

EVALUACIÓN DE 5'-NUCLEOTIDASA SERICA COMO DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON METASTASIS HEPATICAS

DURAND, V., NEGRÓN, L.
Instituto de Química Biológica

RESUMEN

Se ha determinado la actividad de la 5'-Nucleotidasa (EC 3.1.3.5) en el suero de 35 pacientes con enfermedades neoplásicas, de ambos sexos, cuyas edades fluctuaban entre 18 y 70 años, provenientes de los Hospitales I.P.S.S. "Guillermo Almenara Irigoyen" y Central P.N.P. "Luis N. Sáenz"; y de 18 personas aparentemente sanas, de ambos sexos, con edades entre 13 y 76 años (grupo control; a fin de evaluar si la prueba de 5'-Nucleotidasa es útil y recomendable como método de diagnóstico de metástasis hepática en pacientes con enfermedades neoplásicas.

Los niveles 5'-Nucleotidasa oscilaron entre 9,78 y 67,98 U/L en el grupo de pacientes neoplásicos con metástasis hepática, en tanto que en el grupo de pacientes sin metástasis hepática, fue entre 6,54 y 30,08 U/L. El valor promedio de la concentración de 5'-Nucleotidasa en el primer grupo de pacientes fue de 24,42 U/L, mientras que el segundo grupo fue de 13,87 U/L.

Por las pruebas de sensibilidad, especificidad y eficiencia con el número de casos estudiados en esta investigación se concluye que la prueba de 5'-Nucleotidasa no es recomendable como método de diagnóstico de metástasis hepática en pacientes neoplásicos.

INTRODUCCION

En los diversos procesos neoplásicos se presenta una producción anormal de productos biológicos denominados marcadores tumorales. El dosaje de los marcadores tumorales se realiza como prueba complementaria en el diagnóstico y son útiles como indicadores del estadio de los tumores, permitiendo establecer de esta manera un pronóstico favorable según el tratamiento terapéutico que se esté utilizando.

La metástasis hepáticas son unas de las infiltraciones más frecuentes. Las pruebas clínicas de laboratorio complementarias al diagnóstico de metástasis hepática que se realizan en la mayoría de clínicas y hospitales del Perú son las determinaciones de los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina y Gamma Glutamil Transpeptidas. En nuestro medio no se realiza la prueba de 5'-Nucleotidasa sérica, pese a que hay referencias que también recomienda su determinación para estos casos. (1)

El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar si la determinación de la actividad sérica de 5'-Nucleotidasa es útil y recomendable como un método para diagnosticar metástasis hepática en pacientes con enfermedades neoplásicas.

MATERIAL Y METODOS

Material Biológico.- Se ha trabajado con muestras de suero sanguíneo de 35 pacientes con enfermedades neoplásicas de ambos sexos de edades comprendidas entre 18 y 70 años, proveniente de los hospitales I.P.S.S. "Guillermo Almenara Irigoyen" y Central P.N.P. "Gral. Luis N. Saénz", y de personas aparentemente sanas, de ambos sexos con edades entre 13 y 76 años.

Recolección de Muestras.- Los pacientes no recibieron los siguientes medicamentos antes de la toma de muestra: codeína, meperidina, morfina y barbitúricos, ya que estas drogas pueden afectar los resultados de la prueba. (2)

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD DE LA NUCLEOTIDASA

Fundamento de la reacción de determinación.- La actividad de la 5'-Nucleotidasa sérica produce la hidrólisis de adenosin 5'-monofosfato (AMP), formando adenosina y fosfato inorgánico (Pi). La adenosin desaminasa (ADA) desamina la adenosina, produciendo inosina y ión amonio (NH_4^+). En una reacción acoplada catalizada por L-glutamato deshidrogenasa (GLDH), el amonio reacciona con 2-oxoglurato en presencia de Nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido (NADH) para formar glutamato y NAD. La velocidad de formación de NAD, el cual produce disminución de la absorbancia a 340 nm, es directamente proporcional a la velocidad de formación de adenosina y por lo tanto de la actividad de la 5'-Nucleotidasa.

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

A fin de determinar si existen diferencias significativas entre los valores séricos de 5'-Nucleotidasa provenientes de los dos grupos de pacientes neoplásicos y el grupo control, se utilizaron las siguientes herramientas estadísticas.

1. Prueba de t student
2. Prueba de la mediana (distribución chi-cuadrado)
3. Análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis

Los datos obtenidos en el grupo control nos ha permitido establecer los valores séricos normales de 5'-Nucleotidasa, que comprenden entre 4 y 12 U/L. Con este patrón se han establecido las siguientes definiciones:

1. **Verdaderos Positivos (VP):** Pacientes neoplásicos con metástasis hepática cuya actividad de 5'-Nucleotidasa sérica son mayores de 12 U/L.
2. **Falsos Positivos (FP):** Pacientes neoplásicos sin metástasis hepática cuya actividad de 5'-Nucleotidasa sérica son mayores de 12 U/L.
3. **Verdaderos Negativos (VN):** Pacientes neoplásicos sin metástasis hepática cuya actividad de 5'-Nucleotidasa sérica está comprendida entre 4 y 12 U/L.
4. **Falsos Negativos (FN):** Pacientes neoplásicos con metástasis hepática cuya actividad 5'-Nucleotidasa sérica está comprendida entre 4 y 12 U/L.

Estas definiciones nos permitieron determinar los parámetros de sensibilidad, especificidad y eficiencia, así como los valores predictivos de la prueba de 5'-Nucleotidasa en el diagnóstico de metástasis hepática en pacientes neoplásicos.

RESULTADOS

El nivel de 5'-Nucleotidasa sérica más elevado en los pacientes neoplásicos con metástasis hepática fue de 67,98 U/L y corresponde a un caso de hepatocarcinoma metastásico. Asimismo, los tres valores de 5'-Nucleotidasa sérica más elevados de los pacientes neoplásicos han sido encontrados en aquellos que cursan con metástasis hepática (cuadro 1).

**CUADRO 1: VALORES SÉRICOS DE 5'-NUCLEOTIDASA (5'-ND)
EN PACIENTES NEOPLÁSICOS QUE CURSAN CON METÁSTASIS
HEPÁTICA (GRUPO A)**

Código	Edad	Sexo	Diagnóstico	5'-ND (U/L)
A - 1	49	F	Cáncer de ovario	11,12
A - 2	52	F	Cáncer de mama	13,08
A - 3	28	F	Cáncer de mama	52,98
A - 4	61	M	Cáncer de Hodgkin	12,43
A - 5	18	M	Cáncer de Hodgkin	10,43
A - 6	51	F	Cáncer de colon	9,78
A - 7	32	M	Hepatocarcinoma metastásico	67,98
A - 8	40	F	Adenocarcinoma pulmonar	15,45
A - 9	61	F	Cáncer de mama	33,48
A - 10	27	M	Linfoma no Hodgkin	17,51

En los pacientes neoplásicos que no presentaron metástasis hepática, el máximo valor de 5'-Nucleotidasa sérica encontrado fue de 30,09 U/L, y corresponde a un caso de condrosarcoma mesenquimal (cuadro 2).

**CUADRO 2: VALORES SÉRICOS DE 5'-NUCLEOTIDASA (5'-ND)
EN PACIENTES NEOPLÁSICOS QUE NO CURSAN CON
METÁSTASIS HEPÁTICA (GRUPO B)**

Código	Edad	Sexo	Diagnóstico	5'-ND (U/L)
B - 1	54	F	Cáncer de ovario	13,08
B - 2	43	F	Cáncer de ovario	14,39
B - 3	50	M	Mieloma múltiple	13,08
B - 4	70	M	Cáncer de colon	18,31
B - 5	36	M	Condrosarcoma mesenquimal	30,09
B - 6	36	F	Cáncer de colon	10,43
B - 7	65	M	Adenocarcinoma pulmonar	11,12
B - 8	70	M	Fibrohistiocitoma maligno	17,01
B - 9	50	M	Linfoma de Hodgkin	9,81
B - 10	47	F	Linfoma no Hodgkin	11,77
B - 11	40	F	Cáncer de ovario	7,85
B - 12	42	F	Cáncer de ovario	6,54
B - 13	42	M	Carcinoma vías lagrimales	18,97
B - 14	33	M	Linfoma no Hodgkin	9,81
B - 15	49	F	Mieloma múltiple	27,41
B - 16	41	F	Cáncer de mama	8,50
B - 17	59	M	Cáncer pulmonar	10,46
B - 18	38	M	Melanoma nodular maligno	6,54
B - 19	67	F	Cáncer de páncreas	29,43
B - 20	36	F	Cáncer de colon	9,78
B - 21	60	M	Cáncer pulmonar	9,78
B - 22	68	F	Linfoma no Hodgkin	8,76
B - 23	36	M	Linfoma de Hodgkin	13,08
B - 24	33	M	Linfoma de Hodgkin	21,58
B - 25	34	M	Cáncer de testículo	9,16

Según el cuadro 4, el 75% de pacientes con cáncer de mama y el 50% de pacientes con linfomas no Hodgkinianos presentaron metástasis hepática. En cambio, sólo el 20% de pacientes con cáncer de ovario y 20% de pacientes con cáncer de colon presentaron metástasis hepática.

**CUADRO 3: VALORES SÉRICOS DE 5'-NUCLEOTIDASA (5'-ND)
EN INDIVIDUOS SANOS DEL GRUPO CONTROL (GRUPO C)**

<i>Código</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>5'-ND (U/L)</i>
C - 1	28	M	6,55
C - 2	25	M	4,91
C - 3	29	M	5,46
C - 4	23	F	5,46
C - 5	40	M	7,10
C - 6	23	F	7,64
C - 7	27	F	9,83
C - 8	23	F	10,37
C - 9	22	M	9,28
C - 10	24	M	8,19
C - 11	40	M	12,01
C - 12	34	F	10,92
C - 13	13	M	9,79
C - 14	49	F	11,85
C - 15	76	F	9,27
C - 16	38	F	7,21
C - 17	47	M	10,82
C - 18	44	M	9,27

**CUADRO 4: FRECUENCIA Y NIVELES SERICOS PROMEDIO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
OBSERVADOS EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES NEOPLASICOS**

	<i>Pacientes con metástasis hepática</i>		<i>Pacientes sin metástasis hepática</i>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>5'-ND prom. (U/L)</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>5'-ND prom. (U/L)</i>
<i>Cáncer de ovario</i>	1	11,12	4	10,47
<i>Cáncer de mama</i>	3	33,18	1	8,50
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	3	13,46	3	10,11
<i>Cáncer de colon</i>	1	9,78	3	12,84
<i>Cáncer pulmonar</i>	1	15,45	3	10,45

**CUADRO 5: VALORES ESTADÍSTICOS ENCONTRADOS EN LOS GRUPOS DE PACIENTES
NEOPLÁSICOS QUE CURSAN O NO CON METÁSTASIS HEPÁTICA Y EL GRUPO CONTROL**

	<i>Pacientes neoplásicos con metástasis hepática</i>	<i>Pacientes neoplásicos sin metástasis hepática</i>	<i>Grupo control</i>
<i>Tamaño</i>	10	25	18
<i>Promedio</i>	24,42	13,87	8,66
<i>Desv. estándar</i>	20,50	6,86	2,21
<i>Error estándar</i>	6,48	1,37	0,51
<i>Coef. varianza (%)</i>	83,95	49,47	25,45
<i>Mediana</i>	14,27	10,79	9,27
<i>Valores extremos</i>	9,78 - 67,98	6,54 - 30,08	4,91 - 12,01

Con los tamaños de muestra 10, 25 18 (cuadro 5) se demuestra que la probabilidad de encontrar diferencias significativas entre los valores promedio 5'-Nucleotidasa de los grupos de pacientes neoplásicos con metástasis hepática, de pacientes sin metástasis hepática y del grupo control, es aproximadamente 0,80.

La prueba de t student aplicada a la diferencia de los valores promedios de 5'-Nucleotidasa entre los grupos de pacientes sin metástasis hepática y el grupo control arroja un nivel de significancia $p=0,0035$.

Una prueba más eficiente para decidir si los tres grupos provienen de una misma población con respecto a los niveles séricos promedio de 5'-Nucleotidasa, es el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis. En este caso se obtiene un valor estadístico $H=15,89$, con dos grados de libertad, cuyo nivel de significancia es $p=0,00035$.

CUADRO 6: TENDENCIA DE LOS VALORES SÉRICOS DE 5'NUCLEOTIDASA DE LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS Y EL GRUPO CONTROL CON RESPECTO AL VALOR DE LA MEDIANA COMUN A LOS TRES GRUPOS

	<i>Pacientes con metástasis hepática</i>	<i>Pacientes sin metástasis hepática</i>	<i>Grupo control</i>	<i>TOTAL</i>
< Mediana	2	11	14	27
> Mediana	8	14	4	26
TOTAL	10	25	18	53

CUADRO 7: VALORES ESTADÍSTICOS ENCONTRADOS EN LOS INDIVIDUOS DEL GRUPO CONTROL SEGUN EL SEXO

	SEXO	
	MASCULINO	FEMENINO
Tamaño	10	8
Promedio	8,34	9,07
Desv. estándar	2,32	2,14
Error estándar	0,73	0,76
Coef. Varianza (%)	27,78	23,57
Mediana	8,72	9,55
Valores extremos	4,91- 12,01	5,46 - 11,85

CUADRO 8: DEFINICIONES PARA DETERMINAR LOS PARÁMETROS DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, EFICIENCIA Y VALORES PREDICTIVOS DE LA PRUEBA DE 5'NUCLEOTIDASA

<i>Definición</i>	<i>Pacientes neoplásicos con metástasis hepática</i>	<i>Pacientes neoplásicos sin metástasis hepática</i>	<i>TOTAL</i>
Verdaderos Positivos	7	-	7
Falsos Positivos	-	11	11
Verdaderos Negativos	-	14	14
Falsos Negativos	3	-	3
TOTAL	10	25	35

CUADRO 9: PARÁMETROS PARA EVALUAR LA PRUEBA DE 5'-NUCLEOTIDASA COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO

<i>Sensibilidad</i>	70,00%
<i>Especificidad</i>	56,00%
<i>Eficiencia</i>	60,00%
<i>Valor Predictivo Positivo</i>	38,89%
<i>Valor Predictivo Negativo</i>	82,35%

Aplicando la prueba t student a la diferencia de los niveles promedio de 5'-Nucleotidasa en el grupo control según el sexo, no se encuentran diferencias significativas entre ellos (cuadro 7), por lo que se puede afirmar que la población del grupo control es homogéneo. Aproximando por defecto los valores del promedio y la desviación estándar del grupo control (cuadro 5), se tiene un promedio de 8 U/L y una desviación estándar de 2 U/L. Para niveles séricos de 5'-Nucleotidasa entre 6 y 10 U/L (media \pm 2 desv. Estándar) se encuentran comprendidos el 55,56% de los valores del grupo control, en tanto que para los niveles séricos entre 4 y 12 U/L (media \pm 2 desv. Estándar) se encuentran comprendidos el 100% de los valores del grupo control (cuadro 3). Por lo tanto, los valores normales de 5'-Nucleotidasa se encuentran comprendidos entre 4 y 12 U/L.

Una vez establecidos los valores séricos normales de 5'-Nucleotidasa, es posible establecer las definiciones (cuadro 8) necesarias para determinar la sensibilidad, especificidad, eficiencia y valores predictivos de la prueba 5'-Nucleotidasa, los cuales se presentan en el cuadro 9.

DISCUSION

En el grupo de pacientes neoplásicos que no presentan metástasis hepática y el grupo de control el tamaño de la muestra de cada grupo quedó determinado luego de haber analizado los resultados obtenidos en una población piloto de 5 personas para cada grupo. En cambio, en el grupo de pacientes neoplásicos que presentaban metástasis hepática se trabajó con la totalidad de casos que se presentaron durante el período de recolección de muestras.

El valor promedio de los niveles séricos de 5'-Nucleotidasa en el grupo de pacientes neoplásicos con metástasis hepática (24,42 U/L) está bastante alejada del valor de la mediana (14,27 U/L), debido a dos valores aberrantes altos: 52,48 y 67,98 U/L (cuadros 1 y 5).

Al realizar el análisis de varianza de rangos de Kruskal-Wallis, se obtiene un nivel de significancia $p=0,00035 < 0,001$. Este resultado indica que los niveles séricos de 5'-Nucleotidasa varían significativamente entre los pacientes que cursan con metástasis hepática, aquellos pacientes que cursan sin metástasis hepática y el grupo control.

De acuerdo a los resultados obtenidos con estas tres pruebas estadísticas. Podemos concluir que los pacientes neoplásicos con metástasis hepática, los pacientes neoplásicos sin metástasis hepática y los individuos del grupo control provienen de poblaciones

estadísticamente diferentes. Estos resultados difieren de los obtenidos por Barrientos y Castro (3), según las cuales no existen diferencias significativas entre los niveles séricos de 5'-Nucleotidasa en pacientes neoplásicos que cursan con diversas formas de metástasis y aquellos que no cursan con metástasis; aunque cabe aclarar que en este trabajo sólo se ha prestado especial atención a casos de metástasis al hígado.

Como se observa en el cuadro 4, el 75% de los pacientes con cáncer de mama presentaron metástasis hepática. Este hecho era de esperarse, ya que el cáncer de mama es una de las neoplasias que metastatiza con mayor frecuencia, y el hígado es uno de los órganos con mayor probabilidad de proliferación de procesos metastásicos dada la proximidad que tiene con los tejidos mamarios (4).

El 50% de pacientes con linfomas no Hodgkinianos presentaron metástasis hepática, encontrándose una actividad de 5'-Nucleotidasa ligeramente elevada (13,46 U/L – cuadro 4). Este valor está muy cercano a los valores normales; además es de esperar que el 50% de linfomas no Hodgkinianos que cursan con metástasis hepática las pruebas de función hepática sean normales, por lo cual el diagnóstico de metástasis hepática en este caso se realiza mediante biopsia (5).

El 30% de pacientes neoplásicos con metástasis hepática presentan una actividad sérica normal de 5'-Nucleotidasa (cuadro 8). Esto indica que no todos los pacientes neoplásicos que cursan con metástasis hepática tienen necesariamente una elevada actividad sérica de 5'-Nucleotidasa. Asimismo, el 44% de pacientes neoplásicos que no cursan con metástasis hepática pueden presentar una actividad sérica normal o elevada 5'-Nucleotidasa.

La sensibilidad de la prueba de 5'-Nucleotidasa es 70% es decir que tiene un 70% de capacidad para detectar casos positivos de metástasis hepática en pacientes neoplásicos con metástasis hepática (6,7). La especificidad de la prueba es 56%, esto es, tiene 56% de capacidad para discriminar claramente a los pacientes neoplásicos con metástasis hepática de aquellos pacientes que no cursan con metástasis hepática (6,7). La eficiencia de la prueba es de 60%, esto quiere decir que el 60% de los pacientes son clasificados correctamente por la prueba como enfermos con metástasis y enfermos sin metástasis hepática (6,7). Con estos valores, se concluye que no es recomendable la prueba de 5'-Nucleotidasa como método de diagnóstico de metástasis hepática en pacientes neoplásicos.

Los valores predictivos son importantes desde el punto de vista de establecer un pronóstico de la probabilidad de encontrar casos positivos o negativos de enfermedades neoplásicas que cursan o no con metástasis hepática en una población determinada. El valor predictivo positivo (VPP) encontrado fue de 38,89%, esto quiere decir que es poco probable encontrarse que cursen con metástasis hepática en una población de enfermos neoplásicos. El valor predictivo negativo (VPN) fue de 82,35%, esto indica que la mayor parte de la población de enfermos neoplásicos no presentan complicaciones de metástasis hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kim NK, Yasmieh WC, Freier EF. Value of alkaline-phosphatase, 5'-Nucleotidasa, gammaglutamyl transferase and glutamyl dehydrogenase activity measurements (single and combined), in serum in diagnosis of metastases to the liver. Clin Chem 1977; 23:2034-2038.
2. Winter Griffith H. Complete guide to medical tests. Fisher Books; 1998.
3. Barrientos Patiño MH, Castro Sierra JN. Determinación de la 5'-Nucleotidasa sérica en pacientes con cáncer. Tesis profesional. Facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM 1996.
4. Elías AD. Advances in the diagnosis and management of sarcomas. Curr Opin Oncol 1992; 4:681-688.
5. Fuller LM, Hagemister FBm Sullivan MP, Velásquez WS. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's Lymphomas in adults and children. New York, Raven Press 1998.
6. Grange JM, Lazlo A. Serodiagnostic tests for tuberculosis: a need for the World Health Organization 1990; 68(5): 571-576.
7. Serfaty Edith Masantis Alicia, Foglia Luis. Validación de un cuestionario autoadministrativo (CADA-CIE) para detección de síndromes depresivos en adolescentes. Bol. Academia Nacional de Medicina vol 74-2do. Sem 1996.

El Profesor George H. Palmer, en The Life of Alice Freeman Palmer, (Boston 1908), cita el caso de su mujer que, ante el asombro de su nueva cocinera, hizo un excelente pan. La cocinera resumió la situación en un epigrama que merece ser recordado: "Eso es la educación: ser capaz de hacer lo que nunca se hizo antes".