

ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS SÉRICAS EN EL CARCINOMA GÁSTRICO.

O. M. Alarcón-Corredor¹, H. Concho-Lugo², F.A. López-León³

¹Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina y Laboratorio de Espectroscopia Molecular. Departamento de Química. Facultad de Ciencias. ULA. ²Servicio de Cirugía General y ³ Servicio de Oncología. Instituto Autónomo Hospital Universitario Los Andes. Mérida. Venezuela

Resumen

El objetivo de este estudio fue valorar la actividad sérica de diversas enzimas en pacientes con carcinoma gástrico (CG), para utilizarse en el diagnóstico del cáncer y para seguir el curso de la enfermedad. La actividad sérica de las siguientes enzimas: fosfatasa alcalina (ALP), lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), colinesterasa (CHE), fosfohexosaisomerasa (PHI), α -glucosidasa ácida (o maltasa ácida: AM), y proteasas ácidas (PAC) se determinó en 100 sujetos sanos (PS), en 80 pacientes con enfermedades benignas del estómago (EBE), en 50 pacientes con CG con metástasis (CGCM: estadios II-III) y en 40 pacientes con GC sin metástasis (CGSM: estadios I-II), hombres y mujeres, entre 32 y 60 años de edad. Las actividades enzimáticas fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en los pacientes con CG, con la excepción de la CHE que disminuyó, en comparación con PS y los EBE. Cuanto más avanzado es el estadio del CG, mayor es el nivel sérico de ALP, LDH, AST, PHI, AM y PAC. Después de la cirugía y/o el inicio del tratamiento, las enzimas séricas disminuyeron bruscamente durante las primeras semanas y se normalizaron entre los 25 a 30 días. Sin embargo, las actividades séricas persistentemente elevadas o los incrementos posteriores de ALP, LDH, PHI y PAC, con una marcada disminución de la actividad de la colinesterasa, según se observó en varios pacientes, parecen indicar una metástasis secundaria en el nivel del hígado o hueso o una extirpación incompleta del tumor primario. Conclusión: los niveles séricos de ALP, LDH, PHI, CHE y PAC pudieran ser un criterio valioso para la evaluación preoperatoria y, posiblemente, para el seguimiento postoperatorio de los pacientes con carcinoma gástrico. Estos resultados también muestran que los niveles séricos de LDH, PHI, CHE y PAC pueden ser un predictor útil del tiempo de supervivencia de los enfermos terminales de cáncer. Los niveles séricos de estas enzimas se incrementaron significativamente a medida que los pacientes se acercan a su muerte. Una marcada disminución en la actividad sérica de la CHE también parece ser un predictor útil del índice de supervivencia en pacientes con CG en estadio avanzado.

Palabras claves: Carcinoma gástrico, metástasis, enzimas séricas, seguimiento del cáncer, índice de supervivencia.

Abstract

Serum enzyme activities in gastric carcinoma.

The aim of this study was to examine the serum activity levels of several enzymes in gastric carcinoma (GC), to be used in the diagnosis of cancer and in following the course of the disease. The serum activity of the following enzymes: alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), cholinesterase (CHE), phosphohexoseisomerase (PHI), acid α -glucosidase (or acid maltase: AM), and acid proteases (ACP) was measured in 100 healthy subjects (HS), in 80 patients with benign diseases of stomach (BDS), in 50 patients with GC with metastases (MGC: stages II-III) and in 40 patients with GC without metastases (NMGC: stages I-II), males and females, between 32 and 60 years old. Serum enzymes activities were higher ($p < 0.05$) in gastric cancer patients, with exception of CHE that decreased, compared with apparently HS and BDS. The more advanced the GC stage, the higher the serum level of ALP, LDH, AST, PHI, AM and ACP. After the surgery and/or the beginning of treatment, the serum enzymes decreased abruptly during the first weeks and normalized within 25-30 days. However, persistently high activities or further increases of ALP, LDH, PHI, and ACP with a marked decreased activity of serum CHE, as recorded in several patients, seem to point to secondary metastases in liver or bone or incomplete removal of the primary tumor. Conclusion: serum ALP, LDH, PHI, CHE and ACP levels could be valuable criteria for preoperative evaluation and possibly postoperative follow-up study of patients with carcinoma of the stomach. These results also show that serum LDH, PHI, CHE and ACP levels can be a useful predictor of survival time of terminally ill cancer patients. Serum levels of these enzymes were significantly increased as the patients approach death. A marked decreased in serum CHE also appeared to be a useful survival predictor index in gastric cancer patient with advanced disease stage.

Key words: Gastric carcinoma, metastases, serum enzymes, cancer follow-up study, survival predictor index.

INTRODUCCIÓN.

Las diferencias entre la célula normal y la neoplásica pueden ser utilizadas para el diagnóstico del cáncer, especialmente en etapas precoces de la enfermedad. Estas diferencias, desde el punto de vista morfológico y estructural, han sido empleadas clásicamente por los patólogos para establecer el diagnóstico de neoplasia. Recientemente se ha demostrado que dichas diferencias van acompañadas, entre otras, por cambios bioquímicos y enzimáticos (Fernández-Suárez et al. 2007).

La química enzimática, o enzimología clínica, debido al gran adelanto de las técnicas de análisis, tiene mucho más interés clínico en la actualidad, pues los cambios enzimáticos en la sangre y en los tejidos son característicos de múltiples enfermedades. La enzimología indiscutiblemente es muy útil en el diagnóstico de procesos malignos, ya que durante la transformación neoplásica existen alteraciones en las diversas enzimas intracelulares con la salida de las mismas, desde el sitio de la lesión, hacia los diferentes espacios y fluidos corporales, aunque no hay una "enzima específica de cáncer" ("enzima de cáncer") existen publicaciones que dan importancia a enzimas determinadas en forma aislada y en diversos procesos tumorales (Schwartz et al. 1962; Wolf et al. 1973).

El motivo del presente estudio fue determinar la actividad sérica de las siguientes enzimas: fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, aminotransferasas, colinesterasa, fosfohexosaisomerasa, α -1,6-

glucosidasa ácida (maltasa ácida) y proteasas o proteinasas ácidas en pacientes con carcinoma gástrico, en pacientes con enfermedades benignas del estómago y en personas sanas y establecer su utilidad como marcadores para diferenciar entre personas sanas y pacientes con carcinoma gástrico (CG), para el seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico o intervenidos por carcinoma gástrico con o sin metástasis, tal como sucede con la valoración de la arginasa sérica (Alarcón-Corredor et al. 2006) y para predecir el tiempo de supervivencia de los enfermos con CG avanzado.

MÉTODOLÓGÍA.

Selección de la muestra

En la presente investigación de tipo observacional y descriptiva se estudiaron 270 personas, tanto hombres como mujeres, de edades entre 18 y 60 años, durante los años 2001-2004, divididos en:

A. Pacientes con carcinoma gástrico (CG)

En este grupo se incluyeron 120 personas (118 hombres y 2 mujeres), con edades entre 32 y 60 años calificados como pacientes con "carcinoma gástrico", en las historias clínicas de los Servicios de Cirugía y Oncología del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA, Mérida), de los cuales se seleccionaron aquellos diagnosticados por endoscopia, biopsia, laparoscopia y/o laparotomía por presentar un adenocarcinoma gástrico bien diferenciado (98%) o medianamente diferenciado (2%) desde el punto de vista histopatológico, sometidos a tratamiento

curativo o paliativo. Las biopsias tisulares siempre fueron procesadas para microscopía óptica y leídas por un patólogo. Los estudios clínicos, radiológicos (survey óseo, tomografía y resonancia), ultrasonidos y gammagrama óseo permitieron clasificar a los pacientes con enfermedad cancerosa diseminada o no. De los pacientes cancerosos (n= 90): 40 presentaban un carcinoma gástrico no metastático (CGSM) (Estadios I y II) y los restantes 50, un proceso maligno con metástasis (CGCM) (Estadios III y IV) (American Joint Committee on Cancer. 1993). Se excluyeron del estudio 30 pacientes con otras enfermedades severas (hematológicas, hepáticas, renales, endocrinas, infecciosas, inflamatorias y cardíacas) diferentes al carcinoma gástrico.

B. Personas con enfermedades benignas del estómago (EBE)

Este grupo incluyó 80 personas (60 hombres y 20 mujeres), entre 19 y 52 años portadores de úlcera gástrica, gastritis y otros procesos benignos diagnosticados mediante estudios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos (biopsia gástrica).

C. Personas sanas (PS)

Este grupo estuvo integrado por 100 personas (85 hombres y 15 mujeres), con edades entre 18 y 55 años, aparentemente sanos, que acudieron al Banco de Sangre (IAHULA) como donantes voluntarios, a control en la Consulta Externa de los Servicios de donde se recolectaron los casos o bien Estudiantes del Ciclo Básico de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, ULA, Mérida. Todos fueron sometidos a un minucioso examen clínico y de laboratorio para descartar la existencia de cualquier problema de tipo agudo o crónico al momento de la toma de la muestra. De todos los pacientes, tanto cancerosos como no cancerosos, se obtuvo su consentimiento por escrito para la realización de la investigación, de acuerdo con las normas vigentes de la OMS para la investigación clínica en humanos.

En el caso de las PS y de las EBE se obtuvo una muestra única de sangre venosa; en los pacientes con carcinoma se extrajeron tres muestras, una previa, a la intervención quirúrgica y las restantes a los 30 y 90 días post-cirugía o tras el inicio del tratamiento oncológico, respectivamente.

Las muestras de sangre (5 ml) que se extrajeron de las venas del antebrazo, tras un periodo de ayuno de 12 horas, se recolectaron en tubos de ensayo de vidrio, se dejaron coagular espontáneamente y se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm para asegurar la rápida obtención de los sueros, que se mantuvieron refrigerados a 4°C y se analizaron antes

de las 24 horas. Los exámenes y la determinación de las enzimas se realizaron en el laboratorio del Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes.

El suero se utilizó para determinar la actividad de las siguientes enzimas: fosfatasa alcalina (ALP; EC. 3.1.3.1), deshidrogenasa láctica (LDH; EC. 1.1.1.27), aspartato aminotransferasa (AST o TGO; EC 2.6.1.1), alanina aminotransferasa (ALT o TGP; EC. 2.6.1.2), α -1,6-glucosidasa ácida o maltasa ácida (MA; EC. 3.2.1.20), fosfohexosaisomerasa (PHI; EC. 5.3.1.9) y proteasas ácidas (PAC; 3.4.1.14) de acuerdo con las técnicas descritas previamente (Carnevali de Tatá, 1995). La nomenclatura empleada para cada enzima es la correspondiente a la Unión Internacional de Bioquímica.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como promedios \pm desviaciones estándar (DE). Las diferencias en la actividad sérica de las enzimas entre PS, EBE y los pacientes con carcinoma gástrico se analizaron por la prueba de ANOVA de una vía y prueba de Tuckey post-ANOVA. Las diferencias significativas entre los diferentes tipos de pacientes se analizaron mediante la t de Student. El análisis de regresión lineal se utilizó para establecer las relaciones entre los diversos grupos de pacientes (PS, EBE, CGSM y CGCM). Toda $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico STATGRAPHICS PLUS 5.0.

RESULTADOS.

La actividad de las enzimas en las personas estudiadas se muestra en la tabla 1. El análisis de regresión simple demostró que ALP ($r = 0,923$; $r^2 = 77,83\%$), LDH ($r = 0,862$; $r^2 = 61,42\%$), AST ($r = 0,941$; $r^2 = 82,85\%$), ALT ($r = 0,917$; $r^2 = 76,23\%$), PHI ($r = 0,942$; $r^2 = 83,04\%$), PAC ($r = 0,923$; $r^2 = 79,40\%$) y MA ($r = 0,864$; $r^2 = 61,85\%$) incrementan su actividad significativamente ($p < 0,05$) mientras que la CHE ($r = -0,971$; $r^2 = 93,78\%$) disminuye significativamente al comparar PS y EBE con los pacientes con carcinoma gástrico con o sin metástasis. Los valores de los estadísticos r^2 de 77,83%, 61,42%, 82,85%, 76,23%, 83,04%, 79,40%, 61,85% y 93,78% para ALP, LDH, AST, ALT, MA, PHI, PAC y CHE respectivamente, indican que el modelo como se ajustó explica el 77,83%, 61,42%, 82,85%, 76,23%, 83,04%, 79,40%, 61,85% y 93,78% de la variabilidad de las actividades enzimáticas en los pacientes incluidos en la investigación, lo cual sugiere que otros factores que no fueron estudiados

podieran influir en nuestros resultados, tales como la extensión del tumor y el estado nutricional.

El análisis estadístico no demostró diferencias significativas al comparar las enzimas séricas entre controles sanos y personas con enfermedades benignas del estómago, pero se encontró una

diferencia significativa ($p < 0.05$) al comparar CGSM y CGCM con las personas sanas y las personas con enfermedades benignas del estómago (tabla 1). La mayor variación de las actividades enzimáticas séricas se encontró en los pacientes con CGCM.

Tabla 1. Actividades enzimáticas en personas con carcinoma gástrico.

Enzimas	UA	PS	EBE	CGSM	CGCM
Fosfatasa alcalina (ALP)	UI/l	96±13	97±22	287±20 ^{ab}	609±17 ^{ab}
Deshidrogenasa láctica (LDH)	UI/l	132±18	133±16	162±20 ^{ab}	295±29 ^{ab}
Aspartato aminotransferasa (AST)	UI/l	27±9	26±8	51±9 ^{ab}	65±8 ^{ab}
alanina aminotransferasa (ALT)	UI/l	19±8	20±5	32±9 ^{ab}	58±11 ^{ab}
Colinesterasa (CHE)	ΔpH/h	1,27±0,13	1,20±0,12	0,95±0,3 ^{ab}	0,74±0,02 ^{ab}
Maltasa ácida (MA)	nmol/dl/h	158±27	153±25	168±11 ^{ab}	199±13 ^{ab}
Fosfohexosa isomerasa (PHI)	UI	19±10	18±9	42±6 ^{ab}	59±5 ^{ab}
Proteasas ácidas (PAC)	μg/dl/h	0	0	4±2 ^{ab}	10±3 ^{ab}

PS= personas sanas; EBE= enfermedades benignas del estomago; CGSM= carcinoma gástrico sin metástasis; CGCM= carcinoma gástrico con metástasis. UA= Unidades de actividad.

^a $p < 0,05$ estadísticamente significativo al comparar personas con carcinoma gástrico con PS y EBE.

^b $p < 0,05$ estadísticamente significativo al comparar CGSM con CGCM.

DISCUSIÓN.

Las actividades enzimáticas promedio obtenidas en las personas sanas son muy parecidas a las publicadas por Carnevali de Tatá (1995), Tietz (1985) y Escalona (1983).

Las elevaciones o aumentos de la ALP se observan en una amplia variedad de situaciones clínicas; aunque, la mayoría de los niveles incrementados y sostenidos en su actividad están asociados con trastornos del hígado o del hueso, o de ambos. Por lo tanto, estos órganos son de importancia fundamental en el diagnóstico diferencial (Henry 2005, Tietz 1985). La ALP sérica incrementada que ocurre en la enfermedad neoplásica puede ser debida a metástasis hepáticas, óseas o a una contribución por las células neoplásicas. Las enfermedades óseas asociadas con la actividad sérica incrementada de la ALP están restringidas a la presencia de actividad osteoblástica. Las elevaciones se detectan por lo general previamente a las lesiones radiológicas (Henry 2005, Tietz 1985, Wolf 1978). Los resultados obtenidos muestran un marcado incremento en la actividad de esta enzima en el 80 por ciento de los pacientes con carcinoma gástrico, especialmente en los CGCM.

La mayoría de los tejidos humanos contienen ALP; el riñón, el hígado, el hueso, el tejido retículoendotelial y la placenta son particularmente importantes. Las

enzimas derivadas de los diferentes tejidos comparten propiedades catalíticas similares, pero difieren en sus propiedades y/o características químicas y físicas, entre ellas la termoestabilidad y la movilidad electroforética (Henry 2005). En un intento para detectar el origen de la actividad enzimática incrementada, empleando el procedimiento de Fitzgerald et al. (1969) se encontró que en 25 pacientes (70%) con CGCM, el porcentaje de ALP termoestable tiene un valor $>35\%$, lo cual indica que la enfermedad hepática está presente en estos casos. Aquellos pacientes con enfermedades combinadas donde el compromiso hepático predomina están incluidos en este grupo; en 5 pacientes (15%), la fosfatasa alcalina termoestable presenta un valor $<25\%$, característico de las personas con trastornos óseos y con actividad osteoblástica incrementada. En estos pacientes se comprobó posteriormente la existencia de metástasis óseas debido a un carcinoma gástrico invasivo a hueso. En los cinco pacientes restantes (15%), el porcentaje de termoestabilidad osciló entre 25 y 35, típico de la participación hepática y ósea en el proceso canceroso.

Los hallazgos de la presente investigación en relación con la actividad de la LDH en las personas con patologías cancerosas y no cancerosas, concuerdan plenamente con lo señalado por Tietz (1985) y Wolf et al. (1973). El mayor incremento en la actividad

enzimática se detectó en el CGCM al comparar con el CGSM (275 ± 29 vs. 162 ± 20 UI/L, respectivamente). La incidencia de las alteraciones en la LDH sérica es mayor en pacientes con metástasis a distancia (hígado o hueso) y menor en aquellos con sólo una extensión local. Los estudios previos, realizados en pacientes con cáncer, sugieren que los niveles séricos anormales de esta enzima son un reflejo de la masa total del tejido neoplásico y de los sitios de localización de las metástasis (Schwartz 1973).

En pacientes con enfermedades hepáticas sin metástasis, el nivel sérico de la aspartato aminotransferasa (AST) se incrementa más que la LDH, mientras que el fenómeno contrario se observa en la enfermedad hepática con metástasis. Por consiguiente, la relación sérica LDH/AST es útil para diferenciar estos dos tipos de trastornos, ya que ella disminuye en la enfermedad sin metástasis y se incrementa en la enfermedad con metástasis (Coodley 1972). Por esta razón, Nanji y Frohlich (1981) sugieren que esta relación es un indicador de valor para detectar la presencia o ausencia de metástasis hepática y cuya utilidad está limitada a los pacientes con niveles séricos elevados de LDH. Nanji y Frohlich (1981) encontraron una relación LDH/AST mayor de 1,5 en 29 de 34 pacientes con metástasis hepática mientras que sólo 1 de los 72 pacientes sin metástasis presentaba una relación LDH/AST elevada. En nuestro estudio encontramos relaciones LDH/AST con valores de 3,18 y de 4,54 para CGSM y CGCM, respectivamente. De acuerdo con Tietz (1985) el incremento de la LDH sérica en el CGSM indica un proceso tumoral primario, sin metástasis, que determina una elevación de la LDH total sérica.

La estimación de la esperanza de vida restante es una de las mayores preocupaciones de los pacientes con cáncer terminal y es una consideración fundamental en la planificación de los cuidados paliativos. En este sentido, los parámetros objetivos que permitan predecir la esperanza de vida mejorarán la exactitud del pronóstico (Suh y Ahn 2007). Los parámetros de laboratorio bien conocidos para predecir el tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado son la leucocitosis (Pirovano et al. 2001), la linfocitopenia (Pirovano et al. 2001) y la proteína C reactiva (Geissbuhler et al. 2000). El papel pronóstico de la lactato deshidrogenasa ha sido ampliamente investigado en diversos tipos de cáncer. La LDH sérica elevada se utiliza de manera sistemática para evaluar la pobre supervivencia en el cáncer de pulmón (Turna 2004), cáncer de páncreas (Tas et al. 2001), cáncer colorrectal (Kemeny y

Braun 1983) y cáncer de próstata (Smaletz et al. 2002). Por su parte, Bozcuk et al. (2004) reportaron que la LDH es un indicador importante de la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes hospitalizados con cáncer en estado no-terminal. Recientemente, Su y Ahn (2007) evaluaron la actividad de la lactato deshidrogenasa, en 93 pacientes consecutivos con cáncer terminal, como un factor pronóstico para determinar el tiempo de supervivencia en estos pacientes. En el análisis multivariante, el nivel elevado de LDH (≥ 313 UI/L) se confirmó como un indicador desfavorable para el tiempo de supervivencia (razón de riesgo = 2,087; $p=0,002$) incrementándose los niveles séricos de la enzima a medida que los pacientes se acercan al momento de su muerte. Por esta razón, Su y Ahn (2007) sugieren que el nivel de LDH en suero puede ser un predictor útil del tiempo de supervivencia de los enfermos terminales de cáncer, incluyendo el gastrointestinal. El punto de corte para el valor de la LDH sérica, en el caso de Su y Ahn (2007) fue de ≥ 313 UI/L similar al de estudios previos. Otros investigadores sugieren un nivel sérico de LDH de ≥ 220 UI/L en el carcinoma renal con metástasis (Atzpodien et al. 2003), de ≥ 240 UI/L en el carcinoma pulmonar de células pequeñas (Albain et al. 1990), y de ≥ 470 UI/L en el carcinoma pulmonar con metástasis (Tas et al. 2001) como valores que tienen un factor pronóstico. Nuestro punto de corte es un valor sérico de $LDH \geq 280$ UI/L. Estas diferencias en los valores pueden ser debidas a factores étnicos, tipo primario de cáncer, razones para la admisión del paciente, localización de la metástasis, complicaciones del proceso canceroso, según Bozcuk et al. (2004).

Los niveles séricos de las aminotransferasas o transaminasas han sido extensamente estudiados en el carcinoma hepático con o sin metástasis. Las primeras publicaciones indican una alta incidencia de valores séricos de AST elevados, en el 70 al 90 por ciento de los pacientes cancerosos (Wroblewski y LaDue 1955) señalándose que la determinación de la AST era un índice muy sensible, en los procesos tumorales primarios y metastáticos del hígado. Sin embargo, los estudios de Baden et al. (1960) sugieren que el nivel sérico de la enzima es una medida relativamente poco sensible del carcinoma metastático del hígado. Hasta en los casos en que la infiltración carcinomatosa es extensa, los aumentos en la actividad enzimática no suelen ser mayores de 200 UI/L. Cuando la ALT sérica se incrementa, concomitantemente con la AST en los casos de hígado con metástasis, es de menor actividad que la

AST, tal como se pudo comprobar en el presente estudio.

Por su parte, a diferencia de las enzimas ALP, LDH y aminotransferasas, la actividad de la CHE sérica disminuyó significativamente ($p < 0,05$) en los pacientes con CG, en especial en los CGCM al comparar con las PS y las EBE, lo cual concuerda con los trabajos iniciales de Wetstone et al. (1960), quienes opinan que esta prueba es útil para detectar la presencia de un carcinoma, para determinar su grado de crecimiento y evaluar la eficacia del tratamiento.

En los pacientes con cáncer confirmado histológicamente, la actividad de la colinesterasa se encuentra por debajo del rango normal, en el 70 % de los casos (Kaniaris et al. 1979). En el presente trabajo observamos que los valores promedio de la CHE sérica son significativamente menores en los pacientes con metástasis hepáticas al comparar con los portadores de carcinomas no invasivos, lo que concuerda con los trabajos de Kaniaris et al. (1979). Podemos señalar que el grado de depresión de la actividad de la CHE está influenciado por el potencial invasivo del tumor y por la localización de la lesión primaria.

Recientemente, Gu et al. (2005) estudiaron las alteraciones de la CHE sérica en pacientes con carcinoma gástrico y observaron que la actividad de esta enzima tiene una estrecha correlación con la incidencia de este cáncer. Estos investigadores encontraron que hay una disminución significativa en la actividad de la colinesterasa en pacientes con cáncer gástrico al comparar con el grupo control.

Además, el nivel sérico de la CHE parece ser un índice confiable para predecir la tasa de supervivencia de pacientes cancerosos incurables, sometidos a nutrición parenteral a domicilio, por presentar una carcinomatosis peritoneal. En el estudio de Santarpia et al. (2006), los pacientes con carcinomatosis, de acuerdo con su periodo de supervivencia (en días), se clasificaron en tres grupos: grupo I (< 30 d), grupo II (entre 30 y 90d) y grupo III (> 90 d) con actividades séricas promedio de CHE de 3316 ± 2009 , 4566 ± 2175 y 6838 ± 3247 , respectivamente ($p < 0,001$) lo que demuestra que la supervivencia del paciente está inversamente asociada con la CHE sérica. En particular, los niveles más bajos de la actividad enzimática pudieran atribuirse a la presencia de metástasis hepática, tal como se observó en la presente investigación.

La actividad de la α -1,4-glucosidasa ácida (MA) se encontró incrementada en los pacientes con carcinoma gástrico, lo cual concuerda con los trabajos previos de Gamklou y Scherstén (1973), quienes en 61 pacientes, de ambos géneros y

diferentes edades, hospitalizados por presentar diversos tipos de carcinomas (gástrico, mama, colon, recto, páncreas, riñón, hígado, próstata, suprarrenal y pulmón) detectaron un incremento en la actividad sérica de la enzima, al comparar con los controles normales. Las metástasis hepáticas y/o la presencia de colestasis no parecen influenciar la actividad enzimática sérica. En la presente investigación la máxima actividad de la glicosidasa se detectó en la sangre de las pacientes con carcinoma con metástasis, observación que coincide con las de Saldivia (1979).

El incremento en la actividad enzimática se puede explicar por un aumento en la permeabilidad o ruptura de las membranas lisosomales debido a las características bioquímicas de las células tumorales: alta capacidad de glicólisis anaeróbica, alteraciones en la biosíntesis del adenosintrifosfato (ATP), modificaciones en los niveles de ciertos electrolitos, alteraciones estructurales de las membranas y alteraciones del pH intracelular (Louis, 1978) que determina la salida de la glucosidasa hacia el citoplasma celular y posteriormente hacia la sangre. En el caso de los procesos patológicos que cursan con obstrucción de los canalículos biliares intrahepáticos, en las metástasis hepáticas y en la litiasis biliar y/o vesicular, el mecanismo obedece a la acumulación de ácidos biliares, por la retención de bilis y de ácidos biliares, que por su acción detergente, labilizan el lisosoma con liberación de sus hidrolasas ácidas (Björkernd et al. 1967). Los lisosomas y las enzimas lisosomales están involucrados en los procesos cancerosos, entre ellos el cáncer de mama, de acuerdo con Tappel (2005). Sin embargo, estudios integrales bioquímicos y de biología celular son necesarios para comprender como las enzimas lisosomales pudieran iniciar el cáncer. El incremento en la maltasa ácida sérica detectado en los carcinomas apoya la opinión de Scherstén y Lundholm (1972) en el sentido que la actividad incrementada de esta enzima hidrolítica pudiera ser de importancia para el desarrollo de la caquexia en los pacientes portadores de procesos malignos.

La actividad de la fosfohexosaisomerasa (PHI) en las PS al comparar con las EBE no demostró diferencias significativas y concuerda con los valores publicados previamente (Carnevalí de Tatá 1995, Escalona 1983). La isomerasa se encuentra incrementada en el suero de pacientes con tumores malignos, incluyendo colorrectal, mama, pulmón, riñón y carcinomas gastrointestinales (Carnevali de Tatá 1995, Patel et al. 1995, Fuella et al. 1991, Baumann et al. 1990, Baumann y Brand 1988^a, Schwartz 1976, Bodansky 1954) y su actividad sérica está relacionada con el

desarrollo de las metástasis (Schwartz 1976). Por esta razón, la determinación de los niveles sanguíneos de la PHI se emplea para el estudio de los procesos neoplásicos en general, a tal punto que la actividad de esta isomerasa está frecuentemente más elevada en las personas con cáncer que cualquier otra de las enzimas plasmáticas. Por su parte, Bodansky (1954) encontró un alto grado de correlación entre los aumentos de su actividad en suero y el crecimiento del tumor metastático en hueso y considero a los niveles de PHI como el mejor "índice" de malignidad". La actividad enzimática también se eleva en casos de metástasis hepáticas. Estos hallazgos permiten sugerir la posibilidad de utilizar la PHI como índice del crecimiento o de la regresión tumoral en hueso, hígado y otros tejidos durante el tratamiento paliativo del carcinoma. Es necesario tener presente que esta enzima no se eleva en el suero de los pacientes en las etapas iniciales del proceso canceroso y su utilidad primaria es para evaluar el curso de la enfermedad y el crecimiento o regresión del tumor y para determinar la efectividad de los diferentes tipos de tratamiento empleados (Fernández-Suárez et al. 2007).

Los resultados de la presente investigación confirman estos estudios previos. Más del 75 por ciento de los pacientes portadores de carcinomas con MT a nivel hepático u óseo presentan niveles incrementados de la PHI sérica. Las determinaciones repetidas de la PHI sérica, con un cierto intervalo, son de particular valor para seguir el curso de la enfermedad neoplásica y para evaluar la efectividad del tratamiento quirúrgico o con el tratamiento exitoso del cáncer. Los ligeros incrementos en su nivel sérico pueden indicar una recaída o una falla en la acción terapéutica mientras que la disminución se observa con la administración exitosa de las drogas antineoplásicas o con el tratamiento quirúrgico, según los casos (Vietti et al. 1981).

Baumann et al. (1988b) en un intento para reevaluar la significación de la PHI sérica en el carcinoma gastrointestinal en estadios histopatológicos definidos y previamente al tratamiento primario, detectaron que la enzima muestra una sensibilidad diagnóstica total del 69% con una especificidad del 74%. Además, ellos detectaron que un incremento continuo de los niveles de la enzima se correlaciona muy bien ($p < 0,05$) con el grado de invasión del proceso tumoral. De acuerdo con estos investigadores (Baumann et al. 1988b, 1990), la determinación de la PHI sérica es una ayuda muy útil para el diagnóstico del CG y un marcador seguro para el control del tratamiento del paciente canceroso y su seguimiento posterior en la práctica clínica. La determinación de

la PHI es quizás la más confiable de las pruebas enzimáticas para el seguimiento de los pacientes con cáncer.

Las proteasas ácidas, o proteinasas ácidas, también incrementaron su actividad significativamente en el suero de los pacientes cancerosos al comparar con los controles sanos, lo cual concuerda con trabajos previos. Así tenemos que en el suero de 23 pacientes sometidos a cirugía por presentar un cáncer gástrico primario se determinó la actividad de una enzima proteolítica (gelatinasa B) y se correlacionó con el estadio evolutivo del tumor. Se encontró que la actividad enzimática proteolítica estaba incrementada en los pacientes con CG cuando se comparó con el grupo control ($< 0,05$). No se encontró una correlación significativa en la actividad proteolítica entre los pacientes después de la cirugía radical o paliativa (Dragutinović et al. 2006). De acuerdo con estos mismos investigadores, la gelatinasa B en el suero juega un papel importante en la progresión del cáncer gástrico y puede servir como un marcador para determinar su invasividad y poder de colonización, ya que la enzima en este tipo de carcinoma está muy correlacionada con el grado de penetración vascular, la metástasis de los nódulos linfáticos o la profundidad de la invasión tumoral (Endo et al. 1997).

La invasión por las células tumorales y las metástasis están asociadas con la actividad proteolítica de otras clases de proteinasas. Entre ellas, las catepsinas, que son proteinasas lisosomales, han recibido la mayor atención recientemente. Las categorías B y L se ha demostrado que juegan un importante papel en la degradación de la matriz y en la invasión celular (Nomura y Katunuma 2005). Por esta razón, la determinación de la catepsina B en el suero y en el plasma puede ser útil para identificar pacientes con un mayor riesgo para la progresión del cáncer, que pudieran ser objeto de un protocolo de seguimiento más estricto (Herszényi et al. 2008). Los niveles séricos y tisulares de la cisteína y serina proteinasas tienen un fuerte impacto diagnóstico en los tumores del tracto gastrointestinal y pueden servir como marcadores tumorales en el diagnóstico precoz del carcinoma gástrico (Herszényi et al. 2000).

El diagnóstico de las metástasis hepáticas tiene significación terapéutica y pronóstica en medicina clínica. Varias determinaciones de la actividad enzimática en el suero han sido utilizadas para ayudar a detectar las metástasis del hígado. Estas determinaciones tienen la ventaja de ser simples y no invasivas. El mapa enzimático en los carcinomas gástricos con metástasis de la presente investigación es muy parecido al descrito por Schmidt y Schmidt

(1974). Las similitudes en ambos casos se pueden resumir de la siguiente manera: Actividades incrementadas de las aminotransferasas (a predominio de la AST), LDH con disminución de la CHE. Las diferencias, a su vez, son el marcado incremento en la actividad sérica de la PHI, MA y PAC. Las diferencias dependen de la localización de las metástasis, sea ésta ósea (donde predominan las actividades de LDH, ALP y PHI) o hepática (con predominio de ALP, AST, ALT, PHI con una marcada disminución en CHE).

CONCLUSIONES.

En conclusión, el incremento en la actividad de las enzimas séricas se puede utilizar como un marcador biológico para distinguir pacientes con carcinoma gástrico de sujetos sanos y de pacientes con enfermedades benignas del estómago. Cuanto más avanzado el proceso tumoral, es más elevada la actividad de las enzimas séricas, con excepción de la CHE que disminuye. Estas enzimas pueden servir como un indicador útil del grado de progresión y/o de invasión del tumor y de la eficacia del tratamiento oncológico empleado, por lo tanto, la curva de la actividad postoperatoria o postratamiento puede tener un valor pronóstico. Las actividades séricas disminuyen abruptamente durante las tres a cuatro semanas, después de la cirugía o del inicio del tratamiento, cuando estos son exitosos. En aquellas personas con recidivas clínicas del tumor o que presentaron metástasis posteriores o cuando el tratamiento no tiene éxito, las enzimas retornan a sus valores iniciales en un lapso variable de tiempo o bien se incrementan en mayor proporción. El marcado incremento en la actividad de la LDH, PHI, MA y PAC, y/o una disminución muy acentuada de la CHE, se considera un signo de mal pronóstico. Por esta razón, los niveles séricos de estas enzimas pueden ser un criterio valioso para la evaluación preoperatoria y posiblemente para el seguimiento postoperatorio de los pacientes con carcinoma de estómago. Nuestros resultados también muestran que los niveles séricos de LDH, PHI, CHE y ACP pueden ser un predictor útil del tiempo de supervivencia de enfermos terminales de cáncer.

REFERENCIAS.

Alarcón-Corredor OM, Taulil E, Navarro F et al. 2006. Actividad de la arginasa sérica en pacientes con carcinoma gástrico. *MedULA, Rev. Fac. Med.* 15: 26-30.
Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al. 1990. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2580 patient Southwest

Oncology Group database. *J Clin Oncol.* 8: 1563-1574.

American Joint Committee on Cancer. 1993. *Manual for staging of cancer.* 4th. ed. J.B. Lippincott. Philadelphia. USA.

Atzpodien J, Royston P, Wandert T et al. 2003. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer.* 88: 348-353.

Baden H, Enberg H, Iverssen K et al. 1960. Value of serum glutamic-oxaloacetic transaminase in detecting-subclinical liver metastases. *Arch. Surg.* 81: 608-610.

Baumann M, Brand K. 1988a. Purification and characterization of phosphohexose isomerase from human gastrointestinal carcinoma and its potential relationship to neuroleukin. *Cancer Res.* 48: 7018-7021.

Baumann M, Brand K, Giedl J et al. 1988b. Significance of serum phosphohexose isomerase in gastrointestinal cancer at different stages. *Oncology.* 45: 153-158.

Baumann M, Kappel A, Brand K et al. 1990. The diagnostic validity of the serum tumor marker phosphohexose isomerase (PHI) in patients with gastrointestinal, kidney, and breast cancer. *Cancer Invest.* 8: 351-356.

Bjorkerud B, Bjorntorp P, Scherstén T. 1967. Lysosomal enzyme activity in human liver in relation to the age of the patient and in cases with obstructive jaundice. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 20: 224-230.

Bodansky O. 1954. Serum phosphohexose isomerase in cancer. II. As an index of tumor growth in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer (Phila.),* 7: 1200-1226.

Bozcuk H, Bilge U, Koyuncu E et al. 2004. An application of a genetic algorithm in conjunction with other data mining methods for estimating outcome after hospitalization in cancer patients. *Med Sci Monit.* 10: 246-251.

Carnevali de Tatá E. 1995. El enzimograma o modelo enzimático sérico en pacientes cancerosos. II. Carcinoma de mama, de ovario, de cuello uterino y de pulmón. Trabajo de Ascenso. Facultad de Farmacia. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela (no publicado).

Coodley EL. 1972. *Diagnóstico Enzimológico.* Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp. 17-54.

Dragutinović VV, Radovanović NS, Izrael-Zivković LT et al. 2006. Detection of gelatinase B activity in serum of gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 12: 105-109.

Endo K, Maehara Y, Baba H et al. 1997. Elevated levels of serum and plasma metalloproteinases in

patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 17: 2253-2258.

Escalona W. *El Enzimograma Sérico en el Diagnóstico Diferencial de las Ictericias.* 1983. Tesis de Acreditación en Cirugía General. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. HULA. Mérida. Venezuela (no publicado).

Fernández Suárez A, Martínez Peinado A, Gaspar MJ et al. 2007. Marcadores tumorales serológicos. *Química Clínica* 26: 77-85.

Fitzgerald MXM, Fennelly JJ, McGeeny K. 1969. The value of differential alkaline phosphatase thermostability in clinical diagnosis. *Am. J. Clin. Path.*, 51: 194-199.

Fuella X, Molina R, Jo J et al. 1991. Serum phosphohexose isomerase activities in patients with colorectal cancer. *Tumor Biol.* 12: 360-367.

Gamklou R, Scherstén T. 1973. Activity of α -1,4-glucosidase in serum from patients with malignant tumor. *Cancer*, 32: 298-301.

Geissbuhler P, Mermillod B, Rapid CH. 2000. Elevated serum vitamin B12 associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients. *A prospective study over five years. J Pain Symptom Manage.* 20: 93-103.

Gu SZ, Zhao XH, Quan P et al. 2005. Alterations of serum cholinesterase in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 11: 4604-4606.

Henry JB. 2005. *El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico.* Tomo 1. Marbán Libros, S.L. Madrid, España. pp. 289-291.

Herszényi L, István G, Cardin R et al. 2008. Serum cathepsin B and plasma urokinase-type plasminogen activator levels in gastrointestinal tract cancers. *Eur J Cancer Prev.* 17: 438-445.

Herszényi L, Plebani M, Carraro P et al. 2000. Proteases in gastrointestinal neoplastic diseases. *Clin Chim Acta.* 291: 171-187.

Kaniaris D, Fassoulaki A, Liarmakopoulou K et al. 1979. Serum cholinesterase levels in patients with cancer. *Anesth. Anal.* 58: 82-84.

Kemeny N, Braun DW. 1983. Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. *Am J Med.* 74: 786-94.

Louis CJ. 1978. *Tumours. Basic Principles and Clinical Aspects.* Churchill-Livingstone. Edinburgh. Scotland. pp. 24-37.

Nanji A, Frohlich J. 1981. Serum lactate dehydrogenase glutamic oxaloacetic transaminase ratio and liver metastases. *Can. Med. Assoc. J.* 125: 56-60.

Nomura T, Katunuma N. 2005. Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells. *J Med Invest.* 52: 1-9.

Patel PS, Rawal GN, Rawal RM et al. 1995. Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasia*, 42: 271-274.

Pirovano M, Maltoni M, Nanni O et al. 2001. A new palliative prognostic score: A first step for the staging of terminally ill cancer patients-Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 22: 891-898.

Saldivia ZI. 1979. *Actividad de las hidrolasas ácidas en sangre y tejidos de pacientes portadores de tumores malignos.* Tesis de Acreditación, Especialista en Cirugía General. Unidad de Cirugía General. H.U.L.A. Facultad de Medicina. Mérida. (no publicado).

Santarpia L, Alfonsi L, Pasanisi F et al. 2006. Predictive factors of survival in patients with peritoneal carcinomatosis on home parenteral nutrition. *Nutrition.* 22: 355-360.

Scherstén T, Lundholm K. 1972. Lysosomal enzyme activity in muscle tissue from patients with malignant tumor. *Cancer*, 30: 1246-1251.

Schmidt E, Schmidt F. 1974. *Breve Manual Enzimático. Diagnóstico Enzimático Práctico.* Ed. Boehringer-Mannheim. Dept. Bioquímico. Barcelona. pp. 10-34.

Schwartz MA, Walsh WS, West H et al. 1962. Serum enzymes in disease. X. Glycolytic and oxidative enzymes and transaminases in patients with carcinoma of the head, neck, and esophagus. *Cancer* 15: 927-930

Schwartz MK. 1973. Enzymes in cancer. *Clin. Chem.* 19: 10-22.

Schwartz MK. 1976. Laboratory aids to diagnosis: enzymes. *Cancer (Phila.)*. 37: 542-548.

Smaletz O, Scher HI, Small EJ et al. 2002. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol.* 20: 3972-3982.

Suh SY, Ahn HY. 2007. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J Cancer.* 43 :1051-1059.

Tas F, Aykan F, Alici S et al. 2001. Prognostic factors in pancreatic carcinoma: serum LDH levels predict survival in metastatic disease. *Am J Clin Oncol.* 24: 547-550.

Tappel A. 2005. Lysosomal enzymes and initiation of breast cancer. *Med Hypotheses.* 64: 288-289.

Alarcón. 2010. *Actividades enzimática séricas en el carcinoma gástrico. MedULA 19: 49-58*

Tietz NW. 1985. *Guía Clínica de Pruebas de Laboratorio. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp. 200-500.*

Turna A, Solak O, Cetinkaya E et al. 2005. Lactate dehydrogenase levels predict pulmonary morbidity after lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg. 26: 483-487.*

Vietti D, Bonardi L, Ferraresi G et al. 1981. La determinazione della fosfo-esoso-isomerasi (PHI) quale ausilio diagnostico nello screening e nella prognosi delle neoplasie maligne. *Min. Med., 72: 1087-1089.*

Wetstone HJ, LaMotta RV, Belluci A et al. 1960. Studies on cholinesterase activity. V. Serum

cholinesterase in patients with carcinoma. *Ann. Int. Med. 52: 102-107.*

Wolf PL. 1978. Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med. 102: 497-501.*

Wolf PL, Williams D, Von Der Muehl E et al. 1973. *Practical Clinical Enzymology: Techniques and Interpretations and Biochemical Profiling. John Wiley and Sons, Inc. New York. pp. 190-205*

Wroblewski F, LaDue JS. 1955. Serum glutamic-oxaloacetic transaminase activity as an index of liver cell injury from cancer. A preliminary report. *Cancer, 8: 1155-1163.*

Recibido: 15 abril 2010. Aceptado: 25 mayo 2010.

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

Apartado 870. Mérida. Venezuela.

medula@ula.ve

Usted puede acceder y descargar todos los contenidos de la revista **MedULA**, a texto completo, desde algunas de las siguientes páginas de la Web, entre otras:

www.saber.ula.ve/medula; www.latindex.org;

www.periodica.org; www.doaj.org;

www.freemedicaljournals.com; www.fj4d.com;

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/extrev?codigo=7642>;

www.portalesmedicos.com;

<http://web5.infotrac.galegroup.com>; www.monografias.com;

www.imbiomed.com; www.indexcopernicus.com