

Coagulación intravascular diseminada asociada a cáncer gástrico metastásico: reporte de caso y revisión sistemática de la literatura

Juan Alberto Serrano-Olvera^{1*}, Irma Soldevilla-Gallardo², Francisco Javier Fournier-Montemayor³, César Octavio Lara-Torres⁴, Luis Fernando Manríquez-Cedillo de la Borbolla⁵ y Ivette Neme-Yunes⁶

¹Oncología Médica; ²Unidad de Imagen Molecular PET/CT; ³Servicio de Gastroenterología; ⁴Patología Quirúrgica; ⁵Medicina General; ⁶Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Coagulación intravascular diseminada (CID) e infiltración a la médula ósea son infrecuentes en el cáncer gástrico (CG) y revisten mal pronóstico. **Objetivo:** Presentamos un caso con CG metastásico asociado a CID. Realizamos revisión sistemática de la literatura sobre la quimioterapia en este escenario. **Caso reportado:** Mujer de 37 años con adenocarcinoma gástrico poco diferenciado, metastásico y CID tratada con 5-fluorouracilo, ácido folínico (leucovorina) y oxaliplatino. **Conclusiones:** La combinación de CG y CID es infrecuente e impone reducida expectativa de supervivencia y un gran reto terapéutico. La quimioterapia muestra eficacia en el control del CG y la CID en comparación al mejor cuidado de soporte.

Palabras clave: Cáncer gástrico. Coagulación intravascular diseminada. Quimioterapia. Pronóstico.

Disseminated intravascular coagulation associated with metastatic gastric cancer: One case report and systematic literature review

Abstract

Background: Disseminated intravascular coagulation (DIC) and bone marrow metastases are infrequent in gastric cancer (GC) and confers a dismal prognosis. **Objective:** We present a case of metastatic GC associated with DIC. We conducted a systematic review of the literature on the chemotherapy efficacy in this scenery. **Reported case:** A 37-year-old woman with metastatic poorly differentiated gastric adenocarcinoma, and DIC, who was treated with 5-Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX). **Conclusions:** The presence of DIC in association with metastatic GC is uncommon and imposes a decrease in survival as well as a therapeutic challenge. Chemotherapy shows efficacy in the control of GC and DIC compared to the best supportive care.

Key words: Gastric cancer. Disseminated intravascular coagulation. Chemotherapy. Prognosis.

Correspondencia:

*Juan Alberto Serrano-Olvera
E-mail: serranoolvera@gmail.com

Fecha de recepción: 16-07-2018
Fecha de aceptación: 02-03-2019
DOI: 10.24875/j.gamo.19000154

Disponible en internet: 13-05-2019
Gac Mex Oncol. 2019;Supp 18:8-17
www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo; en el año 2012 se registraron 952 mil nuevos casos, lo que representó el 6.8% de la totalidad de los cánceres, además de ser la tercera causa de muerte por cáncer, con 723 mil muertes (8.8%)¹. Esta neoplasia predomina entre los países asiáticos, donde la tasa de incidencia ajustada por género es de 35.4 x 100 hombres y 13.8 x 100 en las mujeres; también la tasa de incidencia (7.8 vs. 6.7 x 100 mil habitantes) y de mortalidad (6.5 vs. 4.2) es mayor en los países en desarrollo en comparación con aquellos más desarrollados².

En México, el CG representa la tercera causa de muerte por neoplasias malignas y afecta a hombres de 70-74 años, principalmente³. El análisis de la mortalidad por CG del 2000 al 2012 mostró tendencia a la reducción en la tasa, de 7.5 a 5.6 x 100 habitantes⁴. El CG cursa con síntomas leves e inespecíficos, lo que retrasa su diagnóstico, mientras que la presencia de síndrome anémico relacionado con sangrado, pérdida de peso, anorexia, ascitis, ictericia, hepatomegalia y adenopatías palpables corresponden con etapas avanzadas de la enfermedad⁵. Entre 116 casos atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital General de México se informó que el 65.5% de los casos fueron diagnosticados en etapa IV y el 13.3% en etapa III⁶.

La infiltración a la médula ósea (IMO) es infrecuente en cánceres no hematológicos. Cáncer de próstata, mama, pulmón y estómago son los padecimientos oncológicos relacionados con mayor frecuencia a IMO⁷. Se ha informado prevalencia de IMO por CG del 0.024%⁸, en esos casos el pronóstico de supervivencia se limita a unos pocos días^{9,10}. Por otra parte, el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) implica la presencia de procesos consumo y degradación proteolítica que conducen a alteraciones hemorrágicas y/o trombóticas^{11,12}. En neoplasias no hematológicas, la incidencia de CID oscila entre el 6.8 y el 15% de los casos; los carcinomas mamario, pulmonar, prostático y colorrectal han sido asociados con mayor frecuencia a dicha coagulopatía. Estadios avanzados del cáncer, presencia de metástasis hepáticas y edad mayor a 60 años también son factores que se asocian con CID¹³. En el CG la CID es un evento infrecuente y asociado con la presencia de metástasis óseas¹⁴.

La combinación simultánea de CG metastásico, CID e IMO es infrecuente e impone reducida expectativa de supervivencia y un reto terapéutico de alto grado de dificultad. En este trabajo reportamos el caso de

una mujer mexicana, joven, con CG metastásico desde el momento de su diagnóstico, que desarrolló CID.

Caso reportado

Mujer de 37 años, mexicana, obrera, que fue evaluada por lumbalgia severa y síndrome anémico. Ella negó antecedentes familiares relacionados con neoplasias, tabaquismo e ingesta de bebidas etílicas, así como enfermedades cronicodegenerativas. Dos gestaciones, una cesárea y un parto.

En septiembre del 2017 tuvo trauma coxígeo que generó dolor lumbar persistente; la intensidad del dolor aumentó hasta limitar la marcha y requerir asistencia para su cuidado personal. En noviembre del 2017 se agregó fatiga severa, astenia, adinamia e hiporexia, así como vomito de contenido gastrobiliar intermitente. Fue valorada en una institución de salud gubernamental, donde se identificó síndrome anémico, hemoglobina 8 g/dl, por lo que se transfundieron dos concentrados eritrocitarios. Mediante tomografía axial computarizada se observó ascitis y datos sugestivos de carcinomatosis peritoneal. El 4 de diciembre del 2017 se realizó laparotomía exploradora que detectó ascitis abundante y confirmó extensa carcinomatosis peritoneal. La paciente fue egresada para continuar su abordaje diagnóstico en forma ambulatoria.

Debido a la severidad del dolor lumbar, la paciente acudió a un gastroenterólogo privado, quien realizó endoscopia de tubo digestivo alto, donde se observó una tumoración en el cuerpo gástrico (Fig. 1). El estudio histopatológico de las biopsias documentó adenocarcinoma poco diferenciado, con células en anillo de sello, ulcerado, y gastritis crónica moderada con actividad intensa ulcerada, negativo a *Helicobacter pylori* (Fig. 2), HER2 negativo, CK20 negativo, CK7 positivo y CDx2 positivo.

La paciente fue admitida en el hospital el 26 de diciembre del 2017. En el examen físico se encontró Karnofsky 70, fascies algica, Escala visual análoga (EVA) del dolor 10/10, palidez y deshidratación tegumentaria, frecuencia cardíaca 123 x minuto, tensión arterial 110/70, afebril, peso 56 kg, talla 1.60 m, IMC 21.87, superficie corporal 1.58. Mucosa oral deshidratada, cuello sin adenopatías, mamas sin masas palpables, huecos axilares libres, campos pulmonares con murmullo vesicular disminuido sin síndromes pleuro-pulmonares, ruidos cardíacos rítmicos, abdomen con ascitis no a tensión, peristalsis presente, herida quirúrgica por laparotomía sin evidencia de complicaciones, extremidades inferiores sin edema. Se observaron

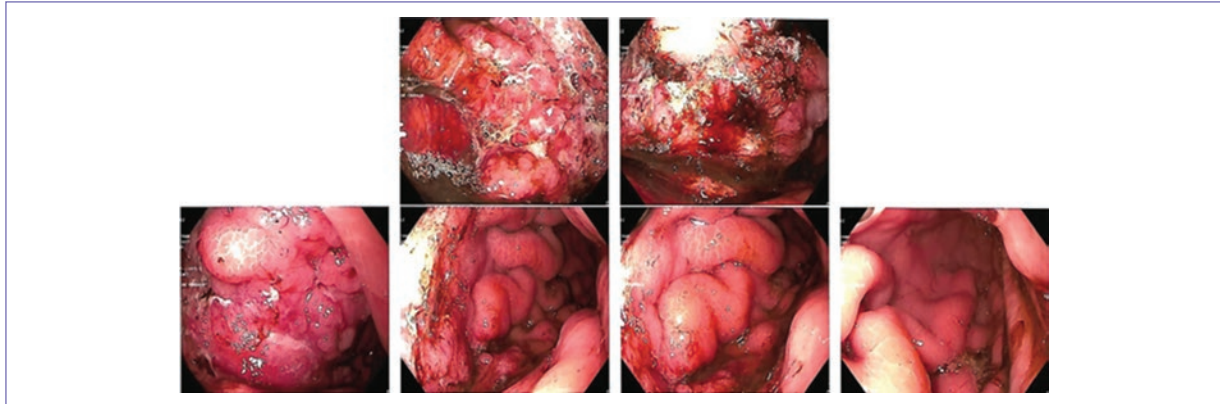


Figura 1. Tumoración ulcerada localizada en el cuerpo gástrico, 8 cm, con bordes irregulares y restos hemáticos. Sin obstrucción al paso del endoscopio.

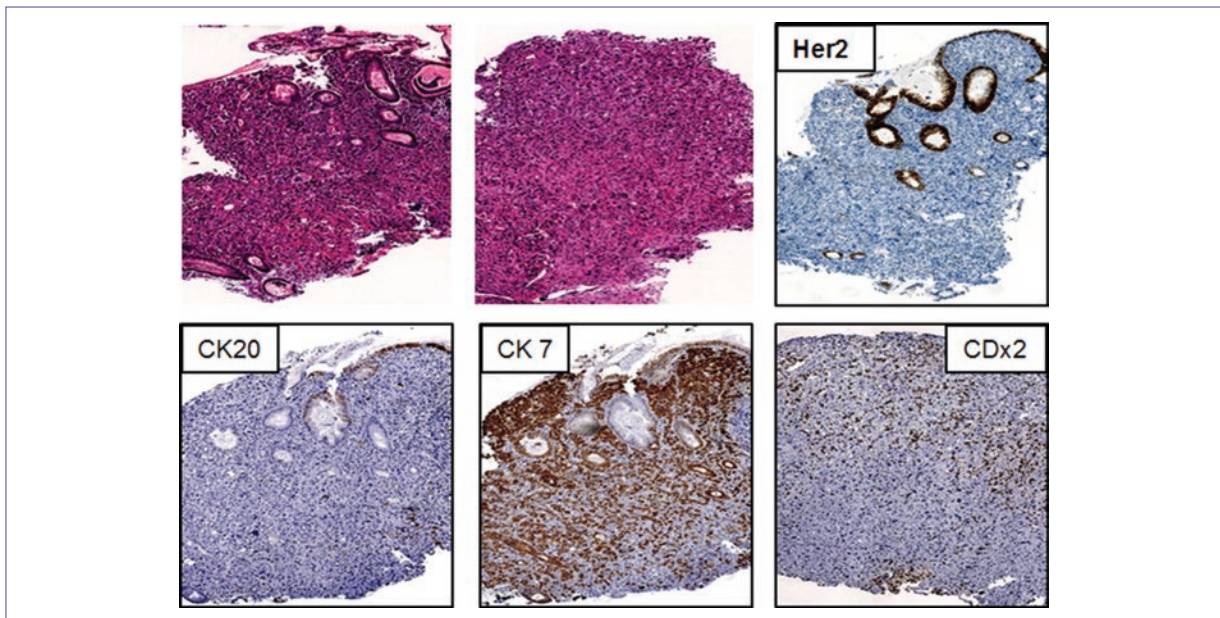


Figura 2. Biopsia gástrica con infiltración por adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello. Las imágenes en hematoxilina-eosina (4x) muestran pérdida de la arquitectura glandular y lámina propia ocupada por células neoplásicas; en las imágenes de inmunohistoquímica se identifica expresión difusa para citoqueratina 7 y CDx2, y negatividad para citoqueratina 20 y Her2/neu (4x).

lesiones purpúreas en la cara anterior de los muslos y la pared anterior del abdomen.

La biometría hemática reveló hemoglobina 6.4 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 86.4 fl, HCM 26.3 pg, plaquetas $40 \times 10^3/\mu\text{l}$, leucocitos $6,200 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrófilos absolutos $3,900 \times 10^3/\mu\text{l}$; Tiempo de protrombina (TP) 13 s, TP-(Índice internacional normalizado) 1.21, TTP 21 s, TT 19 s, fibrinógeno 272 mg/dl, dímero D > 10 mil ng/dl, fosfatasa alcalina 540 U/l, gama-glutamyl-transpeptidasa 141 U/l, AST 26 U/l, ALT 19 U/l,

bilirrubina total 1.6 mg/dl, bilirrubina directa 1.0 mg/dl, proteínas totales 6.9 g/dl, albúmina 2.9, sodio 131 mEq/l, cloro 95 mEq/l, creatinina 0.5 mg/dl, BUN 17 mg/dl y glucosa 144 mg/dl. Antígeno carcinoembrionario 62.7 ng/ml (v.r. < 5.2). Se implantó catéter puerto y se inició control del dolor con fentanilo en infusión constante y rescates de morfina. El soporte hematológico incluyó la transfusión de 3 concentrados eritrocitarios y dos aféresis plaquetarias, así como la administración de romiplostim.

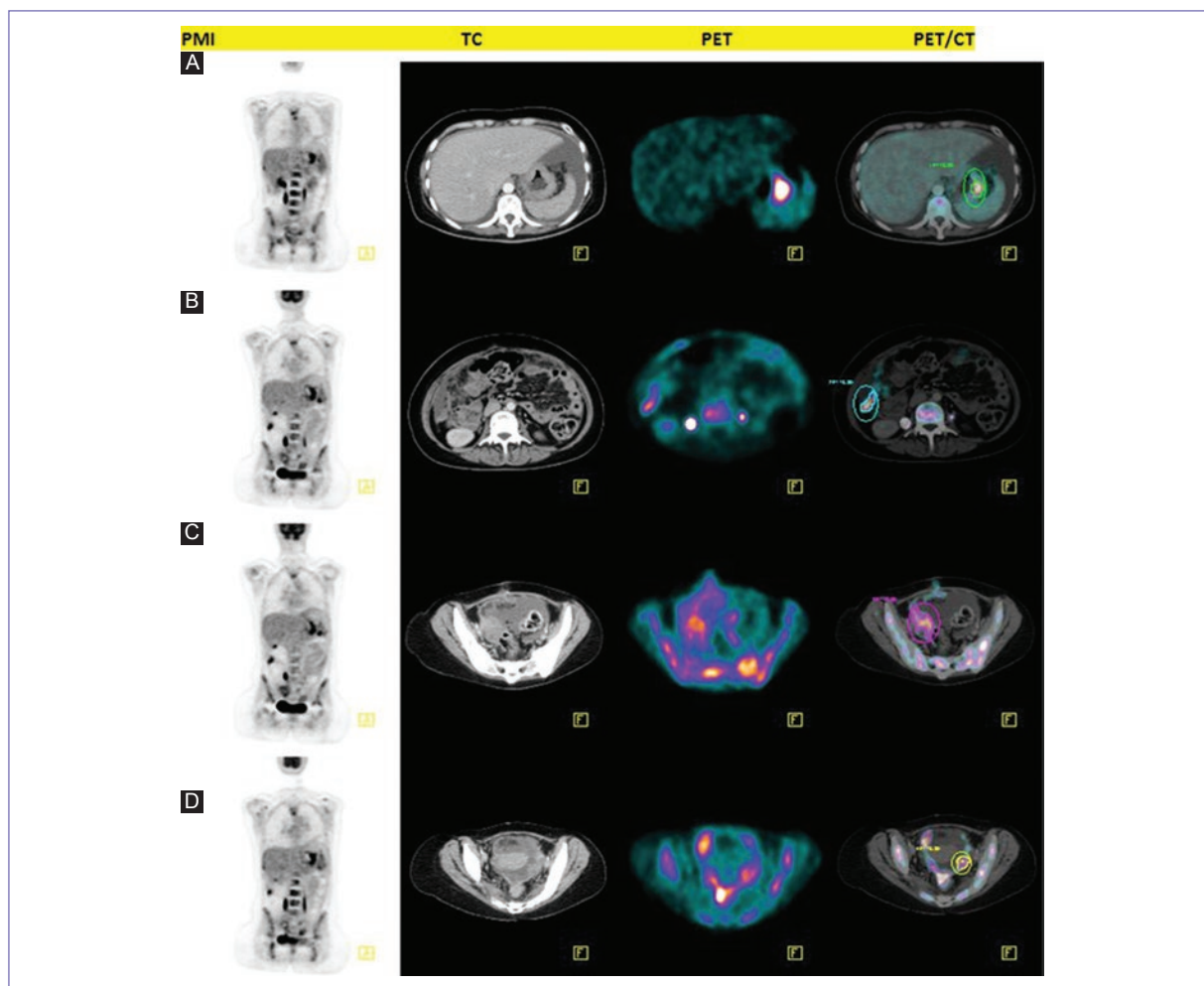


Figura 3. Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG PET/CT) en proyección de máxima intensidad (PMI izquierda), cortes axiales de la tomografía computarizada (TC en el centro), PET y fusión PET/CT (derecha), demuestra engrosamiento mural en la curvatura mayor gástrica, con intensidad de captación de la ^{18}F -FDG con SUVmáx 10.65, SUVmedio 5.86, volumen tumoral metabólico (VOI, por sus siglas en inglés) 18.92 cm^3 y glucólisis total de la lesión (TLG por sus siglas en inglés) de 110 (A). Varias lesiones en el omento mayor, en relación a carcinomatosis peritoneal, SUVmáx 7.35, SUVmedio 4.34, VOI 7.84 cm^3 y TLG 34.02 (B). Lesión heterogénea en el ovario derecho, SUVmáx 4.84, SUVmedio 3.51, VOI 27.33 cm^3 y TLG 95.9 (C). Lesión heterogénea del ovario izquierdo, SUVmáx 6.69, SUVmedio 3.42, VOI 10.35 cm^3 y TLG 35.3 (D). Valor estandarizado de captación máximo (SUVmáx)

La tomografía por Emisión de Positrones y tomografía computada (PET/CT) con ^{18}F FDG evidenció aumento de la actividad metabólica en ganglios no regionales, mesenterio, peritoneo, anexos, pulmones, huesos y aumento heterogéneo en el metabolismo de la médula ósea (Figs. 3 y 4). Con diagnóstico consistente con adenocarcinoma gástrico poco diferenciado, con células en anillo de sello, metastásico a múltiples sitios anatómicos, IMO y CID, se inició quimioterapia ambulatoria con 5-fluorouracilo, ácido folínico (leucovorina) y oxaliplatino (FOLFOX), de la cual se aplicó una dosis el 28 de diciembre 2017, intensidad de dosis reducida

al 75%. Durante las 48 horas que duró la quimioterapia la paciente refirió reducción del dolor lumbosacro, EVA 7/10, discreta mejoría en la ingesta alimentaria y canalización de gas rectal. Cursó con hipertensión arterial sistémica 143/110 mmHg y persistió con taquicardia (120 por minuto). El recuento plaquetario se reportó en $33 \times 10^3/\mu\text{l}$.

A las 48 horas de haber concluido la terapia sistémica la hemoglobina fue 8.9 g, plaquetas 44 mil y leucocitos $14,200 \times 10^3/\mu\text{l}$. Cinco días después, las cifras de esos parámetros fueron 8.3 g, 54 mil y $15,900 \times 10^3/\mu\text{l}$, respectivamente. La paciente desarrolló insuficiencia

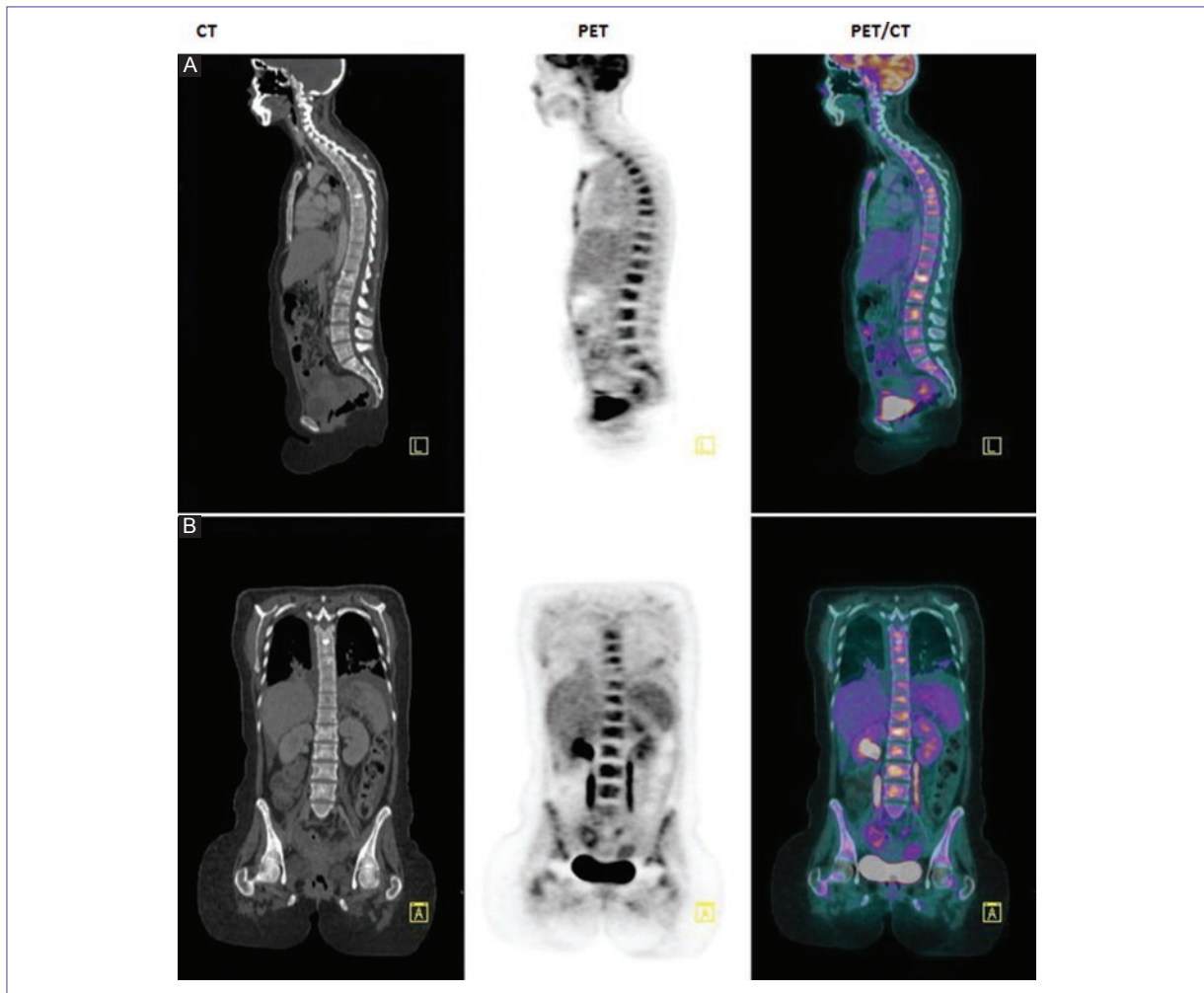


Figura 4. Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG PET/CT) en cortes sagitales (arriba) y coronales (abajo) de la tomografía computarizada (CT izquierda), tomografía por emisión de positrones (PET en el centro) y fusión PET/CT (derecho). Demuestra metabolismo heterogéneo en la médula ósea del esqueleto axial y apendicular, algunas áreas de captación anormal están asociadas con lesiones de aspecto mixto, las más representativas en el cuerpo vertebral de L1, SUV_{máx} 6.4 y SUV_{medio} 3.64, relacionadas con infiltración (a y b). SUV Valor estandarizado de captación máximo.

respiratoria súbita, por lo que fue hospitalizada en una institución de salud cercana a su domicilio, cursó con deterioro progresivo que fue asociado a neumonía, lo que derivó en su fallecimiento al décimo día de haber concluido la quimioterapia.

Discusión

El caso que motivó este reporte fue consistente con una mujer de 37 años, con adenocarcinoma poco diferenciado, con células en anillo de sello, en etapa IV al diagnóstico. Los menores de 40 años representan entre el 2 y el 6.2% de los casos con CG; en ese grupo de edad se han observado características clinicopatológicas

distintivas que confieren mayor agresividad a la enfermedad. Un metaanálisis de nueve estudios que sumó 10,524 pacientes fue dirigido para analizar las características clinicopatológicas del CG en menores y mayores de 45 años¹⁵.

Los autores del metaanálisis informaron menor tasa hombre: mujer entre los jóvenes, 1.15 vs. 2.25 (OR: 0.49; IC 95%: 0.43-0.56; $p < 0.00001$); mayor proporción con localización en el tercio medio gástrico, 29.22 vs. 22.95% (OR: 1.66; IC 95%: 1.43-1.92; $p < 0.00001$) o en la totalidad de estómago, 4.88 vs. 2.71% (OR: 1.59; IC 95%: 1.1-2.19; $p = 0.005$). Entre los jóvenes se observó mayor proporción de tumores poco diferenciados, 78.98 vs. 46.43% (OR: 4.69) y la variedad células en

anillo de sello, 27.02 vs. 11.29% (OR: 4.14); además, se informó predominio de metástasis peritoneal en el grupo menor de 45 años, 9.81 vs. 4.98% (OR: 1.90; IC 95%: 1.40-2.57; $p < 0.0001$). Diferente a otros reportes¹⁶, en el metaanálisis se estimó mejor expectativa de supervivencia a 5 años entre los pacientes jóvenes, 53.5 vs. 43.1% (OR: 1.32), las razones son desconocidas¹⁵.

El caso aquí reportado no mostró aumento en la expresión de HER2. La clasificación molecular del CG propuesta por el *Cancer Genome Atlas Research Network*¹⁷ integra cuatro subtipos moleculares: Epstein Barr virus, inestabilidad microsatelital, estabilidad satelital e inestabilidad cromosómica. Cada uno de los subtipos ha mostrado diferencias en la expresión de receptores de tirosinacinas, así como integrantes de la Pi3K. Los subtipos han sido relacionados con diferente patrón de afectación gástrica y esto ofrece la posibilidad de considerar distintos abordajes terapéuticos. Comparativamente, un estudio valoró la expresión de p53 (21.8%) y HER2 (3.0%) en menores de 45 años, la cual fue menos frecuente que la observada en los mayores de 45 años, 38.5 y 8.6%, respectivamente; también se detectó menor frecuencia de inestabilidad microsatelital, 2.5 vs. 8.4% ($p = 0.006$)¹⁸.

En el presente reporte se identificaron múltiples sitios metastásicos al diagnóstico. El CG puede generar invasión de distintos sitios anatómicos, entre ellos el hígado, pulmones, ganglios, anexos, peritoneo y huesos. Entre los sujetos menores de 45 años se ha identificado mayor proporción de casos con afectación del peritoneo en comparación con su contraparte, 9.8 vs. 4.9% ($p = 0.006$)¹⁵. El sitio anatómico y el número de metástasis han sido reconocidos como factor pronóstico del tiempo de supervivencia en el CG¹⁹. El desarrollo de metástasis óseas en el CG es menos frecuente (11.2%); se estima que en el 62% de los casos la diseminación ósea se detecta en el momento del diagnóstico, metástasis sincrónicas¹⁰, y se han asociado a menor tiempo de supervivencia global (RR: 2.59; IC 95%: 1.4-4.8; $p = 0.002$)^{10,19}.

En el caso que nosotros reportamos, el diagnóstico de metástasis óseas e IMO se realizó mediante ¹⁸FDG-PET/CT. Comúnmente, el diagnóstico se realiza mediante la centelleografía ósea con ⁹⁹Tecnecio. La PET/CT con ¹⁸FDG ha mostrado alta capacidad para detectar el tumor primario, metástasis hepáticas, óseas, ganglionares, peritoneales y ováricas del CG²⁰. Comparada con la centelleografía ósea, la ¹⁸FDG-PET/CT mostró sensibilidad (93.5 vs. 93.5%), especificidad (37.5 vs. 25%), valor predictivo positivo (86.6 vs. 84.3%), valor predictivo negativo (57.1 vs. 47.1%) y certeza

(82.9 vs. 80.6%) para identificar las metástasis óseas, respectivamente²¹; sin embargo, la ¹⁸FDG-PET/CT tuvo mejor rendimiento en el diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica sincrónica.

En este reporte se detectó IMO. La diseminación a la médula ósea se ha asociado con CG, prostático y pulmonar, principalmente⁷. En el CG, la IMO implica rápido deterioro y mal pronóstico a corto plazo. Habitualmente, el diagnóstico se realiza mediante aspirado/biopsia de la médula ósea, pero este no es un procedimiento habitual en el CG, por lo que su incidencia real no ha sido establecida⁸. La ¹⁸FDG-PET/CT es capaz de detectar la diseminación a la médula ósea incluso en la ausencia de metástasis óseas en diversos cánceres sólidos²²; su valor en la identificación de la IMO en neoplasias hematológicas como el linfoma de Hodgkin ha mostrado alta sensibilidad y especificidad, por lo que ha sido propuesta como un método que puede desplazar a la biopsia de médula ósea²³.

La prevalencia de la IMO en el CG se ha registrado en el 0.024% de los casos⁸, principalmente entre pacientes jóvenes con adenocarcinoma poco diferenciado (71.8%), variedad de células en anillo de sello (23.1%); el 79.5% de los casos desarrolló metástasis óseas, previamente. Los síntomas asociados a la IMO son dolor óseo (43.6%), sangrado (29.6%), disnea (12.8%), dolor abdominal y debilidad (5.1%). La mediana de supervivencia a partir del reconocimiento de la IMO se limita a unos pocos días^{8,9} debido a la progresión de la neoplasia, hemorragia cerebral, infección y/o CID^{8,9}.

El caso presentado se asoció a CID, ya que sumó 5 puntos (trombocitopenia 2 puntos y dímero D 3 puntos) de acuerdo con los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*²⁴; para el caso aquí descrito descartamos anemia microangiopática trombótica, debido a la ausencia de esquistocitos, datos de hemólisis y falla renal; también descartamos la insuficiencia hepática, clase funcional Child-Puig A como etiología de las alteraciones hematológicas; por otra parte, la IMO explica la trombocitopenia y anemia, pero una elevada proporción de casos con CID se relacionan con IMO¹⁴. Las alteraciones hematológicas son frecuentes en pacientes oncológicos, incluyen los trastornos trombóticos y hemorrágicos, así como la CID^{25,26}. La CID es un estado de activación persistente de la coagulación que condiciona la liberación de trombina y el depósito de fibrina con formación de microtrombos en los vasos sanguíneos pequeños y se asocia con grados variables de fibrinólisis, este síndrome induce la depleción de factores hemostáticos; en

caso de no ser resuelta la CID, implica la presencia de trombosis, sangrados y falla orgánica²⁷.

La prevalencia de CID ha sido informada en el 6.8% en tumores sólidos y se asocia a edad > 60 años, sexo masculino, cáncer en etapa avanzada, cáncer de mama y presencia de necrosis tumoral¹³. La CID también ha sido asociada a otras neoplasias, como cáncer gastrointestinal, hepático, ovárico, mamario, pulmonar y prostático¹². La CID es una manifestación poco frecuente al momento del diagnóstico del CG; un estudio informó la presencia de CID en 21 de 1,216 casos (1.7%)¹⁴; tres publicaciones han señalado las características clinicopatológicas del CG asociado a CID^{14,28,29}, que incluyen pacientes jóvenes con adenocarcinoma poco diferenciado, tipo intestinal (61.9%), con células en anillo de sello (80%), en etapa IV por metástasis óseas (85.7%) e IMO; todas las características previamente señaladas fueron observadas en el caso aquí reportado.

La presencia de CID en el CG impone expectativa de supervivencia limitada a unos cuantos días o escasas semanas³⁰, la posibilidad de ofrecer tratamiento sistémico es limitada por la presencia de citopenias, metástasis óseas y alto riesgo de mielotoxicidad^{28,30}. Sin embargo, diversos fármacos antitumorales han sido explorados, ya sea como agentes únicos o en diferentes combinaciones, para estimar su eficacia y seguridad en CG avanzado asociado a CID.

Para los fines de este trabajo se realizó una búsqueda en Pubmed sobre la quimioterapia en CG avanzado asociado a CID, de enero de 1983 a marzo de 2018 (la búsqueda se realizó en marzo del 2018); se usaron los términos revisados en MeSH: «*gastric cancer*», «*disseminated intravascular coagulation*», «*chemotherapy*»; también se emplearon los operadores booleanos «AND» y «OR». Se seleccionaron los artículos relacionados a series de al menos cinco casos publicados en idioma inglés. En dicha búsqueda se identificaron 71 potenciales referencias, se descartaron 7 trabajos por tratarse de reportes de un caso, 45 por tratarse de series menores a 5 casos o publicados en idioma diferente al inglés (chino, japonés, francés, húngaro o alemán) y otros 9 por tratarse de publicaciones no relacionadas con el tema de estudio.

En la [tabla 1](#) se muestran las series de casos publicadas en la literatura acerca de la eficacia y seguridad de la quimioterapia en CG con CID. Diez publicaciones cumplieron los criterios establecidos de búsqueda^{14,28-36}, entre ellas sumaron 168 casos. El número de casos incluidos osciló entre 5 y 68; el rango de edad

fue 38 a 62 años y predominó el sexo masculino (99 hombres y 62 mujeres). El reporte de Hironaka, et al.³² incluyó 18 casos con CG y metástasis óseas, de los cuales 9 tuvieron CID al momento de ser tratados con quimioterapia. Todos los reportes informaron la mejoría de la CID²⁸⁻³⁵, la cual osciló entre el 42 y el 100%, mientras que la tasa de respuesta objetiva fue registrada en 8 de los 10 reportes^{14,29,31-36}, la cual varió entre el 10.5 y el 66.6%; la respuesta parcial se observó entre el 0 y el 66.6%, enfermedad estable en el 5.5-42.5% y progresión de la enfermedad en el 16.6-57.2%; solo un estudio reportó un caso con respuesta completa³³.

En relación a la toxicidad y eventos adversos, grado 3 y 4, se describió leucopenia en el 9-33% de los casos^{32,35}, neutropenia en el 18-40%^{14,31,32,35,36}, trombocitopenia en el 18-28%^{32,35}, anemia en el 20-41%^{35,36}, diarrea en el 11-20%^{31,32} y náuseas en el 6%³²; además, se ha reportado infección en un 7.1-20%^{14,31,36}, hiponatremia en un 40%³¹ e hiperbilirrubinemia en un 5%³⁵, así como encefalopatía^{28,33,34}, la cual fue relacionada a niveles séricos elevados de amonio y ácido láctico en casos tratados con dosis altas de 5-fluorouracilo; se considera que el estado nutricional deficiente y la hipertrigliceridemia pueden ser factores relacionados con la presencia de encefalopatía³³. Por otra parte, la recurrencia de la CID fue detectada en el 65-100% de los casos^{14,28,34-36} y el tiempo a la recurrencia de la CID osciló entre 15 y 225 días³⁶; consistentemente, la recurrencia de las manifestaciones clínicas del síndrome coinciden con la recurrencia de la neoplasia^{14,34}. Solo una publicación informó una muerte por sangrado masivo asociado al tratamiento con 5-fluorouracilo³⁶. No hay datos suficientes para considerar si la quimioterapia combinada es superior al tratamiento con agente único.

Entre la totalidad de los reportes analizados, la supervivencia global osciló entre 2 y 8.4 meses; sin embargo, es claro que el tiempo de supervivencia es mayor con quimioterapia en comparación con el mejor cuidado de soporte (MCS). Dos trabajos compararon la eficacia de la quimioterapia frente al MCS^{14,29}. Rhee, et al.¹⁴ analizaron la eficacia de la quimioterapia en 14 casos (9 con 5-fluorouracilo y platino, 3 con paclitaxel y cisplatino, y 3 con docetaxel y cisplatino) y compararon los resultados observados con 7 casos que solo recibieron el MCS. Entre 11 pacientes evaluables con quimioterapia se registró respuesta parcial en el 18.2%, enfermedad estable en el 45.5% y progresión de la enfermedad en el 36.4%. La supervivencia global en

Tabla 1. Quimioterapia en cáncer gástrico asociado a coagulación intravascular diseminada (CID). Series de casos publicadas

Referencia	Esquema	Pts	Edad (años)	Sexo H/M	TRO (%)	↓ CID (%)	Duración de respuesta (mediana)	Supervivencia global (*)	% Toxicidad G3-4
Yeh, et al., 1998 ³³	FL ^{DA} → CE	5	62	4/1	RC 1/5 RP 2/5	100	1-12 meses	2-13 meses (4 meses*)	Encefalopatía 40.0
Hironaka, et al., 2000 ³²	Mtx-F	9	NR	NR	TRO 64.0	89.0	128 días	113 días (3.7 meses*)	Leucopenia 33.0 Neutropenia 39.0 Plaquetopenia 28.0 Diarrea 11.0 Náuseas 6.0
Chao, et al., 2000 ³⁴	EEPFL	6	38	5/1	RP 66.6 PE 16.6	100	8-28 sem	12-32 sem (5.5 meses*)	Encefalopatía 16.6
Tokar, et al., 2006 ³⁰	F ^d → ECF	6	48	0/6	NR	80.0	23-32 sem	1-32 sem (4.1 meses*)	NR
Huang, et al., 2008 ²⁸	FL-24 h ^{sem}	19	53	11/8	NR	73.7	NR	3 meses (grupo total), 6 meses ante mejoría CID	Encefalopatía 5.3
Rhee, et al., 2010 ¹⁴	QT* MCS	14 7	47 45	8/6 5/2	RP 18.2 EE 45.5 PE 36.4	71.4	NR	99 días (3.3 meses*) 16 días	Neutropenia 21.4 Plaquetopenia 21.4 Infección 7.1 Sangrado 7.1
Takashima, et al., 2010 ³⁵	MTx-F	22	56	16/6	RP 33	77.0	NR	154 días (5.1 meses*)	Leucopenia 9.0 Neutropenia 18.0 Anemia 41.0 Plaquetopenia 18.0 ↑ Bilirrubina 5.0
Hwang, et al., 2014 ²⁹	QT* MCS	19 49	51 58	8/11 31/18	RP 10.5 EE 5.2 PE 21.0	42.0	NR NR	61 días (2 meses*) 9 días	NR
Kawai, et al., 2015 ³⁶	P ^{sem}	7	61	6/1	RC 0 RP 0 EE 42.8	100	84 días	62-235 días (4.1 meses*)	Neutropenia 28.5 Infección 14.2
Sugiyama, et al., 2017 ³¹	QT*	5	50	3/2	PE 100	100	0-225 días	114-313 días (8.4 meses*)	Neutropenia 40.0 Infección 20.0 Anemia 20.0 Hiponatremia 40.0 Diarrea 20.0

H: hombres; M: mujeres; TRO: tasas de respuesta objetiva; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; PE: progresión de la enfermedad; EE: enfermedad estable. NR: no reportado. CID: coagulación intravascular diseminada; FL^{DA} → CE: dosis alta de 5-fluorouracilo, leucovorina semanal seguido de cisplatino y/o etopósido; Mtx-F: metotrexato, 5-fluorouracilo semanal; EEPFL: etopósido, epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina semanal; F^d → ECF: 5-fluorouracilo diario seguido por epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo; FL24 h sem: 5-fluorouracilo, leucovorina semanal en infusión de 24 horas; P^{sem}: paclitaxel semanal; QT*: quimioterapia con esquemas diversos; MCS: mejor cuidado de soporte; SV (*): supervivencia global calculada por los autores de este reporte.

aquellos tratados con quimioterapia fue 99 días en comparación con 16 días en el grupo MCS, $p < 0.001$.

Por otra parte, Hwang, et al.²⁹ condujeron un estudio multicéntrico y retrospectivo para determinar el pronóstico y los factores que afectan la supervivencia en CG y CID. Se registraron 68 casos, 19 (28%) tratados con diversos esquemas de quimioterapia 5-Fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino [FOLFOX], 5-Fluorouracilo,

ácido folínico, irinotecan [FOLFIRI], Docetaxel, cisplatino y 5-Fluorouracilo [DCF], Docetaxel y cisplatino (DC), Paclitaxel y cisplatino (PC), 5-Fluorouracilo, ácido folínico [FL] o 5-Fluorouracilo, ácido folínico y cisplatino (FLC) y 49 pacientes (72%) bajo el MCS. La supervivencia global fue 61 días (rango: 50-72) para aquellos tratados con quimioterapia y 9 días (rango: 6-16) con el MCS ($p < 0.001$); en ese estudio la edad

< 65 años (HR: 0.38; $p < 0.001$), el tratamiento con quimioterapia (HR: 0.31; $p < 0.001$) y la exposición previa a quimioterapia (HR: 0.49; $p < 0.045$) fueron factores pronóstico independientes relacionados a mayor supervivencia global. Los autores concluyeron que la quimioterapia puede beneficiar la supervivencia de casos con CG avanzado y CID.

Independientemente de la quimioterapia citotóxica, en años recientes se ha ensayado el papel de la tromboomodulina soluble recombinante humana (TMr) en tumores sólidos complicados por CID^{37,38}. Tamura, et al.³⁷ incluyeron 101 casos que recibieron TMr 380 U/kg diariamente, en infusión intravenosa durante 30 minutos durante al menos 6 días y hasta un máximo de 14 días; la tasa de resolución de la CID a 7 días fue del 28.9% entre 97 casos evaluables. Se informó mejoría en los parámetros de CID en el 50% de los casos, sin modificaciones en el 33% y empeoramiento en el 16.7%. La tasa de supervivencia a 28 días fue de 90.1 y el 40.6% en aquellos con y sin resolución de la CID. En los casos con solo mejoría fue del 79.2 y el 18.2% ante empeoramiento.

Recientemente, un estudio retrospectivo valoró el pronóstico en la práctica clínica ordinaria de 123 casos, 108 evaluables, tratados en Japón. El CG se identificó en 39 casos (31.7%). La resolución de la CID se observó en 38 de 108 casos evaluables (35.2%), la supervivencia a 28 días fue mayor en ese grupo, 61 vs. 28 días ($p < 0.001$). Se registró mejoría en relación a la concentración de los productos de degradación del fibrinógeno y en el tiempo de protrombina – INR, pero no hubo cambios en relación con el recuento plaquetario ni el nivel sérico de fibrinógeno. Los autores reportaron que la supervivencia fue mayor en aquellos con CID asociada a infección en comparación con la inducida por la propia neoplasia, 60 vs. 19 días ($p = 0.016$); la supervivencia también fue más larga cuando los pacientes fueron tratados con quimioterapia, 125 vs. 11 días ($p = 0.001$). El estudio concluyó que la TMr podría prolongar la supervivencia, temporalmente, cuando se puede combinar la terapia anti-CID y la quimioterapia³⁸.

Conclusiones

La CID en CG es infrecuente, impone alto riesgo de complicaciones y muerte, debe ser casos con enfermedad metastásica, trombocitopenia y/o sangrados. La quimioterapia en el CG y la CID es factible y puede mejorar la expectativa de supervivencia con respecto al MCS.

Bibliografía

1. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Globocan 2012 [Internet]. World Health Organization, International Agency For Research on Cancer; 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
3. Sampieri CL, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: A public health priority. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4491-502.
4. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer gástrico en México, 2000 – 2012. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:65-73.
5. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric Cancer. *Crit Rev Hematol Oncol*. 2009;71:127-64.
6. Quintero G, Martínez R, Díaz L, De la Garza LM, Barra R. Cáncer gástrico: experiencia en el Servicio de Oncología del Hospital General de México. *GAMO*. 2004;3:26-30.
7. Hung YS, Chou WC, Chen TD, Chen TC, Wang PN, Chang H, et al. Prognostic factors in adult patients with solid cancers and bone marrow metastases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:61-7.
8. Kim SH, Yi SY, Jun HJ, Lee J, Park JO, Park YS, et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. *Oncology*. 2007;73:192-7.
9. Kwon JY, Yun J, Kim HJ, Kim KH, Kim SH, Lee SC, et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. *Cancer Res Treat*. 2011;43:244-9.
10. Park HS, Rha SY, Kim HS, Hyung WJ, Park JS, Chung HC, et al. A prognostic model to predict clinical outcome in gastric cancer patients with bone metastasis. *Oncology*. 2011;80:142-50.
11. Gundabolu K. The different faces of disseminated intravascular coagulation in solid tumors: how identified and manage. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29:106-7.
12. Feinstein DI. Disseminated intravascular coagulation in patients with solid tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29:96-102.
13. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sogounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemostat*. 2001;86:828-33.
14. Rhee J, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic features and clinical outcomes of gastric cancer that initially presents with disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1537-42.
15. Kong X, Wang JL, Chen HM, Fang JY. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: A meta analysis. *J Surg Oncol*. 2012;106:346-52.
16. Hsieh FJ, Wang YC, Hsu JT, Liu K, Yeh CN, Yeh TS, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *J Surg Oncol*. 2012;105:304-9.
17. Garattini SK, Basile D, Cattaneo M, Fanotto V, Ongaro E, Bonotto M, et al. Molecular classifications of gastric cancers: novel insights and possible future applications. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9:194-208.
18. Seo JY, Jin EH, Jo HJ, Yoon H, Shin CM, Park YS, et al. Clinicopathologic and molecular features associated with patient age in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:690513.
19. Lee J, Lim T, Uhm JE, Park KW, Park SH, Lee SC, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2007;18:886-91.
20. Zhou M, Wang C, Hu S, Zhang Y, Yao Z, Li J, et al. 18F-FLT PET/CT imaging is not competent for the pretreatment evaluation of metastatic gastric cancer: a comparison with 18F-FDG PET/CT imaging. *Nucl Med Com*. 2013;34:694-700.
21. Ma DW, Kim JH, Jeon TJ, Lee YC, Yun M, Youn YH, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for the evaluation of bone metastasis in patients with gastric cancer. *Dig Liver Dis*. 2013;45:769-775.
22. Selkuckbiricik F, Yildiz O, Yilmaz S, Tural D, Turna H, Mandel NM, et al. Increasing role of FDG-PET/CT in detecting bone marrow metastasis of solid tumors in adults: An analysis of ten patients. *World J Oncol*. 2012;3:271-9.
23. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Litooij AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?. *Ann Oncol*. 2014;25:921-7.
24. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation – On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost*. 2001;86:1327-30.
25. Pasquini E, Gianni L, Aitini E, Nicolini M, Fattori PP, Cavazzini G, et al. Acute disseminated intravascular coagulation syndrome in cancer patients. *Oncology*. 1995;52:505-8.

26. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemostat*. 2013;11:223-33.
27. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014;2:20.
28. Huang TC, Yeh KH, Chen AL, Hsu CH. Weekly 24-hour infusion of 5-fluorouracil as initial treatment for advanced gastric cancer with acute disseminated intravascular coagulation. *Anticancer Res*. 2008;28:1293-8.
29. Hwang IG, Choi JH, Park SH, Oh SY, Kwon HC, Lee SI, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer patients with disseminated intravascular coagulation. *Cancer Res Treat*. 2014;46:27-32.
30. Tokar M, Bobilev D, Ariad S, Geffen DB. Disseminated intravascular coagulation at presentation of advanced gastric cancer. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:853-5.
31. Sugiyama K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Tajika M, Mura K. Platinum-based doublet chemotherapy for advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation. *Anticancer Res*. 2017;37:309-14.
32. Hironaka SI, Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Sano Y, Muto M, et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with bone metastasis. *Gastric Cancer*. 2000;3:19-23.
33. Yeh KH, Cheng AL. Gastric cancer associated with acute disseminated intravascular coagulation: successful initial treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose of 5-fluorouracil and leucovorin. *Br J Haematol*. 1998;100:769-72.
34. Chao Y, Teng HC, Hung HC, King KL, Li CP, Chi KH, et al. Successful initial treatment with weekly etoposide, epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin chemotherapy in advanced gastric cancer patients with disseminated intravascular coagulation. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:122-5.
35. Takashima A, Shirao K, Hirashima Y, Takahashi D, Okita NT, Nakajima TE, et al. Sequential chemotherapy with methotrexate and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation at initial diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:243-8.
36. Kawai S, Sakamoto Y, Takahashi Y, Ichikawa S, Gamoh M. Efficacy and safety of weekly paclitaxel therapy for advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:438-41.
37. Tamura K, Saito H, Asakura H, Okamoto K, Tagawa J, Hayakawa T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin alpha) to treat disseminated intravascular coagulation in solid tumors: results of a one-arm prospective trial. *Int J Clin Oncol*. 2015;20:821-8.
38. Ouchi K, Takahashi S, Chikamatsu S, Ito S, Takahashi Y, Kawai S, et al. Retrospective analysis on the clinical outcomes of recombinant human soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation syndrome associated with solid tumors. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(4):790-8.