

ESTUDIO DE LA COAGULACIÓN EN EL CÁNCER

F. B. TOLEDO (1), B. MILANÉS (2) y E. MORALES (3)

La Habana (Cuba)

El hecho de haber sido observados por nosotros casos de flebitis a repetición que no tenían otro substractum que la presencia de una neoplasia ignorada, así como las hemorragias que se producen en el curso evolutivo de estos procesos, nos han determinado a estudiar la coagulación de la sangre de un grupo de cancerosos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tenemos un total de 54 enfermos, divididos en dos grandes grupos: Uno de 10 enfermos que fueron estudiados rutinariamente por haber consultado por trastornos vasculares agudos, a los cuales se les encontró en el momento del examen o algún tiempo después una neoplasia hasta el momento ignorada. Otro grupo compuesto de 44 enfermos, recluidos en el Hospital Domínguez Roldán como casos avanzados e incurables, los cuales, después de la aplicación de terapia, radium o isótopos radioactivos, estaban siendo sometidos solamente a terapéutica paliativa. Estos enfermos fueron examinados por una cortesía, que mucho agradecemos, del director del Hospital Domínguez Roldán, Dr. Font.

A ambos grupos de enfermos se les practicó un test de pruebas para el diagnóstico del status coagulatorio. Estas pruebas con sus valores normales fueron: tromboelastografía, estudio de las plaquetas, coagulación en tubos siliconados, antitrombina y tolerancia heparínica. Se investigó también la presencia de fibrinogeno «B» en los plasmas. Algunas otras investigaciones complementarias se efectuaron sólo en los casos que lo requerían. Muestras

(1) Jefe de Laboratorio del Servicio de Enfermedades Vasculares del Hospital «Lila Hidalgo».

(2) Director del Servicio de Enfermedades Vasculares Periféricas del Hospital «Lila Hidalgo».

(3) Gastroenterólogo del Hospital Curié (Instituto del Cáncer de La Habana).

normales, como puede apreciarse en la tabla I, son: «r» de 5 a 9; «k», 2 a 4; suma de «r» + «k», 7 a 13; «a», 50 a 72; «me», 100 a 257. El número global de plaquetas, de 200 a 300 mil; el índice de adhesividad de 0.9 a 1.4 y las

| TABLA I | Promedios normales: | Disminución de la Coagulación | Aumentos de la Coagulación |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <i>Tromboelastografía:</i> | | | |
| Valores de "r" | 5 a 9 | Más de 10 | Menos de 5 |
| Valores de "k" | 2 a 4 | Más de 5 | Menos de 2 |
| Suma de "r+k" | 7 a 13 | Más de 15 | Menos de 6.5 |
| Valores de "a" | 50 a 72 | Menos de 50 | Más de 72 |
| Valores de "me" | 100 a 257 | Menos de 100 | Más de 257 |
| <i>Estudio de las Plaquetas:</i> | | | |
| Número global: | 200 a 300 mil | Menos de 200 mil | Más de 400 mil |
| Índice de adhesividad: | 0.9 a 1.4 | Menos de 0.9 | Más de 1.6 |
| Plaquetas adheridas: . | 50 a 70 | Menos de 50 | Más de 70 |
| <i>Coagulación en Silicón:</i> | 45 a 65 minutos | Más de 45' | Menos de 45' |
| <i>Antitrombina:</i> | 1:32 a 1:128 | Más de 1:128 | Menos 1:32 |
| <i>Tolerancia Heparínica:</i> | Ind.: 2.6 a 3.5 | Más de 3.5 | Menos de 2.5 |

plaquetas adheridas de 50 a 70 mil. La coagulación en tubos siliconados, de 45 a 65 minutos. La antitrombina, de 1:32 a 1:128. La tolerancia heparínica, de 2.6 a 3.5. La disminución y los aumentos de la coagulación se relacionan en dos columnas de la tabla mencionada.

| TABLA II | Déficits de la Coagulación | Aumento de la Coagulación | Aumento de la Fibrinolisis |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Localización | | | |
| 3 Carcinomas retroperitoneales | | | |
| 3 Cáncer cabeza de páncreas | | | |
| 2 Cáncer prostático | | | |
| 2 Cáncer estómago | | | |
| Total 10 casos | 00.00 % | 100.00 % | 100.00 % |

RESULTADOS

El primer grupo de pacientes comprendidos en la tabla II es de 10 pacien-

TABLA III

| Nombre | Hist. Clín. | Localización | Tromboelastografía "r", "k", "a", "me" | | | | Tolerancia heparínica | Fibrinógeno "B" | Antitrombina | Silicón | Número de Plaquetas | Índice de adhesividad | Plaquetas adheridas |
|--------------|-------------|---------------|---|-----|-----|------|--------------------------|--------------------|--------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| | | | "r" | "k" | "a" | "me" | | | | | | | |
| 1 B. T. G. | 1460 | Utero | 5.5 | 4.5 | 53 | 120 | 3.2 | 3+ | 128 | 40 | 300 m | 2 | 120 m |
| 2 E. F. | 1666 | Cerebral | 7 | 43 | 20 | 25 | 1.7 | NO | 1250 | 120 | 40 m | 0.4 | 4 m |
| 3 M. C. T. | 1610 | Utero | 6 | 4 | 60 | 150 | 5.6 | 2+ | 32 | 55 | 170 m | 0.9 | 65 m |
| 4 G. M. | 1620 | Mama | 7.5 | 7.5 | 50 | 100 | 3.2 | 2+ | 128 | 60 | 180 m | 0.8 | 60 m |
| 5 F. N. L. | 1551 | Cara | 8 | 8 | 50 | 120 | 4.6 | NO | 64 | 55 | 140 m | 0.9 | 50 m |
| 6 M. D. | 1625 | Utero | 7 | 4 | 50 | 100 | 3.7 | 1+ | 64 | 60 | 280 m | | |
| 7 R. F. | 1604 | Utero | 5.5 | 4 | 52 | 120 | 4.6 | 3+ | 16 | 40 | 300 m | 1.8 | 120 m |
| 8 L. V. C. | 1626 | Utero | 5 | 2 | 60 | 150 | 3.5 | 3+ | 16 | 40 | 300 m | 1 | 80 m |
| 9 N. H. H. | 1209 | Boca | 9 | 8 | 50 | 100 | 8 | NO | 64 | 65 | 150 m | 1 | 64 m |
| 10 F. S. Ch. | 1588 | Cara | 6.5 | 3.5 | 40 | 67 | 4 | NO | 64 | 55 | 140 m | 0.8 | 50 m |
| 11 R. J. | 1540 | Linfosarcoma | 2 | 6 | 68 | 212 | 2.4 | 4+ | 2 | 30 | 180 m | 1.9 | 150 m |
| 12 E. N. | 1587 | Utero | 9 | 25 | 30 | 43 | 10 | 1+ | 128 | 80 | 120 m | 0.8 | 45 m |
| 13 M. B. | 1536 | Colon transv. | 7.5 | 4 | 56 | 120 | 3 | 3+ | 64 | 60 | 320 m | 1.4 | 64 m |
| 14 L. F. V. | 1611 | Utero | 5 | 3 | 72 | 251 | 2.6 | 3+ | 16 | 40 | 300 m | 1.4 | 120 m |
| 15 P. M. B. | 1619 | Mama | 10 | 9 | 40 | 67 | 3.3 | 1+ | 256 | 90 | 180 m | 0.7 | 30 m |
| 16 F. R. G. | 1559 | Utero | 8 | 6 | 53 | 120 | 4.7 | 2+ | 64 | 70 | 130 m | 0.8 | 70 m |
| 17 R. R. T. | 1573 | Píloro | 9 | 9 | 56 | 127 | 3.6 | 4+ | 256 | 70 | 270 m | 1.4 | 70 m |
| 18 C. L. | 1273 | Mama | 9 | 6 | 36 | 56 | 6 | NO | 128 | 50 | 100 m | 0.8 | 30 m |
| 19 R. R. R. | 1503 | Vagina | 6 | 4.5 | 50 | 100 | 2.2 | NO | 64 | 40 | 220 m | 1.8 | 90 m |
| 20 J. B. | 1579 | Mama | 7 | 4 | 52 | 108 | 4.4 | NO | 64 | 80 | 120 m | 0.9 | 50 m |
| 21 C. O. | 1456 | Utero | 7 | 7 | 60 | 150 | 5.7 | 1+ | 32 | 70 | 300 m | 1.1 | 68 m |

Anticoagulante circulante 1 caso
(antitromboplastínico)
Déficit cuantitativo o cualitativo
plaquetario: 6 casos

Resultados : Déficits de la coagulación: 7 casos
(2, 4, 9, 10, 11, 12, 15)
Potencialidad trombótica: 1 caso
(14)
Estadío pretrombótico: 0
Normales: 13 casos

AUMENTO DE LAS FIBRINOLISINAS:
Caso 1, +4
Caso 6, +2
Caso 7, +3
Caso 10, +1
Caso 16, +4
Caso 19, +2

TABLA IV

| Nombre | Hist.- Cln. | Localización | Tromboelastografía "me" | | | | Tolerancia heparínica | Fibrinógeno "B" | Antitrombina | Silicón | Número de plaquetas | Índice de adhesividad | Plaquetas adheridas |
|-------------|----------------|--------------|-------------------------|-----|-----|------|--------------------------|--------------------|--------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| | | | "r" | "k" | "a" | "me" | | | | | | | |
| 1 J. E. | 1571 | Amígdala | 12 | 6 | 64 | 178 | 4 | 1+ | 8 | 90 | 180 m | 0.8 | 50 m |
| 2 B. S. M. | 1633 | Labio | 8 | 8 | 58 | 138 | 2.6 | NO | 32 | 76 | 180 m | 1.1 | 50 m |
| 3 R. C. R. | 1614 | Recto | 9 | 4 | 60 | 150 | 2.8 | 1+ | 16 | 80 | 160 m | 0.9 | 60 m |
| 4 V. Q. G. | 1618 | Pulmón | 7 | 4 | 60 | 150 | 6 | 4+ | 32 | 80 | 190 m | 0.9 | 50 m |
| 5 D. G. O. | 1328 | Nariz | 7 | 3 | 76 | 319 | 3.2 | NO | 64 | 45 | 330 m | 1.4 | 72 m |
| 6 A. T. L. | 1604 | Laringe | 9 | 6 | 62 | 166 | 2.4 | NO | 128 | 90 | 288 m | 1.2 | 60 m |
| 7 L. D. | 1635 | Recto | 8 | 4 | 72 | 257 | 2.3 | NO | 32 | 50 | 290 m | 1.3 | 68 m |
| 8 A. A. O. | 1509 | Cara | 5 | 5 | 62 | 163 | 3 | NO | 32 | 50 | 172 m | 1.1 | 64 m |
| 9 R. A. M. | s/n | S. piriforme | 7 | 8 | 60 | 150 | 4 | NO | 64 | 55 | 250 m | 1.2 | 65 m |
| 10 E. B. R. | 1327 | Garganta | 9 | 8 | 60 | 150 | 3.2 | NO | 32 | 80 | 300 m | 0.9 | 60 m |
| 11 H. R. | 1630 | Pulmón | 6.5 | 2 | 76 | 317 | 2.6 | 1+ | 32 | 50 | 250 m | 1.3 | 80 m |
| 12 L. M. | 1522 | Pulmón | 5.5 | 2.5 | 76 | 317 | 4 | 2+ | 32 | 48 | 280 m | 1.4 | 72 m |
| 13 D. T. C. | 326 | Vejiga | 6 | 3.5 | 64 | 178 | 3.4 | 1+ | 32 | 45 | 220 m | 1.7 | 80 m |
| 14 J. P. S. | 1563 | Pulmón | 6 | 3 | 73 | 313 | 3 | 4+ | 4 | 55 | 320 m | 1.9 | 100 m |
| 15 A. H. V. | 1615 | Pulmón | 9 | 4 | 68 | 212 | 2 | NO | 2 | 45 | 300 m | 1.4 | 60 m |
| 16 A. A. | 1580 | Garganta | 6 | 3 | 45 | 82 | 3.4 | NO | 80 | 50 | 300 m | 1.8 | 80 m |
| 17 B. H. | 1505 | Garganta | 5.5 | 6 | 45 | 82 | 3 | NO | 40 | 78 | 158 m | 1.0 | 50 m |
| 18 A. D. | 1627 | Maxilar izq. | 5.5 | 2.5 | 70 | 230 | 3 | 2+ | 80 | 50 | 230 m | 1.2 | 70 m |
| 19 J. P. O. | 784 | Recto | 7 | 7 | 56 | 126 | 3 | 1+ | 64 | 50 | 120 m | 1.0 | 70 m |
| 20 I. R. C. | 1612 | Cavum | 8 | 8 | 76 | 317 | 7 | NO | 16 | 85 | 120 m | 0.9 | 50 m |
| 21 E. T. C. | 1583 | Pulmón | 4.5 | 2 | 76 | 317 | 4.3 | 2+ | 4 | 45 | 320 m | 1.9 | 120 m |
| 22 R. D. E. | 1568 | Próstata | 9 | 3 | 78 | 355 | 2.8 | 2+ | 32 | 50 | 350 m | 1.4 | 90 m |
| 23 L. J. | 1622 | Vejiga | 6 | 5 | 66 | 194 | 2.7 | 2+ | 32 | 55 | 300 m | 1.3 | 75 m |

Resultados : Déficits de la coagulación 1 caso.....Trombocitopenia

Potencialidad trombótica: 5 casos

(12, 14, 18, 21, 22)

Periodo pretrombótico: 0

Normales

17 casos

AUMENTO DE LAS FIBRINOLISINAS : Caso 12, + 1

Caso 13, + 1

Caso 14, + 4

tes: 3 de carcinomas retroperitoneales; 3 de cáncer de páncreas (uno de cabeza); 2 de cáncer prostático y 2 de cáncer del estómago. Estos 10 pacientes consultaron fundamentalmente por síntomas de inflamación vascular aguda, presentando, como puede observarse en la tabla II, aumentos de la coagulación en un 100 % de los casos. De estos enfermos, 4, por lo menos, fueron catalogados como de estar en «período pretrombótico». Estos fueron: el 1, 3, 4 y 9. Así también llama la atención el aumento en el 100 % de los casos de las fibrinolisinias circulantes.

En la tabla III se puede observar el grupo de 21 mujeres del total de 44 enfermos. Como se ve al pie de esta tabla, en este grupo lo que predomina son los déficits de la coagulación, de los cuales hay 7 de los 21 casos (33.33 %). De estos 7, hay uno en que el déficit coagulatorio se debía a la presencia de un inhibidor o anticoagulante antitromboplastínico (núm. 15). En los otros 6 casos el déficit coagulatorio residía en las plaquetas, bien afectando el nú-

TABLA V
MUJERES

| <i>Localización visceral</i> | <i>Déficits de la Coagulación</i> | <i>Aumento de la Coagulación</i> | <i>Aumento de la Fibrinolisisina</i> |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 9 de útero | | | |
| 1 4.º ventrículo | | | |
| 1 Colon transversal | 9.62 % | 4.77 % | 28.56 % |
| 1 Píloro | | | |
| 1 Vagina útero | | | |
| 1 Linfossarcoma | | | |
| <i>En otras localizaciones</i> | | | |
| 4 de mama | | | |
| 2 de cara | 23.70 % | 0.00 % | 4.77 % |
| 1 de boca | | | |
| 21 cánceres | 33.33 % | 4.77 % | 33.33 % |

mero global de ellas o por deficiencias de algún factor (principalmente el factor 3 antiheparínico). Hay en este grupo un solo caso de «potencialidad trombótica» (núm. 14). No hay ningún paciente en «estado pretrombótico». El resto de 13 casos son prácticamente normales. Llama la atención el aumento de las fibrinolisinias circulantes en 6 casos de los 21, sin que en el momento del examen clínico existieran elementos clínicos que permitieran suponer la presencia de coagulación intravascular, tal como nosotros la hemos observado en los casos de aumentos de las fibrinolisinias.

En la tabla IV presentamos 23 hombres que completan los 44 casos de

cánceres avanzados. Como puede observarse al pie de la tabla, sólo hay un caso con déficit de la coagulación, y éste es por trombocitopenia, predominando los casos de aumentos de la coagulación en estado de «potencialidad trombótica», los cuales suman 5 casos. No hay ningún paciente que se encuentre en estado «pretrombótico», y hay 17 casos prácticamente normales. En estos 23 casos, se observan también 3 casos de aumentos de las fibrinolisinis, sin que clínicamente se pueda detectar la presencia de coagulación intravascular.

Y examinemos ahora los resultados de acuerdo con la localización del cáncer. Esta la hemos dividido en visceral y extravisceal. En la tabla V se ve que de localización visceral hay entre las mujeres 14 casos y el resto en otras localizaciones. El alto tanto por ciento de déficits de la coagulación observados corresponden casi todos a localizaciones extravisceales; mientras el único caso de aumento de la coagulación se produce en un cáncer visceral.

TABLA VI
H O M B R E S

| <i>Localización visceral</i> | <i>Déficits de la Coagulación</i> | <i>Aumento de la Coagulación</i> | <i>Aumento de la Fibrinolisis</i> |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 3 de recto | | | |
| 6 de pulmón | 4.35 % | 17.38 % | 13.04 % |
| 2 de vejiga | | | |
| 1 de próstata | | | |
| <i>En otras localizaciones</i> | | | |
| 1 de amígdala | | | |
| 1 de labio | | | |
| 1 de nariz | | | |
| 1 de laringe | 4.35 % | 4.35 % | 00.00 % |
| 1 de garganta | | | |
| 3 de cara | | | |
| 23 cánceres | 8.70 % | 21.73 % | 13.04 % |

En la tabla VI vemos en los hombres 12 casos de cánceres viscerales. Los déficits de la coagulación están por igual repartidos en un tipo de cáncer que en otro; sin embargo, los aumentos de la coagulación, así como los de fibrinolisinis, son en su casi totalidad de cánceres viscerales.

Los porcentajes finales se ven en la tabla VII. Esta tabla corresponde al primer grupo de flebitis y cáncer. No hay déficits de la coagulación, mientras el 100 % corresponden a aumentos de la coagulación y aumentos de las fibrinolisinis.

En la tabla VIII vemos los porcentajes del segundo grupo de cáncer avanzado, comparado con el grupo anterior de flebitis y cáncer. Mientras en

TABLA VII

| Nombre | Hist. Clín. | Tromboelastografía "r", "K", "a", "me" | | | | Tolerancia Heparina | Fibrinógeno "B" | Antitrombina | Coagulación sílica | Plaquetas totales | Índice adhesividad | Plaquetas adheridas | Fibrinolisinias | SÍNTOMAS |
|-------------|--------------|---|-----|----|-----|------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|---|
| | | 4 | 2 | 72 | 251 | | | | | | | | | |
| 1 L. C. C. | 86 H. H. L. | 4 | 2 | 72 | 251 | 1.8 | 4+ | 8 | 30 | 350, m | 2 | 110, m | 4+ | Dos Flebitis, Cáncer retro- peritoneal id. |
| 2 R. Q. R. | 227 id. | 5 | 2 | 73 | 313 | 2 | 2+ | 16 | 35 | 300, m | 2 | 120, m | 4+ | id. |
| 3 D. A. | s/n id. | 4 | 2 | 73 | 313 | 1.7 | 1+ | 16 | 40 | 380, m | 1.7 | 90, m | 3+ | id. |
| 4 R. P. G. | s/n id. | 4 | 1.5 | 73 | 313 | 2.2 | 0 | 32 | 40 | 300, m | 1.9 | 96, m | 3+ | Flebitis - Cáncer de Páncreas |
| 5 F. F. B. | s/n id. | | | | | | 1+ | 8 | 38 | 320, m | 1.8 | 100, m | | 2 Flebitis - Cáncer de Pán- creas |
| 6 M. M. C. | Privado | 4 | 1.5 | 72 | 251 | 2.3 | 1+ | 4 | 35 | 380, m | 1.7 | 100, m | 2+ | 1 Flebitis - Cáncer de Pán- creas |
| 7 A. L. | H. Policía | | | | | | 3+ | 8 | | 280, m | 1.9 | 120, m | | 2 Flebitis - Cáncer Prosta- tico |
| 8 F. M. | Privado | 5 | 1.5 | 76 | 319 | 2.1 | 0 | 16 | 45 | 260, m | 1.7 | 100, m | 3+ | 1 Flebitis - Cáncer Prostá- tico |
| 9 A. M. T. | Privado | 5 | 1.5 | 78 | 355 | 2.3 | 0 | 8 | 40 | 320, m | 2 | 100, m | 4+ | 1 Flebitis - Cáncer estómago |
| 10 B. S. S. | H. L. H. s/n | 4 | 2 | 76 | 319 | 2 | 0 | | | | | | | 2 Flebitis - Cáncer estómago |

estos últimos hay aumentos de fibrinolisinias en un 100 % de casos, ésta es de un 20.4 % en casos de cáncer avanzado. Los aumentos de la coagulación se ven en un 100 % de casos de flebitis y en 13.6 % de cánceres avanzados. Sin alteraciones ostensibles de la coagulación hay 52.1 % en casos de pacientes con cánceres avanzados.

TABLA VIII

| | En Flebitis y Cáncer 10 casos | En Cáncer avanzado 44 casos |
|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Aumento de la Fibrinolisinia | 100 % (en 7 casos) | 20.4 % |
| Déficits de la Coagulación | 00 % (en 10 casos) | 18.1 % |
| Aumentos de la Coagulación | 100 % (en 10 casos) | 13.6 % |
| Sin alteraciones ostensibles | 00 % | 47.9 % |

CONCLUSIONES

I. — No existe un patrón de coagulación definido en el cáncer, aunque es probable, según se deduce de nuestras estadísticas, que en un comienzo y antes de ser tratado el cáncer de localización visceral produzca en diversos grados alteraciones del status coagulatorio en el sentido de aumento de la coagulación.

II. — Los isótopos radioactivos, el radium y la terapia producen aumento de la heparina circulante. La terapia puede producir trombocitopenia numérica o disminución de la actividad funcional de las plaquetas. Los cuadros hemorrágicos observados en estos estadios, más que al cáncer en sí, deben ser atribuidos a la terapéutica. El cáncer produce hemorragias por rupturas vasculares; hemorragias que pueden agravarse por el estado de déficit coagulatorio en que se encuentre el paciente.

III. — Existen algunos tipos de cánceres, como los retroperitoneales, los pancreáticos y el cáncer de estómago, que, por orden de frecuencia, son capaces de producir aumentos de la coagulación que pueden llegar a la trombosis o coagulación intravascular.

IV. — Queremos llamar la atención sobre el marcado aumento de las fibrinolisinias que se observan en el cáncer, hecho que sólo habíamos obser-

vado en las oclusiones vasculares de pacientes jóvenes. Parece atribuible al desarrollo del carcinoma visceral la producción de alguna sustancia activadora de la fibrinolisis.

SUMMARY

Visceral carcinoma is often the predisposing factor in the development of venous thrombosis. Factors influencing the coagulation of the blood are studied.