa y una parte de anticoagulante citrato trisódico. La preparación de los distintos reactivos del KIT se realiza de la siguiente manera:

- Proteína S Reactivo: Disolver el contenido de cada vial con 3 ml de agua. Cerrar el vial y homogeneizar suavemente. Debe asegurarse de la completa disolución del producto. Mantener el reactivo entre 15 y 25°C durante 30 minutos. Mezclar por inversión del vial antes de su uso.

- Plasma deficiente en Proteína S: Disolver el contenido de cada vial con 1 ml de agua. Cerrar el vial y homogeneizar suavemente. Debe asegurarse de la completa disolución del producto. Mantener el reactivo entre 15 y 25°C durante 30 minutos. Mezclar por inversión del vial antes de su uso.

- Plasma control: Disolver el contenido de cada vial con 1 ml de agua. Cerrar el vial y homogeneizar suavemente. Debe asegurarse de la completa disolución del producto. Mantener el reactivo entre 15 y 25°C durante 30 minutos. Mezclar por inversión del vial antes de su uso.

- DÍMERO D: MÉTODO DE ELISA:

Se determinaron sus niveles según la técnica de ELISA, que se describe a continuación:

Se disuelve la solución conteniendo el anticuerpo monoclonal dirigido contra el DD en 20 ml de agua destilada. Se disuelve el contenido del frasco conteniendo la peroxidasa unida a otro anticuerpo antidímero D en agua destilada. Se disuelve el frasco conteniendo el sustrato ortofeniléndiamina en 20 ml de agua destilada y se añade a la mezcla 10 µl de agua oxigenada al 30%, conservando la solución protegida de la luz. Se diluye el contenido del tampón albúmina-Tween-fosfato al 1:9 con agua destilada.

Diluir la solución Albúmina-Tween concentrada de lavado al 1:19 en agua destilada. Disolver el contenido del standard de DD (250 ng/ml) en 5 ml de tampón de dilución, quedando la concentración del standard en 50 ng/ml.

Se realizan diluciones de las muestras para valores esperados de menos de 1000 ng/ml al 1:20 en tampón de dilución, y se hacen diluciones sucesivas si se obtienen valores superiores a estos (habitualmente 1 en 100, 200 o 500).

El ensayo se realiza según la técnica de "sandwich", dispensando en cada pocillo de una placa de ELISA, 200 µl de la solución diluida de anticuerpo monoclonal contra el DD, e incubándola una noche a temperatura ambiente.

Posteriormente, se lava 3 veces con la solución de lavado.

Se dispensan 200 μ l de la solución standard o problema diluída en cada pocillo, se incuba una hora a temperatura ambiente y se lava tres veces. Se dispensan 200 μ l de la solución diluida de anticuerpo antidímero D unida a peroxidasa. Se incuba una hora a temperatura ambiente y se lava tres veces. Se dispensan 200 μ l de la solución diluida del sustrato ortodifeniléndiamina.

Se incuba la placa durante 3 minutos a temperatura ambiente y se leen las absorbancias de los pocillos problema y de la curva de calibración, obtenida diluyendo la muestra standard hasta conseguir concentraciones de 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56 y 0 ng/ml.

Con las absorbancias obtenidas de la curva control se construye una recta en papel doble logarítmico, donde se llevan las absorbancias de los plasmas problemas diluyendo las muestras todo lo necesario, hasta conseguir interpolarlas en la curva de calibración. No se deben extrapolar valores no incluidos en la curva de calibración.

- FACTOR TISULAR: MÉTODO DE ELISA:

Preparamos una curva Standard añadiendo 1ml de agua destilada a los viales correspondientes a 1000, 500, 100 y 50 pg/ml de factor tisular. Se añaden 2 ml al vial que contiene 0 pg/ml.

Preparamos el buffer de lavado disolviendo el sobre de PBS en 900 cc de agua destilada, añadiéndole 4 ml del detergente contenido en el KIT y llevándolo a un volumen final de 1000 cc.

Se prepara el buffer de las muestras partiendo del buffer de lavado y añadiéndole albúmina bovina sérica en una proporción del 1% (peso/volumen).

Se diluyen las muestras de plasma a analizar al 1/10 en el buffer de muestra.

Se añaden 100 µl del contenido de cada vial Standard y de cada muestra diluida previamente en cada pocillo de la placa de ELISA contenida en el KIT, y se incuban a temperatura ambiente durante 3 horas.

Se lava el contenido de los pocillos con el buffer de lavado 4 veces.

Se prepara el vial de anticuerpo de detección añadiendo 5,5 ml de agua destilada por vial, a cada uno de los dos viales contenidos en el KIT.

Se añaden 100 µl del anticuerpo de detección diluido a cada pocillo, y se incuba 1 hora a temperatura ambiente.

Se lava el contenido de los pocillos con buffer de lavado 4 veces.

Preparar el diluyente del enzima conjugado añadiendo su contenido a 55 ml de agua destilada. A 10 ml de esta solución se le añaden 10 µl del vial conteniendo el enzima conjugado.

Se añaden 100 µl del enzima conjugado diluido a cada pocillo de la placa; incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.

Lavar el contenido de los pocillos 4 veces.

Añadir 100 µl de la solución de sustrato a cada pocillo e incubar 20 minutos. Para la reacción, añadir 50 µl de una solución de ácido sulfúrico 0,5 M.

Leer las absorbancias a 450 nM. Llevar los resultados de las absorbancias de la curva control a papel lineal, interpolando los resultados de las muestras en la misma y determinando así el contenido de las mismas en FT.

- FACTOR VII, FACTOR X Y FACTOR II: MÉTODO COAGULOMÉTRICO:

Se prepara una curva control, partiendo de un pool de al menos 20 plasmas normales. Se hace una dilución en tampón de Michaelis al 1/10 de este pool, que será el equivalente al 100% del plasma control. Se hacen diluciones seriadas de esta primera dilución para obtener los puntos correspondientes al 50%, 25% y 12,5%.

Se toma la muestra a analizar y se diluye al 1/10 en tampón de Michaelis. Se ponen 100 µl de las diluciones correspondientes de los plasmas control y de las muestras a analizar en tubos de cristal por duplicado para cada muestra y se añaden a cada una de ellas 100 µl de plasma deficiente en FVII coagulante, FX o en FII y se introducen en un baño a 37°C. Se prepara la solución de tromboplastina cálcica según indique cada fabricante.

Pasados al menos tres minutos de incubación a 37°C, se añaden 200 µl de la solución de tromboplastina cálcica a cada tubo poniendo entonces en marcha un cronómetro y parándolo cuando se observe la formación del coágulo en el tubo.

Se registran los tiempos de coagulación tanto de las muestras control como de las muestras problema. Se construye una curva en papel doble logarítmico con las concentraciones en abscisas y los tiempos obtenidos en ordenadas con las muestras control. Se llevan a la curva obtenida los valores en segundos de cada muestra problema y se registran las concentraciones de factor obtenidas. No se recomienda extrapolar resultados fuera de la curva.

- TFPI: MÉTODO DE ELISA:

1.- PREPARACIÓN DE REACTIVOS:

- ESTÁNDARES:

Añadir 0,5 ml de agua destilada fría (2-8°C) al vial de plasma empobrecido de TFPI. Mezclar suavemente durante 1 minuto y colocar el plasma empobrecido de TFPI reconstituido en el hielo.

Preparar una solución de 5% de plasma empobrecido de TFPI diluyendo el plasma a 1:20 con tampón de muestras. Mezclar suavemente y dejar reposar en hielo durante 5 minutos.

Sostener el vial estándar de TFPI de 5 ng/ml en posición vertical y golpearlo para separar sus contenidos (liofilizado al vacío). Cortar el vacío lentamente al quitar el tapón del vial.

Añadir 1 ml del plasma empobrecido de TFPI helado al 5% a los 5 ng/ml del frasco estándar. Generar diluciones de 2.5, 1.25, 0.625 y 0.312 ng/ml diluyendo en serie. Marcar los tubos y pipetear 0,5 ml de plasma empobrecido en TFPI al en cada tubo. Pipetear 0,5 ml de los 5 ng/ml de plasma estándar en el tubo de etiquetado 2,5 ng/ml y mezclar. Transferir

0,5 ml del tubo de los 2,5 ng/ml en el tubo etiquetado de 1,25 ng/ml y mezclar. Continuar este proceso para los tubos etiquetados con 0,625 ng/ml y 0.312 ng/ml. Utilizar el plasma empobrecido de TFPI al 5% como el "0" estándar.

- PLASMA DE REFERENCIA:

Añadir 0,5 ml de filtrado en frío agua desionizada en el vial y mezclar suavemente durante 2 minutos.

- ANTICUERPOS DETECTORES:

Añadir 5,5 ml de agua desionizada filtrada al vial y agitar suavemente durante 3 minutos.

- CONJUGADO ENZIMÁTICO:

Añadir 20 ml de agua desionizada filtrada al vial y mezclar bien.

2.- PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS:

Recoger la sangre con solución anticoagulante al 3,8% de citrato trisódico en la proporción de 9 volúmenes de sangre a 1 volumen de solución anticoagulante. Centrifugar la muestra de sangre a 6.000 rpm durante 10 minutos.

Diluir el plasma de referencia y las muestras de plasma a una proporción 1:40 en la muestra de buffer.

3.- PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

En el día 1 se quita el número necesario de micropocillos recubiertos de las bolsas de aluminio y se colocan en el soporte de la placa. Se vuelve a sellar la bolsa de aluminio con el desecante dentro y se almacena entre 2°-8°C.

Se coloca la placa de micropocillos en hielo y se añade 100 ml de TFPI estándar, plasma de referencia TFPI o muestra diluida de los pocillos, se cubre con una hoja de acetato y se incuba durante la noche a 2°-8°C.

En el día 2: Lavar los pocillos 4 veces con el tampón de lavado. Añadir 100 µl de detección de anticuerpos a cada pocillo, cubrir con la hoja de acetato e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.

Lavar los pocillos 4 veces con el tampón de lavado. Añadir 100 µl de conjugado enzimático diluido a cada pocillo, cubrir con la hoja de acetato e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.

Lavar los pocillos 4 veces con el tampón de lavado. Añadir 100 µl de solución de sustrato a cada pocillo, cubrir con la hoja de acetato e incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Aparecerá un color azul.

Detener la reacción enzimática mediante la adición de 50 µL de H₂SO₄, 0,5 M a cada pocillo. La solución se volverá de color amarillo. Leer las absorbancias en un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm en 10 minutos.

- COMPLEJOS TROMBINA-ANTITROMBINA: MÉTODO DE ELISA:

También se determinaron los niveles de este complejo con una técnica de ELISA con las peculiaridades que se explican a continuación:

Se toman los tubos contenidos en una gradilla especial que se suministra con el KIT; cada uno de ellos lleva adherido un anticuerpo de conejo contra el complejo Trombina- Antitrombina.

Se añaden en cada tubo de los diez primeros por duplicado 100 μ l de las muestras de standard: S1 (2 ng/ml), S2 (6 ng/ml), S3 (20 ng/ml) y S4 (60 ng/ml) y una muestra de plasma control, el resto de los tubos se utilizan para muestras problema. Agitar suavemente para asegurar un mezclado eficaz.

Se cubre la placa con el plástico autoadhesivo y se incuba en un baño a 37°C durante 30 min. Separar después el plástico autoadhesivo, aspirar el contenido de todos los tubos y añadir a cada tubo 2 cc de solución de lavado (Tampón Tween-fosfato), obtenida diluyendo el concentrado de 100 ml hasta 2000 cc en agua destilada. Repetir dos veces este procedimiento.

Añadir a cada tubo 200 μ l de solución diluida de anticuerpo conjugado con peroxidasa, obtenida diluyendo 200 μ l de la solución de anticuerpo conjugado concentrada hasta 11 cc de tampón para solución de anticuerpo conjugado.

Cubrir con otro plástico autoadhesivo e incubar de nuevo en un baño a 37°C durante 30 minutos. Diez minutos antes de terminar la incubación anterior, preparar la solución de sustrato (ortofenilendiamina), añadiendo 10 cc de la solución de tampón de sustrato a un vial de sustrato, agitando después para disolverlo adecuadamente.

Retirar el plástico autoadhesivo y aspirar el contenido de cada tubo lavando después tres veces como se ha explicado anteriormente. Añadir a cada tubo la solución de sustrato preparada previamente. Cubrir con plástico autoadhesivo e incubar protegiéndolo de la luz a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Retirar el plástico autoadhesivo y añadir 1000 µl de una solución 0,5 N de ácido sulfúrico. Registrar las absorbancias de cada tubo a 492 nm, con agua destilada como blanco, y construir una curva de calibración en papel doble logarítmico con las absorbancias de los standard, donde se interpolan las absorbancias obtenidas de las muestras problema, valorando así la concentración de complejo trombina-antitrombina en ng/ml.

Las muestras deben ser diluidas lo suficiente para poder interpolarlas en la curva, no se deben extrapolar resultados fuera de la curva. Se consideran valores normales hasta 4 ng/ml.

- tPA: MÉTODO DE ELISA:

Se usó un test de ELISA según se describe a continuación:

Se prepara una curva control, conteniendo en un volumen de 100 μ l, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 y 0 ng/ml de la solución standard de tPA humano. Igualmente se preparan las muestras problema, habitualmente sin diluir.

Se añaden a cada pocillo de la microplaca 100 μ l de la fracción Ig G de antisuero de conejo contra t-PA y se incuba a 37° C durante 2 horas.

Se lava tres veces con tampón de lavado (PBS/Tween 80 0,1% / Albúmina bovina 0,1%), se incuba durante 2 horas y se lava 3 veces con el tampón de lavado. Se añaden 100 μ l de antisuero de conejo anti-Ig G conjugado con fosfatasa alcalina (dilución 1/1000 en tampón de lavado) y se incuba durante 1 hora lavándose 3 veces posteriormente.

Se añaden 150 μ l en cada pocillo de la mezcla resultante de añadir 20 ml de dietanolamina al 9,8%, pH: 9,7; con 20 ml de p-nitrofenilfosfato 1 mg/ml.

Se incuba durante 10 minutos y se leen las absorbancias de cada pocillo a 405 nm. En caso de obtener lecturas reducidas, incubar el tiempo necesario hasta obtener una curva de calibración adecuada, donde se interpolan los resultados problema para obtener la concentración de t-PA de cada muestra.

- PAI-1: MÉTODO DE ELISA:

Se determinaron sus niveles por una técnica de ELISA según se describe a continuación:

La placa viene previamente cubierta con un anticuerpo monoclonal contra PAI-1, y tiene previamente adherido en los pocillos N (azul) una inmunoglobulina inespecífica, y en los pocillos A (verde) una Ig G específica contra PAI-1. En las dos primeras columnas de la placa vienen incorporadas las cantidades de PAI-1: 40, 30, 20, 15, 10, 5, 2.5 y 0 ng/ml. Los demás pocillos sirven para muestras problema.

Diluir la solución de tampón PBS/EDTA/Tween 20 (PET) en un litro de agua destilada y añadir 100 µl a cada pocillo, procurando no contaminar los pocillos N (azules) con los A (verdes). Agitar la placa suavemente durante 1 minuto.

Añadir a los pocillos de las columnas 3 a 12, 20 µl de las muestras problema (raramente es necesario diluir, y ésto se hace cuando se obtiene una concentración de PAI superior a 50 ng/ml); se aplica cada muestra sin diluir por duplicado, una en el pocillo N y otra en el pocillo A.

Se incuba la placa durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación suave.

Se añaden 50 µl de anticuerpo monoclonal de conejo conjugado con peroxidasa, obtenido de añadir 6 ml de tampón PET al vial que lo contiene. No se vacía la placa en este estadio.

Se incuba la placa una hora a temperatura ambiente con agitación suave.

Se lava la placa tres veces con tampón PET, cuidando de quitar las gotas adheridas golpeando la placa contra papel absorbente, después de cada lavado.

Añadir 200 μ l de la solución de sustrato ortofenilendiamina a cada pocillo, obtenida añadiendo 22 ml de agua destilada en el vial correspondiente, y el contenido del vial de agua oxigenada al 0,15%.

Incubar la placa durante una hora a temperatura ambiente con agitación suave. Para la reacción añadiendo a cada pocillo 50 μ l de ácido sulfúrico 3 M. Leer las absorbancias de cada pocillo a 492 nm después de 5 minutos para conseguir la estabilización del color.

Restar las absorbancias entre el pocillo A y el pocillo N, y construir una curva con los resultados de las diluciones del standard, en donde se interpolan los resultados de las absorbancias de las muestras problema, obteniéndose en ng/ml la concentración de PAI en las mismas.

4.4. DESCRIPCION DE LA NORMALIDAD:

Los valores normales medidos en nuestro laboratorio han sido los siguientes:

T. Cefalina	30-35 segundos
Fibrinógeno	200-400 mg/dl
Antitrombina III	80-120 µg/dl
Proteína C	80-120 %
Proteína S	80-120 %
Dimero-D	<500 ng/ml
Factor Tisular	100-150 pg/ml
Factor II	70-130 %
TFPI	45 +/- 14,3 ng/ml
TAT	<4 µg/ml
Factor VII	70-130 %
Factor X	70-130 %
t-PA	1-13 ng/l
PAI-1	1,5-18 U/ml

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los objetivos principales del estudio son establecer diferencias de prevalencia de las alteraciones de los factores de coagulación entre el grupo de pacientes con enfermedad tumoral y el de pacientes sin enfermedad tumoral, correlacionar las diferentes alteraciones con variables clínicas y analizar la supervivencia en función de los datos obtenidos de los factores de coagulación.

Previamente a esto se realizó un estudio descriptivo de las variables clínicas de los pacientes.

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal, fueron definidas por media, desviación típica e intervalo de valores. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana, se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de centralización. Las variables discretas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje.

Para evaluar si una variable seguía una distribución normal, se comprobó que presentaba una curva equivalente a campana de Gauss y se confirmó mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff ($p > 0,05$).

5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

La comparación de variables cuantitativas con cualitativas se realizó mediante el método t de Student para muestras independientes (comparación de dos medias) y ANOVA (comparación de más de dos medias), cuando las variables cuantitativas seguían una distribución normal. Cuando las variables cuantitativas no seguían una distribución gaussiana, se empleó el test de Mann-Whitney para comparar dos medias o el test de Kruskal-Wallis para comparar más de dos medias.

En el caso de comparar dos variables discretas, se utilizó el test de Chi-Cuadrado. Cuando el valor esperado era menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, fue necesario utilizar el test exacto de Fisher.

El análisis de dos variables cuantitativas normales, se realizó mediante el método de comparación de Pearson, mientras que cuando alguna de las dos variables, o las dos, no seguían una distribución gaussiana, se utilizó el test de Spearman.

Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan – Meier, y se compararon mediante las pruebas del long-rank, de Breslow y de Tarone-Ware.

5.3. PROCESAMIENTO DE DATOS:

El proceso y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

RESULTADOS

El objetivo de este estudio es el de ampliar la batería de pruebas diagnósticas que nos pueda permitir sospechar una recidiva tumoral en un paciente ya tratado de un CCR. Para ello es necesario que el tratamiento realizado inicialmente haya sido con intento curativo. Este objetivo se cumple hoy a través de la cirugía resectiva, combinada o no con radio y quimioterapia. Por lo tanto, los pacientes incluidos en este estudio son una muestra seleccionada de casos inicialmente operables con los resultados prequirúrgicos que se obtuvieron. No es, por ello, una muestra representativa de la distribución del CCR en la población, pues se han seleccionado aquellos casos favorables para la cirugía. El grupo más extremo, con más enfermedad y por tanto no resecable desde el principio no se ha incluido. Los resultados obtenidos con respecto a los parámetros estudiados son los siguientes:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La selección de los pacientes se ha realizado de una forma homogénea. Los pacientes han acudido a la consulta de Cirugía General y Digestivo y, tras el diagnóstico, se les ha propuesto el tratamiento.

Se trata de un grupo de 45 pacientes, con distribución aleatoria en cuanto a variables demográficas, es decir, edad y sexo. Se incluyeron 15 mujeres (32%) y 30 hombres (64%), con una edad media de 68,2 años (DT: 11,8). En la tabla 4 podemos ver la distribución por sexos y las edades medias de los dos grupos del estudio: los pacientes que tenían recidiva en el seguimiento y los pacientes que no la presentaron.

	VARONES	MUJERES	EDAD MEDIA
GRUPO SIN TUMOR	14 (66,7%)	7 (33,3%)	68,1 años
GRUPO CON TUMOR	16 (66,7%)	8 (33,3%)	68,3 años

TABLA 4 Distribución demográfica.

ESTADIO PRETERAPÉUTICO

El diagnóstico se realizó a partir de la sintomatología y exploración y con apoyo de exploraciones complementarias. El estudio obligado, antes de proponer un tratamiento, es la colonoscopia con toma de biopsia; en ocasiones, si ésta no es completa, se realiza también enema opaco con la intención de estudiar todo el marco cólico. El diagnóstico se confirma a partir del estudio anatómo-patológico de la biopsia tomada a través de la colonoscopia.

Una vez conocido el diagnóstico se realizan pruebas complementarias, con objeto de conocer la extensión de la enfermedad. Entre ellas se encuentra el TAC, radiografía de tórax y analítica con marcadores tumorales (CEA y Ca 19-9). En caso de tratarse de un cáncer de recto, se realiza ecoendoscopia y/o RMN de la pelvis, para estudiar la extensión local del tumor. Con todos estos datos, se obtiene un estadio tumoral orientativo, que permite planificar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Así pues, según la Clasificación Internacional TNM, obtuvimos una distribución de estadios preterapéuticos que se exponen en el gráfico 5. En el gráfico 6 y en la tabla 5 podemos observar la Clasificación de Dukes (modificación de Astler-Coller) de nuestros pacientes, también muy utilizada en la práctica habitual.

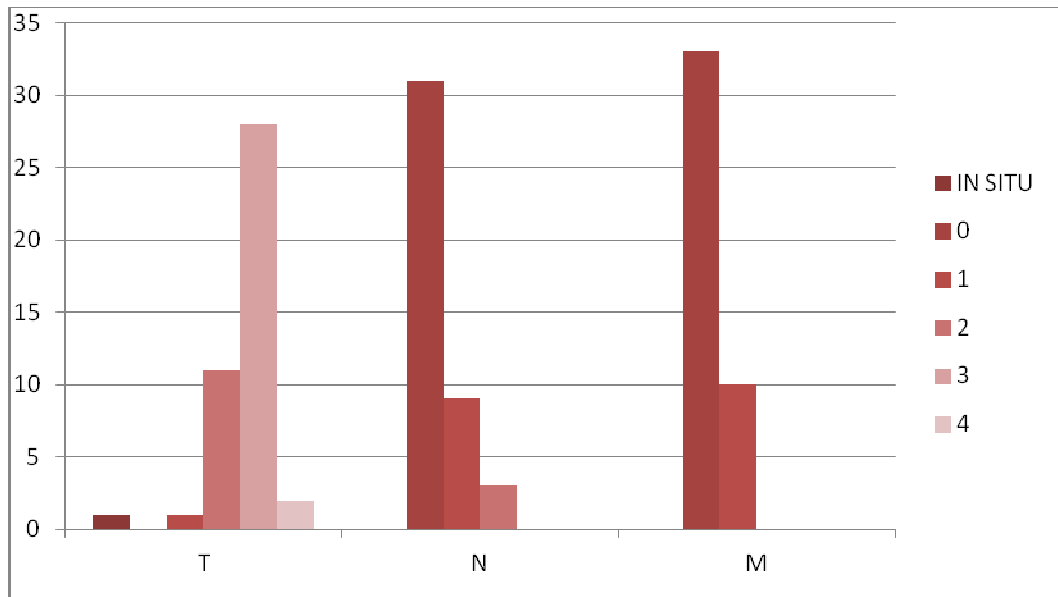


GRÁFICO 5. Clasificación Internacional TNM.

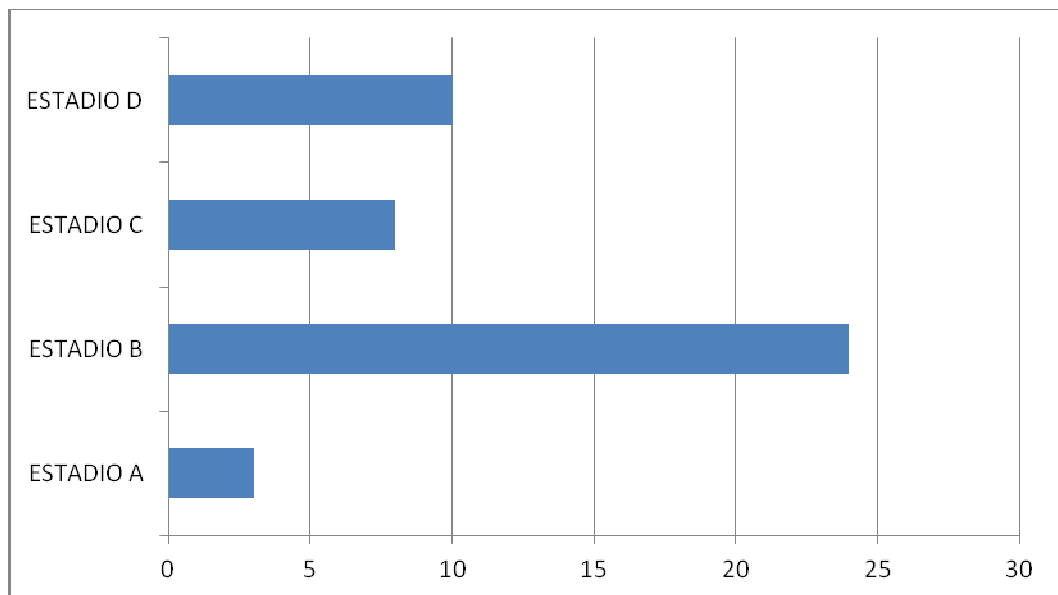


GRÁFICO 6. Clasificación de Dukes (modificación de Astler-Coller).

	TOTAL	%
ESTADIO A	3	6,67
ESTADIO B	24	53,33
ESTADIO C	8	17,78
ESTADIO D	10	22,22
TOTAL	45	100

TABLA 5. Distribución por estadios según Clasificación de Dukes.

En el momento del diagnóstico, los pacientes presentaban una hemoglobina media de 12,5 (con una desviación típica de 2,2), leucocitos de 7.486 (con desviación típica de 3.104). Se analizaron de rutina los marcadores tumorales habituales en el carcinoma colorectal, el Ca 19-9 (antígeno carbohidrato 19-9) y el CEA (antígeno carcinoembrionario). Sus valores se observan en la tabla 6.

	MEDIA	DESV. TÍPICA	RANGO
CEA	31,38	75,97	332,30
CA 19-9	83,8	230,64	1065

TABLA 6. Valores de marcadores tumorales.

Los anteriores son los resultados de pruebas de imagen y analíticas del grupo de pacientes seleccionado para realizar el estudio. No obstante, dado que el objetivo de este estudio es comparar dos grupos, en función o no de la recidiva tumoral posterior, consideramos interesante desglosar dichos datos en esos dos grupos, aunque la recidiva tumoral ocurriera con posterioridad, tal y como se ha realizado para las variables demográficas. Así pues, en la tabla 7 se pueden observar los datos de hemoglobina, leucocitos, Ca 19-9 y CEA de los dos grupos que posteriormente se formaron; y en los gráficos 7, 8 y 9, la distribución por estadios según ambas clasificaciones, la de Dukes y la Internacional TNM. Sólo el CEA prequirúrgico presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Queremos señalar que en el grupo que presentó recidiva posteriormente se observaron hasta 7 pacientes en los que el valor del CEA prequirúrgico era inferior a 3, es decir, cifras normales.

	HEMOGLOBINA	LEUCOCITOS	CEA	CA 19-9
SIN	12,7	6.947	4,6	7,8
RECIDIVA	(DT=2,03)	(DT=3.500)	(DT=8,9)	(DT=5,5)
CON	12,4	8.053	59,7	150,2
RECIDIVA	(DT=2,52)	(DT=2.596)	(DT=102,6)	(DT=304,5)
p	0,93	0,2	< 0,05	0,23

TABLA 7. Valores analíticos según grupos.

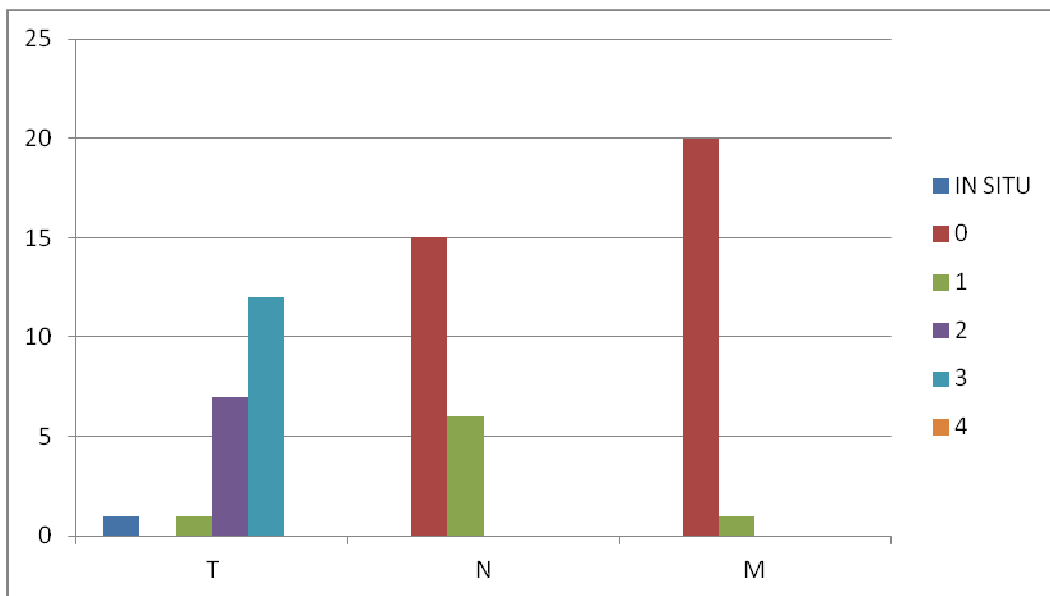


GRÁFICO 7. Clasificación Internacional TNM (Grupo sin recidiva).

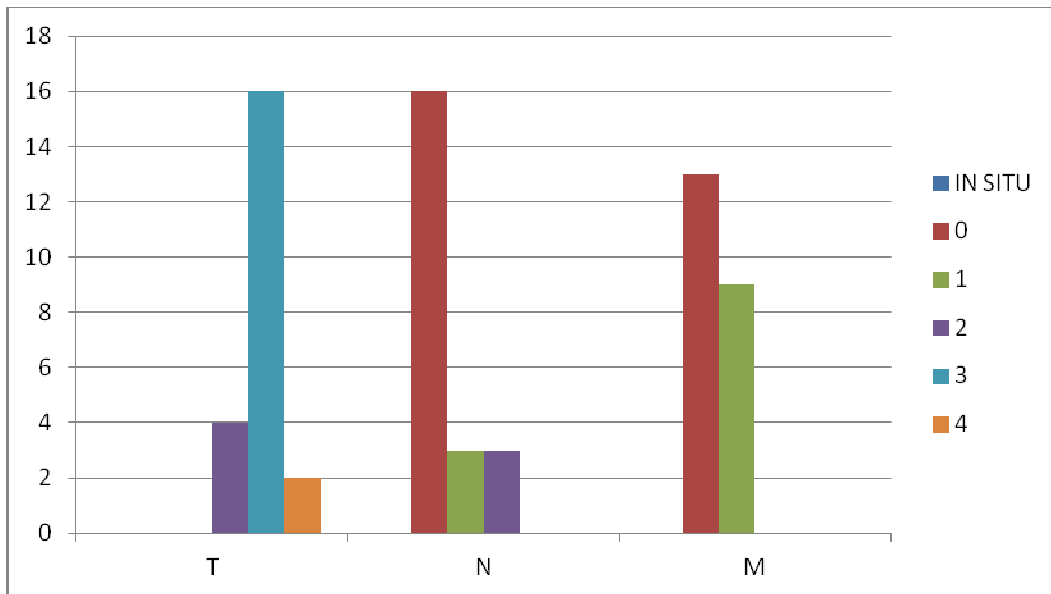


GRÁFICO 8. Clasificación Internacional TNM (Grupo con recidiva).

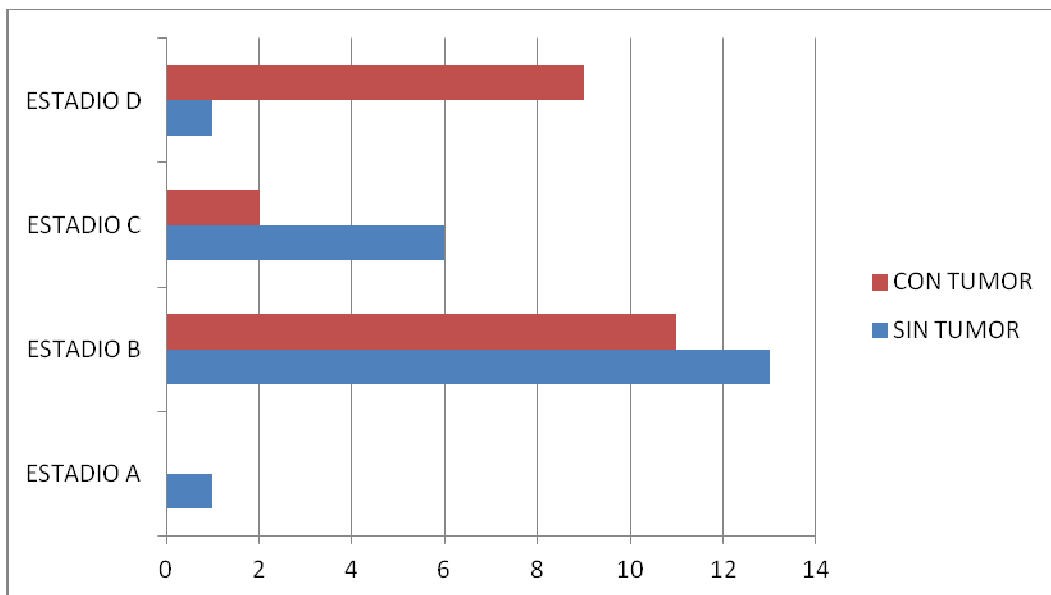


GRÁFICO 9. Clasificación de Dukes (modificación de Astler-Coller) distribuido por grupos.

TRATAMIENTO

Una vez estudiado el proceso del paciente y completados los estudios de extensión, se propuso el tratamiento. Según estadio tumoral, situación general del paciente, hallazgo urgente de la enfermedad o no y localización del tumor, se realizó cirugía únicamente, o cirugía acompañada de quimioterapia y/o radioterapia adyuvante o neoadyuvante. Sólo se aplicó radioterapia neoadyuvante a los tumores de localización rectal.

Se aplicó quimioterapia neoadyuvante a un total de 12 pacientes, 6 del grupo que posteriormente recidivó y 6 del grupo que no tuvo recidiva. De esos 12 pacientes, a 10 se les combinó con radioterapia, a 6 que no tuvieron recidiva y a 4 de los que sí la presentaron.

Recibieron quimioterapia adyuvante 27 pacientes (11 del grupo no recidivado y 16 del grupo recidivado). De éstos 27, 8 habían recibido quimioterapia neoadyuvante.

El tratamiento quirúrgico ha sido realizado por el equipo de cirujanos del Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Las técnicas quirúrgicas empleadas son las estandarizadas por la comunidad científica, con la resección adecuada según la localización del tumor, la linfadenectomía precisa y la técnica de reconstrucción del tránsito más adecuada para cada paciente.

Se realizaron sólo 5 intervenciones urgentes (3 en el grupo recidivado, 2 en el no recidivado), las demás fueron intervenciones programadas. La técnica fue realizada por vía laparoscópica en sólo uno de los 45 casos (del grupo no recidivado). La evolución fue satisfactoria en 40 pacientes (no se incluyen como mala evolución las complicaciones menores tipo infección de herida quirúrgica, ileo paralítico prolongado, seroma, etc...). Cinco pacientes tuvieron una evolución tórpida, con necesidad de reintervención 3 de ellos (por dehiscencia de la sutura de la anastomosis, 6,67%). Los otros dos pacientes presentaron sendos episodios de abscesos intraabdominales que se trataron con drenaje percutáneo.

La estancia media hospitalaria para ambos grupos fue de 19 días, con una mediana de 15, desviación típica de 11,9. En el grupo que no recidivó, la estancia fue de 16 días de media, mientras en que el que recidivó fue de 23,7 días. No existen diferencias significativas en cuanto a las estancia media entre ambos grupos ($p=0,08$).

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El análisis de las piezas de resección mostró que todos eran adenocarcinomas. Sólo 6 eran moderadamente diferenciados (5 de ellos del grupo recidivado), los demás eran bien diferenciados. No nos encontramos con ninguna tumoración pobremente diferenciada o indiferenciada.

El borde quirúrgico estaba libre en todos los casos menos en 1, que pertenecía al grupo de los pacientes que tuvieron recidiva. Había infiltración linfovascular en 11 pacientes, 8 de ellos pertenecían al grupo de pacientes que sufrieron recidiva tumoral. Se puede observar en la tabla 8 las diferencias en la anatomía patológica.

	GRADO DIFERENCIACIÓN (MODERADO)	INFILT. LINFOVASCULAR (SI)	BORDES QUIRÚRGICOS (AFECTOS)
SIN RECIDIVA	4,8 %	14,3 %	0 %
CON RECIDIVA	20,8 %	33,3 %	4,2 %
p	0,09	0,097	0,32

TABLA 8. Características tumorales según grupos. Las proporciones hacen referencia a los tumores moderadamente diferenciados, tumores con infiltración linfovascular y tumores con bordes quirúrgicos afectados.

Con los análisis realizados por Anatomía Patológica obtenemos los resultados definitivos del estadio tumoral, la clasificación real TNM o de Dukes, ya que la inicial era del estadio preterapéutico obtenido mediante pruebas de imagen. En los siguientes gráficos: 10, 11 Y 12 podemos observar los estadios obtenidos tras la extirpación de la pieza quirúrgica.

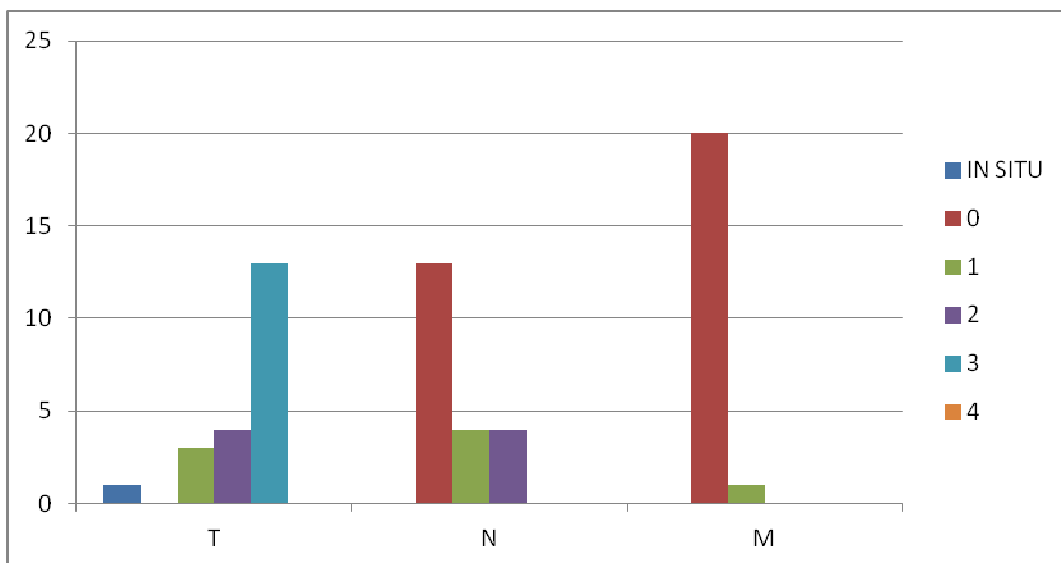


GRÁFICO 10. Clasificación Internacional TNM (Grupo sin recidiva).

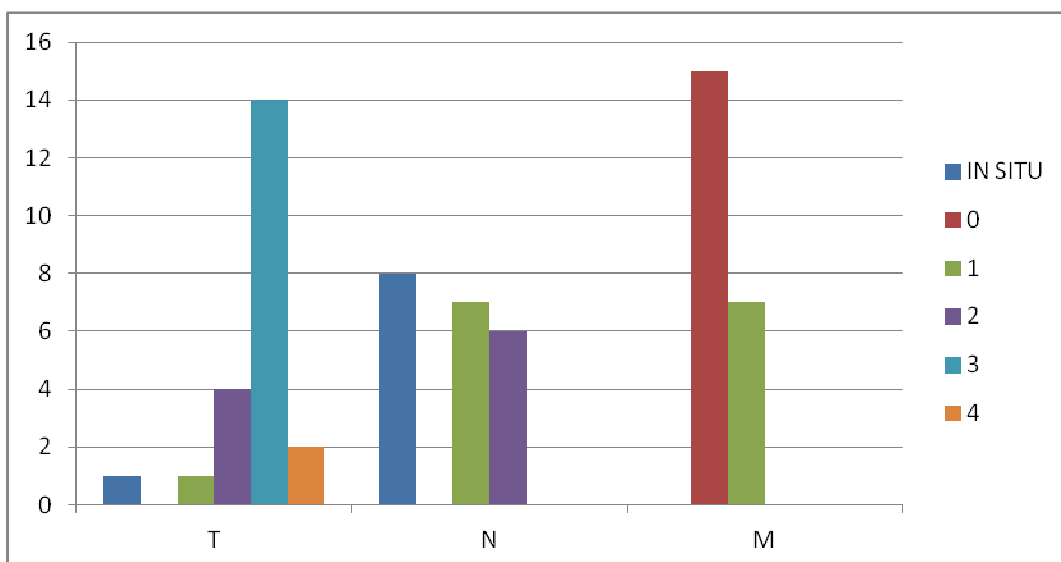


GRÁFICO 11. Clasificación Internacional TNM (Grupo con recidiva).

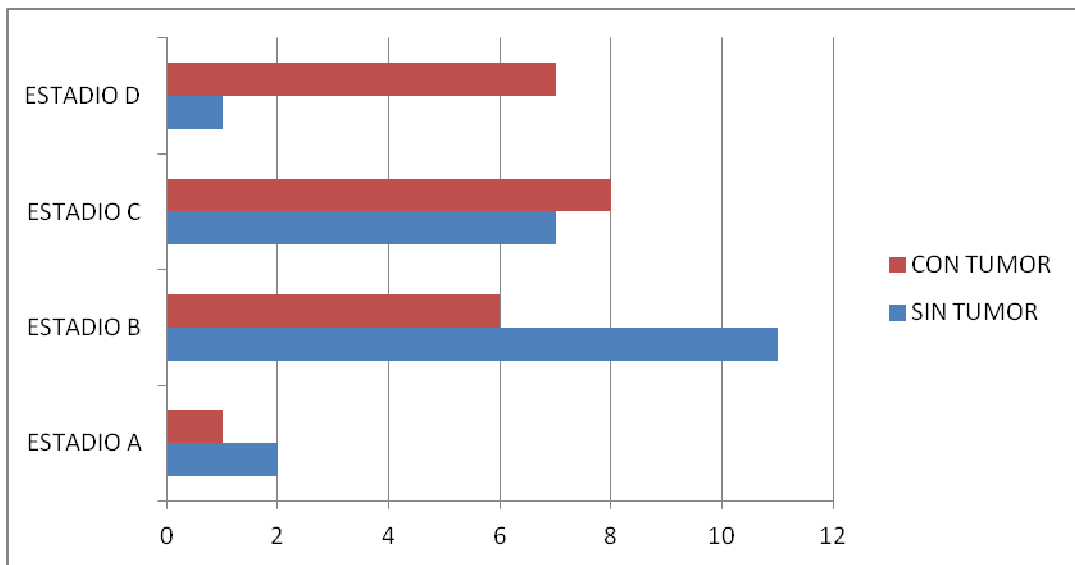


GRÁFICO 12. Clasificación de Dukes (modificación de Astler-Coller) distribuido por grupos.

SEGUIMIENTO

La respuesta al tratamiento quirúrgico o combinado fue completa en todos los pacientes, confirmado con las pruebas de imagen posteriores a completar el tratamiento. En los casos que inicialmente presentaban M1 (fundamentalmente por metástasis hepáticas), tras el tratamiento quirúrgico y quimioterápico, estas metástasis desaparecieron en las pruebas de imagen.

El seguimiento se realizó habitualmente en las Consultas Externas de Cirugía General y Digestivo y/o Oncología Médica, según un esquema fijo, que para los dos primeros es de: Marcadores Tumorales, Radiografía de Tórax y Ecografía abdominal cada 6 meses y colonoscopia a los 12 meses. En caso de aparición de clínica sugestiva de recidiva, se realizaron las pruebas pertinentes encaminadas a diagnosticar esta posible recidiva; también si existía elevación de marcadores tumorales.

Durante el seguimiento, se objetivó recidiva tumoral en 24 pacientes, el llamado grupo “con recidiva tumoral”, y no se observó en 21 de los 45 pacientes: grupo “sin recidiva tumoral”. El periodo de seguimiento varió en función del grupo, en el caso del grupo sin tumor se completó un periodo de 18-24 meses que permitía descartar la presencia de enfermedad. En el caso del grupo con tumor, se extrajo la muestra sanguínea en el momento en que presentaban datos de recidiva tumoral, con el objetivo de que la determinación se realizara en fases iniciales de la recidiva.

Los valores analíticos que se estudian en la práctica habitual son, como ya se ha mencionado antes, los marcadores tumorales CEA y Ca 19-9. Los valores determinados simultáneamente a los factores de coagulación de este trabajo fueron los expuestos en la tabla 9. Como se

puede observar en la tabla, ambos presentan diferencias significativas. Queremos destacar, sin embargo, que hasta en 7 de los 24 pacientes que tenían recidiva, los valores del CEA eran inferiores a 5.

	CEA	CA 19-9
SIN TUMOR	22,95 (DT=96,26)	7,22 (DT=7,41)
CON TUMOR	244,51 (DT=509,48)	156,6 (DT=336,17)
p	< 0,05	0,016

TABLA 9. Valores de marcadores tumorales según grupos.

El periodo libre de enfermedad fue de 16,8 meses (DT=4,7) para el grupo que no presentaba recidiva y de 4,9 meses (DT=10,5) para el que si la presentaba ($p < 0,05$).

La aportación que hace este estudio es la de añadir una serie de parámetros del Laboratorio de Hematología para ser utilizados en el seguimiento de estos pacientes. Algunos de estos parámetros se pueden obtener de una analítica convencional de estudio de coagulación. Para otros se precisan test específicos, tal y cómo se ha expuesto previamente en la Introducción. En la tabla 10 se pueden ver los resultados de todos los parámetros estudiados, divididos en ambos grupos. Como se puede observar, de los 14 parámetros, sólo 1 (Fibrinógeno) presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

	T.CEF.	FIBRINOLOG.	ATIII	PROT.C	PROT.S	DD	F.TISULAR	FVII	TFPI	TAT	FII	FX	t-PA	PAI-1
SIN TUMOR	35,06 (DT=16,04)	357,06 (DT=124,73)	96,75 (DT=15,03)	78,54 (DT=29,75)	93,73 (DT=22,68)	1355 (DT=1312)	181,7 (DT=79,33)	109,08 (DT=23,35)	150,6 (DT=49,64)	13,86 (DT=3,29)	94,37 (DT=11,26)	84,44 (DT=13,63)	3,84 (DT=2,34)	18,85 (DT=9,07)
CON TUMOR	46,5 (DT=48,9)	497,67 (DT=212,26)	88,64 (DT=19,2)	96,33 (DT=21,15)	98,58 (DT=26,37)	1520,71 (DT=1372,68)	180,98 (DT=70,42)	93,0 (DT=9,58)	152,26 (DT=40,78)	13 (DT=3,52)	87,01 (DT=12,95)	88,13 (DT=13,36)	5,44 (DT=3,43)	24,50 (DT=12,32)
P	0,593	0,046	0,160	0,134	0,593	0,494	0,876	0,065	0,927	0,462	0,14	0,461	0,131	0,199

TABLA 10. Valores de los parámetros de coagulación. Se señalan en rojo los resultados estadísticamente significativos.

T. Cef.: Tiempo de Cefalina.
 Fibrinog: Fibrinógeno.
 ATIII: Antitrombina III.
 Prot. C: Proteína C.
 Prot. S: Proteína S.
 DD: Dímero D.
 F. Tisular: Factor Tisular.
 FVII: Factor VII.
 TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor.
 TAT: Complejo Trombina-Antitrombina.
 FII: Factor II.
 FX: Factor X.
 t-PA: Activador Tisular del Plasminógeno.
 PAI-1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1.

PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN

6.1. TIEMPO DE CEFALINA:

Los valores normales oscilan entre 30 y 35 segundos. Es importante recordar que el Tiempo de Cefalina se altera en el tratamiento con heparinas. Ninguno de los pacientes del estudio llevaba tratamiento con heparina.

La diferencia del Tiempo de Cefalina entre ambos grupos no es estadísticamente significativa, aunque se puede observar cierta tendencia a ser más elevado en el grupo con tumor.

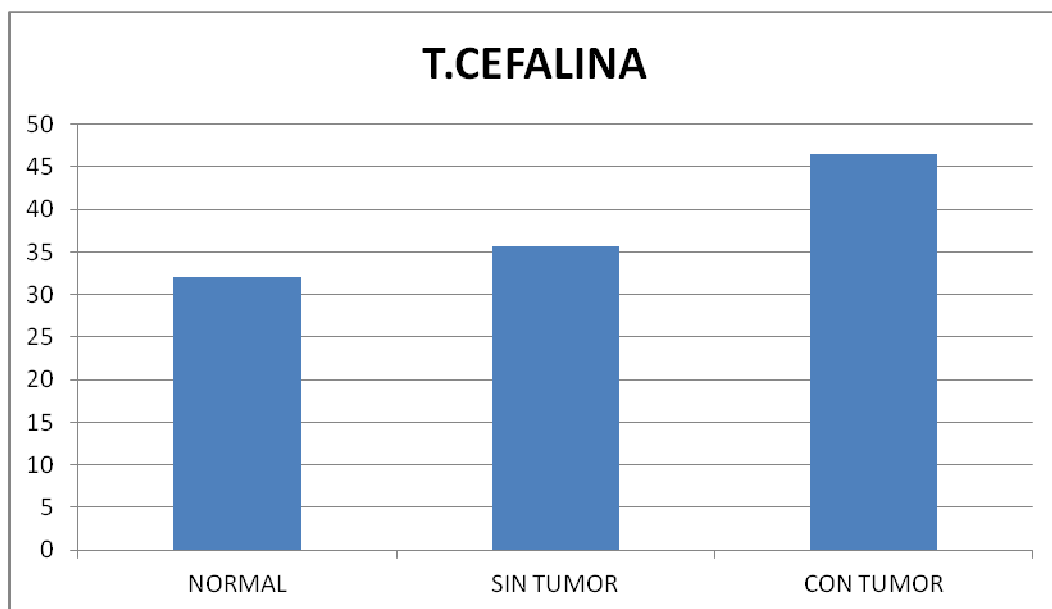


GRÁFICO 13. Valores del Tiempo de Cefalina.

6.2. FIBRINÓGENO:

La concentración normal de fibrinógeno es de 200-400 mg/dl. En nuestro estudio lo hemos encontrado alterado en ambos grupos, más elevado en el grupo tumoral y con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 14).

A continuación también se presenta un gráfico con todos los valores de las muestras, diferenciados por grupos. Como se puede observar, el grupo tumoral presenta datos más elevados y más irregulares que el grupo no tumoral, donde los datos siguen una línea más homogénea (Gráfico 15).

En los gráficos 16 y 17 se han desglosado las cifras de fibrinógeno paciente por paciente, comparándolas con las del CEA del seguimiento.

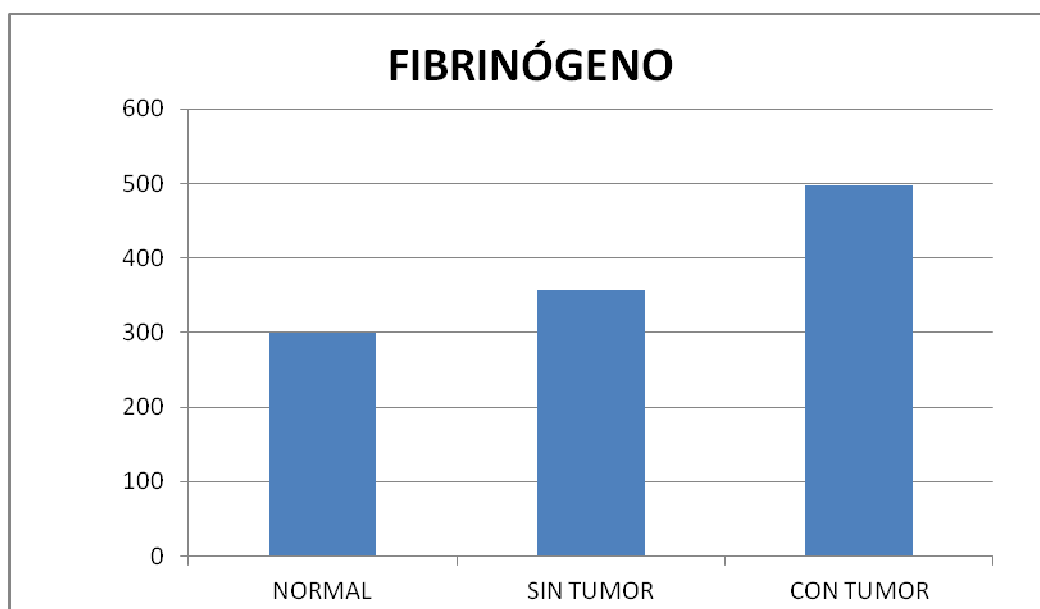


GRÁFICO 14. Valores del Fibrinógeno.

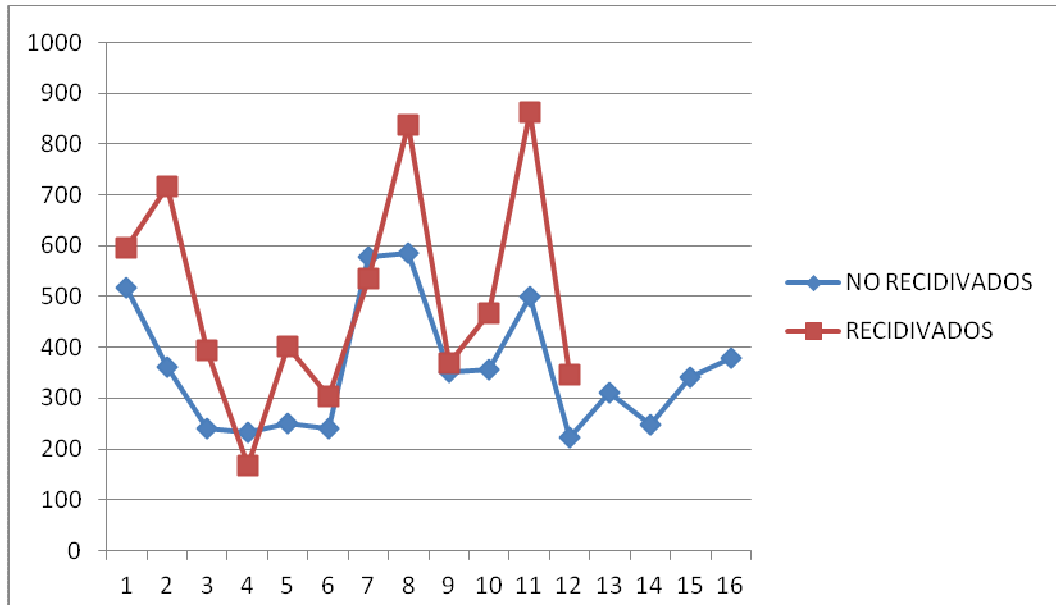


GRÁFICO 15. Desglose de cifras del Fibrinógeno.

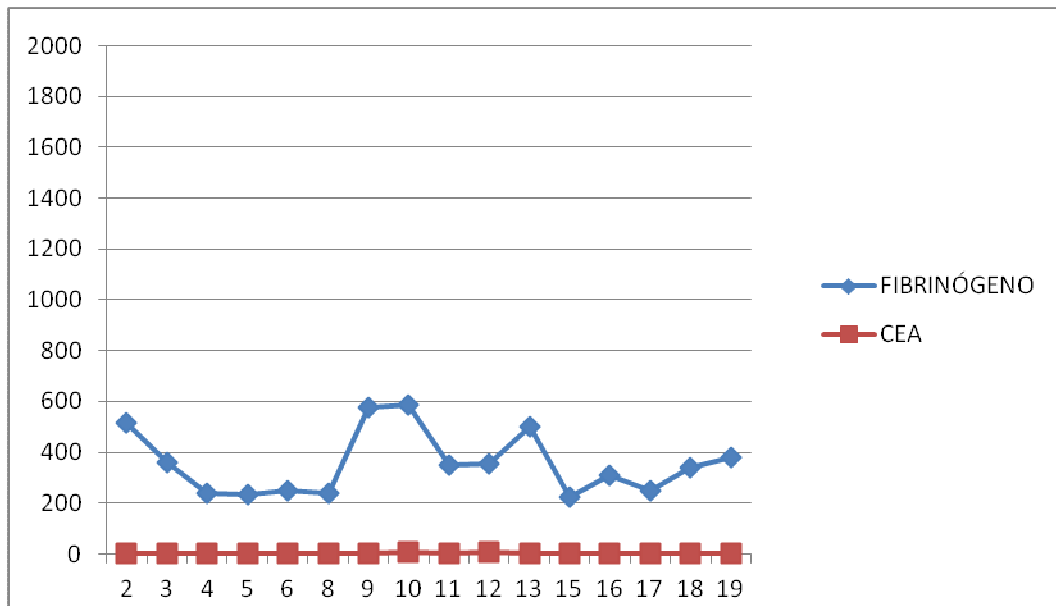


GRÁFICO 16. Cifras correlativas por cada paciente de Fibrinógeno y CEA, grupo NO tumoral: cada número del eje de abscisas corresponde a un paciente.

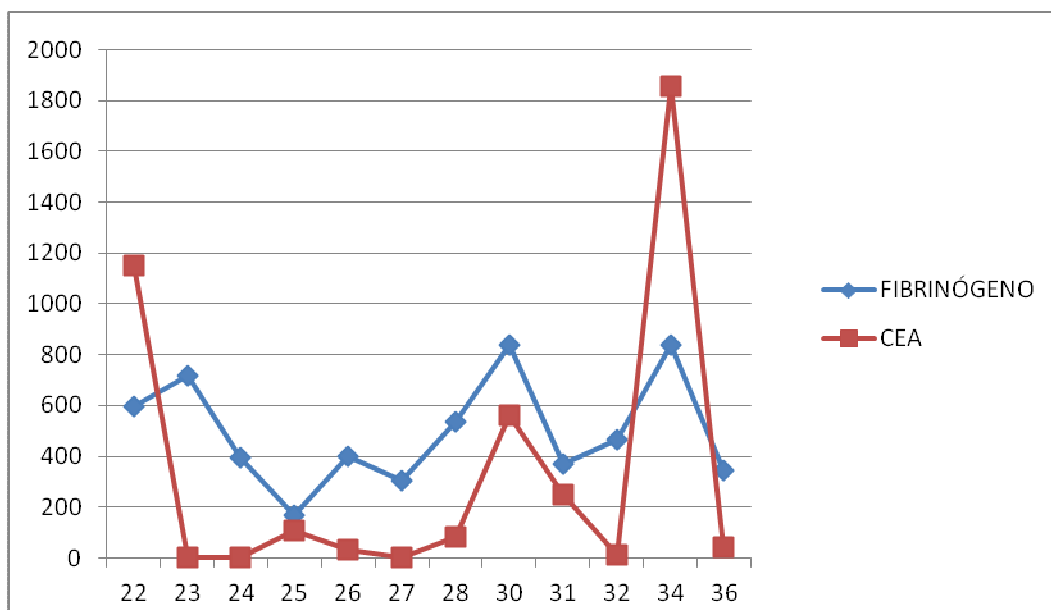


GRÁFICO 17. Cifras correlativas por cada paciente de Fibrinógeno y CEA, grupo tumoral: cada número del eje de abscisas corresponde a un paciente.

6.3. ANTITROMBINA III:

La concentración habitual en el plasma humano de antitrombina III es de 80 a 120 $\mu\text{g/dl}$.

En nuestros pacientes no hemos encontrado diferencia significativa entre ambos grupos.

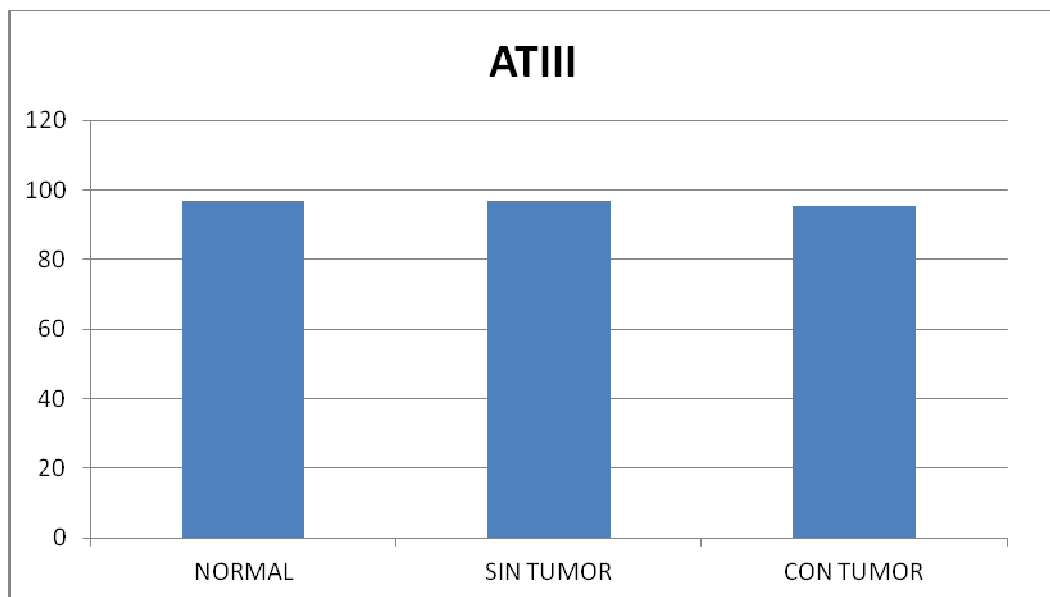


GRÁFICO 18. Valores de Antitrombina III.

6.4. PROTEÍNA C y PROTEÍNA S:

Los valores normales son tanto para la Proteína S total como para la Proteína C 80-120 % de actividad.

En nuestros datos no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Observamos que los dos grupos tienen niveles de ambas Proteínas dentro de la normalidad y, comparándolos, sí aparece una diferencia, siendo los valores más altos los que aparecen en el grupo tumoral, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

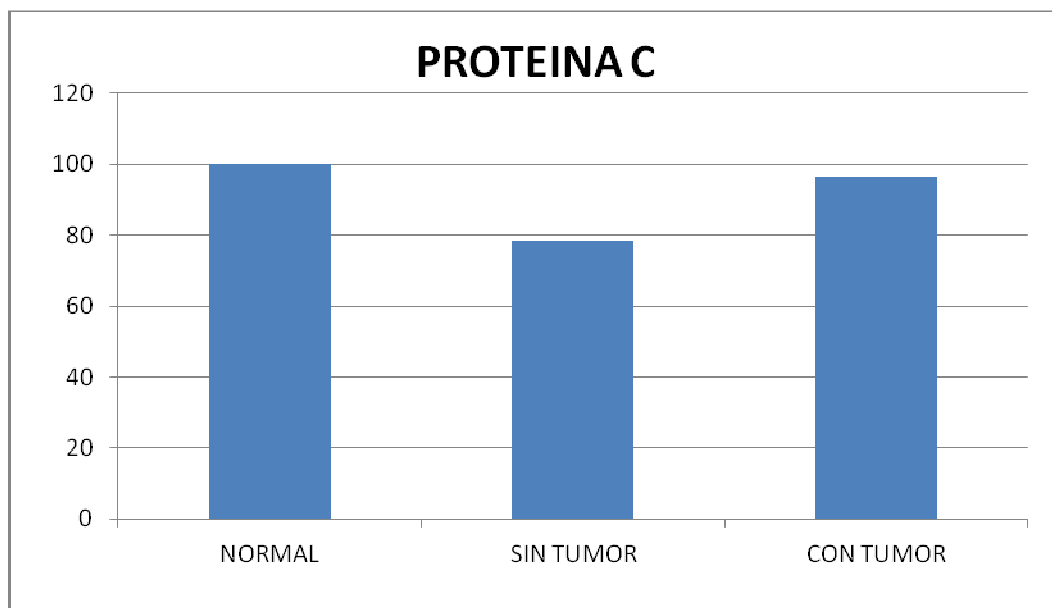


GRÁFICO 19. Valores de la Proteína C.

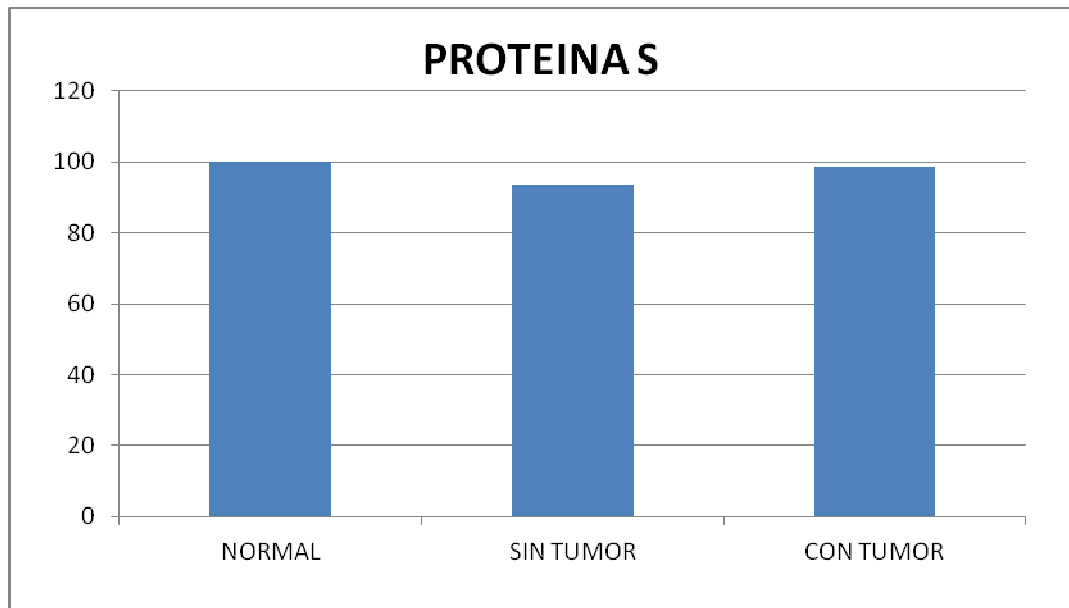


GRÁFICO 20. Valores de la Proteína S.

6.5. DIMERO D:

El valor normal del dímero D en la sangre es inferior a 500 ng/ml.

En nuestros grupos, tanto el grupo de pacientes recidivados como el que no recidivaron, el DD está elevado con respecto a los valores normales, pero no existe diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

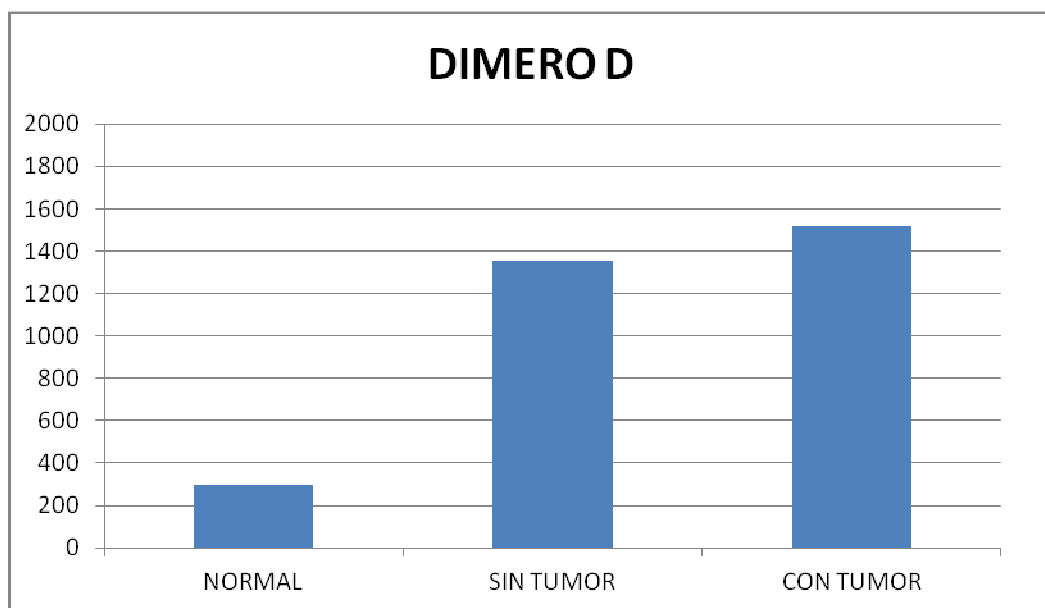


GRÁFICO 21. Valores del Dímero D.

6.6. FACTOR TISULAR Y FACTOR VII:

Los valores normales del factor tisular son 125 pg/ml. En nuestro estudio en ambos casos se encuentran elevados por encima de lo normal, aunque no existe diferencia significativa entre ambos grupos.

En cuanto al factor VII, los niveles normales de actividad son entre el 70 y el 130%. En nuestros resultados encontramos que la actividad del FVII está en cifras normales en ambos grupos, algo más elevada en los pacientes sin enfermedad tumoral, con diferencia no estadísticamente significativa aunque muy cercana ($p=0,065$).

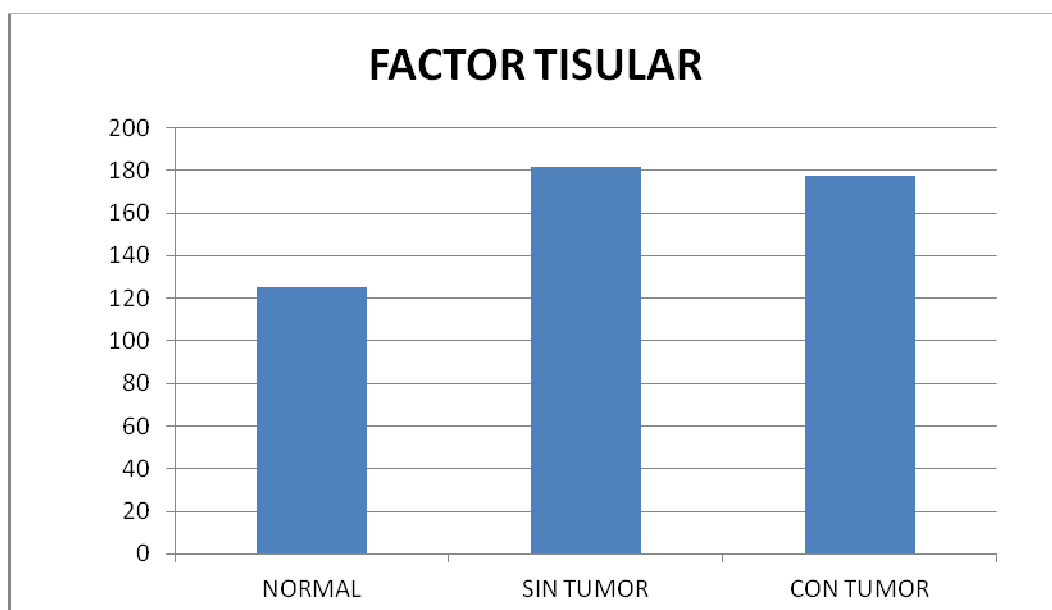


GRÁFICO 22. Valores del Factor Tisular

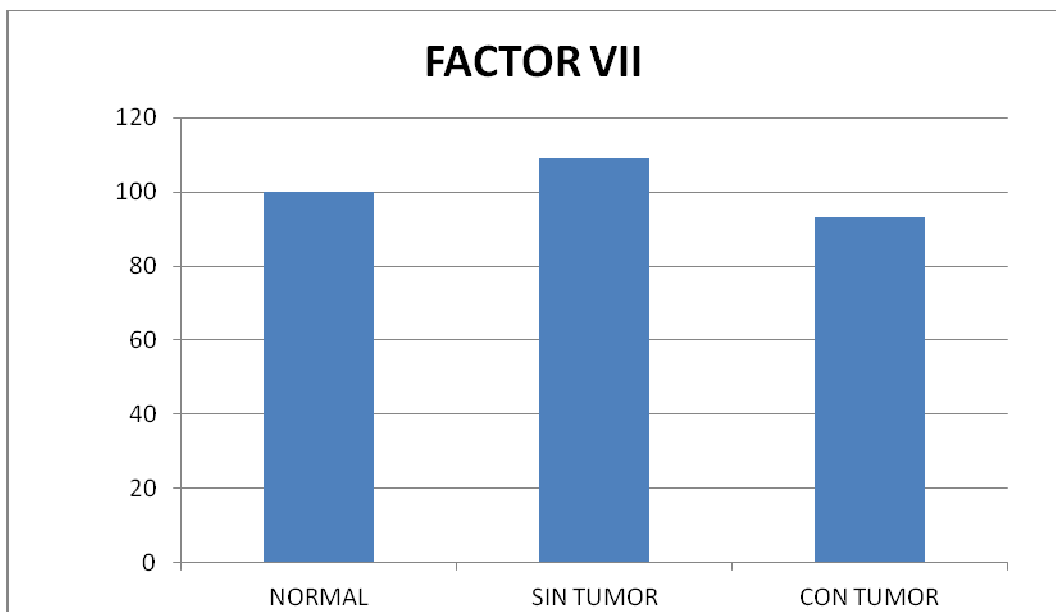


GRÁFICO 23. Valores del Factor VII.

6.7. TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR:

Los valores normales son de $45,1 \pm 14,3$ ng/ml, en nuestro estudio están muy elevados en los dos grupos del estudio, sin que exista diferencia significativa entre ellos.

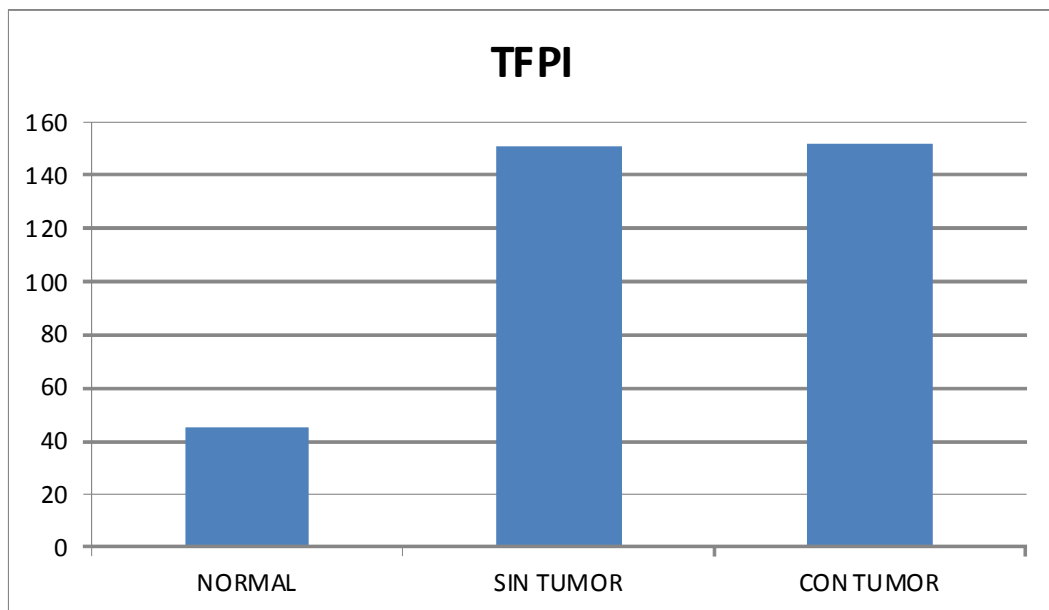


GRÁFICO 24. Valores del TFPI.

6.8. COMPLEJOS TROMBINA-ANTITROMBINA:

Los niveles normales oscilan entre 1,0 a 4,0 $\mu\text{g/ml}$. Se encuentran alterados en nuestro estudio, aunque no existe diferencia significativa entre ambos grupos.

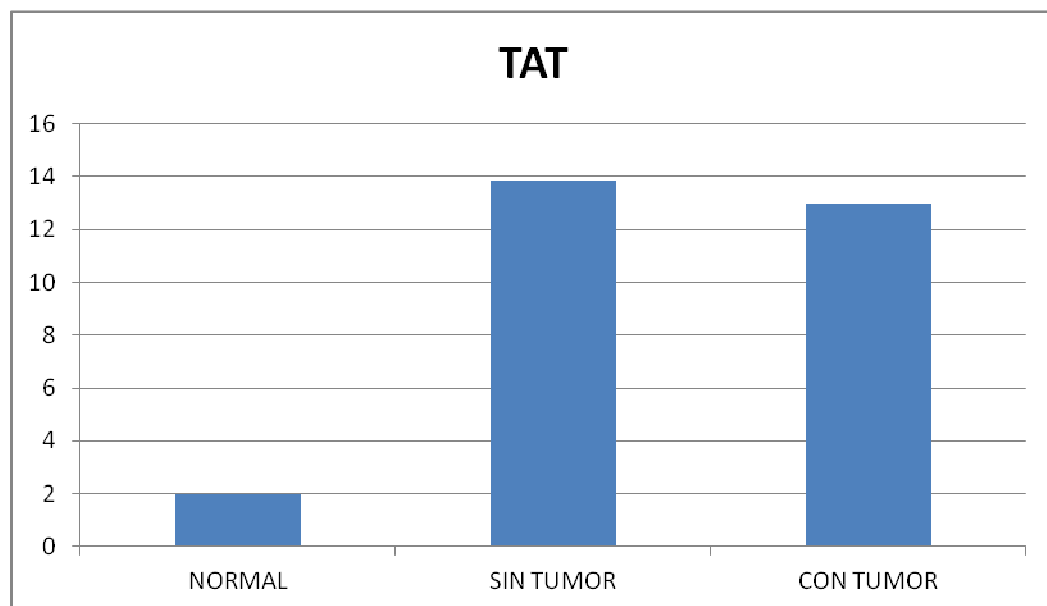


GRÁFICO 25. Valores de TAT.

6.9. FACTOR II:

La actividad normal del Factor II oscila entre un 70 y un 130%. En nuestro estudio hemos encontrado la actividad del FII disminuida en ambos grupos, siendo algo menor en los pacientes del grupo tumoral, sin que exista diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

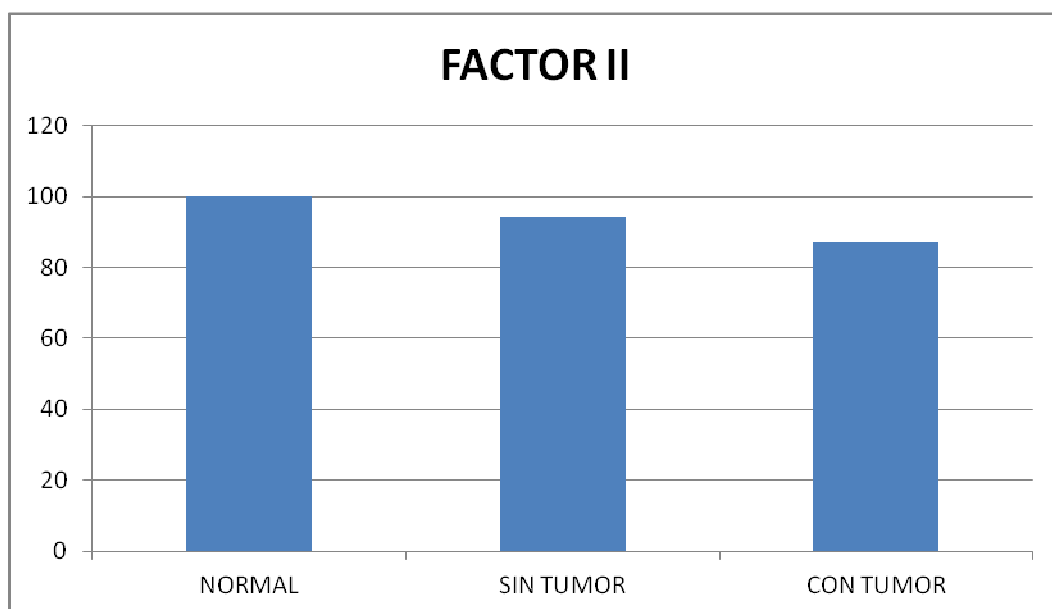


GRÁFICO 26. Valores del Factor II.

6.10. FACTOR X:

Como el FII y el FVII, la actividad normal del Factor X es la que se encuentra entre el 70 y el 130%. En nuestros pacientes se encuentra disminuida con respecto a la normalidad, pero no existe diferencia significativas entre ambos grupos.

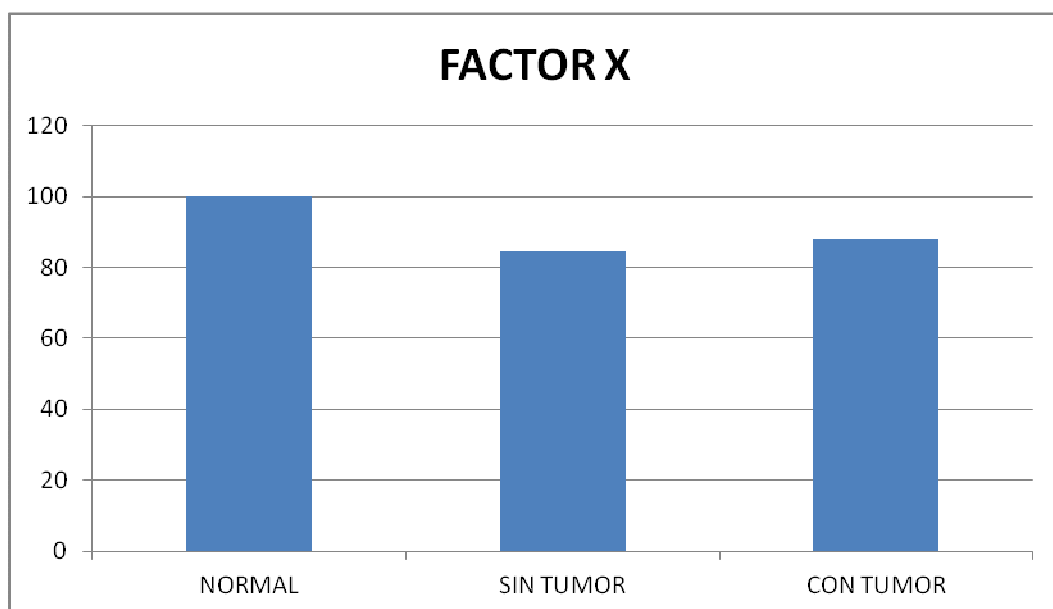


GRÁFICO 27. Valores del Factor X.

6.11.tPA:

Las cifras consideradas como normales del activador del plasminógeno tisular son de 1 a 13 ng/l. En este trabajo se encuentran dentro de las cifras normales en ambos grupos, discretamente más elevada la media en el grupo tumoral, aunque no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

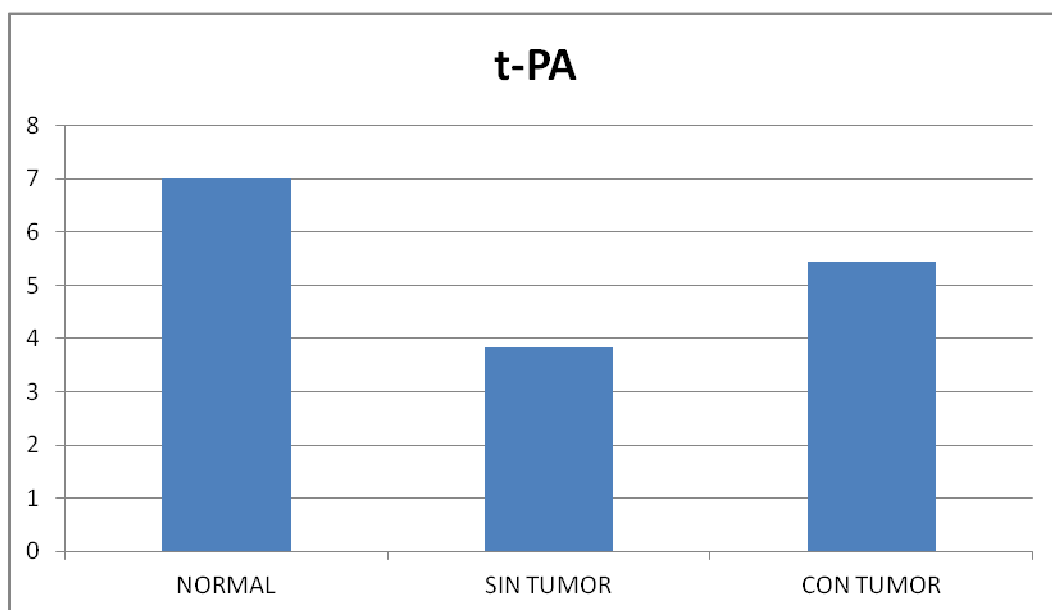


GRÁFICO 28. Valores del t-PA.

6.12. PAI-1:

Los valores normales del inhibidor del activador del plasminógeno son los comprendidos entre 1,5 y 18 U/ml. En nuestros resultados en el grupo tumoral se encuentra más elevado, pero la diferencia entre los dos grupos no es estadísticamente significativa.

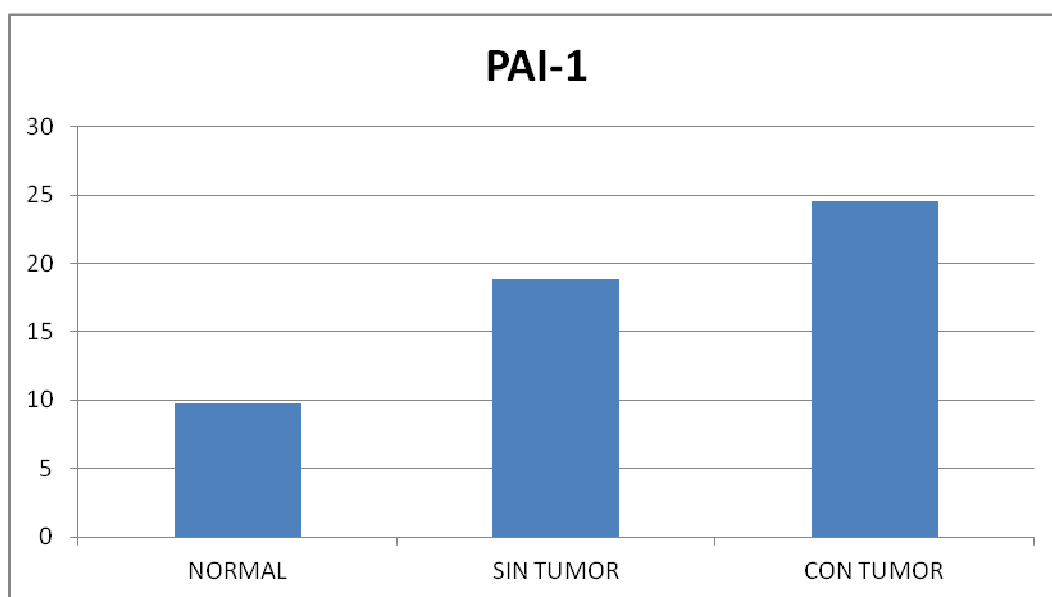


GRÁFICO 29. Valores del PAI-1.

DISCUSIÓN

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Los tumores malignos del colon son más frecuentes en mujeres menores de 60 años. A partir de esta edad comienza a predominar en los varones. En cuanto al recto, hasta los 45 años se presentan con una frecuencia similar en ambos sexos. A partir de los 65 años, la frecuencia en varones es casi el doble que en mujeres⁴¹.

Atendiendo a estos datos, podemos observar cómo las proporciones de la población general se mantienen en nuestro estudio, pues la media en ambos grupos supera la edad de 60-65 años, a partir de la cual el CCR es más frecuente en varones.

ESTADIO PRETERAPÉUTICO

Se han realizado en nuestro estudio las exploraciones complementarias recomendadas en las Guías de manejo del CCR. Entre los datos más interesantes, observamos que el CEA prequirúrgico está más elevado en el grupo que posteriormente recidivó. La literatura actual parece estar de acuerdo en que los marcadores tumorales, sobre todo el CEA, no pueden ser utilizados como técnica diagnóstica o de cribado, pero sí parece tener utilidad determinarlos una vez realizado el diagnóstico, pues tiene relación con el mal pronóstico, con mayor probabilidad de recidiva postoperatoria y en un periodo más breve²⁶.

Una vez establecida la estadificación de cada paciente preterapéutica, observamos que, como habitualmente aparece en las series de casos de la literatura, el grupo de estadio B de Dukes es el más frecuente. Así, en la serie revisada por Valdés y Mesa, de casi 100 pacientes, presentan una frecuencia del estadio B del 37,9%, en nuestro caso es del 53,33%^{45bis}.

Si lo valoramos según grupo de recidiva o no, vemos que en el grupo de recidiva también es más frecuente el estadio B, aunque menos que en el grupo que no recidivó. No obstante, este valor no tiene demasiada relevancia en nuestro estudio, pues presenta un claro sesgo de selección, ya que sólo se están estudiando en este trabajo aquellos pacientes que, prequirúrgicamente al menos, presentaban una enfermedad que se podía tratar con intento curativo. Así pues, los casos de enfermedad más avanzada, los estadios D en los que se descartó un intento curativo, no están incluidos en este estudio.

TRATAMIENTO

Las indicaciones de quimio y radioterapia se realizaron en nuestro estudio según las recomendaciones de las Guías Clínicas de Oncología y tras evaluar los casos de forma independiente en sesiones conjuntas de Oncología del Aparato Digestivo, en donde participan varias especialidades: Oncología, Cirugía, Oncología Radioterápica, Radiología, Gastroenterología, etc...

Los resultados tras la cirugía se ajustan a los estándares de referencia expuestos por Roig, Solana y Alós, tras la revisión de varios artículos de interés. Se expone a continuación^{41bis}:

- Dehiscencia de la anastomosis: < 4%.
- Infección de la herida: < 10%.
- Mortalidad operatoria: < 5%.

Entre nuestros datos contamos con una dehiscencia de anastomosis del 6,67%, lo que supera en dos puntos los estándares de referencia. No se produjeron muertes peroperatorias.

En cuanto a la estancia hospitalaria, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos. No se describe en la literatura que la evolución postquirúrgica tenga relación con la posibilidad de recidiva, lo cual es muy distinto a la relación de la recidiva con la forma de presentación, es decir: el CCR con presentación en forma de perforación u obstrucción tiene un peor pronóstico con mayor probabilidad de recidiva y metástasis. Ambas situaciones suelen coincidir con postoperatorios más tópidos, debido a la situación en la que el paciente se encuentra en dicho momento de urgencia (alteración hidroelectrolítica, sepsis, distress respiratorio, etc...).

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Más del 95% de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas^{35,46,47}. En nuestro estudio se cumplen las estadísticas, pues el 100% de las anatomías patológicas fueron de adenocarcinoma.

Hemos encontrado sólo tumores con buena y con moderada diferenciación. No encontramos diferencias significativas en este aspecto en los dos grupos, tampoco en la afectación de los bordes o el grado de infiltración linfovascular, que en la literatura aparecen como factores de mal pronóstico y relacionados con la recidiva⁴⁸. Aunque es probable que aumentando el tamaño muestral estos datos presentasen diferencias estadísticamente significativas.

También hemos podido comprobar la modificación en los estadios tumorales tras la aplicación del tratamiento. Observamos que, en la clasificación de Dukes según resultados anatomopatológicos, se reducen los estadios C y D a favor de aumentar los A y B, en ambos grupos. Esto puede ser debido a dos factores: sobreestadificación con las pruebas de imagen previas al tratamiento o bien al efecto beneficioso de las terapias neoadyuvantes.

SEGUIMIENTO

Una recidiva es la aparición de células tumorales originarias del cáncer primitivo en cualquier parte del organismo, tras haber realizado cirugía o cualquier modalidad de tratamiento con intención curativa⁴⁹. La recidiva es la causa de la mayoría de las muertes tras cirugía con intención curativa⁴⁹. Los factores asociados a la recidiva locorregional se relacionan fundamentalmente con las características histopatológicas y el grado de invasión tumoral. El factor cirujano no aparece como factor fundamental, y se evita con una correcta preparación⁴⁹. La frecuencia de recidivas es directamente proporcional al estadio de la lesión, más frecuente en estadios más avanzados y para los tumores pobremente diferenciados⁴⁹.

El periodo de seguimiento en nuestro estudio es de 18-24 meses para el grupo no tumoral, desde que se incorporan a los pacientes en el estudio hasta que, pasado este tiempo, se completan los datos de supervivencia y periodo libre de enfermedad. En el caso del grupo tumoral, la determinación de los factores de coagulación se realiza cuando aparece la enfermedad. Durante este seguimiento se les extrae la muestra sanguínea, dejando pasar al menos 6 meses de la cirugía para evitar el factor de confusión que puede provocar y se incluyen en un grupo u otro según presenten en ese momento recidiva y/o metástasis de la enfermedad. La mayoría de los trabajos consideran un tiempo de seguimiento de unos 5 años. Por tanto, parecería muy reducido en nuestro trabajo. Sin embargo, son muchas las publicaciones que expresan la importancia de los dos primeros años; así, Ramirez-Rodríguez⁴⁹ expone que todo paciente con CCR puede desarrollar una recurrencia, y

el 80% de estas recurrencias ocurren en los dos primeros años, y casi el 100% en los cuatro primeros años. También a este respecto, comentan Navarro y Piulats que el tiempo de seguimiento puede reducirse a 3 años, pues en su revisión de casi 400 CCR han encontrado que el 86,4% de las recidivas ocurren en este periodo⁵⁰. Además, en nuestro estudio se trata de valorar una situación concreta en un momento dado de la evolución, es decir, la situación de recidiva o no en el momento de la toma de la muestra, independientemente de que el grupo que no tenía recidiva la presentase posteriormente.

Pero en realidad uno de los temas más discutidos en la literatura es si debemos seguir a estos pacientes: ¿es coste-beneficioso?. Algunos grupos proponen que no. Así, Ohlsson et al realizaron un estudio en el que sometieron a seguimiento intensivo a 53 pacientes con CCR y dejaron sin seguimiento a 54 pacientes. Encontraron que la tasa de recidiva era la misma (26%) y que la supervivencia fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, destacan la importancia del seguimiento, porque el tiempo hasta detectar la recurrencia se redujo en 9 meses en el grupo de pacientes con seguimiento intensivo, detectándola por tanto en menor tamaño y con mayores probabilidades de realizar un tratamiento curativo⁵¹. Navarro y Piulats también confirman estos datos y proponen realizar seguimiento siempre, racionalizando el uso de pruebas, y dado que éste no comporta demasiadas molestias para el paciente. En su estudio es el CEA el marcador más importante de recidiva, estando involucrado en más del 60% de los diagnósticos⁵⁰.

En general, existe consenso en realizar seguimiento, siempre de forma racional, a pesar de presentarse algunos trabajos que dudan de su utilidad. Así pues, las pruebas diagnósticas recomendadas en cuanto al seguimiento para detectar precozmente la recidiva, son la radiografía de tórax, la ecografía abdominal y el antígeno carcinoembrionario (CEA)⁴⁹.

Estas son las pruebas que se han realizado en nuestro estudio, y observamos que, como era esperable, el valor de los marcadores tumorales, en concreto del CEA, presenta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que tenía recidiva y el que no. Es por tanto, un marcador útil para el seguimiento, según nuestros resultados. Cabe destacar, sin embargo, que hasta en 7 pacientes de los 24 que presentaron recidiva en nuestro estudio tenían valores previos a la aplicación del tratamiento y en el seguimiento de CEA inferiores a 5. Es decir, que, basándonos en este dato, en un 29,16% de los pacientes que presentaban recidiva, ésta no era sospechable por los valores del CEA.

PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN

6.1. TIEMPO DE CEFALINA:

No hemos encontrado bibliografía que haga referencia al Tiempo de Cefalina en relación al CCR o a cualquier otra tumoración. Esto puede deberse a que la mayoría de los investigadores centran sus estudios en valorar los niveles plasmáticos, celulares o la actividad de los distintos factores, sin determinar las distintas herramientas de las que disponemos en el laboratorio para hacer valoraciones globales de las vías de coagulación, y el tiempo de cefalina es una herramienta más para valoración de la vía intrínseca y de la común.

En nuestro estudio se encuentra elevado con respecto a los valores normales en ambos grupos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Como se puede ver posteriormente, hemos encontrado un déficit de actividad en los factores II, VII y X, más marcado en el grupo con tumor (excepto en el caso del Factor X), quizás debido al consumo de dichos factores por las células tumorales. Dado que en la vía común participa activamente el Factor X, es razonable esperar que, si la actividad del Factor X está disminuida, el tiempo de cefalina se prolongue, como ocurre en nuestro estudio.

6.2. FIBRINÓGENO:

El fibrinógeno es uno de los parámetros más estudiados en la relación cáncer-coagulación. Sin embargo, no existen muchos estudios que se aventuren a afirmar la utilidad del estudio de los niveles de fibrinógeno en la detección de recurrencia tumoral en el CCR, realizando la determinación en estados postterapéuticos, aunque se considera que la formación de fibrina participa en la progresión y metástasis tumoral³.

Es muy amplia la bibliografía que hace referencia a la relación del fibrinógeno con los tumores de estirpe ginecológica. Se ha estudiado el valor del fibrinógeno preterapéutico en amplios grupos de pacientes con tumores de ovario, endometrio y cuello uterino, llegando a la conclusión de su utilidad como factor predictor independiente, informador de la posible agresividad de la tumoración y de su respuesta al tratamiento, e incluso algunos autores plantean su utilidad para diferenciar grupos de pacientes a los que indicar un tratamiento u otro^{60,61,62,63}.

En relación con el CCR, el estudio más potente es el de Yamashita y col. en el que, de forma retrospectiva, evalúan los niveles de fibrinógeno plasmático en 569 pacientes que se someten posteriormente a cirugía curativa, sin quimioterapia postquirúrgica. Según los resultados que obtienen, éste grupo asegura que la hiperfibrinogenemia es clínicamente relevante en la recurrencia tumoral y se puede utilizar como predictor de la recurrencia²². En su estudio evalúan también los niveles de Proteína C Reactiva, pero ellos no le encuentran relación con la recurrencia tumoral, y sólo la consideran marcador de inflamación. Por ello, para la mejor individualización de la participación del fibrinógeno en la recurrencia, estudian aisladamente los casos con PCR negativa. A partir de esta extrapolación, encuentran la relación estadísticamente significativa entre el fibrinógeno y la recurrencia.

Estudios parecidos son por ejemplo los de Lu y Lee^{64,65}. Ambos realizan también la determinación de forma preterapéutica, el primero sobre pacientes con CCR y el segundo sobre pacientes con cáncer gástrico. Los hallazgos son similares en ambos estudios: la elevación del fibrinógeno antes de realizarse tratamiento con intención curativa tiene relevancia clínica, puede utilizarse como biomarcador de pronóstico y de respuesta terapéutica. Y el grupo de Guo realiza el estudio sobre pacientes con cáncer de páncreas, igualmente con determinaciones preterapéuticas. Según sus resultados, un fibrinógeno elevado alerta de la presencia de posibles metástasis a distancia⁶⁶.

El trabajo que obtiene resultados más parecidos a nuestras determinaciones es el efectuado por Shi, en el que realizan la determinación del fibrinógeno preterapéutico y postterapéutico en pacientes con cáncer de mama, y encuentran que un fragmento del fibrinógeno que aparece elevado antes del tratamiento (fragmento α), se normaliza posteriormente, y ya postulan la posibilidad de su utilización como marcador para monitorizar el tratamiento⁶⁷.

Sabemos además que el fibrinógeno participa en la respuesta inflamatoria sistémica. Por tanto, la hiperfibrinogenemia puede ser resultado de un aumento del tamaño tumoral, pero estudios recientes apoyan también la hipótesis de que el fibrinógeno puede ayudar al desarrollo de metástasis hematógenas^{55,56}.

El papel del fibrinógeno favoreciendo las metástasis o la recurrencia tumoral no es bien conocido; quizás proteja a las células tumorales frente a las células Natural Killer, que buscarían su eliminación. También puede participar en la agregación de dichas células tumorales al endotelio, ya que las células malignas expresan varios receptores del fibrinógeno (por ejemplo, ICAM-1: intercellular adhesión molecule-1)^{22,25}. Algunos autores se plantean la posibilidad de generar terapias antitumorales basadas en estos hallazgos²⁵.

El grupo de Wang encuentra también más elevados los niveles de fibrinógeno en 229 pacientes estudiados frente a 31 casos control (con enfermedades benignas del colon), y además advierte que esos niveles son más altos cuando la enfermedad ya presenta ganglios afectos o metástasis hematógenas. En este caso, además, encuentran correlación entre los niveles de fibrinógeno y el CEA²⁴.

Se ha estudiado también esta elevación de fibrinógeno directamente en el tejido tumoral. El grupo de Shi, en otro estudio, ha tomado varias muestras de metástasis hepáticas de CCR y, comparándolas con tejido normal (mucosa normal del colon), han observado que los tumores liberan proteínas en su microambiente, y el fibrinógeno es una de las más elevadas en comparación con el tejido normal. Y se preguntan si se puede tratar de un marcador tumoral fiable⁵⁷.

Recientemente, Kawai y su equipo han valorado los niveles de fibrinógeno en pacientes sometidos a quimioradioterapia prequirúrgica. Han hallado que la hiperfibrinogenemia, tras la aplicación del tratamiento, es predictor de mal pronóstico y de baja respuesta al tratamiento en pacientes con CCR⁵⁸. En este tema también Tang relaciona los niveles prequirúrgicos de fibrinógeno con metástasis a distancia y mal pronóstico en pacientes con CCR, tras analizar los valores en 341 pacientes sometidos a cirugía curativa⁵⁹.

Im y col. han realizado estudios con anticuerpos marcados sobre las células metastásicas del CCR en pulmón, y determinan que, para que estas células se anclen a la vascularización pulmonar, es necesario la participación de plaquetas y de fibrina, que forman el anclaje; ¿podría ser una diana terapéutica la inhibición de la coagulación para impedir la retención de las células cancerosas en los vasos?³².

En nuestro estudio, la determinación del fibrinógeno se realiza sobre pacientes que han sido sometidos a una terapia erradicadora del cáncer, es decir: posterapéuticamente. Sin embargo, pasado el tiempo un grupo de ellos presenta recidiva tumoral o metástasis. En este grupo, el valor del fibrinógeno estaba significativamente más elevado que en el grupo que no presentó recidiva, y en algunos casos había pruebas de imagen negativas o el paciente no tenía clínica de recidiva.

Si individualizamos y estudiamos cada paciente, podemos observar cómo, en el grupo de pacientes recidivados, más del 60% de los pacientes tienen cifras de fibrinógeno por encima de 400 (considerado límite máximo); de todos ellos, hasta 6 pacientes presentan cifras elevadas o cercanas al 400 con valores normales de CEA. Ya son muchas las publicaciones que advierten que en un elevado número de casos de CCR el CEA es negativo, y que pacientes CEA-negativos posteriormente desarrollan metástasis o recidiva²². La práctica habitual durante el seguimiento de un paciente con CCR es la búsqueda de una posible recidiva o metástasis ante la elevación del CEA, realizándole pruebas de imagen tales como el PET-TAC (Tomografía por Emisión de Positrones).

La determinación del fibrinógeno se realiza de rutina, entre los parámetros de la hemostasia. A los pacientes oncológicos, en sus revisiones, se les realiza una determinación en cada cita, la cual es valorada por su Oncólogo o su Cirujano. En ausencia de enfermedad concomitante y con el CEA negativo, ¿qué valor le debemos dar a una

elevación del Fibrinógeno?. Probablemente sean necesarios más estudios que confirmen lo que nosotros afirmamos en este trabajo, dado que no existen en la bibliografía estudios similares que valoren el fibrinógeno de forma postoperatoria. Pero con nuestros resultados podemos afirmar que dicha elevación puede tener relación con recidiva tumoral y, por tanto, ante un paciente con estos resultados a pesar de tener un CEA negativo, habrá que comenzar una búsqueda activa de la posible recidiva o metástasis, o bien vigilar estrechamente con repetición de las determinaciones en un periodo breve de tiempo, lo cual parece lo más prudente, pues sabemos también que, en algunos de los pacientes del grupo que no presentaba recidiva, el valor del fibrinógeno superaba también los 400. Pero de estos pacientes no sabemos si en el momento de la determinación sufrían algún proceso concomitante que pudiese alterar los valores del fibrinógeno; esto debe ser lo primero a descartar.

Por lo tanto, dados estos relevantes hallazgos, consideramos que se debe valorar la utilización en la práctica clínica diaria del fibrinógeno como posible marcador tumoral, favorecido todo ello por la facilidad y accesibilidad en los laboratorios de hematología para su determinación.

6.3. ANTITROMBINA III:

La antitrombina III es un inhibidor natural de la trombina. También inhibe a otros factores como el IX y X. Los niveles descendidos en plasma favorecen, por tanto, el estado protrombótico.

Sierko et al realizaron un estudio mediante detección inmunohistoquímica de TFPI, antitrombina III, proteína C y proteína S, utilizando anticuerpos policlonales en el tejido tumoral. Les llamó la atención la baja expresión de ATIII en dichos tejidos. Para este grupo, este hallazgo supone la base para seleccionar un grupo de pacientes determinados que se podría beneficiar de un tratamiento específico, pues al reducirse el valor de algunos inhibidores de la coagulación, se favorece la progresión del cáncer³⁹.

A nivel molecular, incluso se ha descrito la existencia de un receptor de trombina aberrante, el PAR-1, que se detecta en células tumorales, pero no en el tejido sano normal, y estimula la función de la trombina que comprobaron que participa en la proliferación tumoral. Debemos, por tanto, considerar la trombina como factor de crecimiento y valorar la importancia de inhibidores de la misma (ATIII), o bien del propio receptor PAR-1 aberrante²⁷.

El trabajo desarrollado por Zacharski et al simplifica la determinación a nivel molecular de la actividad de la trombina, mediante la localización de su actividad enzimática utilizando un antagonista muy potente de la misma, la hirudina, de tal forma que, según el nivel de actividad de trombina que presente el tejido, se podría determinar la capacidad de progresión maligna de dicho tumor⁶⁸.

En nuestro estudio, y acorde con la bibliografía expuesta, nos encontramos con niveles de ATIII más bajos en los pacientes tumorales que en el grupo control; y en el grupo de pacientes en los que recidivó la enfermedad, los niveles son más bajos que en el grupo de pacientes en los que no recidivó, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, pero, dados los datos sugerentes aportados por el estudio de la ATIII y los datos que se expondrán más adelante sobre el complejo trombina-antitrombina, coincidimos con la literatura en que se debe considerar la trombina como un factor de crecimiento tumoral, tenerlo en cuenta a la hora de valorar la agresividad de un tumor y estudiar posibles vías de tratamiento que se fundamenten en su inhibición.

6.4. PROTEÍNA C Y PROTEÍNA S:

Muchos son los trabajos que han hablado de la elevación y su relación con el CCR de la Proteína C, y existen múltiples argumentos a favor y en contra de su utilización como factor pronóstico.

El trabajo dirigido por Nozoe, iniciado en 1998 y concluido en 2008, asegura que la PC debe considerarse como factor pronóstico. En su estudio evalúan los niveles plasmáticos de la misma en 116 pacientes que van a ser sometidos a cirugía por CCR, dividen a la muestra en dos grupos, según presentasen los niveles de PC elevados o no, y realizan seguimiento de los pacientes. Ellos encuentran en el grupo con PC elevada tamaños más elevados de tumor, mayor proporción de tumores no diferenciados, mayor proporción de invasión linfática y un estadio Dukes más elevado. Confirman durante el seguimiento que la supervivencia es más elevada en los pacientes que presentaban una PC

normal. Para ellos, la PC es un factor predictor independiente del pronóstico de un paciente con CCR^{37,38}.

La polémica a este respecto está en la literatura. El grupo de Chung realizó un estudio parecido, con determinación de la PC previa a la cirugía, y, aunque encuentra resultados similares en cuanto a su relación con factores de mal pronóstico (estadio Dukes elevado, infiltración de ganglios, tamaño tumoral...), no encuentran relación con la supervivencia y, por tanto, niegan la posibilidad de considerar a la PC como un factor predictor independiente⁶⁹.

Incluso hay estudios que se aventuran a asegurar su utilidad en la decisión de aplicar quimioterapia o no. El trabajo dirigido por Koike recoge 300 CCR a los que se les mide el valor de la PC. En sus resultados encuentran que, en pacientes con estadio I y II de CCR, los niveles de Proteína C pueden predecir la recurrencia o no de la enfermedad, incluso cuando el CEA es normal y, observaron también en 128 pacientes con estadio II que si tenían la proteína C elevada preoperatoriamente sobrevivían a los 3 años el 55% de los pacientes a los que posteriormente no se les había dado quimioterapia, y el 90% de los que sí se les había dado. Por todo ello, este grupo afirma que el valor de la PC puede servir para decidir si completar el tratamiento con quimioterapia adyuvante o no⁷⁰.

Y, ¿cuál es el mecanismo por el cual es posible que la PC se eleve en el proceso tumoral?. Algunos autores han estudiado dicho mecanismo. Wang explica que la PC es producida por los hepatocitos en respuesta a citoquinas inflamatorias, en particular la interleuquina 6, producidas en el microambiente tumoral. Este grupo no sólo ha encontrado la relación de la PC con el CCR, sino también con la baja tasa de supervivencia de pacientes con tumores de vejiga, esófago, hígado, páncreas, riñón, ovario y cuello uterino³⁶.

En un análisis más amplio de factores inhibidores de la coagulación, nos encontramos en la literatura con Sierko et al. Entre otros estudios, tomaron 66 muestras de tejido de CCR y midieron mediante inmunohistoquímica la expresión no sólo de PC sino también de PS y de trombomodulina. Entre sus resultados, encuentran una expresión demasiado heterogénea para obtener conclusiones, aunque sí admiten que esta heterogeneidad puede tener importancia en la actividad biológica del tumor⁷¹.

Tratando de encontrar una relación lo más directa posible de la activación del sistema de coagulación con el proceso tumoral, el grupo de Garcia Avello y Galindo realizó un estudio que consistió en valorar en 18 pacientes los parámetros de la coagulación en sangre periférica y en la sangre procedente directamente del tumor. Para ello, antes de la cirugía se realizaba una determinación de sangre periférica y durante el acto quirúrgico otras dos, de la vena que drenaba la tumoración y de sangre periférica del paciente. Hallaron que durante el acto quirúrgico existe una moderada activación del sistema fibrinolítico al comparar las determinaciones de la sangre periférica antes y durante la cirugía y también una importante elevación de los complejos TAT y del PAI-1 en la sangre procedente del tumor frente a la sangre periférica. Con estos resultados, aseguran que el tumor en sí mismo es origen de hipercoagulabilidad y de la inhibición del sistema fibrinolítico, aunque la cirugía también provoca activación moderada de éste último⁴⁰.

Todos los trabajos antes mencionados aseguran una elevación tanto de la PC como de la S en los pacientes con los procesos tumorales activos. No obstante, dado que se trata de proteínas inhibidoras de la coagulación, que la enfermedad tumoral habitualmente cursa con fenómenos de hipercoagulabilidad y que, tal y cómo se está presentando en este trabajo, lo habitual es la elevación de los factores procoagulantes, lo esperable sería que estuvieran disminuidas, y que esto fuera lo que encontramos en la literatura. No es así ni en la literatura ni en nuestro

trabajo. Nosotros encontramos cifras dentro de la normalidad, con mayor elevación de ambas proteínas en el grupo tumoral. Esto coincide con los resultados expresados en la literatura, en donde además encuentran diferencias significativas. Nosotros interpretamos nuestros resultados y justificamos los datos no significativos por dos posibles razones: en primer lugar, por un tamaño muestral reducido; en la mayoría de los estudios en donde se obtienen datos significativos el tamaño muestral es mayor. Y, en segundo lugar, por las características de los pacientes; en todos los trabajos revisados salvo en uno (Koike et al⁷⁰), las determinaciones con diferencias estadísticamente significativas surgen en procesos tumorales avanzados. En nuestro estudio no se ha hecho distinción. Es por ello que parece necesario plantear nuevos trabajos con tamaños muestrales mayores y estableciendo diferencias entre los pacientes con tumores más y menos avanzados. Sabemos, además, que, si por el proceso tumoral se produce una activación importante de los fenómenos de hipercoagulabilidad, sus reguladores naturales también están elevados, y que el fenómeno clínico de la trombosis ocurre por una disregulación en la que predominan los factores protrombóticos, pero no porque se hayan dejado de producir los mecanismos reguladores, sino porque éstos son insuficientes.

No hay que olvidar que estas proteínas se relacionan también con los procesos inflamatorios, pero en nuestro estudio se ha dejado pasar un tiempo determinado con respecto a la cirugía antes de tomar la muestra de sangre, para así evitar en lo posible el factor de confusión creado por el propio acto quirúrgico y la inflamación que genera. Esto también hace obligado plantear un estudio futuro, en donde sea posible discernir si la alteración de los valores de estas proteínas (ya sea disminuir, ya sea aumentar) se deba al proceso inflamatorio que necesariamente acompaña a un tumor y a la cirugía, o al tumor en sí.

6.5. DÍMERO D:

Es ya amplia la bibliografía que expone la elevación del Dímero D en pacientes con CCR. Uno de los autores más activos es el japonés Oya, que ya en 1998 propone el papel como marcador tumoral del DD. En 1998 recoge los valores del DD en 108 pacientes con CCR, y los compara con los valores del CEA. Observa cómo el DD está elevado en estos pacientes, y además su elevación guarda relación con el tamaño tumoral, invasión linfática, metástasis hepáticas, carcinomatosis peritoneal,... Para él y su grupo, el valor del DD preoperatorio es comparable al del CEA³⁵.

En el año 2001, el mismo grupo realiza otro estudio más interesante, comparando los niveles de DD de pacientes con CCR y de otro grupo de pacientes con enfermedades benignas del colon. Encuentran diferencia estadísticamente significativa, y aseguran además que se podría considerar el nivel preoperatorio del DD como marcador pronóstico, del mismo modo que el número de ganglios linfáticos afectados o el valor del CEA preoperatorio¹⁹.

Otro grupo asiático, el dirigido por Xu, realiza en 2004 un estudio similar, en donde compara un grupo sano con un grupo de pacientes con CCR; además de encontrar diferencias, objetiva que el nivel de DD se correlaciona con el número de ganglios afectados que se obtienen posteriormente, así como con el estadio tumoral, y no encuentra relación con el grado de diferenciación tumoral o con la localización del tumor⁷².

El grupo americano de Blackwell avanza un poco más en este tema, proponiendo el valor del DD como marcador pronóstico de respuesta clínica, a la hora de aplicar un tratamiento con agentes antiangiogénicos en pacientes con CCR estadio IV⁴⁷. Y el grupo de Kilic asegura una menor supervivencia en los pacientes con CCR que preoperatoriamente tienen un DD elevado⁷³.

En varios estudios dirigidos por Gil-Bazo, se hace mención a la utilidad de la determinación sistemática de DD y fibrinógeno en pacientes con quimioterapia por un CCR metastásico. Ellos encuentran una tasa de riesgo de muerte hasta 10 veces superior en los pacientes que presentaban un fibrinógeno más elevado⁴⁶. Incluyen al DD y al fibrinógeno, entre otros parámetros de la coagulación (destacan el Factor Von-Willebrand y el PAI-1), como factores pronósticos en el momento del diagnóstico, y predictivos durante el tratamiento y seguimiento de pacientes con CCR metastásico.

Efectivamente, es en relación al valor pronóstico del DD en lo que trabajan la mayoría de los grupos, pero no podemos olvidar la importancia del DD en cuanto a fenómenos tromboembólicos se refiere, y a este respecto Stender publicaba recientemente que un DD elevado prequirúrgicamente, está asociado a una alta incidencia de TVP posquirúrgica, tras analizar a 176 pacientes con CCR que se sometieron a cirugía^{33,34}.

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tenían enfermedad y los que no la tenían tras el tratamiento. Existe diferencia con los valores normales en ambos grupos, y está algo más elevado en el grupo de pacientes con enfermedad. Dado que no se ha calculado preoperatoriamente el valor del DD, no podemos corroborar las afirmaciones expuestas de la literatura, ni podemos confirmar que se relacione con el estadio tumoral. Lo que según nuestros resultados podemos afirmar es que, postoperatoriamente, no tiene valor como marcador de seguimiento, quizás debido a su alta sensibilidad y a su baja especificidad, o a que se mantiene elevado postquirúrgicamente sin que esto tenga relación con la presencia o no de enfermedad. No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que trate sobre este aspecto.

6.6. FACTOR TISULAR Y FACTOR VII:

El factor tisular tiene múltiples efectos sobre la angiogénesis y la progresión tumoral⁷⁹. Es un receptor único asociado a células, se une al Factor VIIa, y el complejo es el iniciador de la coagulación de la sangre y el mediador de la señalización celular, influyendo ambos en la homeostasis vascular.

El grupo de Garnier ha realizado amplios estudios donde se objetiva la elevada expresión de FT en varios tipos de células cancerosas. Entre sus resultados encuentran en células del glioma humano una mutación en el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, que provoca no sólo la expresión del FT, sino también de su ligando (FVII) y de los Receptores de la Proteasa Activa (PAR 1 y PAR 2). Además, han observado que la sobreexpresión del FT acompaña a las características de agresividad celulares y que los anticuerpos anti-FT inhiben el crecimiento tumoral, la angiogénesis y, especialmente, la iniciación del tumor. Han comprobado también cómo el agotamiento de FT perturba la iniciación del tumor. Estas observaciones sugieren que tanto las células cancerosas como su estroma adyacente pueden contribuir a la actividad del FT en el microambiente tumoral, y que la vía del FT puede desempeñar un papel importante en la formación del nicho vascular del tumor^{79bis}.

Profundizando un poco más en este aspecto, encontramos los trabajos de Ruf y col. En ellos valoran el mecanismo molecular a través del cual el FT se vincula al FVII y a sus receptores, y plantean la posibilidad de nuevos tratamientos antiangiogénicos dirigidos contra el FT sin aumentar el riesgo de sangrado^{29,84}.

El grupo de Zerbib, a este respecto, concreta un poco más, refiriéndose a los tratamientos bloqueantes del FT como mecanismo útil para prevenir las metástasis hepáticas en pacientes con carcinoma colorrectal⁸².

Sin embargo, el foco de estudio más importante en los últimos años en cuanto a la vía FT-FVII hace referencia a los dos receptores del complejo: las conocidas como PAR 1 y PAR 2: Receptores de la Proteasa Activa. Son una subfamilia de los Receptores G, acoplados a proteínas que se activan por la escisión de parte de su dominio extracelular. Están altamente expresados en las plaquetas, también en las células endoteliales, miocitos y las neuronas.

Inicialmente se desconocía la función del PAR 2. Sabíamos que el FT se unía al PAR 1 de la célula endotelial, iniciándose así la coagulación. Pero en los últimos trabajos realizados in vitro, como el de Uusitalo-Jarvinen, se observa cómo el complejo FT-VIIa también se une directamente al PAR 2 y promueve la angiogénesis⁸³.

Ruf y col han hablado recientemente de una nueva estrategia terapéutica dirigida a la interrupción de la señalización del FT, a partir de su unión al PAR 2, lo que generaría un efecto anti-angiogénico sin que exista un aumento de sangrado asociado con la inhibición prolongada de la vía de coagulación⁸⁴.

No hemos encontrado bibliografía que haga referencia directa a los niveles plasmáticos de FT o de Factor VII en pacientes oncológicos. Actualmente los estudios están dirigidos a la expresión a nivel celular del FT y de sus receptores, y a buscar tratamientos que inhiban dichas vías.

Nosotros hemos realizado el estudio con determinación plasmática de los niveles de FT y de FVII. En nuestros resultados hemos encontrado una alteración muy significativa en los niveles de FT; se encuentran aumentados en ambos grupos con respecto al control, aunque

entre ellos no existe diferencia estadísticamente significativa. Serían necesarios más estudios prospectivos, y con mayor tamaño muestral, para poder explorar la diferencia significativa entre ambos grupos. Según nuestros resultados, aunque ambos grupos de pacientes parecen tener más activada la vía del FT, no nos sirve para generar una diferencia entre ambos grupos.

Sin embargo, sí hemos hallado unos niveles de actividad plasmática del FVII alterados. La actividad normal del FVII es del 70 al 130%; un descenso en su actividad generaría un status prohemorrágico. En nuestros pacientes hemos encontrado que aquellos que no presentaban tumor, tenían unas cifras de FVII dentro de la normalidad, pero que en los pacientes con tumor la actividad del FVII estaba descendida, en comparación con las cifras normales, aproximándose mucho a la significación estadística ($p=0,065$).

Somos conscientes de la contradicción que esta afirmación genera con respecto al resto de los hallazgos y a la literatura, pues cabría esperar un aumento de su actividad que favoreciera un estado protrombótico. Sin embargo, esta contradicción es sólo aparente: en la literatura el papel o la presencia del FVII y del FT se ha buscado en la célula tumoral, en comparación con la célula normal. Así, recientemente el grupo de Tang³¹ publica que la síntesis extrahepática del complejo FT-FVII favorece la migración de las células tumorales y la capacidad de metástasis. Una vez más dicha determinación está realizada en las células, en ellas se encuentra mayor expresión del complejo. Nosotros hemos realizado la determinación a nivel plasmático, donde encontramos reducidos los niveles del FVII en los pacientes tumorales y con diferencias que rozan la significación estadística.

Y, como única literatura relacionada con la presencia de FVII y de FT a nivel plasmático, hemos encontrado la que hace referencia a la utilización de FVII recombinante en el sangrado masivo por cuadro de

Coagulación Intravascular Diseminada: El FVII recombinante ha sido utilizado con eficacia en algunos trastornos hemorrágicos: hemofilias, hemorragias del postoperatorio y del postparto, en el herido de gravedad... También se han publicado muchos casos y series de casos de episodios hemorrágicos en pacientes con neoplasias avanzadas subyacentes. El fenómeno de Coagulación Intravascular Diseminada se caracteriza por una activación descontrolada de la vía de la coagulación y de la fibrinólisis con una liberación excesiva de trombina y fibrina, lo que resulta en el consumo de factores de coagulación y de plaquetas y el depósito difuso de fibrina en los vasos de los órganos. Entonces se produce hemorragia, insuficiencia de coagulación e insuficiencia de varios órganos y sistemas, como consecuencias clínicas de este proceso⁸⁵.

El grupo de Pierfrancesch⁸⁶ publica un caso de un paciente que debuta como hemorragia masiva intracerebral en el contexto de un tumor no conocido previamente. El paciente se encontraba en situación de Coagulación Intravascular Diseminada. El método usual de tratamiento en pacientes con cáncer y Coagulación Intravascular Diseminada se basa en dos principios: el reemplazo de los componentes deficitarios de la sangre y el tratamiento del cáncer subyacente. En este paciente consiguieron controlar la hemorragia con la utilización de FVII recombinante, del que carecía el paciente a nivel plasmático, y una vez superado el episodio agudo, se le pudo realizar cirugía de la lesión con buenos resultados.

En el año 2004, Sallah y col⁸⁷ informaron de una serie de 18 pacientes con cáncer avanzado y trastornos relacionados con Coagulación Intravascular Diseminada, que fueron un éxito tratados con dosis de FVIIa recombinante.

En estos últimos ejemplos se puede observar cómo, aunque no estén determinados claramente en los estudios realizados los niveles plasmáticos del FT y del FVII, sí es posible encontrar situaciones relacionadas con el cáncer en los que dichos niveles plasmáticos estén disminuidos. La Coagulación Intravascular Diseminada es el fenómeno más agresivo resultado de la escasez de estos factores, pero en situaciones de estabilidad clínica, ¿no sería posible encontrar consumo de alguno de estos factores?.

Según nuestros resultados, las diferencias entre el FVII a nivel plasmático en los pacientes con tumor y sin tumor tienen relevancia, siendo las cifras menores cuando hay presencia de tumor. Y, aunque en la mayoría de los últimos estudios de la literatura se destaca el papel de la vía FT-FVII en la angiogénesis y crecimiento tumoral observando su elevación a nivel celular, no su consumo, creemos que cabe el planteamiento de que este descenso se deba a un consumo exagerado sin aumento de su producción por parte del individuo. Este planteamiento da lugar a valorar la necesidad de más estudios prospectivos en donde, además de determinar el FVII en las células tumorales, se tenga en cuenta su actividad a nivel plasmático.

Dados los resultados obtenidos, cabe plantear que aumentando el tamaño muestral puedan obtenerse resultados estadísticamente significativos, y, si fuera así, podríamos plantear que si únicamente tenemos en cuenta la actividad a nivel plasmático, se podría considerar la utilidad del Factor VII como marcador de presencia tumoral.

6.7. TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR:

El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es el principal inhibidor de la vía FT-dependiente de la coagulación de la sangre.

Sierko ha realizado recientemente un estudio sobre el TFPI in vitro y sobre 108 especímenes de cáncer de mama y CCR. Mediante técnicas inmunohistoquímicas, ha detectado una fuerte expresión del TFPI en las células de cáncer de mama y en la mayoría de las de colon. También lo ha detectado en las células cancerosas de los ganglios linfáticos, aunque con una expresión más débil. De todo ello deduce que la presencia de TFPI puede tener un papel importante en la diseminación linfática, sobre todo del cáncer de mama¹⁷.

Esta determinación ya la había realizado unos años antes Kurer. En varias líneas celulares de carcinoma de colon, mama y páncreas detectó la expresión de RNA de TFPI, iniciando la señal de alarma de que éste podría ser un factor importante en la biología del cáncer⁸⁸.

En nuestro estudio se ha realizado una determinación plasmática en donde hemos encontrado una elevación considerable con respecto a la normalidad en ambos grupos, aunque entre ellos no existe diferencia estadísticamente significativa. No podemos asegurar que tenga relación con la presencia de tumoración. No obstante, hay que tener en cuenta la gran diferencia con respecto a la normalidad, es decir, algo comparten los dos grupos de nuestro estudio que no se presenta en el individuo sano. Esto puede ser objeto de nuevos estudios.

6.8. COMPLEJOS TROMBINA-ANTITROMBINA:

Tal y como hemos comentado en la discusión de la antitrombina III, la trombina parece tener una función promotora del crecimiento tumoral; y sus inhibidores naturales, tal como la antitrombina, están disminuidos en los pacientes con CCR³⁹.

El grupo de Guidi et al encontraron en un grupo de 78 pacientes estudiados hasta un 68% de niveles muy elevados del complejo TAT. Ellos no lo relacionan con la progresión tumoral; simplemente destacan que este dato puede tener su interés, al detectar de forma precoz las alteraciones de la coagulación en los pacientes oncológicos⁸⁹.

En nuestro estudio aparecen más elevados que en el control. Esta diferencia es pequeña y poco relevante. Llama más la atención la diferencia de la totalidad de los pacientes del estudio (tumorales y no tumorales) con las cifras normales. Esto ocurre de forma paralela a la disminución de la ATIII en todos los pacientes, lo cual es coherente: aumenta el complejo TAT y disminuye su inhibidor natural. La literatura establece la importancia del complejo TAT en la detección de estados protrombóticos, pero no lo relaciona con la presencia o no de enfermedad tumoral. Pero sí es más amplia la afirmación de que la ATIII está disminuida en relación con el proceso tumoral. Con ambas cifras alterándose de forma paralela y tan diferentes de las cifras normales, podemos confiar en que puedan tener utilidad futura en el estudio de los pacientes oncológicos, aunque hace falta ampliar muestra para ver qué es lo que diferencia a estos pacientes de los sanos.

6.9. FACTOR II:

Los factores de coagulación II, VII y X son estudiados en muchas ocasiones conjuntamente. Así, por ejemplo, el grupo de Sierko et al realizó un estudio sobre células cancerosas obtenidas directamente de las piezas de resección quirúrgica, obteniendo cifras más elevadas de lo habitual en los tres factores y también en el FIX³⁰.

El grupo italiano dirigido por Battistelli realiza también un amplio estudio sobre los factores de coagulación, aunque no incluye al FII, en 73 pacientes con CCR no metastásico, comparándolos con 67 pacientes controles. Entre sus resultados objetivan que en los pacientes con CCR existe elevación de fibrinógeno, FVIII y FIX, y que representan un mayor riesgo para el desarrollo de ETV en el postoperatorio. Sin embargo, encuentran disminuido el FVII y el XII, lo que relacionan con cuadros de Coagulación Intravascular Diseminada incluso en fase subclínica⁹⁰.

El FII o protrombina es el precursor de la trombina. Muchos estudios establecen aumento de la trombina en los pacientes tumorales, y otros el aumento del complejo TAT. Así, Ruf asegura que el FT favorece la generación de trombina, lo cual es esencial para el desarrollo de metástasis, pues estimula la formación de fibrina y la deposición de plaquetas²¹.

En este sentido, también el grupo de Zacharski estudia la localización de la trombina mediante un antagonista potente, la hirudina, de tal forma que proponen su uso para administrarse a pacientes con algunos tipos de tumores, para después valorar en las células tumorales los efectos locales de la generación de trombina sobre la progresión tumoral⁶⁸.

Ya se ha comentado antes, las alteraciones del FII, de la trombina y de los complejos TAT van paralelos, y así lo expresa Guidi en su estudio de 78 pacientes con tumoraciones digestivas, mediante la determinación de TAT con ELISA. Encuentra niveles elevados en el 68,6% de los pacientes⁸⁹.

En nuestro caso hemos encontrado una actividad disminuida del FII. Esto lo relacionamos con el consumo producido por el estímulo vía FT para la producción de trombina, pues además es mayor en los pacientes del grupo tumoral. No existen diferencias estadísticamente significativas, por lo que no consideramos que tenga utilidad su determinación.

6.10. FACTOR X:

Borensztajn recientemente ha realizado un trabajo sobre el FX in vitro, demostrando que éste puede participar en la migración de células cancerosas de diferentes estirpes (mama, colorrectal, pulmón), y destacando su importancia⁹¹.

En 1988, Francis estudia la presencia de FX en tejidos sanos y tumorales, y encuentra una mayor actividad en los tejidos tumorales. Sin embargo, posteriormente a esta afirmación, son pocos los estudios que han evaluado el FX como factor aislado; en general se incluye dentro de la vía del FT-FVII, alterándose de forma coordinada⁹².

En nuestro caso la determinación no es en las células sino en plasma, lo cual, como ha ocurrido en otros parámetros, ofrece diferentes resultados. Así, encontramos una actividad en los límites de la normalidad, con tendencia a la disminución, que no presenta diferencia significativa entre los grupos, tal y como ocurría con el FT. Lo interpretamos como consumo por parte de las células tumorales. Sería necesario un tamaño muestral mayor para poder establecer la significancia estadística.

6.11. t-PA:

La relación del t-PA con el cáncer ha sido muy estudiada en la bibliografía. Es conocida la misión fundamental que ejerce la fibrina como matriz en el crecimiento tumoral y, por tanto, en su extensión a distancia. Por ello es fácil deducir que los factores que favorecen su degradación, dificultan el crecimiento tumoral.

En relación al cáncer de mama, se ha observado que niveles altos de t-PA en el tejido tumoral se relacionan con buen pronóstico, con ganglios negativos, menores tasas de recidiva, etc...⁹³.

El grupo español de Díaz y col. confirmó ya en 2002 la expresión del t-PA in vivo e in vitro en las células tumorales pancreáticas y, además de su conocido papel en la invasión, demostró que juega otros papeles críticos en la progresión del tumor del páncreas, estimulando la proliferación de células cancerosas y la angiogénesis asociada al tumor⁹⁴. Era una propuesta planteada ya en 1998 por el mismo autor dirigido por Paciucci⁹⁵. Posteriormente confirmarían que la proteína específica a la que se une el t-PA en las membranas celulares tumorales es la anexina⁹⁶.

El grupo de Harberk obtuvo resultados similares con el estudio in vitro de células tumorales de cáncer de mama, en este caso con ganglios negativos, mediante determinación inmunohistoquímica del PAI-1 y del t-PA⁹⁷.

La utilidad de la determinación en tejidos del PAI-1 y del t-PA ya no se discute. Son muchos los estudios con nivel de evidencia 1 que lo atestiguan, sobre todo en cáncer de mama en estadios iniciales, y se ha demostrado su valor pronóstico y predictivo. En los últimos años, sin embargo, ya han comenzado otros estudios que se encuentran en fase II

y III, en los que se aplica el u-PA como terapéutica en cánceres de mama, páncreas y, más recientemente, en ovario⁹⁸.

Últimamente se incorpora en el estudio de los tumores extraídos, sobre todo de mama, la determinación de factores de progresión o de invasión, como el u-PA o el PAI-1, de manera que se determine el riesgo de recidiva o de extensión tumoral de cada paciente y de forma individualizada, ya que muchos pacientes reciben tratamiento excesivo por la quimioterapia adyuvante debido a la inadecuada evaluación del riesgo. De esta forma, es posible clasificar a cada paciente en alto o bajo riesgo, y adecuar el tratamiento a dicho riesgo⁹⁹.

Como venimos observando, son muchos los estudios que hacen referencia a los valores de los factores de coagulación determinados en los tejidos tumorales. Pero recientemente ya se realizan estudios que buscan estos valores en plasma. Así pues, el grupo de Langenskiöld realizó en 221 pacientes con cáncer colorrectal la determinación de t-PA y de PAI-1 en el tejido tumoral, en la mucosa del tumor y en plasma, y obtuvo los siguientes resultados: niveles bajos de t-PA en la mucosa tumoral se asociaron a baja supervivencia (por debajo de 1,1 ng/mg), y el PAI-1 en plasma y en el tejido tumoral disminuido también se relacionó con enfermedad metastásica¹⁰⁰.

En nuestro trabajo no hemos encontrado valores alterados de t-PA, determinados en el plasma del paciente. Pero debemos recordar que todas las determinaciones realizadas en los estudios publicados se hacen bien sobre células tumorales directamente, bien sobre plasma de enfermos con enfermedad avanzada. Esto nos sirve de base para explicar que, en pacientes con enfermedad todavía no tratada, la determinación del t-PA es útil como marcador de evolución, progresión, invasión,...sin embargo, una vez realizado el tratamiento y considerando al paciente en el momento de la determinación como "curado", este parámetro no es útil y probablemente tampoco lo será en fases precoces de recidiva o de

enfermedad diseminada. Destacamos, pues, su valor en la información que nos puede aportar durante el periodo preterapéutico, pero no es útil en el seguimiento del paciente.

6.12. PAI-1:

Paralelamente al t-PA, se han realizado múltiples estudios sobre el PAI-1 en relación con el cáncer. En este caso, y dado que se trata del inhibidor del Activador del Plasminógeno, la alteración que debe estar relacionada con el mal pronóstico es la elevación.

Como en el caso de otros factores de la coagulación, también es más habitual encontrar trabajos en donde se realiza la determinación del PAI-1 en el tejido tumoral. Así vemos cómo el grupo de Märkl realizó un estudio sobre el tejido de 55 tumores de colon y encontró que el PAI-1 fue predictivo independiente para la aparición de metástasis a distancia¹⁰¹.

Del mismo modo que se ha objetivado en cánceres de mama con ganglios negativos la utilidad de la determinación del t-PA, se ha visto con el PAI-1. El grupo de Eljuga realizó la determinación en el tejido tumoral de 133 pacientes con cáncer de mama que no se trataron con quimioterapia y, tras 10 años de seguimiento, han encontrado una fuerte relación de los niveles del PAI-1 y la agresividad del tumor, catalogándolo de factor pronóstico¹⁰².

De una forma más parecida al estudio realizado en este trabajo, el grupo de Yamada ha encontrado en la determinación plasmática de PAI-1 en 100 pacientes con cáncer colorrectal, una elevación del mismo relacionada con la recidiva tumoral. Sin embargo, la determinación se realizó en el periodo prequirúrgico. El seguimiento es de casi 4 años¹⁰³.

Angenete y col. evolucionan más la idea, y relacionan la presencia de PAI-1 y de t-PA en pacientes con cáncer de recto también con la aplicación de radioterapia neoadyuvante. Realiza también determinaciones sobre las células tumorales, la mucosa y sobre el plasma del paciente antes de ser intervenido, y encuentran niveles más altos de t-PA y de PAI-1 en el tumor en comparación con la mucosa. La mucosa expuesta a radioterapia tenía niveles más altos de t-PA y de PAI-1. Pero sobre todo encuentran que el PAI-1 en el tumor se correlaciona con el estadio T y el N, y que en plasma fue mayor en pacientes que presentaban metástasis sincrónicas a distancia. Utilizaron la Curva de Regresión de Cox para objetivar que los niveles altos de PAI-1 en el tumor se comportan como un factor independiente relacionado con la corta supervivencia y que la proporción t-PA/PAI-1 se relaciona con el desarrollo de metástasis¹⁰⁴.

DISCUSIÓN GENERAL

El CEA es uno de los marcadores tumorales más establecidos y usados en la práctica clínica en el CCR. Sin embargo, los niveles preoperatorios son normales en más de la mitad de los pacientes con CCR y pacientes CEA-negativos desarrollan posteriormente recidivas²².

En las Guías Clínicas actuales se recomienda únicamente el CEA como marcador tumoral: no se acepta como elemento diagnóstico por su baja sensibilidad y especificidad, pero sí como elemento pronóstico (siendo éste peor en los casos en que prequirúrgicamente está más elevado) y como elemento de seguimiento (se normalizan 1-4 meses después de la intervención y su elevación puede suponer una detección precoz de la recidiva local o a distancia)⁹.

Navarro y Piulats, como ya habíamos comentado previamente, confirman estos datos, y promulgan el uso racionalizado de las pruebas, dado que no suponen demasiadas molestias para el paciente. El CEA es el marcador más importante de recidiva en su estudio, estando involucrado en más del 60% de los diagnósticos⁵⁰.

Son muchos los autores que ya han confirmado el valor del CEA preoperatorio como pronóstico de recurrencia tras tratamiento curativo, de ahí su utilización en la práctica clínica habitual. Takagawa lo ha confirmado en una revisión de 638 pacientes, aunque encuentra que el marcador es de mayor utilidad en los pacientes con estadios II y III¹⁰⁶.

Sin embargo, en la revisión de la literatura realizada por Gil-Bazo encuentra varios estudios en los que no existe correlación entre los valores del CEA prequimioterápicos y la respuesta al tratamiento. Así que, aunque se acepte su determinación en los pacientes en seguimiento y con tratamiento quimioterápico, indica que nunca se tratará de una determinación única y exclusiva, sino siempre apoyado en técnicas de imagen⁴⁶.

Está claro que la utilidad de los marcadores tumorales, del CEA principalmente, en muchos casos, tanto en estudios como en pacientes individuales, está en entredicho. Son frecuentes los pacientes en los que ya se ha diagnosticado la enfermedad y el CEA permanece invariablemente normal. En estos pacientes, ¿debemos asumir que carecemos para estos casos de una herramienta útil en otros pacientes para su seguimiento?, ¿hay que condenar a estos pacientes a un estudio más pormenorizado en cada revisión para evitar no detectar una recidiva?

Nosotros proponemos ampliar, utilizando herramientas de las que fácilmente disponemos en la práctica clínica. Durante el seguimiento de los pacientes en la consulta es inevitable la repetición frecuente de análisis de sangre, tanto para los pacientes con tratamiento adyuvante como para los que no lo reciben. En estas determinaciones siempre se incluye un estudio básico de coagulación, por lo que nos parece especialmente interesante el valor del Fibrinógeno, ya que en cualquier análisis se determina sin requerirlo específicamente.

Nuestro planteamiento es el siguiente: en ausencia de enfermedades concomitantes, el hallazgo de Fibrinógeno elevado durante alguna de las analíticas de control en un paciente con CCR curado, es una señal de alerta ante posible recidiva, y debe fomentar la búsqueda de dicha recidiva.

No hemos podido, sin embargo, confirmar la utilidad del resto de parámetros de la coagulación estudiados, pero no debemos olvidar que las determinaciones que se han realizado en los pacientes recidivados se han obtenido en momentos precoces de recidiva. En esta situación estamos en disposición de asegurar que, salvo el Fibrinógeno, ninguno de los parámetros ha resultado útil. Sin embargo, este trabajo abre nuevas posibilidades de estudio de los mismos parámetros en muestras más grandes y sobre pacientes con fases más avanzadas de enfermedad, muchas de las cuales desgraciadamente cursan con el paciente asintomático y con marcadores tumorales normales.

CONCLUSIONES

- 1.- En la enfermedad tumoral se encuentra elevado el Fibrinógeno.

- 2.- Exceptuando el Fibrinógeno, el resto de Factores estudiados (Tiempo de Cefalina, Factor Tisular, Factor VII, Dímero D, Proteínas C y S, Antitrombina III, Inhibidor de la vía extrínseca, Complejos TAT, Factor II, Factor X, t-PA y PAI-1) se normalizan tras haber realizado tratamiento curativo.

- 3.- Pasados al menos 6 meses, no hay relación entre la alteración de los Factores de la coagulación y el acto quirúrgico.

- 4.- En pacientes con situación previa de aparente curación, la elevación del Fibrinógeno tiene relación con la presencia de recidiva tumoral o extensión a distancia.

- 5.- No existe alteración de los Factores estudiados en fases tempranas de recidiva o metástasis, exceptuando en el caso del Fibrinógeno.

- 6.- En la práctica clínica diaria es rutinaria la determinación del Fibrinógeno en el seguimiento de los pacientes con CCR, su elevación debe alertar sobre la posible recidiva.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Donlo LE. Trombosis y cáncer. Curso anual de la Asociación de Bioquímicos de la Ciudad de Bs. As. 2007.
- 2.- Lobo Beristain JL, Tomás López L. Patogenia de la hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer. www.svnpar.com.
- 3.- Almagro D. Hemostasia y cáncer. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. <http://bvs.sld.cu/revistas/hih/>.
- 4.- Rudolf Virchow. www.historiadelamedicina.org.
- 5.- Salana P. Trombosis y cáncer. Anales@efnavarra.es.
- 6.- Vasconez-García AE, Muñoz-Hoyos A. Problemas tromboembólicos en pacientes con cáncer. Prevención y tratamiento. *Rev Colomb Cir* 2009.
- 7.- Armand Trousseau. www.historiadelamedicina.org.
- 8.- Martínez-Ramos C, López-Pastor A. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía mayor ambulatoria. *Reduca. Serie Medicina* 2009;1(1):439-447.
- 9.- Soria V, García-Granero E. Vía Clínica de la Cirugía programada por carcinoma colorrectal. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Coloproctología.
- 10.- Dalmau A. Fisiología de la hemostasia. www.scartd.org/arxiu/hemostasia_05.pdf.
- 11.- Galindo Álvarez J. Alteraciones del Sistema Coagulación-Fibrinólisis en el Adenocarcinoma Colorrectal (tesis doctoral). Madrid: Universidad de Alcalá de Henares;2003.

- 12.- Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011;108(10):1284-97.
- 13.- Morel O, Morel N, Freyssinet JM, Toti F. Platelet microparticles and vascular cells interactions: a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses. *Platelets* 2008;19(1):9-23.
- 14.- Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(8):1687-93.
- 15.- Martínez-Molina E. Hipoercoagulabilidad y fibrinólisis en la cirugía de las neoplasias digestivas (tesis doctoral). Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 1996.
- 16.- Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(12):2507-13.
- 17.- Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Kisiel W. Expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in human breast and colon cancer tissue. *Thromb Haemost* 2010;103(1):198-204.
- 18.- Battistelli S, Vittoria A, Cappelli R, Stefanoni M, Roviello F. Protein S in cancer patients with non-metastatic solid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(7):798-802.
- 19.- Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(8):388-394.

- 20.- Iversen LH, Okholm M, Thorlacius-Ussing O. Pre- and postoperative state of coagulation and fibrinolysis in plasma of patients with benign and malignant colorectal disease-a preliminary study. *Thromb Haemost* 1996;76(4):523-8.
- 21.- Ruf W, Mueller BM. Thrombin generation and the pathogenesis of cancer. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(1):61-8.
- 22.- Yamashita H, Kitayama J, Taguri M, Nagawa H. Effect of preoperative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response. *World J Surg* 2009;33(6):1298-305.
- 23.- Grande M et al. Evaluation of clinical, laboratory and morphologic prognostic factors in colon cancer. *World J Surg Oncol* 2008;6:98.
- 24.- Wang Q, Xie R, Zhang QY. Clinical significance of plasma fibrinogen level in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005;27(9):544-6.
- 25.- Konstantopoulos K, Thomas SN. Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells. *Annu Rev Biomed Eng* 2009;11:177-202.
- 26.- Kitagawa H, Yamamoto N, Yamamoto K, Tanoue K, Kosaky G, Yamazaki H. Involvement of platelet membrana glycoprotein Ib and glycoprotein IIb/IIIa complex in thrombin-dependent and independent platelet aggregations induced by tumor cells. *Cancer Res* 1989;49(3):537-41.
- 27.- Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Lehy T, Laburthe M. Aberrant expression and activation of the the thrombin receptor protease-activated receptor-1 induces cell proliferation and motility in human colon cancer cells. *Am J Pathol* 2003;162(5):1503-13.

- 28.- Pendurthi UR, Rao LV. Factor VIIa/tissue factor-induced signaling: a link between clotting and disease. *Vitam Horm* 2002;64:323-55.
- 29.- Schaffner F, Ruf W. Tissue factor and protease-activated receptor signaling in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(2):147-53.
- 30.- Sierko E, Tokajuk P, Butkiewicz A, Sulkowski S, Zimmoch L, Wojtukiewicz MZ. Expression evaluation of in loco coagulation system in colorectal cancer. *Pol Merkur Lekarski* 2005;18(104):176-9.
- 31.- Tang JQ et al. Ectopic expression and clinical significance of tissue factor/coagulation factor VII complex in colorectal cancer. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2009;41(5):531-6.
- 32.- Im JH et al. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Res* 2004;64(23):8613-9.
- 33.- Stender MT, Frøkjaer JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2009;52(3):446-51.
- 34.- Stender MT et al. Combined use of clinical pre-test probability and D-dimer test in the diagnosis of preoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients. *Thromb Haemost* 2008;99(2):396-400.
- 35.- Oya M, Akiyama Y, Yanagida T, Akao S, Ishikawa H. Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker. *Jpn J Surg* 1998;28(4):373-8.

- 36.- Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J* 2009;32(5):471-82.
- 37.- Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176(4):335-8.
- 38.- Nozoe T, Mori E, Takahashi I, Ezaki T. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator of colorectal carcinoma. *Surg Today* 2008;38(7):597-602.
- 39.- Sierko E, Zawadzki RJ, Zimnoch L, Sulkowski S, Wojtukiewicz MZ. Expression of blood coagulation inhibitors in colon cancer. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20(118):462-7.
- 40.- Garcia-Avello A, Galindo-Alvarez J, Martinez-Molina E, Cesar-Perez J, Navarro JL. Coagulative system activation and fibrinolytic system inhibition activities arise from tumoral draining vein in colon carcinoma. *Thromb Res* 2001;104(6):421-5.
- 41.- Cáncer colorrectal. enciclopedia.us.es/index.php/Cáncer_colorrectal.
- 41bis.- Roig JV, Solana A, Alós R. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de colon. *Cir Esp* 2003;73:20-4.
- 42.- Sabinston. Tratado de cirugía. 17ª Edición. Madrid: Elsevier, 2007. p. 1404-1483.
- 43.- Cameron, JL. Current surgical therapy. 8º Edición. Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier Mosby, 2004. p. 211-228.

- 44.- Lledó, S. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía colorrectal. Tumores ano-recto-cólicos. Madrid: Arán, 2000. p. 249-370.
- 45.- Área Abreu D, Borrego Pino L, Borrego Diaz L, Abreu Rivera P, Tillán Garrote A. Características clínicas epidemiológicas del cáncer colorrectal en un grupo de enfermos atendidos en consulta de Oncología. Correo Científico Médico de Holguín 2009;1(1).
- 45bis.- Valdés Torres RM, Mesa Vlltres Y. Cáncer Colorrectal. www.16deabril.sld.cu/rev/232/articulo1.pdf.
- 46.- Gil-Bazo I, Páramo JA, García-Foncillas J. Nuevos factores pronósticos y predictivos en el cáncer colorrectal avanzado. Med clin 2005;126(14):541-8.
- 47.- Blackwell K et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. Cancer 2004; 101(1):77-82.
- 48.- Kaźmierczak M et al. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16(8):543-7.
- 49.- Ramirez-Rodriguez JM, Aguilera-Diago V. Recidiva local en el cáncer de colon y recto. Cir Esp 2005;78:344-50.
- 50.- Navarro M, Pilats JM. Seguimiento del cáncer colorrectal. Cir Esp 2003;73(1):58-62.

- 51.- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-26.
- 52.- Magagnoli M, Masci G, Carnaghi C, Zucali PA, Castagna L, Morengi E, Santoro A. Minidose warfarin is associated with a high incidence of International Normalized Ratio elevation during chemotherapy with FOLFOX regimen. *Ann Oncol* 2003;14:959–960.
- 53.- Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423–428.
- 54.- Ratcliffe M, Broadfoot C, Davidson M et al. Thrombosis, markers of thrombotic risk, indwelling central venous catheters and efficiency of antithrombotic prophylaxis using low-dose of warfarin in subjects with malignant disease. *Br J Haematol* 1998;101:79–85.
- 55.- Palumbo JS, Lombrinck KW, Drew AF et al. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood* 2000;96:3302-09.
- 56.- Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Cancer Res* 2002;62:6966-72.
- 57.- Shi HJ, Stubbs R, Hood K. Characterization of de novo synthesized proteins released from human colorectal tumour explants. *Electrophoresis* 2009;30(14):2442-53.

- 58.- Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(1):45-51.
- 59.- Tang L, Liu K, Wang J, Wang C, Zhao P, Liu J. High preoperative plasma fibrinogen levels are associated with distant metastases and impaired prognosis after curative resection in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(5):428-32.
- 60.- Ghezzi F et al. Prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):309-13.
- 61.- Seebacher V et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial. *Br J Cancer* 2010;102(6):952-6.
- 62.- Polterauer S et al. Plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Oncologist* 2009;14(10):979-85.
- 63.- Polterauer S et al. Fibrinogen plasma levels are an independent prognostic parameter in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(6):647-54.
- 64.- Lu K, Zhu Y, Sheng L, Liu L, Shen L, Wei Q. Serum Fibrinogen Level Predicts the Therapeutic Response and Prognosis in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Hepatogastroenterology* 2011;58:110-111.
- 65.- Lee JH, Ryu KW, Kim S, Bae JM. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(60):1860-3.

- 66.- Guo Q, Zhang B, Dong X, Xie Q, Guo E, Huang H, Wu Y. Elevated levels of plasma fibrinogen in patients with pancreatic cancer: possible role of a distant metastasis predictor. *Pancreas* 2009;38(3):75-9.
- 67.- Shi Q et al. Declining plasma fibrinogen alpha fragment identifies HER2-positive breast cancer patients and reverts to normal levels after surgery. *J Proteome Res* 2006;5(11):2947-55.
- 68.- Zacharski LR, Memoli VA, Morain WD, Schlaeppi JM, Rousseau SM. Cellular localization of enzymatically active thrombin in intact human tissues by hirudin binding. *Thromb Haemost* 1995;73(5):793-7.
- 69.- Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(4):369-73.
- 70.- Koike Y et al. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2008;98(7):540-4.
- 71.- Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zawadzki R, Zimnoch L, Kisiel W. Expression of protein C (PC), protein S (PS) and thrombomodulin (TM) in human colorectal cancer. *Thromb Res* 2010;125(3):71-5.
- 72.- Xu G, Zhang YL, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2004;10(6):922-3.
- 73.- Kilic M et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal disease* 2008;10(3):238-241.
- 74.- Federman DG, Kirsner RS. An Update on Hypercoagulable Disorders. *Arch Intern Med* 2001; 161:1051-6.

75.- Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state: whom to screen, how to test and treat. *Postgrad Med* 2000;108(4):59-66.

76.- Jongsung, Ocquetau. Estados de Hipercoagulabilidad.
Temas de Medicina Interna.
escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/trombofilia.htm

77.- Molina Arrebola MA, García Bautista JA, Pérez Moyano R, Giménez López MJ, Avivar Oyonarte C. Hypercoagulable state due to acquired protein C resistance, harbinger of colonic neoplasm?. *An Med Interna* 2006;23(12):591-2.

78.- Paspatis GA, Sfyridaki A et al. Resistance to activated protein C, factor V leiden and the prothrombin G20210A variant in patients with colorectal cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(1):2-7.

79.- Rao B et al. Mutations of p53 and K-ras correlate TF expression in human colorectal carcinomas: TF downregulation as a marker of poor prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(5):593-601.

79bis.- Garnier D et al. Role of the tissue factor pathway in the biology of tumor initiating cells. *Thromb Res* 2010;125:544-550.

80.- Wang WS et al. Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Colorectal Cancer: Taiwan Experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(1):12-16.

81.- Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of Tissue Factor in Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4834-38.

- 82.- Zerbib P et al. Inhibition of tissue factor-factor VIIa proteolytic activity blunts hepatic metastasis in colorectal cancer. *J Surg Res* 2009;153(2):239-45.
- 83.- Uusitalo-Jarvinen H, Kurokawa T, Mueller BM, Andrade-Gordon P, Friedlander M, Ruf W. Role of protease activated receptor 1 and 2 signaling in hypoxia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(6):1456-62.
- 84.- Ruf W, Yokota N, Schaffner F. Tissue factor in cancer progression and angiogenesis. *Thromb Res* 2010;125(2):S36-8.
- 85.- Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006;4:4.
- 86.- Pierfranceschi MG, Imberti D, Orlando S, Vallisa D, Michieletti E. Effectiveness of recombinant activated factor VII in haemorrhagic cancer-related disseminated intravascular coagulation: a case report. *Blood Transfus* 2011;9(3):336-8.
- 87.- Sallah S, Hussain A, Nguyen NP. Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:577-82.
- 88.- Kurer MA. Protein and mRNA expression of tissue factor pathway inhibitor-1 (TFPI-1) in breast, pancreatic and colorectal cancer cells. *Mol Biol Rep* 2007;34(4):221-4.
- 89.- Guidi L et al. Evaluation of latent changes in blood coagulation by the determination of plasma thrombin-antithrombin complex in gastrointestinal neoplasms. *Clin Ter* 1991;136(6):367-73.

- 90.- Battistelli S et al. Coagulation factor levels in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers* 2008;23(1):36-41.
- 91.- Borensztajn K, Bijlsma MF, Reitsma PH, Peppelenbosch MP, Spek CA. Coagulation factor Xa inhibits cancer cell migration via protease-activated receptor-1 activation. *Thromb Res* 2009;124(2):219-25.
- 92.- Francis JL, el-Baruni K, Roath OS, Taylor I. Factor X-activating activity in normal and malignant colorectal tissue. *Thromb Res* 1988;52(3):207-17.
- 93.- Ziółkowska E, Pietrusińska E, Łożyńska-Podhrebela D. The concentration of tissue--type plasminogen activator (t-PA) in extracts of breast cancer tissue. *Pol Merkur Lekarski* 2008;25(150):489-94.
- 94.- Díaz VM, Planaguma J, Thomson TM, Reventós J, Paciucci R. Tissue plasminogen activator is required for the growth, invasion, and angiogenesis of pancreatic tumor cells. *Gastroenterology* 2002;122(3):806-19.
- 95.- Paciucci R, Torà M, Díaz VM, Real FX. The plasminogen activator system in pancreas cancer: role of t-PA in the invasive potential in vitro. *Oncogene* 1998;16(5):625-33.
- 96.- Díaz VM, Hurtado M, Thomson TM, Reventós J, Paciucci R. Specific interaction of tissue-type plasminogen activator (t-PA) with annexin II on the membrane of pancreatic cancer cells activates plasminogen and promotes invasion in vitro. *Gut* 2004;53(7):993-1000.
- 97.- Harbeck N et al. Prognostic impact of tumor biological factors on survival in node-negative breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18(3C):2187-97.

- 98.- Schmitt M et al. Cancer therapy trials employing level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11(6):617-34.
- 99.- Kantelhardt EJ et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6×FEC versus 3×FEC/3×Docetaxel. *BMC Cancer* 2011;11:140.
- 100.- Langenskiöld M, Holmdahl L, Angenete E, Falk P, Nordgren S, Ivarsson ML. Differential prognostic impact of uPA and PAI-1 in colon and rectal cancer. *Tumour Biol* 2009;30(4):210-20.
- 101.- Märkl B et al. Tumour budding, uPA and PAI-1 are associated with aggressive behaviour in colon cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(3):235-41.
- 102.- Eljuga D, Razumovic JJ, Bulic K, Petroveckii M, Draca N, Bulic SO. Prognostic importance of PAI-1 in node negative breast cancer patients--results after 10 years of follow up. *Pathol Res Pract* 2011;207(5):290-4.
- 103.- Yamada Y et al. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: a predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010;101(8):1886-90.
- 104.- Angenete E, Langenskiöld M, Palmgren I, Falk P, Oresland T, Ivarsson ML. uPA and PAI-1 in rectal cancer--relationship to radiotherapy and clinical outcome. *J Surg Res* 2009;153(1):46-53.
- 105.- Tang JQ et al. Extrahepatic synthesis of coagulation factor VII by colorectal cancer cells promotes tumor invasion and metastasis. *Chin Med J* 2010;123(24):3559-65.

- 106.- Takagawa R et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3433-9.
- 107.- Battistelli S et al. Antiphospholipid antibodies and acute-phase response in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers* 2008;23(1):31-5.
- 108.- Pleyer L et al. Massive infiltration of bone marrow in colon carcinoma after treatment with activated protein C. *Wien Klin Wochenschr* 2007;9(7-8):254-8.
- 109.- Davila M et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost* 2008;6(9):1517-24.
- 110.- Grignani G et al. Mechanisms of platelet activation by cultured human cancer cells and cells freshly isolated from tumor tissues. *Invasion Metastasis* 1989;9(5):298-309.
- 111.- Scarlett JD, Thurlow PJ, Connellan JM, Louis CJ. Plasma-dependent and independent mechanisms of platelet aggregation induced by human tumour cell lines. *Thromb Res* 1987;46(5):715-26.
- 112.- Lerner WA, Peralstein E, Ambrogio C, Karpatkin S. A new mechanism for tumor induced platelet aggregation. Comparison with mechanisms shared by other tumor with possible pharmacologic strategy toward prevention of metastases. *Int J Cancer* 1983;31(4):463-9.

- 113.- Pearlstien E, Ambrogio C, Gasic G, karparkin S. Inhibition of the platelet-aggregating activity of two human adenocarcinomas of the colon and an anaplastic murine tumor with a specific thrombin inhibitor, dansylarginine N-(3-ethyl-1,5-pentanediy)amide. *Cancer Res* 1981;41(11):4535-9.
- 114.- Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20(6D):5195-8.
- 115.- Grotowski M. Antigens (CEA and CA 19-9) in diagnosis and prognosis colorectal cancer. *Pol Merkur Lekarski* 2002;12(67):77-80.
- 116.- Eche N et al. Standards, options and recommendations for tumor marker in colorectal cancer. *Bull Cancer* 2001;88(12):1177-206.
- 117.- Reiter W et al. Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17(4B):2935-8.
- 118.- Chung YC, Chang YF. Significance of inflammatory cytokines in the progresión of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):1910-3.
- 119.- Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost* 2007;5(3):520-7.
- 120.- Vincenot A, Gaussem P. Physiologie and cellular regulation of the protein C system. *Ann Biol Clin* 1997;55(1):17-24.

121.- Ruf W. Tissue Factor and PAR signaling in tumor progression. *Thrombosis Research* 2007;120(S2):7-12.

122.- Preston T, Slater C, McMillan DC, Falconer JS, Shenkin A, Fearon KC. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response. *J Nutr* 1998;128(8):1355-60.

123.- Wang Q, Xie R, Zhang QY. Clinical significance of plasma fibrinogen level in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005;27(9):544-6.

ANEXOS

ANEXO 1

FILIACIÓN:

NOMBRE:

SEXO: EDAD:

FECHA DE INTERVENCION:

NHC:

TLF:

DATOS ANALITICOS PREQUIRÚRGICOS:

- Hemoglobina
- Leucocitos
- CEA
- Ca 19-9

ESTADÍO PREQUIRÚRGICO:

T:	x	is	1	2	3	4
N:	x	0	1	2		
M:	x	0	1			

ESTADIO (TNM)	0	I	II	III	IV
DUKES	A	B	C		
ASTLER-COLLER	A				
	B1	B2			
	C1	C2			
	D1	D2			

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

- QUIMIOTERAPIA:	SI	NO
- RADIOTERAPIA:	SI	NO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Abierta
Urgente

Laparoscópica
Programado

- Hallazgos:
- Resultados:
 - R0.
 - No R0.

EVOLUCIÓN:

- Satisfactoria
 - o Día de tolerancia:
- Reintervención
 - o Si.
 - o No.
- Estancia hospitalaria:
- Quimioterapia adyuvante:
 - o Curativa.
 - o Paliativa.
- Respuesta:
 - o Completa.
 - o Incompleta.

ESTADÍO POSTQUIRÚRGICO:

- Tipo histológico
- Grado: Bien Moderadamente Poco diferenciado Indiferenciado
- Tamaño:
- Invasión: Ca in situ Infiltrante
- Infiltración perineural:
- Bordes quirúrgicos: (Libre / Infiltrado)
- Mts ganglionares: (GL aislados / GL afectados)
- Localización ganglios afectados:

T:	x	is	1	2	3	4
N:	x	0	1	2		
M:	x	0	1			

ESTADIO (TNM)	0	I	II	III	IV
DUKES	A	B	C		
ASTLER-COLLER	A				
	B1	B2			
	C1	C2			
	D1	D2			

SEGUIMIENTO:

- Tiempo:
- Recidiva: NO Primaria Hígado
Pulmón Ganglionar Peritoneo Diseminado
- En que momento??
- CA 19.9 CEA

PLE:

Exitus (Fecha / Causa):

Estado actual (Vivo vs Muerto / Con vs Sin enfermedad):

CORRELACION DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON.

PURIFICACIÓN CALERO GARCÍA.
MÉDICO RESIDENTE DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVO.
HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL.

CÁNCER, COAGULACIÓN Y CIRUGÍA:

Desde hace más de un siglo sabemos que la frecuencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y de los estados de hipercoagulabilidad es significativamente más elevada en los pacientes oncológicos que en la población general^{15,14}, de hecho se considera el cáncer como parte de las llamadas trombofilias o estados de hipercoagulabilidad adquiridos³⁴. Además, su manejo terapéutico es más complicado, no sólo por la posibilidad de complicaciones hemorrágicas sino también por la mayor tendencia a la recurrencia a pesar del tratamiento anticoagulante.

Efectivamente, en el siglo XIX, el siglo de oro de la cirugía, el clínico francés Armand Trousseau (1801-1867) revolucionó a la comunidad científica en 1865 con su convencimiento de que existía una asociación entre el cáncer y algún tipo de activación de la coagulación: "...parece que en la caquexia... una condición particular predispone a la coagulación espontánea...". Descubrió que las neoplasias viscerales se asociaban con frecuencia a trombosis venosa profunda de miembros inferiores, intuyó que había una "coagulación espontánea" debida a una "crisis especial"^{15,16,34,35,37}. Este hallazgo se vio refrendado posteriormente por estudios epidemiológicos y hoy en día se acepta que la trombosis es una complicación frecuente y la segunda causa de fallecimiento en los pacientes con cáncer^{14,15,35}. Afinando un poco más, en estudios postmortem se ha encontrado mayor relación con tumores de tipo mucinoso, principalmente páncreas, pulmón y tracto gastrointestinal.

La tendencia trombótica aumenta en aquellos pacientes oncológicos que además son sometidos a intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia o inmovilizaciones prolongadas^{14,35}. A esto se le suman otros factores dando lugar a un complejo perfil trombótico: tipo de neoplasia y extensión, edad avanzada del paciente, historia personal de ETV, presencia de resistencia adquirida a la proteína C activada, infección, fracturas óseas,...¹⁴.

A la tríada clásica descrita por Rudolf Virchow para la trombosis (1821-1902): éstasis, lesión vascular e hipercoagulabilidad de los elementos sanguíneos³⁷, hay que añadir la heterogeneidad de la respuesta inmune al tumor y las propiedades de los sistemas anticoagulantes propios de cada tipo de tumor, todo ello interaccionando con todos los componentes esenciales del sistema hemostático: la pared vascular, las plaquetas, el mecanismo de coagulación y el sistema fibrinolítico¹⁶.

Diversos estudios histológicos han confirmado la presencia de fibrina y agregados plaquetarios en o alrededor de muchos tipos de tumores, sugiriendo la existencia de algún tipo de activación local de la coagulación. La razón por la cual se desarrollan tanto los mecanismos de coagulación en el paciente oncológico es, para algunos especialistas, una exuberante respuesta del huésped en un intento de autolimitar el crecimiento del tumor, pero la opinión más generalizada es que es la propia célula tumoral la que promueve el desarrollo de este sistema en un intento de obtener sus objetivos: crecimiento tumoral (asegurándose una buena angiogénesis) e invasión de tejidos adyacentes, para finalmente diseminarse a los tejidos a distancia¹⁵. A este respecto, debemos recordar que la trombina, el principal factor de la cascada de la coagulación, es un potente factor de crecimiento tumoral además de ser proangiogénico para las células endoteliales.

Hoy sabemos que la célula tumoral utiliza tres líneas estratégicas para desarrollar sus intereses: promoviendo la génesis de trombina y fibrina, inhibiendo su lisis y frenando los sistemas anticoagulantes naturales, todo ello interaccionando con todos los componentes esenciales del sistema hemostático: la pared vascular, las plaquetas, el mecanismo de coagulación y el sistema fibrinolítico. Los factores mejor estudiados hasta la fecha son el Factor Tisular (FT) y el llamado procoagulante del cáncer (PC). El primero es un cofactor no proteolítico para el factor VIIa en la activación del factor IX o del X, mientras que el segundo es un activador directo del factor X, que funciona en ausencia del factor VII.

Por otro lado, y volviendo a los conceptos que ya estableció Virchow a finales del siglo XIX y hoy todavía vigentes, también la cirugía supone un elemento a tener en cuenta en la situación de hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos (si ésta se realiza). Los dos factores más importantes ligados al acto quirúrgico son la lesión de la pared vascular y el enlentecimiento del flujo sanguíneo por la inmovilización¹². También influye, aunque en menor medida, la hipercoagulabilidad reactiva al estrés que supone la propia cirugía, con aumento de cortisol y aminas vasoactivas: se produce elevación de la tasa

de fibrinógeno plasmático, de la síntesis hepática de factores de la coagulación y su activación por las interleuquinas y de las plaquetas como reactantes de fase aguda¹². La duración del acto quirúrgico, la posición del paciente, la disección de tejidos en contacto con venas pélvicas y el tipo de anestesia puede aumentar el estrés y la hipercoagulabilidad, así como la colocación de catéteres venosos³⁵. Así mismo, el tipo de cirugía también influye de tal modo que se ha objetivado una tasa de TEV mayor en cirugía general o ginecológica que en otras especialidades^{12,35}. E incluso se ha objetivado que el simple ingreso aumenta la incidencia de ETV en los pacientes con cáncer³⁵.

Hoy en día ya es una costumbre en los Servicios de Cirugía General y Digestiva tener en cuenta esta comorbilidad, no sólo en los pacientes oncológicos, sino en todo aquel que va a sufrir una cirugía mayor, realizando profilaxis principalmente con HBPM (heparinas de bajo peso molecular) en las horas previas y hasta un mes posterior a la cirugía.

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN:

El TROMBO consiste en la formación, a partir de componentes de la sangre, de una masa anormal, dentro del torrente circulatorio. Esto ocurre por la interacción de factores vasculares, celulares, y humorales, si en la corriente sanguínea aparecen uno o más activadores, heredados o adquiridos, de la coagulación y se desbordan los mecanismos inhibitorios fisiológicos de la misma³⁸. El hecho más común es aquél en que varios factores trombogénicos coinciden y aunados, al sobrepasar la capacidad inhibitoria antitrombótica normal, desencadenan el episodio trombótico. También puede suceder, aunque es más raro, que la capacidad antitrombótica, de modo heredado o adquirido, esté disminuida, creándose una situación o ambiente potencialmente trombogénico que facilita la aparición de trombosis ante factores de riesgo que no la provocarían en un individuo normal.

Así, se puede definir la HEMOSTASIA, como el conjunto de mecanismos biológicos interdependientes dirigidos a prevenir la extravasación espontánea sanguínea, evitar la hemorragia excesiva a nivel de los vasos lesionados y mantener la fluidez de la sangre circulante³⁸. En condiciones normales la sangre circula en fase líquida en todo el organismo, después de una lesión vascular la sangre se coagula sólo en el sitio de la lesión para sellar únicamente el área lesionada. La transformación de sangre líquida en coágulo sólido está regulada por el sistema hemostático y depende de una interacción compleja entre *la sangre* (que contiene las células y los factores que intervienen en la coagulación) y *pared vascular* (el endotelio vascular tiene un papel fundamental dentro de la coagulación y la fibrinolisis). El sistema fibrinolítico actúa como regulador del sistema de la coagulación eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. Ambos sistemas tienen mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar.

El estímulo que desencadenará la activación de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio (que normalmente hace de barrera entre la circulación y el tejido a irrigar) provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. La respuesta hemostática incluye, por tanto, tres procesos: la *hemostasia primaria*, la *hemostasia secundaria* y la *fibrinolisis*; existiendo siempre una interacción entre la pared vascular y la sangre.

CÁNCER DE COLON:

El cáncer colorrectal es la neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo y engloba un conjunto de cánceres de colon y recto que se localizan en lugares diferentes del intestino grueso, que según la localización se presentan con síntomas diferentes, pero que comparten muchas características comunes y sólo se diferencian en el tratamiento en dos entidades: cáncer de colon y cáncer de recto. Ambos suponen la tercera causa de muerte y de cánceres nuevos en mujeres y hombres en Estados Unidos. En España, el cáncer colorrectal es el más frecuente cuando se cuentan ambos sexos conjuntamente; seguido de los tumores de mama y pulmón. Más del 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas. Estos son cánceres de las células glandulares que recubren el interior de la capa de la pared del colon y el recto.

Son varios los factores que se han identificado como factores de riesgo que aumentan las probabilidades de que una persona padezca un cáncer colorrectal: antecedentes familiares de cáncer colorrectal, síndromes de cáncer colorrectal familiar, etnia o raza judíos Ashkenazi), antecedentes personales de cáncer colorrectal, antecedentes personales de pólipos intestinales, antecedentes personales de enfermedad inflamatoria, edad mayor de 60 años, dieta rica en grasas y proteínas, sedentarismo o inactividad física, obesidad, diabetes mellitus, hábito tabáquico, consumo de alcohol, bacteriemia por *Streptococcus bovis*, ureterosigmoidostomía,...

Así, aunque se desconozcan las causas exactas de la génesis del cáncer colorrectal, ya conocemos muchos factores de riesgo que permiten hacer prevención primaria (cuidando los hábitos dietéticos, eliminando alcohol y tabaco,...) y prevención secundaria o diagnóstico precoz.

La edad de presentación habitual del cáncer colorrectal es entre los 60 y 80 años. La presencia de síntomas notables o la forma en que se manifiestan depende del sitio del tumor y la extensión de la enfermedad, y así en el cáncer de colon derecho los síntomas principales son dolor abdominal, síndrome anémico y la palpación de un tumor abdominal mientras que en el cáncer de colon izquierdo y de recto sigma destaca el dolor cólico en abdomen inferior que puede aliviarse con las defecaciones, con mayor frecuencia aparece rectorragia y cuadros de obstrucción intestinal e incluso perforación.

El cáncer colorrectal utiliza cinco vías de diseminación: directa (extensión por crecimiento de los tejidos de alrededor), linfática, hemática, siembra peritoneal e intraluminal (suelta de células a través de la luz con implantes en otras localizaciones de la mucosa).

El diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante la historia clínica y la exploración física, que siempre debe estar acompañada de un tacto rectal. Se utilizan las pruebas complementarias para confirmar la sospecha y aportar datos fundamentales de cara a la orientación terapéutica: sigmoidoscopia, colonoscopia y enema opaco son las fundamentales para localizar el tumor, el análisis de sangre se realiza para conocer el estado general del paciente y los marcadores tumorales principalmente para el seguimiento. La biopsia proporciona el diagnóstico histológico o histopatológico, que generalmente suele ser un diagnóstico definitivo.

La ecografía, la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética (RMN) y la radiografía de tórax son fundamentales para conocer el grado de extensión a otros órganos de la tumoración. Por esta razón, aunque mucho menos extendida en su uso, está la tomografía por emisión de positrones (PET) y en ocasiones la angiografía, que ofrece una imagen valiosa de la relación del tumor con los vasos principales.

Para la clasificación por estadios del cáncer colorrectal se utiliza más de un sistema. Entre ellos se encuentran los sistemas Dukes, Astler-Coller y AJCC/TNM. El sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC) más conocido como sistema TNM es el más utilizado, describe las etapas mediante números romanos del I al IV. Tanto el sistema Dukes como el sistema Astler-Coller utilizan las letras de la A a la D; el sistema Astler-Coller tiene más subdivisiones. Los tres sistemas describen la propagación del cáncer con relación a las capas de la pared del colon o del recto, a los órganos vecinos al colon y al recto y a otros órganos más distantes. En la mayoría de los pacientes, el estadio se desconoce hasta después de la cirugía.

ESTADIO 0		Tis	N0	M0
ESTADIO I		T1, T2	N0	M0
ESTADIO II	IIA IIB	T3 T4	N0 N0	M0 M0
ESTADIO III	IIIA IIIB IIIC	T1, T2 T3, T4 Cualquier T	N1 N1 N2	M0 M0 M0
ESTADIO IV		Cualquier T	Cualquier N	M1

Los tres principales tipos de tratamiento del cáncer del colon y del cáncer del recto son cirugía, radioterapia y quimioterapia. Según la etapa del cáncer, se pueden combinar simultáneamente dos o los tres tipos de tratamiento o se pueden realizar de forma secuencial.

CARACTERÍSTICAS DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE TUMORAL, REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA:

La asociación entre cáncer e hipercoagulabilidad es un hallazgo ya comprobado sobre todo en los últimos años. Se estima que uno de cada siete pacientes con cáncer que fallecen en el hospital lo hacen por embolismo pulmonar¹⁵ y un 20% de los pacientes con ETV padecen cáncer³⁵. Los pacientes con cáncer tienen 4 o 5 veces más riesgo de tromboembolismo venoso que la población general¹⁴. Se conoce incluso que los tumores que más se asocian con ETV son el de páncreas y pulmón en el hombre y los ginecológicos, colorrectal y páncreas en la mujer³⁵. Iversen observó además que cuanto más extendido estaba el tumor preoperatoriamente mayor número de fenómenos tromboembólicos padecían los pacientes²⁶. Sin embargo no está claro que la solicitud de marcadores tumorales al diagnóstico de un suceso trombótico sea rentable debido a numerosos falsos positivos, aunque el valor predictivo del resultado negativo sí puede llegar al 75%. No hay estudios que demuestren que sea rentable hacer un estudio completo, aunque sí se recomienda realizar una historia clínica completa, exploración física, análisis de sangre de rutina y una radiografía de tórax^{34,35}.

La razón por la cual se desarrollan tanto los mecanismos de coagulación en el paciente oncológico es, para algunos especialistas, una exuberante respuesta del huésped en un intento de autolimitar el crecimiento del tumor, pero la opinión más generalizada es que es la propia célula tumoral la que promueve el desarrollo de este sistema en un intento de obtener sus objetivos: crecimiento tumoral (asegurándose una buena angiogénesis) e invasión de tejidos adyacentes, para finalmente diseminarse a los tejidos a distancia¹⁵.

Hoy sabemos que la célula tumoral utiliza tres líneas estratégicas para desarrollar sus intereses: promoviendo la génesis de trombina y fibrina, inhibiendo su lisis y frenando los sistemas anticoagulantes naturales^{15,34,35}. Veamos los trabajos más actuales sobre los distintos parámetros de la coagulación y de la fibrinólisis:

- Diversos estudios histológicos han confirmado la presencia de **fibrina** y **agregados plaquetarios** en o alrededor de muchos tipos de tumores (Billroth ya lo mencionaba en sus trabajos de 1878), sugiriendo la existencia de algún tipo de activación local de la coagulación, de tal manera que adecuan su microentorno para tener ventaja sobre el huésped^{34,35}. Se ha encontrado que la formación de fibrina toma parte también en la progresión y metástasis tumoral^{10,34}. Y así, niveles elevados de fibrinógeno en el preoperatorio se relacionan con el mal pronóstico del paciente y con la recurrencia de la enfermedad tumoral^{48,56,59} y se habla ya de que el control de determinados factores que favorecen dicha extensión metastásica, entre ellos el fibrinógeno, puede generar terapias antitumorales eficaces⁴⁷. También en los últimos años se han realizado estudios sobre las glicoproteínas de las membranas plaquetarias (en concreto la IIb/IIIa), se propone que la agregación plaquetaria pudiera estar influida por las propias células tumorales²⁹.

- El grupo de Darmoul realizó un estudio muy interesante en el que exponían la presencia de un receptor proteasa-activado (PAR-1) aberrante en las células de carcinoma colorrectal, sobre el cual actúa la **trombina**. Este tipo de receptor no aparece en las células normales, por tanto, ellos plantean si debería considerarse la trombina como un factor del crecimiento del cáncer de colon, en caso afirmativo: ¿qué papel podría tener un fármaco inhibidor selectivo del PAR-1?. Además debemos recordar que la trombina, el principal factor de la cascada de la coagulación, es un potente factor proangiogénico para las células endoteliales.

- La expresión del **Factor Tisular** en las células vasculares sanas está muy controlado, por el contrario en la célula tumoral su producción es algo intrínseco^{4,9}. También se ha observado que las células tumorales promueven la producción del **Cancer Procoagulant** (o procoagulante del cáncer, PC), una cisteinproteínasa que activa directamente al factor X, sin necesidad del factor VII, no ha sido encontrada en tejidos normales, sólo en células tumorales. Esta proteína sí requiere vitamina K y calcio para su activación^{15,14,34,37}. El grupo de Sierko indicó que la activación de la coagulación en el cancer colorrectal era FT-dependiente, estudiando y comparando los niveles de FT y de otros factores de la coagulación, como el II, VII, X y IX en células tumorales y en células normales⁶. Y el grupo chino de Tang publicaron recientemente que las células del cáncer colorrectal pueden sintetizar ectópicamente Factor VII y que la expresión de FT puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de micrometástasis⁶⁵.

- Y en este proceso de activación de la coagulación, secundariamente también se produce, gracias al Factor Tisular, un impulso de la génesis de **Factor de crecimiento Vasculoendotelial** (VEGF), que favorece el desarrollo de la masa tumoral promoviendo la angiogénesis^{14,15}. Y el propio VEGF, junto a otras citoquinas segregadas por las células tumorales (como TNF- α y la Interleuquina 1 β), induce la producción de FT por células normales e inhiben la trombosmodulina, que es el modulador natural de la

coagulación, iniciando así una retroalimentación que favorece dicho crecimiento así como los fenómenos trombóticos^{15,34,37}.

- Las células tumorales también expresan todas las proteínas que regulan el sistema fibrinolítico, como los **Inhibidores 1 y 2 del Activador del Plasminógeno** (PAI-1 y PAI-2), con ello impiden o ralentizan la degradación natural de la fibrina^{14,15,34}.

- Otras capacidades de la célula tumoral son la de adherirse a las células endoteliales, gracias a moléculas de adhesión como las **integrinas** y las **P-selectinas**, así como la inducción de la activación y agregación plaquetaria y linfocitaria, motivo por el cual las células tumorales pueden extenderse por el torrente sanguíneo¹⁵. El grupo de Im demostró que para adherirse las células tumorales a los vasos pulmonares precisaban de fibrina y plaquetas²⁴. Por todo ello, algunos autores promueven el uso de heparinas en el tratamiento del paciente tumoral, ya que inhiben la deposición de fibrina y plaquetas, haciendo que las células sean más vulnerables a los efectos citotóxicos de los linfocitos, bloquean las moléculas de adhesión de la célula tumoral a las células endoteliales y reducen las posibilidades de metástasis al inhibir la adhesión plaquetaria y de polinucleares a la pared vascular^{15,35}.

- Pero los estudios actuales no se limitan sólo a valorar el papel que puede tener la coagulación en la progresión tumoral, son muchos los autores que intentan dar un paso más y relacionar ciertos parámetros que se pueden cuantificar en la práctica clínica diaria con el pronóstico de los tumores, así podemos ver como la cuantificación del **Dímero D** (es un producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis) prequirúrgica se ha encontrado asociada a un mayor riesgo de ETV tras la cirugía^{39,40}, pero también desde finales del siglo XX algunos grupos, como el de Oya ya hablaban de que los niveles de Dímero D elevados están relacionados con el estadio avanzado del tumor y con la corta supervivencia tras la cirugía^{21,44}.

- Otro parámetro estudiado es la **Proteína C Reactiva** (PCR), en el ambiente tumoral es producida por los hepatocitos en respuesta a citocinas inflamatorias, en particular la Interleuquina-6, se ha comprobado que, medida prequirúrgicamente, sus niveles elevados tienen un valor pronóstico en la baja tasa de supervivencia en varios tumores, colorrectal, vejiga, esófago, páncreas, renal, ovario y cuello uterino^{61,63,64} y además sus valores se han normalizado tras haber realizado el tratamiento curativo de una tumoración.

- También algunos estudios se concentran en los inhibidores de la coagulación, de esta forma se ha observado que en el paciente tumoral los niveles de **antitrombina**, **proteína S** y **proteína C** están disminuidos e incluso algunos autores como Sierko proponen el tratamiento a pacientes seleccionados⁶⁷.

- A nivel local, se puede concretar más, el grupo de García-Avello estudió en 18 pacientes que iban a ser intervenidos por carcinoma colorrectal varios parámetros de la coagulación y del sistema fibrinolítico y encontró que los niveles eran distintos en el momento de la cirugía entre la sangre periférica del paciente y la sangre que se extraía de la vena de la que dependía principalmente el tumor. De esta forma llegaron a la conclusión de que el tumor en sí mismo es origen de hipercoagulabilidad y del sistema fibrinolítico, aunque la cirugía también provoca activación moderada del sistema fibrinolítico⁷⁰.

Con todo esto podemos comprobar la importancia que está adquiriendo en los últimos años la medición de los factores de la coagulación, no sólo para determinar o pronosticar la posibilidad de fenómenos tromboembólicos en los pacientes oncológicos, sino también en relación a la progresión tumoral, considerándolos elementos fundamentales del crecimiento y extensión del tumor y encontrando en ellos una capacidad pronóstica, hasta hace poco desconocida, que quizás en el futuro pueda utilizarse con la misma seguridad que la de los marcadores tumorales clásicos.

HIPOTESIS DE TRABAJO:

La bibliografía actual aporta múltiples datos que relacionan el proceso oncológico con las alteraciones en la coagulación. Existen estudios incluso donde se aprecian detalles importantes, como el hecho de que determinados factores de la coagulación estén más elevados en el propio tumor o en los vasos de los que depende que en la sangre periférica del paciente. Se han documentado múltiples episodios de enfermedad tromboembólica que dio lugar a un diagnóstico posterior de cáncer, y la morbimortalidad de los pacientes con cáncer y que sufren uno de estos episodios también se ve incrementada.

Nuestro grupo (Dres. García Avello, Calero García y Lobo Martínez, de los Servicios de Cirugía General y Digestivo y de Hematología de este centro) propone que el cálculo de los niveles de determinados parámetros de la coagulación puede resultar útil en la detección precoz de una recidiva tumoral. Se propone comparar dichos valores con los de parámetros ya muy establecidos como diagnósticos de recidiva, tales como los factores tumorales (CEA y CA 19-9). Así mismo, cuantitativamente también pretendemos buscar relación entre la carga o masa tumoral y los niveles de estos parámetros, de tal forma que a mayor masa tumoral, mayor elevación.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Como se ha descrito en los apartados anteriores, hoy en día existen múltiples publicaciones haciendo referencia a distintos parámetros de la coagulación y su relación con determinados aspectos del paciente oncológico. Todavía no se ha puesto en práctica la medición de dichos parámetros para el estudio y seguimiento de un paciente oncológico, aunque han sido muchos los autores que se aventuran a mencionarlos como técnicas sencillas y asequibles para detectar presencia de enfermedad en este tipo de pacientes. Lo que caracteriza, no obstante, la bibliografía actual a este respecto es la gran dispersión de aseveraciones: cada autor estudia la relación entre un factor de coagulación y el cáncer, ninguno los relaciona entre sí y son pocos los que establecen relaciones con los marcadores tumorales. Nuestro estudio es un estudio EXPLORATORIO, trata de aportar luz a esta penumbra compuesta por múltiples factores de coagulación elevados o no en el enfermo tumoral, pero nunca estudiados en conjunto y relacionándose entre sí. Se pretende observar qué es lo que ocurre y tratar de encontrar relaciones que puedan servir en el futuro de base para estudios randomizados, así como aunar los parámetros más importantes de la coagulación en relación al cáncer. Es por ello que se ha decidido un tamaño muestral que sea cómodo y sobre todo eficiente para poder realizar el estudio (el número de muestras que supone un mayor aprovechamiento del test ELISA, con el que se realizan varias de las determinaciones, es 88-100).

Se va a realizar, por tanto, un estudio tipo Casos y Controles, cada uno de los grupos estará conformado por 20-25 pacientes, en total 40-50, están todos diagnosticados de cáncer de colon y recto, ya han sido intervenidos quirúrgicamente y en el momento de realizar este estudio se encuentran en seguimiento, se incluyen en uno u otro grupo en función de si en el momento de extracción de la analítica presentan o no enfermedad, ya sea local o a distancia.

Los pacientes han sido intervenidos todos ellos en los años 2009 y 2010 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal por un único Servicio, el de Cirugía General y Digestiva. Durante el seguimiento que se les realiza a dichos pacientes se suelen obtener análisis de sangre rutinarios y más específicos, como es el caso de los marcadores tumorales. También, con regularidad, se realizan pruebas de imagen, tales como Tomografía Axial Computerizada y Colonoscopia. Se trata de añadir a dicho estudio el cálculo de otros parámetros sanguíneos con el fin de observar si se alteran o no y si dicha alteración tiene o no relación con la recidiva y con las alteraciones de los otros parámetros a estudio. Observaremos si en un paciente con una recidiva tumoral existe elevación de los parámetros de la coagulación y si dicha elevación es más precoz que la de los marcadores tumorales. Así mismo comprobaremos como en aquellos pacientes en que, por el resto de las pruebas, se consideren pacientes sin recidiva, los valores de la coagulación son normales

Los datos se van a obtener a través de una muestra de sangre que se enviará al Servicio de Hematología, en donde se procesará y de la cual se obtendrán los datos necesarios. La muestra se extraerá a ser posible en una de las consultas de revisión a las que el paciente tenga que acudir. Tras el análisis se correlacionarán con la situación actual del enfermo y los valores del resto de la analítica como ya se ha explicado previamente. Se pretende obtener una segunda analítica pasados 6 meses de la primera, para valorar la evolución de los resultados. Más allá de estas dos extracciones no se pretende hacer un seguimiento estricto de los pacientes, no se les va a volver a citar ni se les va a reevaluar físicamente, pero sí se recogerán datos sobre su evolución mediante el programa informático Cajal.

El principal sesgo que puede presentar este trabajo consiste precisamente en el propio tratamiento tanto quirúrgico como quimioradioterápico que están recibiendo o han recibido estos pacientes: dado que supone una importante destrucción tisular, la quimioterapia provoca la elevación de los factores de la coagulación en el periodo alrededor de cada ciclo, por ello se ha determinado obtener las analíticas no antes de 3 semanas después del último ciclo. Como los factores de coagulación tienen como máximo 72 horas de vida media, con esta espera se pretende eliminar dicho sesgo. Se va actuar del mismo modo con las terapias radioterápicas. En cuanto a la cirugía, no supondrá ningún factor de confusión debido a que se van a recoger datos de pacientes intervenidos en los años 2010 y 2009, cómo mínimo habrá pasado ya un mes desde la cirugía, tiempo suficiente para descartar que la elevación de los parámetros se deba al propio acto quirúrgico.

No se esperan datos extremos, es decir grandes diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad, ya que se ha seleccionado los pacientes intervenidos entre 2009 y 2010, de esta forma los pacientes forman un grupo homogéneo en los que la intervención y la evolución de la enfermedad varía entre 0 y 24 meses, tiempo asumible dado que la evolución de las recidivas del cáncer colorrectal se mide en meses (el 40% de los pacientes tendrá recidivas locales o a distancia, el 80% de esas recidivas ocurre en los dos primeros años, *Ramírez et al*).

Este trabajo consta, por tanto, de dos partes:

- 1) Estudio retrospectivo observacional y descriptivo, en donde se recogerán los datos de las historias de los pacientes que formarán parte del estudio en relación a: edad, sexo, diagnóstico, duración de la intervención, tipo de intervención practicada, radicalidad del procedimiento y tratamiento adyuvante si se ha aplicado.
- 2) Estudio analítico, prospectivo en el que se extraerá sangre de los pacientes que se encuentran en seguimiento para realizar un análisis de factores de coagulación. Se medirán parámetros tales como: valores de fibrinógeno, antitrombina, proteína C y S, C4BP (C4 binding protein), complejo TAT (trombina-antitrombina), dímero D, factor tisular, inhibidor del factor tisular, factor VII y TPA (activador tisular del plasminógeno).

Posteriormente se pretende analizar qué relación tiene la alteración de los factores de la coagulación con determinados parámetros de la historia clínica (edad, estadio tumoral,...) y si existe alguna diferencia en los valores de los factores de coagulación entre un grupo y otro, es decir, entre aquellos en que no existe enfermedad en el momento de la extracción de la muestra y aquellos en los que sí la hay, con el objeto de encontrar una nueva arma de estudio que pueda ayudarnos a detectar la recidiva o la metástasis. El análisis de los resultados se realizará con el programa estadístico SPSS versión 15.0.

Las preguntas a las que trataremos de responder son:

- 1.- ¿Están todos estos factores realmente alterados en la enfermedad tumoral?, ¿cuánto? ¿algunos más que otros?.
- 2.- Si se confirma dicha alteración, ¿ésta se mantiene en el tiempo a pesar de realizar tratamiento con intento curativo?.
- 3.- ¿Tienen relación las alteraciones de la coagulación con las de otros factores ya aceptados como de valor pronóstico y usados para el seguimiento?. Si no fuera así, ¿podrían tener los factores de coagulación mayor sensibilidad a la hora de detectar recidiva de la enfermedad?.
- 4.- En caso de estar alterados dichos parámetros en pacientes sin enfermedad en ese momento, ¿están en relación con recidivas tumorales que se demuestran posteriormente?.

ASPECTOS ETICOS:

La extracción de la muestra de sangre necesaria se intentará hacer coincidir con una de las muestras que se extraen de rutina en el seguimiento de dichos pacientes. El proyecto se realizará de acuerdo la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007 y se presentará al CEIC del Hospital Ramón y Cajal para su aprobación. Se entregará al paciente un consentimiento informado para su firma.

Los resultados del estudio se enviarán para su publicación.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Lledó, S. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía colorrectal. Tumores ano-recto-cólicos*. Madrid: Arán, 2000. p. 249-370.
- 2.- Sabinston. *Tratado de cirugía*. 17ª Edición. Madrid: Elsevier, 2007. p. 1404-1483.
- 3.- Battistelli S et al. Coagulation factor levels in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2008 Jan-Mar;23(1):36-41.
- 4.- Pendurthi UR, Rao LV. Factor VIIa/tissue factor-induced signaling: a link between clotting and disease. *Vitam Horm*. 2002;64:323-55.
- 5.- Battistelli S et al. Antiphospholipid antibodies and acute-phase response in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers*. 2008 Jan-Mar;23(1):31-5.
- 6.- Sierko E, Tokajuk P, Butkiewicz A, Sulkowski S, Zimmoch L, Wojtukiewicz MZ. Expression evaluation of in loco coagulation system in colorectal cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Feb;18(104):176-9.
- 7.- Battistelli S, Vittoria A, Cappelli R, Stefanoni M, Roviello F. Protein S in cancer patients with non-metastatic solid tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Sep;31(7):798-802.
- 8.- Cameron, JL. *Current surgical therapy*. 8ª Edición. Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier Mosby, 2004. p. 211-228.
- 9.- Schaffner F, Ruf W. Tissue factor and protease-activated receptor signaling in cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Mar;34(2):147-53.
- 10.- Ruf W, Mueller BM. Thrombin generation and the pathogenesis of cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32 Suppl 1:61-8.
- 11.- Zerbib P et al. Inhibition of tissue factor-factor VIIa proteolytic activity blunts hepatic metastasis in colorectal cancer. *J Surg Res*. 2009 May 15;153(2):239-45.
- 12.- Martínez-Ramos C, López-Pastor A. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía mayor ambulatoria. *Reduca. Serie Medicina*. 2009; 1 (1): 439-447.
- 14.- Donlo LE. Trombosis y cáncer. Curso anual de la Asociación de Bioquímicos de la Ciudad de Bs. 2007.
- 15.- Lobo Beristain JL, Tomás López L. Patogenia de la hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer. www.svnpar.com.
- 16.- Rudolf Virchow. www.historiadelamedicina.org.
- 17.- Armand Trousseau. www.historiadelamedicina.org.
- 19.- Kilic M et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal disease*. 2008 Mar;10(3):238-241.
- 20.- Pleyer L et al. Massive infiltration of bone marrow in colon carcinoma after treatment with activated protein C. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;9(7-8):254-8.
- 21.- Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2001 Aug;31(8):388-394.
- 22.- Davila M et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost*. 2008 Sep;6(9):1517-24.
- 23.- Kaźmierczak M et al. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005 Nov;16(8):543-7.
- 24.- Im JH et al. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Res*. 2004 Dec 1;64(23):8613-9.
- 25.- Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Lehy T, Laburthe M. Aberrant expression and activation of the thrombin receptor protease-activated receptor-1 induces cell proliferation and motility in human colon cancer cells. *Am J Pathol*. 2003 May;162(5):1503-13.
- 26.- Iversen LH, Okholm M, Thorlacius-Ussing O. Pre- and postoperative state of coagulation and fibrinolysis in plasma of patients with benign and malignant colorectal disease--a preliminary study. *Thromb Haemost*. 1996 Oct;76(4):523-8.
- 27.- Zacharski LR, Memoli VA, Morain WD, Schlaeppi JM, Rousseau SM. Cellular localization of enzymatically active thrombin in intact human tissues by hirudin binding. *Thromb Haemost*. 1995 May;73(5):793-7.
- 28.- Guidi L et al. Evaluation of latent changes in blood coagulation by the determination of plasma thrombin-antithrombin complex in gastrointestinal neoplasms. *Clin Ter*. 1991 Mar;136(6):367-73.
- 29.- Kitagawa H, Yamamoto N, Yamamoto K, Tanoue K, Kosaky G, Yamazaki H. Involvement of platelet membrane glycoprotein Ib and glycoprotein IIb/IIIa complex in thrombin-dependent and independent platelet aggregations induced by tumor cells. *Cancer Res*. 1989 Feb;49(3):537-41.
- 30.- Grignani G et al. Mechanisms of platelet activation by cultured human cancer cells and cells freshly isolated from tumor tissues. *Invasion Metastasis*. 1989;9(5):298-309.
- 31.- Scarlett JD, Thurlow PJ, Connellan JM, Louis CJ. Plasma-dependent and independent mechanisms of platelet aggregation induced by human tumour cell lines. *Thromb Res*. 1987 Jun;46(5):715-26.

- 32.- Lerner WA, Peralstein E, Ambrogio C, Karpatkin S. A new mechanism for tumor induced platelet aggregation. Comparison with mechanisms shared by other tumor with possible pharmacologic strategy toward prevention of metastases. *Int J Cancer*. 1983 Apr;31(4):463-9.
- 33.- Pearlstien E, Ambrogio C, Gasic G, karpatkin S. Inhibition of the platelet-aggregating activity of two human adenocarcinomas of the colon and an anaplastic murine tumor with a specific thrombin inhibitor, dansylarginine N-(3-ethyl-1,5-pentanediy)amide. *Cancer Res*. 1981 Nov;41(11):4535-9.
- 34.- Almagro D. Hemostasia y cáncer. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. <http://bvs.sld.cu/revistas/hih/>.
- 35.- Salana P. Trombosis y cáncer. Anales@efnavarra.es.
- 36.- Molina Arrebola MA, García Bautista JA, Pérez Moyano R, Giménez López MJ, Avivar Oyonarte C. Hypercoagulable state due to acquired protein C resistance, harbinger of colonic neoplasm?. *An Med Interna*. 2006 Dec;23(12):591-2.
- 37.- Vasconez-García AE, Muñoz-Hoyos A. Problemas tromboembólicos en pacientes con cáncer. Prevención y tratamiento. *Rev Colomb Cir*. 2009.
- 38.- Dalmau A. Fisiología de la hemostasia. FALTA INFORMACIÓN.
- 39.- Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52(3):446-51.
- 40.- Stender MT et al. Combined use of clinical pre-test probability and D-dimer test in the diagnosis of preoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients. *Thromb Haemost*. 2008 Feb;99(2):396-400.
- 41.- Gil-Bazo I, Páramo JA, García-Foncillas J. Nuevos factores pronósticos y predictivos en el cáncer colorrectal avanzado. *Med clin*. 2005;126(14):541-8.
- 43.- Blackwell K et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004 Jul; 101(1):77-82.
- 44.- Oya M, Akiyama Y, Yanagida T, Akao S, Ishikawa H. Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker. *Surg Today*. 1998;28(4): 373-8.
- 45.- Xu G, Zhang YL, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2004 Mar;10(6):922-3.
- 46.- Shi HJ, Stubbs R, Hood K. Characterization of de novo synthesized proteins released from human colorectal tumour explants. *Electrophoresis*. 2009 Jul;30(14):2442-53.
- 47.- Konstantopoulos K, Thomas SN. Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells. *Annu Rev Biomed Eng*. 2009;11:177-202.
- 48.- Yamashita H, Kitayama J, Taguri M, Nagawa H. Effect of preoperative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response. *World J Surg*. 2009 Jun;33(6):1298-305.
- 49.- Takagawa R et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Dec;15(12):3433-9.
- 50.- Koike Y et al. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Dec 1;98(7):540-4.
- 51.- Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2000 Nov-Dec;20(6D):5195-8.
- 52.- Grotowski M. Antigens (CEA and CA 19-9) in diagnosis and prognosis colorectal cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2002 Jan;12(67):77-80.
- 53.- Eche N et al. Standards, options and recommendations for tumor marker in colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2001 Dec;88(12):1177-206.
- 54.- Reiter W et al. Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug;17(4B):2935-8.
- 56.- Grande M et al. Evaluation of clinical, laboratory and morphologic prognostic factors in colon cancer. *World J Surg Oncol*. 2008 Sep 8;6:98.
- 57.- Kilic M, Yoldas O, Keskek M, Ertan T, Tez M, Gocmen E, Koc M. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008 Mar;10(3):238-41.
- 58.- Chung YC, Chang YF. Significance of inflammatory cytokines in the progresión of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2003 Nov-Dec;50(54):1910-3.
- 59.- Wang Q, Xie R, Zhang QY. Clinical significance of plasma fibrinogen level in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005 Sep;27(9):544-6.
- 61.- Wang CS, Sun CF. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J*. 2009 Sep-Oct;32(5):471-82.
- 62.- Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Apr;15(4):369-73.
- 63.- Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg*. 1998 Oct;176(4):335-8.
- 64.- Nozoe T, Mori E, Takahashi I, Ezaki T. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator of colorectal carcinoma. *Surg Today*. 2008;38(7):597-602.

- 65.- Tang JQ et al. Ectopic expression and clinical significance of tissue factor/coagulation factor VII complex in colorectal cancer. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2009 Oct 18;41(5):531-6.
- 66.- Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost*. 2007 Mar;5(3):520-7.
- 67.- Sierko E, Zawadzki RJ, Zimnoch L, Sulkowski S, Wojtukiewicz MZ. Expression of blood coagulation inhibitors in colon cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Apr;20(118):462-7.
- 68.- Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zawadzki R, Zimnoch L, Kisiel W. Expression of protein C (PC), protein S (PS) and thrombomodulin (TM) in human colorectal cancer. *Thromb Res*. 2009 Oct 8. [Epub ahead of print].
- 69.- Vincenot A, Gaussem P. Physiologie and cellular regulation of the protein C system. *Ann Biol Clin*. 1997 Jan-Feb;55(1):17-24.
- 70.- Garcia-Avello A, Galindo-Alvarez J, Martinez-Molina E, Cesar-Perez J, Navarro JL. Coagulative system activation and fibrinolytic system inhibition activities arise from tumoral draining vein in colon carcinoma. *Thromb Res*. 2001 Dec 15;104(6):421-5.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: ESTUDIO DE COAGULACIÓN EN PATOLOGÍA DE COLON.

Investigador principal (Nombre, servicio, forma de localizarle): DRA. CALERO GARCÍA, SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVO, PLANTA 11ª IZDA, CONTROL C, TLF: 8395 O PLANTA 10ª IZDA, CONTROL B, TLF: 8617.

Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio promovido por: DRA. CALERO GARCIA, DR. GARCIA AVELLO Y DR. LOBO MARTÍNEZ, con el fin realizar un estudio de factores de coagulación en pacientes afectos de patología maligna de colon y recto.

El objetivo final del estudio es estudiar la posible relación entre las cifras de los factores de coagulación con el pronóstico de la enfermedad y para ello se va a realizar un análisis de sangre del que, mediante diversas técnicas, se obtendrán los valores de varios factores de coagulación con intención de relacionarlo con el estadio y pronóstico de la enfermedad. De esta forma, se plantea que en el futuro y según estos resultados, se pueda prever un mal pronóstico de la enfermedad a partir de unos datos alterados en los factores de la coagulación, fácilmente determinables solo con un análisis de sangre.

Cualquier nueva información referente a los datos que se estudian durante el proceso, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Los BENEFICIOS esperados de este estudio se basan fundamentalmente en confirmar si en el futuro se puede disponer de una herramienta más de estudio a la hora de detectar una recidiva o una metástasis tumoral. Si se puede probar la utilidad de estos factores de coagulación, dada la facilidad para su obtención (sólo un análisis), podrían formar parte de la batería de pruebas que se realizan durante el seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal.

El principal INCONVENIENTE radica en la necesidad de extraer una muestra de la sangre del paciente que se hará coincidir con un análisis de rutina de seguimiento, así como la posibilidad de que sea necesario contactar nuevamente con el paciente para recabar información sobre la evolución de la enfermedad.

CONFIDENCIALIDAD

Las muestras de sangre obtenidas de los pacientes serán identificadas como es habitual con un código numérico. Posteriormente serán dirigidas al laboratorio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal, donde serán centrifugadas y estudiadas por los propios médicos involucrados en el estudio.

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

La muestra no se va a anonimizar, es decir se sabrá a quién corresponde cada muestra de sangre. Esto se debe a que es necesario para la utilidad del estudio poder seguir la evolución de cada paciente.

No obstante, usted debe conocer que tiene:

- a) Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
- b) El análisis de las muestras se realizará en el Laboratorio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal, al finalizar el estudio serán destruidas.
- c) Garantía de confidencialidad de la información obtenida, las personas que tendrán acceso a la información serán: Dra. Calero García, Médico Residente de Cirugía General y Digestivo y Dr. García Avello, Médico Adjunto de Hematología.
- d) Se advierte sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.
- e) Se informa de la posibilidad de ponerse en contacto con usted, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.

:

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Las únicas reacciones adversas que pueden aparecer son las derivadas de la extracción de sangre que generalmente son leves: dolor, inflamación o hematoma en la zona del pinchazo.

Se pretende utilizar esta información para ampliar la batería de pruebas que se le realizan a un paciente con carcinoma colorrectal ya intervenido quirúrgicamente y en proceso de seguimiento.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio en el teléfono 913368395 o 913368617. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del Hospital.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: ESTUDIO DE COAGULACIÓN EN PATOLOGÍA DE COLON.

Código de protocolo:

Promotor: DRES. CALERO GARCIA, GARCIA AVELLO Y LOBO MARTÍNEZ.

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

PURIFICACIÓN CALERO GARCIA.

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: ESTUDIO DE COAGULACIÓN EN PATOLOGÍA DE COLON.

Código de protocolo:

Promotor: DRES. CALERO GARCIA, GARCIA AVELLO Y LOBO MARTÍNEZ.

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

PURIFICACIÓN CALERO GARCÍA

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA:

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL/TESTIGO

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

ANEXO 4

Dra. **ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

CORRELACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTE CON CÁNCER DE COLON.

Investigador Principal: **Dra. Purificación Calero García**

Servicio: CIRUGIA GENERAL Y DIGESTIVO

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Se recomienda un mínimo de seguimiento de dos años.

Lo que firmo en Madrid a 28 de Enero de 2010



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

