



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

**Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Licenciado en Ciencias de
la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

TRABAJO DE TITULACIÓN

Especificidad de los marcadores CYFRA 21.1 y el CA 72.4 en el diagnóstico de procesos
tumorales

Autor: Danny David Cushpa Pilco

Tutora: Msc. Paola Monar Basantes

Riobamba – Ecuador

2022

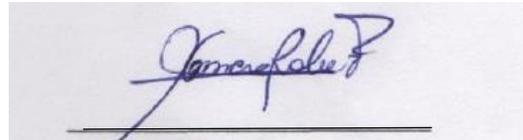
REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Especificidad de los marcadores CYFRA 21.1 y el CA 72.4 en el diagnóstico de procesos tumorales”**. Presentado por Danny David Cushpa Pilco, dirigido por Msc. Paola Monar Basantes, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de revisión bibliográfica con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite el presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para la constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Ximena Robalino Flores

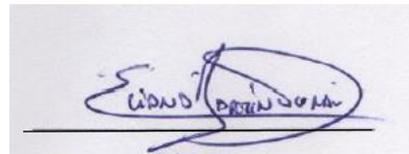
Presidenta del tribunal

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ximena Robalino Flores', written over a horizontal line.

Firma

Mgs. Eliana Martínez

Miembro del tribunal

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Eliana Martínez', written over a horizontal line.

Firma

Mgs. Iván Peñafiel

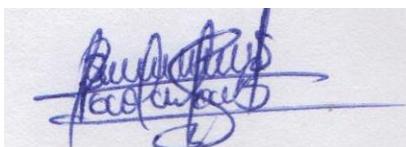
Miembro del tribunal

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Iván Peñafiel', written over a horizontal line.

Firma

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, Silvia Paola Monar Basantes, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutor del proyecto de Investigación titulado: **“Especificidad de los marcadores CYFRA 21.1 y el CA 72.4 en el diagnóstico de procesos tumorales”**, propuesto por el estudiante Cushpa Pilco Danny David, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa publica del proyecto. Esto cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.



.....
Msc. Silvia Paola Monar Basantes

Docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Yo, Danny David Cushpa Pilco con C.I.: 0605105147, soy responsable del presente trabajo de investigación titulado “Especificidad de los marcadores CYFRA 21.1 y el CA 72.4 en el diagnóstico de procesos tumorales” en el cual se manifiestan ideas, criterios, análisis, resultados y conclusiones. Los derechos de autoría es patrimonio intelectual de la Universidad Nacional de Chimborazo.



Danny David Cushpa Pilco

C.I.: 0605105147

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero dar gracias a Dios por darme la salud y la vida para poder llegar a este momento tan grato de mi carrera estudiantil. Un agradecimiento muy especial a mis padres que son el pilar fundamental en mi vida, gracias a ellos estoy culminando una etapa de mi vida, por su apoyo incondicional que me han brindado cada día que a pesar de todo tropiezo siempre me han ayudado a seguir adelante.

Un agradecimiento de corazón a los docentes que a lo largo de la carrera nos han compartido de sus mejores conocimientos guiándonos para ser unos excelentes profesionales.

A la institución, Universidad Nacional De Chimborazo que me abrió la puerta de su templo del saber para poder formarme académicamente y conseguir mi profesión.

A demás quiero agradecer de manera muy especial a mi tutora de tesis Msc. Paola Monar que con su apoyo incondicional ha sido posible la culminación del presente trabajo.

DANNY DAVID CUSHPA PILCO

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico con mucho cariño a Dios brindarme la salud y permitirme culminar una etapa de mi vida, con tolo el amor a mis padres que me han sabido guiar por el camino del bien apoyándome siempre, gracias a su sacrificio de cada día me regalaron la educación, también a mis hermanos que juntos formamos una familia unida que nos apoyamos siempre. A mis abuelitos que a pesar de no convivir cada día también me han ayudado en lo que es posible para seguir con mis estudios y a toda mi familia que con una sincera palabra salida del corazón me han ayudado para no rendirme y seguir en el camino.

DANNY DAVID CUSHPA PILCO

ÍNDICE

CAPÍTULO I	11
INTRODUCCIÓN.....	11
CÁNCER	14
MARCADORES TUMORALES	15
MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO	16
CÁNCER PULMONAR.....	17
MARCADOR CYFRA 21.1	18
CÁNCER GÁSTRICO	19
MARCADOR CA 72.4.....	20
DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL LABORATORIO CLÍNICO	22
OBJETIVOS	25
CAPITULO II.....	26
METODOLOGÍA	26
Nivel:	26
Diseño:	26
Cohorte transversal:.....	26
Según la cronología de los hechos:.....	26
Población.....	26
Muestra.....	27
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión	27
Estrategia de búsqueda	27
Métodos de estudio	28
Técnicas.....	28
Procesamiento estadístico	28
Consideraciones éticas	28
CAPITULO III	30
DESARROLLO.....	30
CONCLUSIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

ANEXOS	55
--------------	----

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Principales marcadores tumorales, patología que se asocia y su valor de referencia	16
TABLA 2. Valores de referencia de los marcadores CYFRA 21.1 y CA 72.4	22
TABLA 3. Utilidad clínica de los marcadores tumorales y su efectividad en el diagnóstico de procesos tumorales.....	33
TABLA 4. Alteraciones que se presentan en el análisis del marcador tumoral CYFRA 21.1 y su especificidad frente a la oncología.....	37
TABLA 5. Proceso tumoral con incremento en los valores del CA 72.4 y su especificidad frente a la oncología	42

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información.....	29
---	-----------

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Utilidad de los marcadores tumorales	55
ANEXO 2. Evaluación diagnóstica del punto de corte del marcador CYFRA 21.1, sensibilidad frente a especificidad. Detectando la efectiva sensibilidad dando un valor positivo para un tipo de malignidad en la prueba realizada del marcador tumoral.	55
ANEXO 3. Inserto de determinación del marcador CYFRA 21.1.....	56
ANEXO 4. Inserto determinación del marcador CA 72.4	59

RESUMEN

Un marcador tumoral permite obtener datos clínicos de pacientes que presenten procesos cancerosos, según el grado de malignidad se evalúa la posibilidad de usar una terapia dirigida y control de respuesta al tratamiento. El objetivo del proyecto de investigación es revisión bibliográfica obteniendo datos informativos que ayuden a determinación del marcador tumoral con mayor especificidad en el diagnóstico de procesos tumorales, debido a que es una problemática de salud a nivel local, regional y global, tomando en cuenta la utilidad de las pruebas de laboratorio como análisis eficaces al momento de la determinación de procesos oncológicos. Esta investigación está realizada bajo un diseño documental bibliográfico de nivel descriptivo. A partir de una población de 71 fuentes bibliográficas, para su desarrollo se aplicó criterios de inclusión y exclusión tomando 54 fuentes actualizadas, revisadas y verificadas por investigadores, las mismas que fueron seleccionadas de repositorios, libros y bases de datos científicas, con una línea de tiempo de 7 años. Dentro de la información obtenida se destaca el marcador CYFRA 21.1 mismo que es una prueba de primera línea, siendo su función la determinación de cáncer pulmonar. Al igual el CA 72.4 que presenta una elevación de su resultado ante la presencia de una alteración a nivel del estómago, siendo así de gran utilidad para el diagnóstico de una enfermedad maligna. El conocimiento adecuado de la utilidad de estos tipos de análisis de laboratorio es esencial para realizar una evaluación clínica y el diagnóstico temprano de las enfermedades cancerígenas.

Palabras Clave: Marcador tumoral, Especificidad, Cáncer, Proceso tumoral, CYFRA 21.1, CA 72.4.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Entre una de las enfermedades que causa temor está el cáncer que se encuentra entre los conceptos de patologías extrañas, el mismo termino que se analiza como el grupo de células anormales que se multiplican y se pueden aislar en cualquier parte del cuerpo. Según algunos datos oficiales publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su proyección hasta el año 2030, se evidenciará el aumento des memorable con más de 541.00 nuevos casos de cáncer, teniendo un incremento de un 60% en los hombres y el 40% de las mujeres^{1,2}.

Entre los años de 1963 y 1965 se descubren los marcadores tumorales más utilizados en la actualidad que son la alfafetoproteína y el antígeno carcinoembrionario, es así que el termino marcador tumoral se conoce aquellas sustancias que son producidas por la célula neoplásica, las mismas que reflejan el crecimiento o actividad de una malignidad, permitiendo conocer el estado, evolución o a su vez la respuesta a un tipo de tratamiento terapéutico frente a un proceso tumoral. Se tiene en cuenta que un 85% de la población que fallece por cáncer es debido al mal hábito de fumar o el tabaquismo, problemática que persiste a nivel mundial, realizando un gran hincapié en los países potencias pioneras de venta y consumo del tabaco².

El cáncer de pulmón continúa siendo el tipo de cáncer más frecuente en el mundo, en 2012 se estimaba que anualmente se registraban 1.8 millones de casos (teniendo en cuenta del 13% del total de casos incidentes a nivel global) y 1.6 millones de muertes debidas a esta causa (20% del total de muertes por cáncer). Entre otra de las causas más frecuente de muerte en el mundo es el cáncer gástrico, el cual presenta una incidencia variable en los distintos países y regiones del planeta. La más alta incidencia de cáncer de estómago es registrada en Japón, América del Sur y Europa del Este con cifras de alrededor de 85 por cada 100 000 habitantes^{2,3}.

El cáncer de pulmón es el tercer culpable de morbimortalidad con una tasa de 262.000 muertes anuales y con más de 324.000 casos nuevos registrados en América Latina. Las tasas de mortalidad para todos los cánceres combinados en los hispanos disminuyeron de 2007 |a

2016 por un promedio de 1.6% por año en los hombres y por 1.0 % por año en las mujeres. En contraste, las áreas de baja incidencia como Estados Unidos, Israel y Kuwait según reportes en esos países, oscilan entre ocho y diez casos por 100.000 habitantes³.

Es así que el cáncer de pulmón es una patología de gran incidencia, siendo así en el Ecuador el sexto cáncer con más incidencia en el ser humano, donde el 80% de dichos casos son diagnosticados en estadio 4 (etapa terminal); o sea frente a una detección, precoz con medio de diagnósticos presuntivos, 12 de cada 100 pacientes tienen la posibilidad de exponer resultados favorables en su procedimiento^{4,5}.

Por otro lado, existe la presencia del cáncer gástrico, que según datos de análisis del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC) en el año 2014, se reportaron 43.129 egresos por tumores malignos, de los cuales el cáncer gástrico se ubicó en cuarto lugar con 3.560 egresos (8.25%), luego de los tumores malignos de mama con 5.086 (11,79%), otros sitios mal definidos con 4812 (11,16%) y de la leucemia con 4097 (9,50%) casos⁴.

Es así que de acuerdo con los análisis realizados a nivel nacional el cáncer gástrico ocupa el cuarto lugar respecto a la tasa de letalidad, previo a éste se encuentran los tumores malignos de: hígado y vías biliares intrahepáticas. En relación a la distribución por provincias el mayor número de casos se presentó en Pichincha, seguido por Guayas, Azuay, Manabí y Loja. Para lo cual un medio de diagnóstico para la detección precoz frente a estos procesos oncológicos son las pruebas de laboratorio clínico, con gran responsabilidad de estudio y análisis de muestras biológicas, como herramientas para confirmar o descartar algún desarrollo patología⁴.

Dentro de ellas están las pruebas de marcadores tumorales, que son sustancias que segregan las células cancerígenas o paralelamente elaboradas por diversas células en respuesta al aspecto de enfermedades benignas o malignas⁴. Los marcadores biomoleculares como el CYFRA 21.1 y CA 72 presentan sensibilidad ante la presencia de una condición precancerosa. Este examen de laboratorio es utilizado de forma complementaria posterior a la valoración física, para el diagnóstico presuntivo o de confirmación ante un cáncer⁴.

El alto índice de diagnóstico en pacientes con algún tipo o proceso canceroso es en fase IV, etapa terminal de la patología, por lo cual es interesante el uso adecuado de las herramientas de laboratorio y la iniciativa de un screening para esa patología en estadios nativos. La detección precoz o screening del cáncer es una inquietud frecuente a partir de la antigüedad, siendo un asunto de monumental relevancia en estudios de indagación para que todo personal de salud logre guiar en la toma de elecciones⁴.

Entre los diferentes procedimientos de detección frente a una patología cancerígena, el test de los marcadores tumorales como el CYFRA 21.1 y CA 72.4, es el procedimiento más económico, sencillo y al alcance poblacional, cuyo fin es la detención temprana de las células pre cancerígenas, esto permitirá identificar de manera conveniente la especificidad de los marcadores tumorales⁵.

A lo largo de la historia y evolución de la medicina el ser humano se ha visto obligado a desarrollar día a día nuevas formas, métodos de análisis y diagnóstico para la mayoría de enfermedades que envuelven a la población mundial, así desde la aparición de los antibióticos y con el adelanto de los tratamientos para enfermedades infecciosas no transmisibles son la causa primordial de mortalidad en países en desarrollo. Es así que después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es una enfermedad no transmisible de mayor impacto a nivel mundial. La OMS prevé que el número de nuevos casos de cáncer aumente aproximadamente un 70% en los próximos 20 años^{1,2,6}.

Teniendo en cuenta que el cáncer es una patología de gran realce la misma que abarca diferentes tipos como (cáncer gástrico, de ovarios, próstata, vejiga, pulmón, etc.). A pesar de los progresos en este campo, todavía hay muchos cánceres que se diagnostican cuando el proceso metastásico ya se ha iniciado, lo que empeora drásticamente el pronóstico, para esto el ser humano ha desarrollado diferentes métodos diagnósticos, la evaluación física del paciente (biopsias, endoscopias, aspiraciones de médula ósea, tomografías, resonancia magnética, ecografías, exámenes de laboratorio, etc.) está favoreciendo a la detección y control de manera cada vez más eficaz⁶.

Con todos los antecedentes mencionados ha surgido interrogantes como: ¿Cuáles son los marcadores tumorales específicos para un diagnóstico correcto de procesos tumorales? y ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de cáncer? Para responder a estas interrogantes la presente revisión busca reunir toda la documentación necesaria para el análisis, síntesis y debate de la información científica obtenida sobre los diferentes marcadores tumorales.

CÁNCER

Es una enfermedad de existencia inmemorial que se inicia en la multiplicación de un grupo de células de una manera autónoma y sin control alguno, lo que causa la invasión del área inicial de infección y a la vez otros tejidos del organismo. Esta enfermedad es tan antigua como el hombre y que lo acompaña muy seguro desde sus inicios de vida. El cáncer es silencioso que se puede dar origen en cualquier lugar del cuerpo humano. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen formando nuevas células a medida que el cuerpo necesita. Con el pasar del tiempo las células normales envejecen, se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan⁵⁴.

En el caso del Cáncer las células maduras envejecen y deberían morir, pero no es el caso de estas células que sobreviven y se forman nuevas células que no son necesarias y así se propaga el Cáncer al organismo dañando tejidos cercanos. Es así que el Cáncer es uno de los principales problemas de salud pública, el mismo que engloba un sinnúmero de patologías de origen multicausal. Las malignidades con gran impacto en la sociedad son pulmón, próstata en los hombres y de mama en las mujeres.

Pese a que en general no es posible saber el origen del cáncer en algunas personas y en otras se puede determinar gracias a evidencias, se pueden resaltar algunos de los factores de riesgos con mayor prevalencia en la población, entre ellos tenemos el fumar tabaco, la exposición a radiación de productos químicos, exposición a radiación UV, exposición al medio ambiente de gran contaminación con smog, sedentarismo, falta de una dieta balanceada. Pero a la vez

existen factores que son inevitables para la población como la edad, los antecedentes familiares y el medio ambiente en que se relaciona.

Entre las estrategias y métodos de evitar contraer un cáncer están en la prevención primaria y su diagnóstico precoz de un cáncer. Se dice que el 80 y 90 % de las enfermedades oncológicas se pueden prevenir. Con respecto a la prevención primaria de un cáncer se tiene en cuenta los principales factores de riesgo que son no fumar, realizar ejercicio, una dieta rica en frutas, verduras en conjunto con la prevención de otro tipo de factores de riesgos ambientales y laborales se pueden disminuir la incidencia de contraer un tipo de cáncer.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales o paralelamente conocido como marcadores biológicos o biomarcadores, define toda sustancia que se alteran en un proceso tumoral o canceroso de un modo cualitativo o cuantitativo, los mismos que tienen la posibilidad de ser revelados por medio de una prueba de laboratorio, realizando uso de una muestra de sangre, líquidos orgánicos o paralelamente en tejidos^{5,6}.

Los biomarcadores en sangre le definimos como sustancias que se producen por tumores o por el mismo organismo dando una respuesta ante la presencia de un cáncer o a su vez otro tipo de patología no cancerosa. En el laboratorio se realizan pruebas de marcador tumoral como proceso de control del paciente, es así que se logra la detección temprana de un proceso canceroso, dando una alerta al paciente⁶.

La mayoría de los marcadores no poseen especificidad de un tumor, pero la sensibilidad de los marcadores tumorales cambia en correlación con el estadio tumoral, frecuente ser baja en los estadios iniciales, y alta en los estadios más avanzados. Numerosas averiguaciones y estudio hechos a partir de la antigüedad hasta esta época, decretan que, parte importante de los marcadores tumorales no poseen enorme utilidad en el diagnóstico definitivo, requieren ser complementado con otro medio de diagnóstico para comprobar su estudio, esto no impide que sean de ayuda para el pronóstico, diagnóstico precoz en un proceso tumoral en su estado evolutivo⁶.

Además, este tipo de biomarcadores sirven como control evolutivo al tratamiento de pacientes con problemas oncológicos. Un resultado de la prueba con niveles bajos o a su vez una reducción del marcador puede ayudar al médico a saber si existe una respuesta favorable a la terapia, a la vez si existe un aumento de nivel del marcador tumoral se da a conocer que el cáncer sigue aumentando y el tratamiento no es el indicado.

MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO

Está claro que ningún marcador tumoral es lo suficiente específico para determinar y diagnosticar definitivamente un cáncer, pero sabemos que el uso de un marcador tumoral en etapa temprana de vital importancia debido a que forman parte integra del diagnóstico o a la vez son útiles al momento de clasificar la neoplasia, dar un pronóstico previo y seguir con el tratamiento adecuado^{6,7}.

TABLA 1. Principales marcadores tumorales, patología que se asocia y su valor de referencia

Marcador tumoral	Patología	Valor de referencia
PSA (Antígeno prostático específico)	Próstata	4 ng/ml
CA (Antígeno carcinoembrionario)	Colon	< 2.5 ng/ml
CA 125	Ovarios	< 35 U/ml
CA 15.3	Mama	< 35 U/ml
CYFRA 21.1	Pulmón	< 3.3 ng/ml
CA 19.9	Páncreas	< 40 U/ml
CA 72.4	Estómago	< 6 U/ml
Alfa-fetoproteína	Hígado	< 10 ng/ml
Tiroglobulina	Tiroides	< 50 ng/ml

Fuente: Datos obtenidos del artículo de revista Scielo de Hermida I, Sanchez E, Nerín C⁵.

CÁNCER PULMONAR

El carcinoma de pulmón es una patología con un elevado índice de mortalidad en cáncer en todo el mundo. Solo el 15% de los casos son diagnosticados en fases nativas de forma precoz, lo cual causa que la supervivencia de parte importante de pacientes sea bastante corta, la incidencia del cáncer pulmonar es alta y letal, los números de muertes causadas por cáncer de pulmón se elevan con el pasar del tiempo y se espera un enorme crecimiento de los casos¹¹.

Los componentes de peligro para contraer cáncer de pulmón son diversos, pero se recalcan el primordial que es el tabaquismo, seguido del peligro a la exposición a radiación por gas, la exhibición a compuestos químicos como arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel, cloro metilo de éter, entre muchas otras sustancias toxicas que están afectando de manera directa al sistema respiratorio, produciendo a la extensa el cáncer pulmonar¹¹.

La inseguridad en la población de enfermarse o fallecer por cáncer pulmonar se agranda de manera drástica en personas fumadoras luego de los 40 años de edad. El peligro relativo de desarrollar cáncer se disminuye al 50%, en personas fumadoras pasivas con más de 10 años de abstinencia¹¹.

Se plantea que la utilización de los marcadores tumorales como prueba de diagnóstico en etapa inicial es de más grande trascendencia en la decisión precoz de probables casos de cáncer. Según numerosas indagaciones se puede garantizar que cada una de las neoplasias poseen uno o diversos marcadores tumorales, pero al momento de práctica solo se desarrolló para uso clínicos¹¹. Así los marcadores tumorales convendrían ser útiles para el hallazgo células cancerígenas, para decidir el pronóstico previo a comenzar un procedimiento, ampliando un seguimiento a partir del procedimiento, examinar las irregularidades y exhibir una dominante sensibilidad, especificidad y costo predictivo real de un tumor¹¹.

MARCADOR CYFRA 21.1

Es un marcador de gran prevalencia en el cáncer de pulmón, se lo reconoce como un anticuerpo monoclonal el mismo que tiene la capacidad de reconocer un fragmento de la citoqueratina 19⁸. Las citoqueratinas 19 es una proteína localizada en las células epiteliales, si dichas células producen esta proteína el análisis mostrará una reacción positiva. Dando una pauta al médico patólogo sobre una posible enfermedad oncológica. Por consiguiente, el marcador CYFRA 21.1 es la mejor alternativa como un estudio histológico de células pequeñas, dando uso del CYFRA 21.1, de manera considerable eficaz en su pronóstico y diagnóstico⁸.

El mismo que es una prueba de laboratorio usado de forma clínica y se lo mide en suero por medio de la utilización de anticuerpos monoclonales, como medida preventiva de control y seguimiento de una enfermedad cancerígena, gracias a su sensibilidad, es conveniente para el diagnóstico precoz en el cáncer de tipo no microcítico de células pequeñas escamosas.

Entonces sabiendo que el marcador CYFRA 21.1 tiene una ventaja de detección al ser utilizado como análisis precoz de un Cáncer pulmonar, es así que de la población con riesgo de contraer un Cáncer se reducirá notoriamente gracias a la detección de la enfermedad con el análisis del marcador CYFRA 21.1, clasificando a la población en pacientes en etapa inicial o avanzada, con la detección de células cancerosas el paciente puede acceder de manera efectiva a un tratamiento que ayude en su rehabilitación^{8,9}.

Es así que la combinación del CYFRA 21.1, como marcador de primera línea en cáncer pulmonar de células no pequeñas podría ser de ayuda y servir como guía diagnóstica en presencia de una lesión ocupante en el espacio pulmonar. De acuerdo con la sensibilidad y niveles de detección del CYFRA 21.1 superiores a los 30 ng/ml apuntan, alta probabilidad de la existencia de un cáncer de pulmón nivel 1 o etapa inicial y según la estandarización de marcadores tumorales el límite de corte: es de < 3.3 ng/ml, siendo el valor referencial del marcador CYFRA 21.1 un valor de análisis sobre los el valor de referencia indica que existe algún tipo de anomalía en la células, lo que puede marcar la presencia de un cancer⁹.

Existe la posibilidad de un resultado falso positivo al momento de realizar y validar la prueba del marcador tumoral CYFRA 21.1 ya que la presencia de enfermedades hepáticas tales como cirrosis, hepatitis, además la insuficiencia renal y enfermedades pulmonares pueden elevar el valor de determinación del marcador dando así un resultado falso positivos⁹.

El análisis de cifra 21.1 se fundamenta en la determinación mediante un ensayo en fase sólida de Inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio del sándwich. Para lo cual es necesario el uso del suero o plasma (heparina o citrato), misma que se va obtener mediante punción venosa, permitiendo la coagulación y separación del suero mediante centrifugación. Para lo cual el kit de reactivos debe encontrarse en refrigeración a una temperatura de 2 °C a 8 °C. **(Revisar anexo 3)**.

Además del marcador cifra 21.1 existen análisis relacionados al cáncer pulmonar los mismo que ayudan a su determinación, los cuales se encargan de la búsqueda de mutaciones en los siguientes genes:

- EGFR: se encarga de la producción de una proteína la misma que su función es intervenir en la división celular.
- KRAS: gen que da origen a una proteína que participa en las vías de señalización celular que ayudan a controlar el crecimiento de los tumores.
- ALK: gen que da origen a una proteína que participa en la reproducción celular.

CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es un problema a nivel mundial que afecta a la población teniendo un gran impacto social debido a que es una de las principales causas de muerte, se sabe que una reducida población con problemas gástricos es no menos del 1 a 3 % es de manera hereditaria, indicándonos así que el origen de la oncología es producto de problemas ambientales¹⁵.

A pesar de la disminución de la incidencia de cáncer gástrico a nivel mundial en el siglo pasado, sigue teniendo un gran índice de mortalidad en todo el mundo. Por lo cual el cáncer gástrico sigue siendo un problema de gran complejidad en la salud pública ya que se

encuentra en el cuarto lugar de los cánceres más comunes y el segundo como principal causa de muerte a nivel global. Según los datos informativos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer se encontró que el consumo de carne procesada tiene como mayor riesgo de presentar cáncer gástrico¹⁶.

Un nuevo modelo de predicción de riesgo de cáncer gástrico basado en marcadores biológicos, edad, sexo, tabaquismo, antecedentes familiares de cáncer gástrico y consumo de alimentos muy salados muestra un alto grado de padecer una enfermedad gastro intestinal lo que incita a las personas a modificar sus hábitos de estilo de vida, asistir a visitas médicas regulares de control o participar en programas de detección, para poder reducir el grado de afectación a la población el mal uso de información sobre lo que conlleva contraer cáncer gástrico¹⁵⁻¹⁶.

El ARN no codificante para el cribado sigue siendo el foco de múltiples estudios. Esto debido a que una de sus funciones es la regulación de la actividad genética. Los pacientes con cáncer gástrico en etapa inicial que son sometidos a resección endoscópica tienen más probabilidades de desarrollar lesiones metacrónicas que los pacientes sometidos a cirugía y la vigilancia endoscópica está justificada en esta cohorte especial. La adición de la gastrectomía a la quimioterapia no mejoró la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico avanzado y un solo factor no curable¹⁷.

Entre los factores de riesgo que presenta el ser diagnosticado con proceso oncológico gástrico está el mal hábito de fumar, el sobrepeso (obesidad), también el ser parte de un nivel socio económico bajo, pues los factores de riesgo conllevan a la prevalencia de *Helicobacter pylori* que es una etapa inicial para padecer cáncer gástrico. Por otra parte, estos factores de riesgo no toman en cuenta el género, la edad avanzada o el hecho de ser parte del grupo sanguíneo A¹⁸.

MARCADOR CA 72.4

El CA 72.4 es una glucoproteína que se asocia a los tumores, es una proteína de alto peso molecular que se encuentra en la superficie de numerosas células cancerígenas, las cuales incluyen las de estómago, ovarios, mama, colon y páncreas. Los niveles elevados de este marcador están presentes en pacientes que ya presentan la patología de cáncer gástrico, pero

también va a presentar valores elevados en ciertas enfermedades no malignas como la neumonía, pancreatitis, cirrosis y quistes ováricos¹²⁻¹³.

Mediante diversos estudios se ha comprobado que el valor pronóstico de los valores combinados de CEA y CYFRA previos al tratamiento es más favorable que el estudio de los mismos por separado, para lo cual el estudio del marcador CA 72.4 es de vital importancia en esta investigación sabiendo que es una glicoproteína, localizada en el área de las células cancerígenas en su más grande numeración; con el pasar de los años, diversos estudios se han demostrado que el CA 72.4 tiene igual o menor sensibilidad que el CEA en el carcinoma colorrectal, pero no más grande o igual al CEA en el carcinoma gástrico¹³⁻¹⁴.

El marcador CA 72.4, en una persona adulta no reacciona en el tejido hepático, de bazo, colon, estómago; otros órganos como el corazón, útero o riñón, tampoco en leucemias, linfomas, sarcomas, melanomas o tumores benignos. Este marcador muestra más grande especificidad respecto a patologías neoplásicas con diversos marcadores tales como el CEA. Además, se muestra en ciertas patologías no cancerígenas, entre ellas se puede nombrar a la neumonía, pancreatitis o quistes ováricos, esto debido que puede existir la actuación de un tipo de tratamiento que contiene AINES, corticoides u omeprazol¹⁴.

En el ámbito de salud el marcador CA 72.4 se complementa con el CA 19.9 y CEA. Para un estudio en grupo, donde se incrementa la sensibilidad para la detección precoz de un carcinoma gástrico entre un 42% a 51% de resultados positivos, a medida que al examinar solo el marcador CA 19.9 sube al 57% de su efectividad. En el lapso del control y procedimiento de la patología (cáncer gástrico) siendo un marcador de primera línea, caminado a la par de marcadores como el CEA o el CA 19.9. Sus valores tienen la posibilidad de ser complementario en el instante de diagnosticar una patología natural o neoplásica¹⁴.

De acuerdo a estudios realizados a lo largo de la historia del marcador CA 72.4 a pesar de su baja sensibilidad (42%), se determina que es el marcador tumoral más específico para cáncer gástrico, manteniendo una relación con el CA 19-9 y CEA, dando un valor de referencia < 6 U/ml lo que nos indica que si un análisis del marcador arroja un valor sobre el nivel de referencia estará propenso o en etapa inicial de un cáncer gástrico¹⁴.

El análisis del marcador Ca 72.4 tiene como fundamento un ensayo en fase sólida de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio del sándwich. Para su determinación es necesario el uso de suero que se obtiene mediante una punción venosa. Los micro pocillos son recubiertos con un anticuerpo ratón monoclonal dirigido contra un único antigénico en una molécula CA 72-4. Cuando se añade la solución del substrato de la peroxidasa, la intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de CA 72-4 en la muestra del paciente. **(Revisar anexo 4).**

TABLA 2. Valores de referencia de los marcadores CYFRA 21.1 y CA 72.4

Marcador Tumoral	Valor de referencia	Patología
CYFRA 21.1	< 3.3 ng/ml	Cáncer Pulmonar
CA 72.4	< 6 U/ml	Cáncer Gástrico

Fuente: Datos obtenidos del artículo de revista Scielo de Hermida I, Sanchez E, Nerín C⁵.

Existe evidencia de la aparición de cáncer desde épocas remotas de la humanidad, hasta llegar a la actualidad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el Ecuador en el año 2016, se reportaron 40.252 de tumores malignos, de los cuales el cáncer gástrico a pesar de ser el sexto tipo de cáncer con mayor prevalencia en el Ecuador, presenta un nivel de incidencia del 12%. Por consiguiente, el cáncer de pulmón dentro de la tasa de mortalidad por patologías oncológicas presenta un 2.5%, siendo la amazonia con más evidencia de los casos¹⁸.

DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Dentro del laboratorio clínico se realizan análisis especiales donde el profesional se encarga del procesamiento de las muestras de pacientes que presenten algún tipo de sintomatología desconocida, es así que se encuentra el análisis de los marcadores tumorales siendo pruebas

que se las realizan mediante una técnica de inmunofluorescencia llamada Elisa la misma que se trata de un inmunoensayo en el cual un antígeno inmovilizado se lo detecta mediante un anticuerpo unido a una enzima, misma que es capaz de ser detectada mostrando una alteración y cambio en el color del ensayo. La aparición de colores alterado nos permite medir indirectamente mediante el uso de la espectrofotometría el antígeno en la muestra analizada. En pocas palabras este análisis es utilizado para la determinación de un anticuerpo presente en la muestra sanguínea de un paciente, que talvez presente sintomatología alterada o a su vez se lo realiza por control de rutina. Por consiguiente, se presenta el análisis de los marcadores CYFRA 21.1 y el CA 72.4 mediante la técnica de Elisa.

Por consiguiente, entre las grandes problemáticas que causan cáncer de pulmón, es el consumo de tabaco, como principal factor de riesgo, causante de las muertes por cáncer a nivel mundial, el 70% de mortalidad por cáncer de pulmón, relacionado con el cáncer gástrico que es responsable de cerca del 10%. Dado los análisis de encuestas el incremento desmesurado de pacientes que solicitan interconsulta en los servicios de oncología, con alguna de estas patologías es cada vez más y más alto en los hospitales y centros especializados de nuestro país, lo que conlleva a un incremento de la morbimortalidad en el Ecuador¹⁹.

En consecuencia, al gran incremento de la población con problemas tumorales y los factores de riesgo que prevalecen, se presenta la iniciativa de analizar la importancia de los biomarcadores tumorales CYFRA 21.1 y CA 72.4 frente al diagnóstico precoz de un cáncer pulmonar, y un cáncer gástrico. Tomando en cuenta el biomarcador con mayor especificidad para la detección temprana de un cáncer. Y a la vez relacionar el uso de los dos marcadores para la determinación de cáncer gástrico, otorgaran una mayor efectividad al momento de un diagnóstico oncológico.

Debido a esta problemática se analizará el efecto que causa la desinformación de la población sobre los métodos de análisis y detección de un cáncer en una etapa temprana y las consecuencias que provocan el no realizarse un control de su salud, afectando directamente a la tasa de mortalidad, teniendo muy en cuenta las variables que se presentan, tales como los malos hábitos de la población, los antecedentes familiares, antecedentes patológicos,

entre otros, dado así se presenta la necesidad del estudio y análisis de procesos tumorales en etapa temprana para un posterior seguimiento y tratamiento del paciente. Como gran aliado se presentan los marcadores tumorales CYFRA 21.1 y CA 72.4 dentro de los análisis que se realizan en un laboratorio²⁰.

Por las diversas razones, se propone la siguiente problemática

¿Analizar el estadio esencial de uso de los marcadores tumorales CYFRA 21.1 y CA 72.4 en la detección de procesos tumorales, teniendo en cuenta la sensibilidad y especificidad que presenta cada uno de los marcadores en la detección de un proceso cancerígeno?

Los marcadores tumorales tienen la función especial y de gran utilidad en el análisis temprano de pacientes con sintomatología pre cancerígena, según estudios realizados estos dos tipos de marcadores, es así que nace la inquietud de analizar la sensibilidad de detección que brinda el marcador CYFRA 21.1 y su efectividad en la detección de un cáncer tumoral y el CA 72.4 es de gran eficacia para la detección de un cáncer gástrico²¹.

La idea científica de esta investigación radica en la existencia de estudios experimentales los mismo que son de análisis cuantitativos, correlacionales y variables que brindan información científica con evidencia reconocida, por lo dicho este estudio servirá como aporte científico de información existente al tratarse de una investigación bibliográfica tomando énfasis en los marcadores tumorales que brindan mayor confiabilidad al momento de determinar un proceso tumoral.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la importancia de CYFRA 21.1 Y CA 72.4 en el diagnóstico de procesos tumorales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Asociar la prevalencia de CYFRA 21.1 Y CA 72.4 con las características epidemiológicas de los pacientes que presentan procesos tumorales.
2. Recopilar información publicada sobre los marcadores CYFRA 21.1 Y CA 72.4 en procesos tumorales mediante revisión bibliográfica de fuentes científicas.
3. Describir los diferentes procesos tumorales que presentan un incremento en los marcadores CYFRA 21.1 Y CA 72.4 como predictores de la enfermedad.

CAPITULO II

METODOLOGÍA

La presente investigación se aplicará de acuerdo a los siguientes criterios metodológicos que se detallan a continuación:

Tipo de investigación

Nivel: es de tipo descriptiva porque implicó describir la información planteada en fuentes relacionadas al problema de análisis es decir a los marcadores tumorales CYFRA 21.1 Y CA 72.4, mediante información recolectada de fuentes bibliográficas.

Diseño: es de tipo documental, ejecutada plenamente en una investigación bibliográfica, con fuentes académicas certificadas, mediante el análisis e interpretación de los datos y resultados obtenidos de los autores seleccionados.

Cohorte transversal: el desarrollo de la misma fue en un periodo de tiempo determinado desde el año 2015 hasta la actualidad en donde se recabo y selecciono la información requerida de revistas o artículos científicos, publicados.

Según la cronología de los hechos: Esta investigación es de tipo retrospectivo ya que el estudio se realizó en base a hechos y acontecimientos que ya fueron estudiados, la investigación estuvo basada en informaciones obtenidas de artículos científicos, libros y revisiones bibliográficas.

Población

La población de estudio que se utilizó fueron 71 publicaciones en los que se aborda el tema de especificidad de los marcadores CYFRA 21.1 y el CA 72.4 en el diagnóstico de procesos tumorales, publicados tanto en revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican, Scielo, Latindex, Redalyc, Scopus, PubMed, Ministerio de Salud Pública de Ecuador y de la biblioteca digital de la Universidad Nacional de Chimborazo

(Unach), Guías de laboratorio, divulgados durante el periodo comprendido entre el año 2015 hasta la actualidad.

Muestra

Para la selección de la muestra se tomaron de artículos científicos publicados en las diferentes bases de datos y mediante los criterios de inclusión se escogieron 54 publicaciones las cuales están subdivididas en diferentes revistas de gran relevancia: Scielo (15), Medigraphic (15), PubMed (10), Scopus (9), Latindex (2), MSP (2), Elsevier (1).

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Libros con un máximo de 7 años.
- Artículos científicos desde 2015 hasta 2021
- Revista y artículos de marcadores tumorales
- Artículos con información verídica sobre la determinación de los marcadores tumorales CYFRA 21.1 y CA72.4

Criterios de exclusión

- Temas que no se relacionen con los marcadores tumorales CYFRA 21.1 y el CA 72.4
- Fuentes bibliográficas que no cuenten con un sustento para la investigación científica.
- Artículos y libros con más de 10 años de publicación.

Estrategia de búsqueda

Para la selección de bibliografía se revisó diferentes páginas web, artículos científicos de plataformas digitales reconocidas a nivel mundial confiable de almacenamiento y reposición. Estas investigaciones se realizaron en los meses de agosto y septiembre del 2021, para los criterios de búsqueda se emplearon palabras claves como: marcador tumoral, cáncer, especificidad, diagnóstico, proceso tumoral, análisis clínico.

Para la búsqueda bibliográfica se tuvo en cuenta la fiabilidad de la web Google Académico, siendo parte importante de la búsqueda, pues su bibliografía está contrastada y categorizada, además se facilita por medio de los criterios de búsqueda ya señalados. Los artículos científicos, revistas indexadas y repositorios digitales de las universidades fueron de gran aporte. No se obtuvo material bibliográfico de redes sociales, blogs, artículos sin bibliografía.

Métodos de estudio

Se aplicó el método teórico porque solo se realizó el análisis de los artículos científicos, libros, manuales digitales, guías de laboratorio, repositorios, sitios web de organizaciones internacionales e informes con respecto al objeto de estudio para su respectiva síntesis y desarrollo de la investigación.

Técnicas

Siendo este un proyecto de revisión bibliográfica las técnicas que se usaron en la recopilación de la información fueron la búsqueda de la misma mediante el empleo de diferentes buscadores de información científica como Scielo, Latindex, Redalyc, Scopus, PubMed, Ministerio de Salud Pública de Ecuador y de la biblioteca digital de la Universidad Nacional de Chimborazo (Unach) y Repositorios de los cuales se escogieron documentos relevantes que aportaron a la investigación.

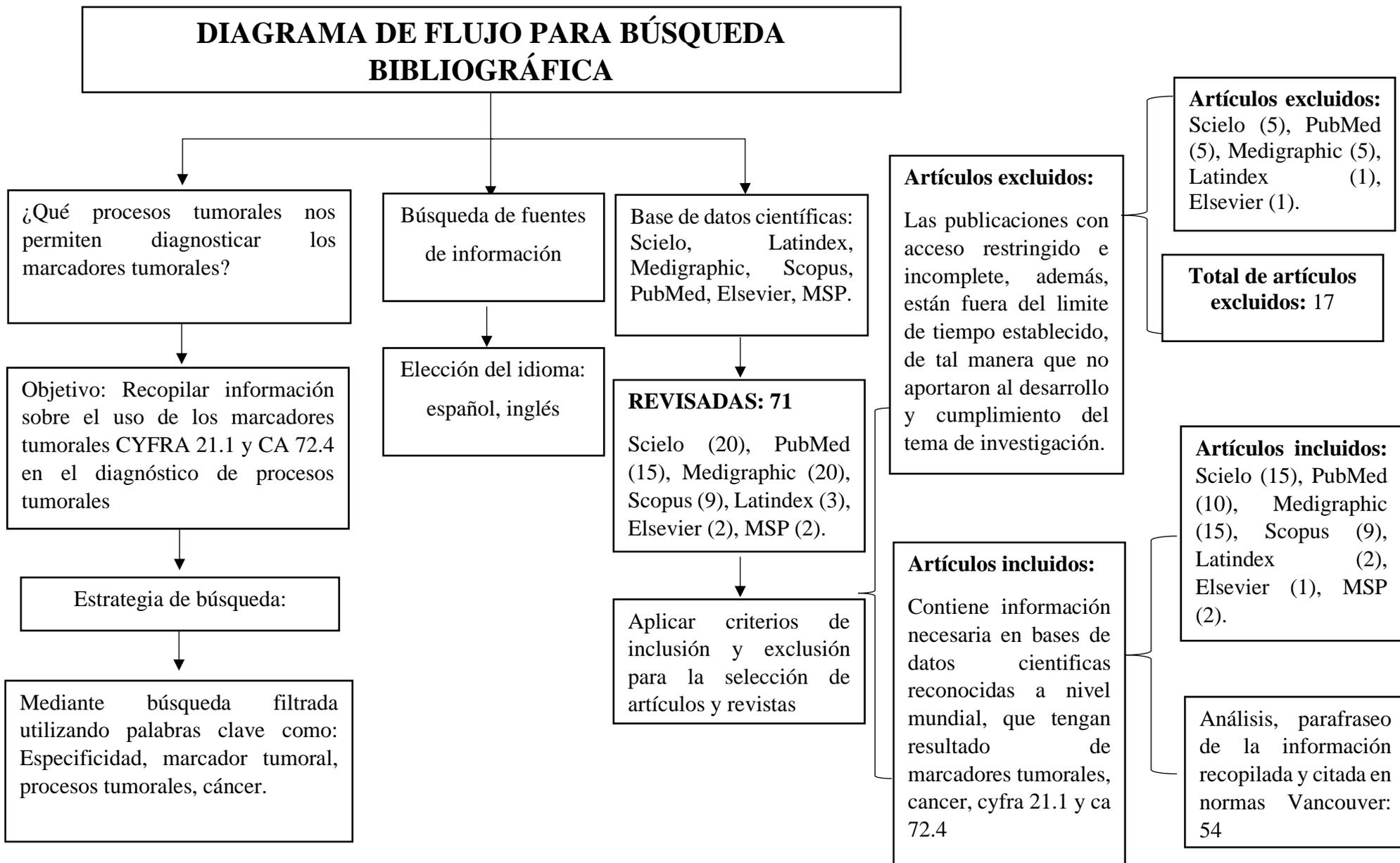
Procesamiento estadístico

La investigación tiene carácter cualitativo razón por la que se recopila información, para la búsqueda de documentos bibliográficos de carácter científico usados se procedió hacer como se muestra en el diagrama de flujo que se encuentra a continuación.

Consideraciones éticas

No fue necesario permisos de un comité de bioética ya que al tratarse netamente de una investigación de revisión bibliográfica no se trabajó con muestras biológicas

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información.



CAPITULO III

DESARROLLO

La presente investigación de modalidad revisión bibliográfica se seleccionó fuentes que cumplen con información útil, certificada y verídica para el avance de esta investigación. Teniendo en cuenta la vigencia de 10 años se logró recolectar información de diferentes espacios de información científica tales como Scielo, PubMed, Medigraphic, Scopus, Latindex y Elsevier las mismas que fueron de gran ayuda al momento de seleccionar información importante, agrando a esta investigación se recolecto información del Ministerio de salud pública (MSP) que presenta información epidemiológica¹.

El cáncer representa un gran problema se salud pública a nivel mundial, manteniendo un gran índice de prevalencia en zonas desarrolladas y no desarrolladas a nivel global. Los diferentes factores de riesgo son causa primordial que afecta al ser humano a contraer un tipo de cáncer, se incluyen la gran contaminación ambiental, los malos hábitos de la población, el desgaste físico y mental del organismo, el sedentarismo y la falta de conocimiento de la población acerca de las enfermedades que se puede adquirir por llevar una vida desorganizada¹.

Gran mayoría de la población con problemas oncológicos se ven afectados por el área endémica donde frecuentan, son afectadas directamente por el difícil acceso al sistema de salud pública. A lo largo de la historia de la humanidad el cáncer es una de las enfermedades más temidas por la población, ya que en la mayoría de los casos el paciente con un tipo de oncología es diagnosticado en etapa tardía, es decir cuando ya el cáncer a avanzado¹.

Según la información recopilada de fuentes bibliográficas, gran parte de ellas se menciona que el cáncer es un problema de salud pública que afecta a gran parte de la población adulta mayor y que su desconocimiento de esta enfermedad hace que evolucione silenciosamente sin ser diagnosticado a tiempo^{1,2}.

El diagnóstico de un cáncer se lo puede realizar mediante varios tipos de análisis y procesos del área de salud que van ayudar al médico especialista a determinar si se trata de una patología oncológica. Dentro del análisis clínico de un paciente encontramos la previa revisión de un médico, luego están los exámenes de estudio por imagen, como la radiografía

ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética, endoscopias, análisis de sangre los cuales son de gran importancia dentro del diagnóstico y biopsia^{1,2}.

Entonces el diagnóstico de un principio oncológico se lo realiza mediante pruebas de análisis de laboratorio Cira C, Rivero G, López M, Rodríguez P, et al²², establecen la importancia del laboratorio clínico en la determinación de una enfermedad, teniendo en cuenta que se puede realizar en varias etapas del laboratorio, como prueba inicial un hemograma siendo el objetivo el recuento total de células sanguíneas, si el número de células sanguíneas es anormal o un valor bajo esto puede dar aviso que el paciente presenta un tipo de cáncer primario de origen desconocido. Correlacionando el recuento bajo de glóbulos rojos se podría decir que el paciente presenta una anemia y que a su causa existe un tipo de sangrado a nivel estomacal, dando una señal preventiva a que el problema podría ser en el estómago.

Por esta razón se menciona que el análisis general del paciente es importante si existe la probabilidad de que padezca una enfermedad oncológica, adicional existe énfasis en el análisis de proteínas totales en sangre que es una prueba dentro del laboratorio, la misma que ayuda a determinar la presencia de proteínas anormales en sistema inmunitario y señalan que en ocasiones se elevan en paciente que presenta otro tipo de enfermedades.

Rojas V, Montagné N, et al²³ dan a conocer que esta área del laboratorio se encarga del análisis de pruebas especiales, relacionado esta área directamente con los marcadores tumorales que son pruebas de detección especial, los marcadores tumorales son sustancias químicas segregadas por las células cancerígenas produciendo una alteración que se puede detectar en la sangre. Dentro de las pruebas de marcadores tumorales existen varios tipos que ayudan a la detección de un tipo de cáncer que relacionan a diferentes partes del organismo humano tales como, riñón, mama, pulmón, ovarios, etc.

Entonces se señala que existe un marcador tumoral específico para cada tipo de cáncer, dentro de esta investigación se enfocó en el marcador CYFRA 21.1 el mismo que presenta la sensibilidad en la detección de cáncer de pulmón y el CA 72.4 que ayuda en la detección del cáncer gástrico.

Rojas V, Montagné N, et al²³ indicaron que la combinación de los dos marcadores tumorales brinda una mayor especificidad para la detección del cáncer de pulmón el CYFRA 21.1 y CA

72.4 tienen sensibilidad frente al procesos oncológicos, a la vez se puede presentar el caso de un falso positivo que es debido a que los marcadores tumorales se elevan a la presencia de otro tipo de enfermedad como una hepatitis.

En la tabla 3 nos muestra los diferentes marcadores tumorales que son utilizados por parte de un laboratorio clínico para la determinación de diferentes patologías oncológicas, las mismas que según el órgano afectado varía el tipo de marcador tumoral a usar. Tal es el caso del marcador CYFRA 21.1 que es un marcador que su falibilidad está basado en un fragmento de citoqueratina 19, siendo así un biomarcador que ayuda a la detección de cáncer pulmonar no microcítico.

TABLA 3. Utilidad clínica de los marcadores tumorales y su efectividad en el diagnóstico de procesos tumorales.

AUTOR	PROCESO A REALIZAR	ANALISIS DE LABORATORIO	ALTERACION QUE PRESENTA	RESULTADO DEL ANÁLISIS
Jacobo. et al. (2017)	Análisis del sistema inmunológico	Correlación del sistema inmunológico con el cáncer	Eliminar células anormales, el sistema inmunológico actúa defensa al cáncer	El sistema inmunológico se relaciona directamente en el proceso de análisis y identificación del cáncer como reacción a los antígenos tumorales
Amorin. et al. (2014)	Investigación de pacientes con proceso tumoral	Marcador tumoral CYFRA 21.1	Niveles séricos elevados	Detección en etapa inicial del cáncer pulmonar en estadio 4
Gaspar et al. (2018)	Investigación de pacientes con sintomatología	Marcador tumoral CYFRA 21.1	Niveles elevados en paciente en gestación (39 -40 semanas)	Ayuda a conocer el estado de la enfermedad o a su vez una alteración por otra causa
Trapé et al. (2018)	Análisis de alteraciones relacionadas con el cáncer	Marcador tumoral CYFRA 21.1	Alteración en pacientes con carcinoma de vejiga	Favorable utilidad de un marcador como prueba de detección temprana

Augé et al. (2018)	Investigación de pacientes con cáncer gástrico	Marcador tumoral CA 72.4	Elevación de niveles en pacientes con neumonía	Detección favorable para pacientes en estadio inicial o a su vez en etapa final del cáncer gástrico
Sánchez et al. (2018)	Análisis de marcador tumoral para detección	Marcador tumoral CA 72.4	Alteración en pacientes con enfermedad benigna	Ayuda a conocer el estado de la enfermedad o a su vez una alteración por enfermedades hepáticas
Carbonell et al. (2018)	Análisis de alteraciones relacionadas con el cáncer	Marcador tumoral CA 72.4	Alteración en pacientes con cáncer colorrectal	Un valor de análisis elevado puedes determinar una alteración por otro tipo de malignidad
Marolli. et al. (2018)	Análisis del laboratorio	Prueba de control, seguimiento y evolución de enfermedad	Según el avance de la enfermedad pueden existir alteraciones	Favorable la utilidad de los marcadores tumorales como prueba de control, evolución y respuesta al tratamiento terapéutico de la enfermedad

Fuente: Datos obtenidos del artículo de revista Scielo de Hermida I, Sanchez E, Nerín C⁵.

La investigación sobre la especificidad del análisis de los marcadores tumorales CYFRA 21.1 y CA 72.4, es de suma importancia, porque ayuda a que el analista del laboratorio este plenamente capacitado para el análisis y procesamiento de estas pruebas inmunológicas en sangre. Para así evitar complicaciones al momento de la detección de un proceso cancerígeno.

Jacobo et al²⁴ establece que la relación existente entre el sistema inmunológico y el cáncer prevalece cuando el sistema inmune participa en el reconocimiento y control de un cáncer. Por parte del sistema inmune la respuesta ante la presencia de un cáncer se da mediante la identificación y reconocimiento de antígenos tumorales. Ante esto es fundamental la especificidad de cada marcador tumoral frente a diferentes tipos de oncologías. Para lo cual un análisis de laboratorio se encarga de determinar valores de detección de cada marcador tumoral, si existe algún tipo de alteración dada por parte de un proceso oncológico el valor final de cada prueba tendrá una elevación notoria si existe la presencia de un cáncer en fase inicial.

Amorin et al²⁵ dice que el marcador tumoral CYFRA 21.1 es el más indicado para la detección de un cáncer de pulmón, siendo este uno de los problemas carcinógenos de mayor prevalencia a nivel global esto debido a los factores de riesgo presentes, como el cigarrillo que tiene una directa asociación con los hombres hasta un 90% y en mujeres el 85% relativamente alta la tasa de muerte. El cigarrillo como principal factor de riesgo debido a que está compuesto por sustancias que producen el cáncer tales como las nitrosaminas, benzopirenos. Los mismos que alteran y ponen en desequilibrio al ADN y así es como contribuyen en la carcinogénesis que es la fase inicial de un proceso tumoral.

Gaspar, Trapé, Augé, Sánchez, Carbonell et al²⁶ describen en sus diferentes investigaciones la importancia de un análisis de laboratorio, poniendo como principal causa de mortalidad el cáncer, mismo que se puede detectar gracias al estudio de los marcadores, los mismos que se realiza en plasma o a la vez en diferentes tipos de líquidos biológicos en donde se puede obtener información para correlacionar con la clínica del paciente y la relación con enfermedades oncológicas con respecto a la detección, diagnóstico precoz de un cáncer, para luego seguir con el tratamiento, el seguimiento y monitorización del tratamiento recomendado al paciente.

Marolli et al ²⁷ presenta el análisis del marcador CYFRA 21-1 dando a conocer que este marcador es útil a nivel de laboratorios para la detección de un cáncer pulmonar gracias a que este antígeno está conformado por un fragmento de citoqueratina 19 que se encuentran presente en el suero. Según análisis realizados existe información de que la citoqueratina 19 se encuentra presente en diferentes fluidos corporales, pero el pulmón es el principal órgano donde se encuentra presente, para lo cual la prueba de CYFRA 21.1 presenta una gran especificidad en detección de la citoqueratina 19 teniendo en cuenta su valor de referencia que es de 0,25 a 3,3ng/mL como valores normales.

TABLA 4. Alteraciones que se presentan en el análisis del marcador tumoral CYFRA 21.1 y su especificidad frente a la oncología.

AUTOR	PROCESO A REALIZAR	ANALISIS DE LABORATORIO	ALTERACION QUE PRESENTA	RESULTADO DEL ANÁLISIS
Paolomino et al.	Determinación de CYFRA 21.1 como prueba de diagnóstico de cáncer pulmonar	Uso de una muestra sanguínea para determinación del marcador CYFRA 21.1	Resultado elevado	El causante a un resultado elevado en los niveles de detección es una mala obtención de la muestra para el procesamiento
Rudhart et al.	Determinación de CYFRA 21.1 como prueba de diagnóstico de cáncer pulmonar	Uso de una muestra sanguínea para determinación del marcador CYFRA 21.1	Mala obtención del suero sanguíneo	Al momento de procesamiento de la muestra se puede presentar el problema de la mala obtención del suero, esto debido a que el tiempo de coagulación de la muestra no fue el indicado.
Columbie et al.	Determinación de CYFRA 21.1 como prueba de diagnóstico de cáncer pulmonar	Determinación del marcador CYFRA 21.1	Diagnóstico en etapa 4 o final presentara un nivel de detección fuera del limite	El valor predictivo del marcador con un resultado muy elevado tendrá como consecuencia a que el paciente se encuentra en una etapa avanzada del cáncer

Mattar et al.	Determinación de CYFRA 21.1 como prueba de diagnóstico de cáncer pulmonar	Diagnóstico diferencial de lesiones redondas en pulmón	Fuerte especificidad en patología pulmonar no maligna.	Se encuentra presente en aproximadamente el 80% de los tumores pulmonares
Venerito et al.	Análisis de los niveles altos en la determinación del CYFRA 21.1	Reconocimiento de un fragmento de citoqueratina 19	Mejor opción como marcador en carcinoma de células no pequeñas	El uso combinado del CYFRA 21.1 y del CEA podría mejorar la sensibilidad del adenocarcinoma de pulmón
Sanche et al.	Determinación de CYFRA 21.1 a pacientes con sintomatología relacionada al cáncer de pulmón	Relación con la incidencia del paciente y los factores de riesgo	Prevalencia en pacientes fumadores	Existen los factores de riesgo que contribuyen a que las personas padezcan cáncer, el no exponerse a ciertos factores reduce el nivel de incidencia
Donayre et al.	Determinación de CYFRA 21.1 a pacientes con incidencia familiar	Control de pacientes con familiares que ya padecieron la enfermedad	Posible alteración en paciente en estado de gestación	La incidencia familiar es una causante principal para que la persona padezca cáncer de pulmón, sin embargo, una persona embarazada puede reflejar un resultado con niveles altos
Quiroz et al.	Determinación de CYFRA 21.1 en etapa inicial favorable	Análisis del CYFRA 21.1 como marcador de primera línea para cáncer de pulmón	No distingue un cáncer en etapa inicial NSCLC y SCLC.	El nivel del CYFRA 21.1 aumenta de acuerdo al estadio del cáncer

Ferrer et al.	Determinación de CYFRA 21.1 en etapa final	Determinación del marcador tumoral	Nivel de detección fuera del límite	En pacientes que se encuentra en etapa final del cáncer su valor del análisis va ser muy elevado, indicado así que el paciente no a sido tratado y el cáncer a invadido su organismo
Bronconeumol Et al.	Determinación de CYFRA 21.1 y su posible alteración	Análisis del marcador dentro del laboratorio	Monitoreo del curso de la enfermedad en pacientes con carcinoma de vejiga	El estudio confirma que el CYFRA 21.1 es sensible y específico como marcador tumoral en el estudio de los Carcinoma Pulmonar de Células No Pequeñas,
Huang et al.	Análisis del marcador como prueba de control	Control del paciente con cáncer de pulmón	Posible cambio por el tratamiento implementado al paciente	Su determinación puede ser relevante para definir el pronóstico, el subsiguiente control de la terapia y el monitoreo del curso de la enfermedad

Fuente: Datos obtenidos de la Revista Mediagraphic de Contreras N³⁶.

Dentro del valor diagnóstico del laboratorio clínico Palomino et al²⁸ presenta que el marcador CYFRA 21.1 y su análisis en suero del paciente debe presentar un valor deductivo menor a 3.3 ng/mL para que la prueba sea negativa, dando así una orientación hacia un carcinoma de células pequeñas. Relacionando este valor con la especificidad existen casos que el valor del marcador suele ser afectado por ciertas anomalías en el paciente como algún tipo de infección viral tal como la hepatitis a presencia de esta enfermedad el valor del biomarcador eleva su valor diagnóstico dando un falso positivo, esto debido a que afectan el ADN dañando células hepáticas lo que produce una alteración en la detección del marcador tumoral dando un valor elevado o positivo para cáncer de pulmón.

Adicional Rudhart et al²⁹ menciona que el mismo marcador nos permite relacionar diferentes enfermedades pulmonares benignas o malignas, el mismo siendo altamente sensible para el carcinoma de células escamosas, principalmente como factor de presencia maligna.

A demás Columbie et al³⁰ nos menciona que la combinación del marcador CYFRA 21.1 y el CA 72.4 tiene un valor incrementado de sensibilidad para la ayuda a la detección del adenocarcinoma de pulmón, también menciona que el CA 72.4 es un antígeno que se relaciona con el adenocarcinoma humano que presenta una estructura similar a la mucina que tiene un alto peso molecular. Este marcador es considerado como el más efectivo en el diagnóstico del carcinoma de células escamosas. Se ha demostrado que los niveles en suero tienen relación con la progresión y la regresión del carcinoma epidermoide de pulmón.

El marcador tumoral CA 72.4 en la actualidad es una prueba de laboratorio es de gran utilidad en el control y seguimiento de pacientes con patologías oncológicas gástricas a pesar de su baja sensibilidad de detección. Para su detección se utilizan dos anticuerpos monoclonales que se desarrollan específicamente un extracto de metástasis de carcinoma con membrana. El Cáncer gástrico es una de las patologías que presenta un gran desafío para el sistema de salud pública³¹.

Mattar et al³² analiza a los marcadores tumorales y su uso clínico teniendo en cuenta que estos tipos de análisis son usados como control y seguimiento de un proceso tumoral, el uso del marcador como factores pronósticos esto debido a que se han determinado valores altos en la enfermedad avanzada. Se menciona que el análisis combinado de CEA, CA 19-9 y CA 72-4 han proporcionado un valor de mayor efectividad en la detección de cáncer gástrico.

Los pacientes con positividad preoperatoria para uno de estos posibles marcadores tumorales tienen un alto riesgo de recurrencia, es decir que el paciente que presenta un valor predictivo fuera del rango de detección presenta un alto riesgo de recurrencia a la enfermedad, esto incluso en etapas primarias del cáncer gástrico.

Es así que el cáncer gástrico a nivel mundial sigue siendo el quinto cáncer con mayor frecuencia y tercero como causa de muerte por cáncer. Patricia C et al³³ hace mención que en el 2018 se presentaron más de 1 millón de casos nuevos, con un aproximado de 783 000 muertes. Según investigaciones recientes dan a conocer el incremento de cáncer gástrico en América Central y del Sur se elevarán aproximadamente un 80 % con relación al año 2030.

Según datos epidemiológicos analizados Venerito et al³⁴ menciona que los pacientes con alteraciones tales como el linfoma de Hodgkin y anemia perniciosa tienen relación directa con problemas gastrointestinales autoinmune y presentan un mayor riesgo de contraer cáncer gástrico. Y según la asociación internacional de investigación de cáncer informa que existe una relación positiva con el consumo de carne procesada y su relación con el cáncer gástrico. Además, se presentan los antecedentes familiares y los factores de riesgo como el género, la edad, tabaquismo y la incidencia de padecer *Helicobacter Pylori* que es relacionado directamente con el padecer cáncer gástrico.

TABLA 5. Proceso tumoral con incremento en los valores del CA 72.4 y su especificidad frente a la oncología

AUTOR	CARACTERÍSTICA DEL ANALISIS	POSIBLES ALTERACIONES	RESULTADO
Romero. et al.	Procesamiento por una muestra sanguínea	Mala toma de la muestra	Dentro del laboratorio se debe tomar muy en cuenta que para un resultado verídico la toma de muestra es esencial, si la muestra no es satisfactoria el resultado será erróneo.
Martínez. et al.	Relación de la glucoproteína que tiene alto peso molecular	Paciente con incidencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Un resultado del análisis del marcador CA 72.4 será reflejado debido a que el paciente tenía una infección por <i>Helicobacter pylori</i> siendo un valor predictivo que se encuentra en etapa inicial de la enfermedad.
Yasasever. et al.	Marcador CA 72.4 como prueba de primera línea para cáncer gástrico	Baja sensibilidad	El análisis realizado da a conocer que el marcador Ca 72.4 a pesar de su baja sensibilidad es específico como marcador tumoral en el estudio de anomalías relacionadas al estómago.
Rodríguez. et al.	Relación del marcador CA 72.4 y su alteración	Cáncer colorrectal	Un nivel alto de determinación del CA 72.4 pude ser debido a que existe la presencia de

			una anomalía colorrectal, reflejando niveles fuera del límite de detección.
Huang et al.	Prueba de control para pacientes con cáncer gástrico	Mala asignación del tratamiento	Además, se manifiesta que el marcador CA 72.4 sirve como prueba de monitoreo para pacientes con cáncer gástrico.
Ferrer. et al.	Combinación del marcador CA 72.4	Niveles muy bajos de detección	El marcador tumoral tendrá una sensible alteración en otras patologías relacionadas al estómago esto debido a que existe la presencia de la glucoproteína que se activa frente a la presencia de un cáncer, sin embargo, la combinación del CA 72.4 con el CEA aumentará la sensibilidad del análisis teniendo mayor efectividad al momento de la detección precoz de la oncología.

Por último, Neugut et al³⁵ adiciona como factor de riesgo principal esta la infección por *Helicobacter pylori*, además están los factores dietéticos, la obesidad son un problema grande en el desarrollo del cáncer de estómago. Es por eso que esta investigación se basa en examinar la epidemiología y los factores de riesgo del cáncer gástrico y discutir la efectividad que presenta el marcador tumoral al momento de determinar un proceso tumoral para la prevención temprana del cáncer gástrico.

La tabla 4 nos presenta las características de los marcadores CYFRA 21.1 y CA 72.4, el valor diagnóstico de los dos marcadores es de gran utilidad según su oncología a diagnosticar. El análisis clínico de un marcador tumoral es dependiente de la utilidad clínica, especificidad y sensibilidad, siendo útil en el diagnóstico, seguimiento del tratamiento durante la enfermedad, así también como valor pronóstico de una oncología³⁶.

El marcador CYFRA 21.1 suele utilizarse ante la sospecha de un carcinoma de pulmón, tales como células pequeñas en fase inicial. Bronconeumol et al³⁷ menciona sobre estudios realizados que revelan el uso del marcador es de gran utilidad para la detección, el estudio del CYFRA 21.1 es utilizado en general como de control y seguimiento, ante esto para una mayor efectividad de detección se recomienda el uso combinado del CYFRA 21.1 y el CA 72.4 ya que en conjunto generan moléculas para una mejor detección, efectiva. También se pueden presentar alteraciones en los valores de detección, esto debido a que los marcadores reaccionan ante la presencia de biomoléculas asociadas a enfermedades no cancerígenas como la hepatitis.

Rudhart et al³⁸ destaca que en los procesos de análisis del marcador CYFRA 21.1 y presenta niveles elevados o fuera del límite de detección que es mayor a 3.3 ng/ml en un diagnóstico se encuentran dentro de la población con baja posibilidad de sobrevivir a un cáncer de pulmón. Realiza una comparación entre los análisis después de un tratamiento postterapéuticos el nivel de CYFRA 21.1 muestra una baja sensibilidad del 32% y con una especificidad de 78% ante la presencia del tumor.

Es así que se dan casos de falsos positivos debido a que nuestro cuerpo producen células en respuesta inmune a la presencia del cáncer, pero en diferencia a otro tipo de respuesta inmune en el caso del cáncer produce células en mayor cantidad es decir en niveles elevados. Según el análisis que presenta Sanchez et al³⁹ se conoce que la presencia de un cáncer, no es

suficiente el diagnóstico por la prueba de un marcador tumoral, se debe asociar con otros tipos de análisis como exámenes de imagenología y relacionando con la clínica del paciente. En el laboratorio el valor se lo mide en sangre y será determinado según su elevación.

La importancia del marcador CA 72.4 recae sobre el estudio de este marcador que ayuda a la detección de cáncer gástrico, la capacidad pronóstica y sus niveles de concentración en suero previo a una cirugía. Existen diferencias en relación a los procesos quirúrgicos y diagnósticos mediante análisis de laboratorio, se hace difícil la comparación de la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales con relación al estadio de la patología ⁴⁰⁻⁴¹.

Donayre et al⁴² añade que para el análisis dentro del laboratorio existen diferentes fases, que ayudan a un correcto procesamiento de las muestras, dentro de la fase inicial o pre analítica, que es lo más importante en el proceso de operación del laboratorio, esta fase es de gran importancia ya que se debe llevar a cabo con gran responsabilidad, porque en esta fase se cometen el mayor de los errores que pueden afectar al resultado de la muestra de sangre u otro fluido corporal que se analiza de cada paciente.

Dentro del análisis y determinación de pruebas de laboratorio se encuentran las pruebas de marcadores tumorales que se lo realiza específicamente en el área de inmunología, Quiroz et al⁴³ describe que como es un espacio del laboratorio que se enfoca en el procesamiento de pruebas poco comunes dentro de un análisis diario. Los marcadores tumorales son biomoléculas que se activan ante la presencia de células cancerígenas y su simple presencia hacen que los niveles de los marcadores CYFRA 21.1 y CA 72.4 se eleven dando a conocer que existe la presencia de una anomalía en el organismo.

Este tipo de cáncer como es del pulmón resulta muy útil el uso y aplicación de los marcadores serológicos, teniendo como principio de estudio las proteínas circulantes a nivel del organismo, el antígeno CEA y un fragmento de Citoqueratina 19 (CYFRA 21.1) Romero et al⁴⁴ menciona que su uso es de gran potencial en la detección de este cáncer en un estadio temprano o una fase inicial donde el cáncer es minucioso y no causa problema alguno, es silencioso⁴⁵.

Ferrer et al⁴⁶ dice que para el análisis del marcador CYFRA 21.1 se lo realiza en el laboratorio clínico dentro del área de inmunología, mediante un proceso de Quimioluminiscencia donde

la muestra debe ser tomada de manera correcta para la obtención de suero con el cual se va a trabajar, el análisis se lo va a realizar con una mínima cantidad de la muestra como son 100 ul de suero, añadiendo el reactivo de trabajo en un periodo de incubación de 2 horas. Adicional Huang et al⁴⁷ describe que para este proceso se debe controlar el tiempo y cuidarlo de que afecte la luz directa al procedimiento. Los niveles normales del marcador deben ser menor a 3.3 ng/ml par ser una prueba negativa o que no existe la presencia de un proceso tumoral.

El cáncer gástrico es una de las neoplasias de mucha frecuencia en nuestro medio, Martinez et al⁴⁸ estima que este tipo de cáncer afecta a 1 persona de cada 10 individuos. En general sin un rango límite de edad. Para lo cual existe el marcador tumoral CA 72.4 que es una glucoproteína que su función se basa en adhesión celular que son producidas por el organismo en defensa a un cáncer. Jans et al⁴⁹ hace mención que a pesar de ser un marcador de gran efectividad y detección tiene un valor límite para el diagnóstico de la oncología en estadio inicial o fase temprana de la enfermedad.

Yasasever et al⁵⁰ adiciona que para un diagnóstico del CA 72.4 el valor de este análisis será menor a 6 u/ml el mismo que indicará que no existe la presencia de alguna alteración oncológica, a la vez un valor fuera del rango de referencia indicará el estadio inicial de un proceso tumoral. Rodríguez et al⁵¹ señala que con la sensibilidad de este marcador se sabe que es de gran efectividad para la detección de cáncer gástrico, pero también el uso combinado del CEA y CA 19.9 aumentan la sensibilidad en presencia de cambios sustanciales mejorado la especificidad en general, dando una mayor ayuda en el proceso de monitoreo de pacientes con esta oncología⁵².

Si el uso de los marcadores tumorales es a tiempo se puede evitar la expansión del cáncer a nivel del organismo, a la vez si se realiza una resección quirúrgica de casos diagnosticados a temprana etapa se eleva la tasa de supervivencia, pero la problemática recae en que la mayoría de pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas del cáncer esto debido a que es una oncología silenciosa⁵³.

CONCLUSIONES

En la actualidad existe la posibilidad de detectar un proceso oncológico en etapa inicial o temprana gracias a los distintos marcadores tumorales que son producidos por las células cancerígenas, o bien por otras células del cuerpo en respuesta a la presencia de un cáncer estas pueden ser normales como también por procesos tumorales o en ciertas situaciones y patologías benignas.

Dentro del laboratorio clínico se realiza la determinación del CYFRA 21.1 que se encuentra entre los marcadores tumorales más importantes relacionados con el pulmón porque reconoce un fragmento de la citoqueratina-19; por tanto, este es un marcador tumoral en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, el mismo que al combinarse con el carcinoma embrionario (CEA) puede incrementar significativamente la sensibilidad para la detección del adenocarcinoma de pulmón. Por otro lado, el CA 72.4 es un antígeno asociado al adenocarcinoma humano con una estructura similar a la mucina y un alto peso molecular por lo que es considerado como el marcador más útil en la detección del carcinoma de células escamosas, como análisis de evaluación de los efectos terapéuticos y la determinación de que exista efectividad, siendo una prueba de alta compatibilidad con problemas relacionados al estómago, los niveles altos de esta glucoproteína se ven reflejados en pacientes que ya presentan un cáncer gástrico en etapa avanzada. De igual manera el CA 72.4 se puede complementar con el CA 19.9 y CEA. Permitiendo un estudio en grupo, donde existe un incremento notorio en la sensibilidad para la detección precoz de un carcinoma gástrico de un 42% a 51% en resultados positivos para esta enfermedad.

Es por eso que el estudio realizado revela la utilidad de los marcadores tumorales como pruebas de laboratorio clínico para la detección de procesos tumorales son de gran utilidad en el área de salud, gracias a su sensibilidad y especificidad que presenta el cifra 21.1 y el ca 72.4 al momento de la determinación de una anomalía presente en el organismo, la misma que puede ser controlada gracias a la detección en estadio inicial de la enfermedad dando esperanzas al paciente con su respectivo tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Datos y cifras sobre el cáncer. [Internet]. 2014 [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>.
2. OMS. La OMS destaca la enorme magnitud de la mortalidad por enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaco. [Internet]. 2019 [Citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>.
3. OMS. Cáncer. [Internet]. 2021 [Citado el 22 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
4. Usuario S. Hospital Oncológico Solca Núcleo de Quito, el cáncer de pulmón tiene una sobrevida del 12%. [Internet]. Org.ec. [citado el 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.solcaquito.org.ec/inicio/noticias/182-en-ecuador-el-cancer-de-pulmon-tiene-una-sobrevida-del-12>.
5. Hermida I, Sanchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. Rev Clin Med Fam. [Internet]. 2016[citado 23 agosto 2021]; 9(1):31-42. Disponible en:https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2016000100006.
6. Campuzano G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Rev Medigraphic. [Internet]. 2010 [Citado 23 agosto 2021]; 1(16): 9-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl109-10b.pdf>.
7. Columbie J, Araujo Y, Quintero B. Variación de los biomarcadores tumorales en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. [Internet]. 2020 [Citado 23 agosto de 2021]; 24(5): 836. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2020/mds205f.pdf>.
8. Marco P, Marco A. Marcadores Biomoleculares en tromboembolismo asociado a cáncer. PubMed. [Internet]. 2016[Citado 29 julio 2021]; 1: 5-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771088/>.
9. Sanz I. Marcadores Tumorales. [Internet]2015 [Citado 30 julio 2021]; 1: 405-422. Disponible en: file:///C:/Users/STALIN/Downloads/marcadores_tumorales_tema.pdf.

10. Lippi G, Guidi G. Gestion de riesgos en la fase preanalítica de las pruebas de laboratorio. PubMed. [Internet] 2007[Citado 3 agosto 2021]; 45(6): 7-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579523/>.
11. Hoyos N, Montoro F, Garcia J, Morales B, Pavón M. Cáncer de Pulmón. Rev Patología Respiratoria. [Internet]. 2017[Citado 4 agosto 2021]; 20(2): 47-59. Disponible en: https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_20-2_47-59.pdf.
12. Perez G, Rodriguez F, Morales M, Amores R, Perez R. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico “Marta Abreu”. Estudio de cinco años. Mediagraphic. [Internet]. 2017[Citado 18 agosto 2021]; 11(3): 49-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73620>.
13. Perez L, Rodriguez O, Morales Y, Amores A, Jaime L, Perez A. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico “Marta Abreu”. Estudio de cinco años. Rev. Mediagraphic. [Internet]. 2017[Citado 27 agosto 2021]; 11(3): 49-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2017/mec173f.pdf>
14. Navas C. Utilidad de los Marcadores Tumorales Séricos en el Diagnóstico de Patologías Neoplásicas. Rev Informe Médico. [Internet]. 2012[Citado 27 agosto 2021]; 14(4): 153-162. Disponible en: <http://bdigital.ula.ve/storage/pdf/inmed/v14n4/art02.pdf>
15. Corral F, Cueva P, Yépez J, Tarupi W. Tendencias en incidencia y mortalidad por cáncer durante tres décadas en Quito – Ecuador. Rev Colombia Medica. [Internet]. 2018[Citado 12 agosto 2021]; 49(1): 35-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v49n1/es_1657-9534-cm-49-01-00035.pdf
16. Cruz P, Villegas V, Ramirez S. Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. Rev. Scielo. [Internet]. 2008[Citado 3 agosto 2021]; 6(2): 85-98. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732008000200008.

17. Avalos G, Morales D, Romero B. Comportamiento del cáncer gástrico avanzado diagnosticado por videoendoscopia en el Hospital “Faustino Pérez Hernandez”, Matanzas. Mediagraphic. [Internet] 2017[Citado 18 agosto 2021]; 39 (3): 507-518. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73546>.
18. Cevallos E, Gilces J. Detección del marcador ca 72-4 en pacientes con cáncer gástrico. [Internet]. [Consultado 20 agosto 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/2513/1/CEVALLOS%20PEREZ-GILCES%20GILCES.pdf>.
19. Arias J, Martinez A, Alarcon M. Rendimiento diagnóstico de marcadores tumorales séricos convencionales en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario metastásico a hígado. Rev. Scielo [Internet]. 2018[Citado 15 agosto 2021]; 146(12): 1422-1428. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001201422.
20. Maya G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Rev. Mediagraphic. [Internet]. 2010[Citado 27 agosto 2021]; 16(9-10): 411-445. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl109-10b.pdf>.
21. Gamez D, Dueñas O, Saguet K, Varona P, Perez D, Corona B. Evolución de la mortalidad por cáncer gástrico en el adulto mayor Cuba 1987-2015. Rev. Cienc.Salud.Qhaikay. [Internet]. 2018[Citado 29 agosto 2021]; 2(3); 116-123. Disponible en: <file:///C:/Users/STALIN/Downloads/1894-61-5997-2-10-20190718.pdf>.
22. Cira C, Rivero G, López M, Rodríguez P. Uso irracional de las pruebas de laboratorio clínico por parte de los médicos de asistencia. Rev. Scielo. [Internet]. 2015[Citado 8 septiembre 2021]; 19(11): 1300. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v19n11/san011911.pdf>.
23. Rojas V, Montagné N. Generalidades del cancer gastrico. Rev. Clínica de la escuela de medicina UCR-HSJD. [Internet]. 2019 [Citado 8 septiembre 2021]; 9(2); 22-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr192d.pdf>.

24. Jacobo P, Huerta J. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. Rev. Medigraphic. [Internet]. 2017 [Citado 10 septiembre 2021]; 26(2): 56-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al172e.pdf>.
25. Amorin Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev. Scielo. [Internet] 2013 [Citado 10 septiembre 2021]; 30(1): 85-92. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100017.
26. Gaspar M, Trapé J, Augé M, Sánchez A, Carbonell R. Recomendaciones para la optimización del uso de marcadores tumorales de utilización frecuente. Rev. Elsevier. [Internet] 2018 [Citado 11 septiembre 2021]; 12(1): 38-52. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-pdf-S1888400818300771>.
27. Marolli C, Fortes A, Orlandi M, Gomes M. CYFRA 21.1 un marcador biológico para el cancer de pulmón. Rev. DocPlayer. [Internet] 2013 [Citado 11 septiembre 2021]; 9(9): 50-59. Disponible en: <https://docplayer.com.br/15972501-Cyfra-21-1-um-marcador-biologico-para-cancer-de-pulmao.html>.
28. Palomino P, Calvo F, Aramendi M. Hallazgo inesperado de carcinoma de pulmón en líquido pleural enmascarado por sospecha de neumonía por SARS-CoV-2. Rev. Medicina de laboratorio. [Internet] 2021 [Citado 11 septiembre 2021]; 2(2): 83-86. Disponible en: <file:///www.revistamedicinadelaboratorio.es.pdf>.
29. Rudhart S, Schultz J, Gehrt F, Pavel F, Birk R, Hoch M. CYFRA 21-1: ¿un marcador tumoral adecuado en pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello. Rev. PubMed. [Internet] 2019 [Citado 11 septiembre 2021]; 276(12): 3467-3475. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482332/>.
30. Columbie J, Araujo Y, Quintero B, Rabionet B, Fornarist Y. Variación de los biomarcadores tumorales en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. REV. Medisan. [Internet] 2020 [Citado 11 septiembre 2021]; 24(5): 1029-3019. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3684/368464850006/368464850006.pdf>.
31. Guadagni F. CA 72-4 measurement of tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72) as a serum marker in the management of gastric carcinoma. Rev. Cibic. [Internet]

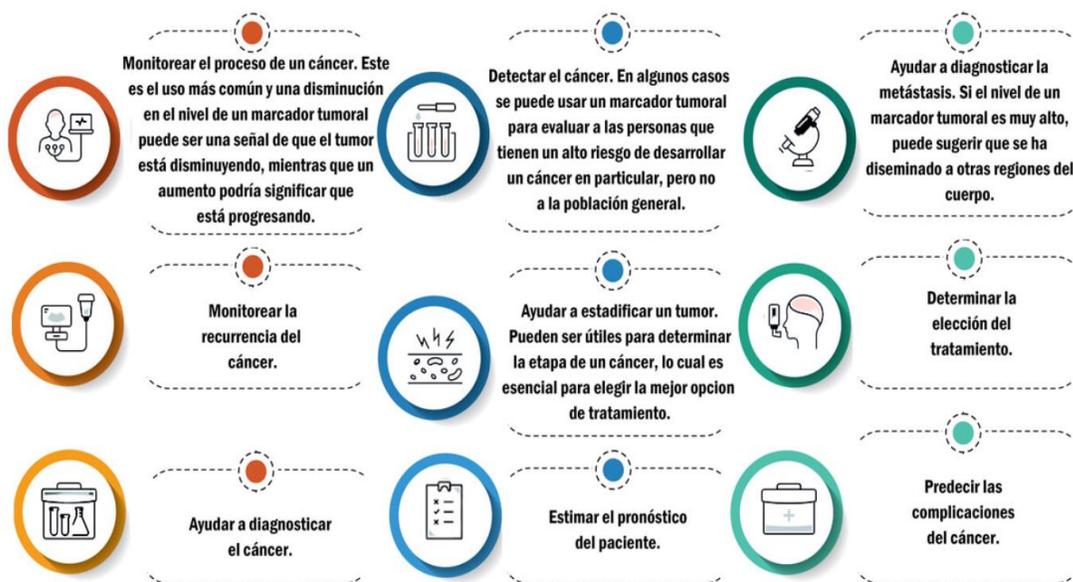
- 2013 [Citado 12 septiembre 2021]; 52(5): 7-1222. Disponible en: <http://www.cibic.com.ar/laboratorios-bioquimicos/marcadores-tumorales-ca-72-4-cyfra-21-1/>.
32. Mattar R, Alves C, Mastrantonio G. PREOPERATIVE SERUM LEVELS OF CA 72-4, CEA, CA 19-9, AND ALPHA-FETOPROTEIN IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER. Rev. HOSP. CLIN. FAC. MED. [Internet] 2002 [Citado 12 septiembre 2021]; 57(3): 89-92. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rhc/a/GbJpRsRZcNGws7b5bgPP8vc/?format=pdf&lang=en>.
33. Patricia C, José Y. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015, editor. Wilmer Tarupi. Vol. 1, Editorial UTE; 2015. 234 p. Disponible en: <file:///C:/Users/STALIN/Downloads/Epidemiolog%C3%ADa%20del%20c%C3%A1ncer%20en%20Quito.pdf>.
34. Venerito M, Link A, Rokkas T, Malfertheiner P. Cáncer de estómago: aspectos clínicos y epidemiológicos. Rev. PubMed. [Internet] 2016 [Citado 14 septiembre 2021]; 21(1): 39-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531538/>.
35. Katherine D, Neugut A. Epidemiología del cáncer gástrico. Rev. PubMed. [Internet] 2006 [Citado 14 septiembre 2021]; 12(3): 364-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489633/>.
36. Contreras N, Álvarez G, Martines J. Introducción a los marcadores tumorales séricos. Rev. Medigraphic. [Internet] 2006 [Citado 14 septiembre 2021]; 13(3): 111-121. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2006/ms063a.pdf>.
37. Bronconeumol A. Carcinoma microcítico de pulmón y elevación del marcador tumoral. Rev. Scielo. [Internet] 2012 [Citado 14 septiembre 2021]; 48(10): 383-387. Disponible en: <file:///C:/Users/STALIN/Downloads/S0300289612001020.pdf>.
38. Rudhart S, Gerth F, Birk R. Relevancia clínica de CYFRA 21-1 como marcador tumoral en pacientes con carcinoma de células escamosas. Rev. PubMed. [Internet] 2020 [Citado 14 septiembre 2021]; 277(9): 2561-2571. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285192/>.
39. Sanchez J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. Rev. PubMed. [Internet] 2017 [Citado 15 septiembre 2021]; 53(12): 682-687. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823733/>.

40. Brenes L, Montenegro E. Marcadores tumorales en el cáncer gastrointestinal. Rev. Medigraphic. [Internet] 2013 [Citado 15 septiembre 2021]; 605: 165-170. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131zd.pdf>.
41. Ciro A, Jurado M. Cancer gastrico: misión y visión de un cirujano endoscopista. Rev. Scielo. [Internet] 2018 [Citado 15 septiembre 2021]; 23(2): 85-99. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v23n2/v23n2a5.pdf>.
42. Donayre P. Realidad de la fase pre-analítica en el laboratorio clínico. Rev. Scielo. [Internet] 2013 [Citado 15 septiembre 2021]; 24: 325-326. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v24n4/v24n4cedit1.pdf>.
43. Quiroz C. Errores preanalíticos en el laboratorio clinico de un hospital de tercer nivel. Rev. Scielo. [Internet] 2010 [Citado 16 septiembre 2021]; 26(2): 189-200. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v26n2/v26n2a03.pdf>.
44. Romero S, Fernandez C, Arriero JM. CEA, CA 15-3 y CYFRA 21-1 en suero y líquido pleural de pacientes con derrames pleurales. Rev. Pubmed. [Internet] 2015 [Citado 16 septiembre 2021]; 9(1): 17-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8834328/>.
45. Barba J. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. Rev. Medigraphic. [Internet] 2013 [Citado 16 septiembre 2021]; 60(3): 166-196. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt133e.pdf>.
46. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B. Utilidad diagnóstica de CYFRA 21-1, antígeno carcinoembrionario, CA 125, enolasa específica de neuronas y determinaciones del nivel de antígeno de células escamosas en suero y líquido pleural de pacientes con derrames pleurales. Rev. PubMed. [Internet] 2015 [Citado 17 septiembre 2021]; 86(8): 1488-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10526277/>.
47. Ping Gu, Huang G, Chen Y, Zhu C. Utilidad diagnóstica del antígeno carcinoembrionario del líquido pleural y CYFRA 21-1 en pacientes con derrame pleural: revisión sistemática y metaanálisis. Rev. PubMed. [Internet] 2007 [Citado 18

- septiembre 2021]; 21(6): 398-405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18022924/>.
48. Martinez A, Alonso L, Ordiz L, Vasquez J. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. Rev. Elsevier. [Internet] 2003 [Citado 19 septiembre 2021]; 32(4): 227-39. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13051017>.
49. Jans J. Rendimiento diagnóstico del marcador tumoral CA 19-9 en la diferenciación entre patología bilio-pancreática benigna y maligna. Rev. Scielo. [Internet] 2013. [Citado 20 septiembre 2021]; 65(4): 307-314. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhcir/v65n4/art04.pdf>.
50. Yasasever V, Sengun De, Saydan N. Valores séricos de CA72.4 en pacientes con tumores del sistema gastrointestinal en comparación con CEA y CA 19.9. Rev. PubMed. [Internet] 2019 [Citado 21 septiembre 2021]; 13(5): 403-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1486919/>.
51. Rodriguez F. Cáncer gástrico: su relación con helicobacter pylori. Rev. Medigraphic. [Internet] 2014 [Citado 22 septiembre 2021]; 609: 6-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc141b.pdf>.
52. Cisbio Bioassays. ELSA-CA 72.4. Rev. Cisbio. [Internet] 2017 [Citado 22 septiembre 2021]; 25:1-7. Disponible en: https://www.cisbio.net/media/asset/c/i/cisbio_ivd_pi_elsa-ca72-4_mod026_spa_428a.pdf.
53. Guber R, Arias N, Ruiz N. Valores de referencia para marcadores tumorales séricos dosados por inmunoensayo. Rev. Redalyc. [Internet] 2005 [Citado 22 septiembre 2021]; 39(3): 315-22. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53539306.pdf>.
54. Galarza J. El cáncer. Rev. Universidad Autónoma de Nuevo León. [Internet] 2014 [Citado 30 septiembre 2021]; 7-188. Disponible en: http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf.

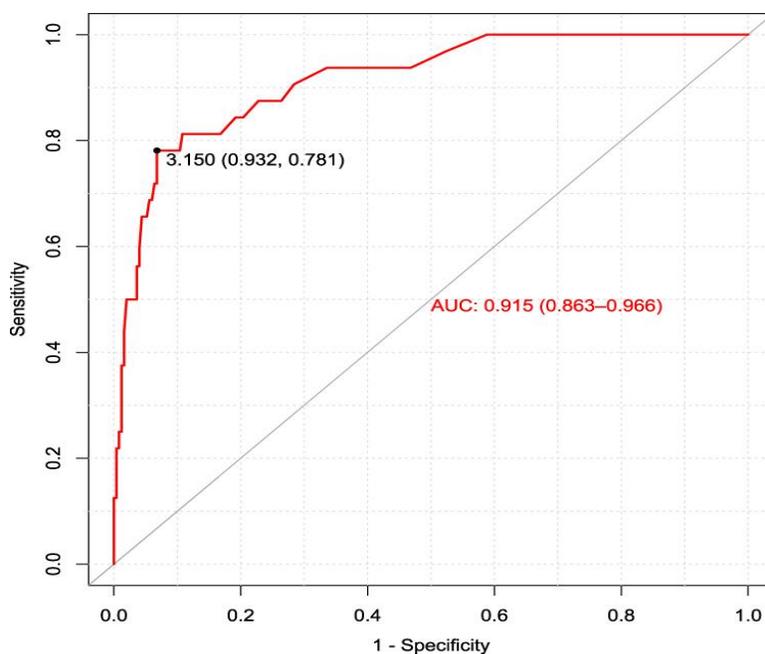
ANEXOS

ANEXO 1. Utilidad de los marcadores tumorales



Fuente: <https://www.formacionalcala.es/articulos/104/marcadores-tumorales-definicion-y-algunos-ejemplos>.

ANEXO 2. Evaluación diagnóstica del punto de corte del marcador CYFRA 21.1, sensibilidad frente a especificidad. Detectando la efectiva sensibilidad dando un valor positivo para un tipo de malignidad en la prueba realizada del marcador tumoral.



Fuente: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2020-0092/html>

ANEXO 3. Inserto de determinación del marcador CYFRA 21.1.

TM-CYFRA 21-1 ELISA EIA-5070

Español

1 INTRODUCCIÓN

El Kit de inmunoensayo enzimático DRG TM-CYFRA 21-1 ELISA proporciona los materiales necesarios para la determinación cuantitativa del CYFRA 21-1 en suero o plasma (plasma con heparina o citrato).

Este ensayo está diseñado solo para diagnóstico *in vitro*.

2 FUNDAMENTO DEL ENSAYO

El Kit DRG TM-CYFRA 21-1 ELISA es un ensayo en fase sólida de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio del sándwich.

Los pocillos de las placas están recubiertos con un anticuerpo monoclonal/policonal dirigido contra un único foci antigénico en una molécula de CYFRA 21-1.

Se incuba una alícuota de una muestra perteneciente a un paciente que contiene CYFRA 21-1 endógena en los pocillos recubiertos con el enzima conjugado, que es un anticuerpo anti-CYFRA 21-1 conjugado con la peroxidasa endógena. Después de la incubación se lava el conjugado que no se ha unido.

La cantidad de peroxidasa unida es proporcional a la concentración de CYFRA 21-1 en la muestra.

Cuando se añade la solución del sustrato de la peroxidasa, la intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de CYFRA 21-1 en la muestra del paciente.

3 PRECAUCIONES

- Este kit es solamente para diagnóstico *in vitro*.
- Por favor, se usa solo la versión válida de la metodología técnica incluido aquí en el kit.
- Para obtener información de las sustancias peligrosas incluidas en el kit por favor mirar las hojas de los datos de seguridad del material.
- Todos los reactivos en este kit de ensayo que contienen suero o plasma humano se han ensayado y confirmado ser negativos para HIV I/II, HBsAg y HCV mediante procedimientos aprobados por la FDA. Sin embargo, todos los reactivos deben ser tratados tanto en su uso como dispensación como potencialmente biopeligrosos.
- Evitar contacto con *Stop Solution* que contiene H₂SO₄ 0,5 M. Puede provocar irritación y quemaduras en la piel.
- Nunca pipetear con la boca y evitar el contacto de los reactivos y las muestras con la piel y con membranas mucosas.
- No fumar, comer, beber o usar cosméticos en áreas donde las muestras o los reactivos del kit están siendo usados.
- Usar guantes de látex cuando se utilicen las muestras y los reactivos. La contaminación microbiana de los reactivos o las muestras puede dar resultados erróneos.
- El manejo debe realizarse de acuerdo a los procedimientos definidos por las guías o regulación nacionales de seguridad de sustancias biopeligrosas.
- No utilizar los reactivos después de su fecha de caducidad que aparece en las etiquetas del kit.
- Todos los volúmenes indicados han de ser realizados de acuerdo con el protocolo. Los resultados óptimos del ensayo se obtienen solo cuando se utilizan pipetas y lectores de microplacas calibrados.
- No mezclar o usar componentes de kits con distinto número de lote. Se recomienda no intercambiar pocillos de distintas placas incluso si son del mismo lote. Los kits pueden haber sido enviados o almacenados bajo diferentes condiciones y las características de unión de las placas pueden resultar diferentes.
- Los compuestos químicos y los reactivos preparados o utilizados han de tratarse como residuos peligrosos de acuerdo con las guías o regulación nacionales de seguridad de sustancias biopeligrosas.
- Las hojas de los datos de seguridad de este producto están disponibles bajo pedido directamente a DRG Instruments GmbH.

5 MUESTRAS

En este ensayo pueden usarse suero o plasma (heparina o citrato).

El plasma EDTA produce valores que se incrementan.

No usar muestras hemolíticas, ictericas o lipémicas.

Tener en cuenta: No deben usarse muestras que contengan acida sódica.

5.1 Toma de muestras

Suero:

Recoger la sangre por punción en la vena (ej. Sarstedt Monovette para el suero), permitir coagulación, y separar el suero por centrifugación a temperatura ambiente. No centrifugar antes de la coagulación completa. Las muestras de pacientes que reciben terapia anticoagulante requieren más tiempo para coagular.

Plasma:

Toda la sangre ha de recogerse en tubos de centrifuga que contengan anticoagulante (Ej. Sarstedt Monovette con una preparación adecuada para el plasma) y centrifugar inmediatamente tras la recogida.

5.2 Almacenamiento de las muestras

Las muestras deben ser tapadas y pueden ser almacenadas hasta 5 días a 2 °C a 8 °C antes del ensayo.

Las muestras almacenadas por un período de tiempo mas largo (hasta 18 meses) han de congelarse sólo una vez a -20 °C antes del ensayo. Las muestras descongeladas deben invertirse varias veces antes del ensayo.

5.3 Dilución de las muestras

Si en un ensayo inicial, se encuentra una muestra que presenta valores mayores que el estándar mas concentrado, ha de diluirse con *Sample Diluent* y volver a ensayarse como se describe en el Procedimiento de Ensayo.

Para el cálculo de las concentraciones habrá que tener en cuenta el factor de dilución.

Ejemplo:

- a) dilución 1:10: 10 µL muestra + 90 µL *Sample Diluent* (mezclar totalmente)
- b) dilución 1:100: 10 µL dilución a) 1:10 + 90 µL *Sample Diluent* (mezclar totalmente).

6 PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

6.1 Consideraciones generales

- Todos los reactivos y muestras han de estar a temperatura ambiente antes de su uso. Todos los reactivos deben mezclarse sin formar espuma.
- Una vez se ha comenzado el ensayo deben completarse todos los pasos sin interrupción.
- Utilizar puntas de pipeta de plástico nuevas para cada estándar, control o muestra para evitar combinaciones cruzadas.
- La absorbancia es función del tiempo de incubación y la temperatura. Antes de comenzar el ensayo, se recomienda que todos los reactivos estén preparados, tapas removidas, todos los pocillos que se necesiten asegurados en recipiente, etc. Esto asegurará un tiempo similar para cada paso de pipeteo sin que haya interrupciones.
- Como regla general, la reacción enzimática es linealmente proporcional al tiempo y a la temperatura.

6.2 Procedimiento de ensayo

Cada uno debe incluir una curva de estándares.

1. Asegurar el número deseado de pocillos en el recipiente.
2. Dispensar **50 µL** de **Assay Buffer** a cada pocillo.
3. Dispensar **10 µL** de **Enzyme Conjugate** a cada pocillo.
4. Dispensar **50 µL** de cada **Standard, Control y muestras con puntas nuevas** en los pocillos adecuados. Mezclar totalmente durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.
5. Incubar durante **60 minutos** a temperatura ambiente.
6. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos.
Lavar los pocillos **3 veces** con **350 µL Wash Solution** diluida por pocillo. Realizar un golpe seco de los pocillos contra el papel absorbente para eliminar las gotas residuales.
Nota importante:
La sensibilidad y la precisión de este ensayo se ve marcadamente influenciada por la realización correcta del proceso de lavado!
7. Adicionar **100 µL** de **Substrate Solution** a cada pocillo.
8. Incubar durante **15 minutos** a temperatura ambiente.
9. Parar la reacción enzimática mediante la adición de **100 µL** de **Stop Solution** a cada pocillo.
10. Leer la OD a **450 nm ± 10 nm** con un lector de microplacas **dentro de los 10 minutos** después de la adición de la **Stop Solution**.

6.3 Cálculo de los Resultados

1. Calcular los valores de absorbancia media para cada conjunto de estándares, controles y muestras de pacientes.
2. Construir una curva estándar mediante la representación de la absorbancia media obtenida para cada estándar frente a su concentración con el valor de absorbancia en el eje vertical (Y) y la concentración en el eje horizontal (X).
3. Usando el valor de absorbancia media de cada muestra determinar la concentración correspondiente a partir de la curva estándar.
4. Método automatizado: Los resultados en las instrucciones de uso se han calculado automáticamente usando una curva de regresión 4 Parámetros. (4 Parámetros Rodbard o 4 Parámetros Marquardt son los métodos preferidos.) Otras funciones de regresión darán lugar a resultados sensiblemente diferentes.
5. La concentración de las muestras puede leerse directamente de la curva de estándares. Las muestras con concentraciones superiores al mayor estándar han de diluirse. Para el cálculo de las concentraciones hay que tener en cuenta el factor de dilución.

6.3.1 Ejemplo de una Curva Estándar Típica

Los siguientes datos son solamente para la explicación y **no** pueden ser utilizados en lugar de los datos generados en el momento del ensayo.

Estándar	Unidades Ópticas (450 nm)
Standard 0 (0 ng/mL)	0,05
Standard 1 (3 ng/mL)	0,23
Standard 2 (10 ng/mL)	0,63
Standard 3 (25 ng/mL)	1,37
Standard 4 (50 ng/mL)	2,35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Uso Propuesto

El CA 72-4 ELISA es un inmunoensayo enzimático de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de CA 72-4 (TAG-72) en suero y plasma. Este ensayo está diseñado solo para diagnóstico *in vitro*.

1.2. Resumen y Explicación

Anteriormente el CA 72-4 (Antígeno de Cáncer 72-4) fue descrito como un antígeno determinante reconocido por B 72.3, un anticuerpo monoclonal murino creado contra un extracto de la membrana de las metástasis de mammapcarinoma (1). CA72-4 fue identificado como un complejo de glicoproteína de 1 MDa con propiedades mucínicas nominado TAG-72 (glicoproteína asociada a tumores 72) (2). El peso molecular de la proteína TAG-72 es 48 kDa. Se han reportado niveles elevados de CA 72-4 en suero y plasma en varias enfermedades malignas, incluyendo carcinomas de páncreas, estómago, vesícula, colon, mama, ovarios, cuello uterino y endometrio (3). La mayor sensibilidad de diagnóstico se encuentra en carcinomas del tracto gastrointestinal y ovarios. Aunque algunas enfermedades benignas tales como enfermedades reumáticas o quistes de ovario también pueden resultar en niveles elevados de CA 72-4, estudios clínicos demostraron especificidades diagnósticas de más del 95% en neoplasias gastrointestinales y ovarios (4). Hay una buena correlación entre los niveles de CA 72-4 y la etapa y el tamaño del tumor (3). CA 72-4 es el marcador de elección para el monitoreo y seguimiento terapéutico de pacientes con cáncer gastrointestinal. Marcadores secundarios adecuados son CA 19-9 o CEA. Además, CA 72-4 ha sido usado como un marcador independiente de monitoreo y seguimiento terapéutico de los pacientes con cáncer de ovario, en particular en pacientes CA 125 negativos (3,5).

2. PRINCIPIO DE ENSAYO

El CA 72-4 ELISA es un ensayo en fase sólida de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA), basado en el principio del sándwich. Los micropocillos son recubiertos con un anticuerpo ratón monoclonal (clon CC49) dirigido contra un único foco antigénico en una molécula CA 72-4. Se incuba una alícuota de una muestra perteneciente a un paciente que contiene CA 72-4 endógena en los pocillos recubiertos con el enzima conjugado, que es un anticuerpo anti- CA 72-4 (Clon B72.3) conjugado con la peroxidasa endógena. Después de la incubación se lava el conjugado que no se ha unido. La cantidad de peroxidasa unida es proporcional a la concentración de CA 72-4 en la muestra. Cuando se añade la solución del sustrato de la peroxidasa, la intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de CA 72-4 en la muestra del paciente.

3. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Este kit es solamente para diagnóstico *in vitro*. Sólo para uso profesional.
2. Todos los reactivos en este kit de ensayo que contienen suero o plasma humano se han ensayado y confirmado ser negativos para HIV III, HBsAg y HCV mediante procedimientos aprobados por la FDA. Sin embargo, todos los reactivos deben ser tratados tanto en su uso como dispensación como potencialmente biopeligrosos.
3. Antes de comenzar el ensayo lea las instrucciones completa y cuidadosamente. Use la versión válida del prospecto que se ofrece con el juego de reactivos. Asegúrese de entenderlo todo.
4. La microplaca contiene tiras separables. Los pocillos o tubos que no se empleen deben ser almacenados a 2-8°C en la bolsa resellada con desecante y utilizado en el marco previsto.
5. El pipeteo de las muestras y reactivos debe ser ejecutada tan pronto como sea posible y el mismo orden para cada paso.
6. Utilizar depósitos solamente para reactivos individuales. Esto se aplica especialmente a los depósitos del sustrato. Utilizando un depósito para dispensar una solución de sustrato que había sido utilizada anteriormente para la solución de conjugado puede resultar en una solución coloreada. No verter reactivos en viales como puede ocurrir contaminación de reactivos.
7. Mezclar bien los contenidos de los pocillos de la microplaca para garantizar buenos resultados del ensayo. No reutilizar los micropocillos.
8. No deje secar los pocillos durante el ensayo; añada los reactivos inmediatamente después de completar los pasos de lavado.
9. Permita que los reactivos alcancen la temperatura ambiente (21-26°C) antes de comenzar el ensayo. La temperatura afectará las lecturas de absorbancia del ensayo. Sin embargo, no se verán afectados los valores de las muestras de pacientes.

10. Nunca pipetear con la boca y evitar el contacto de los reactivos y las muestras con la piel y con membranas mucosas.
11. No fumar, comer, beber o usar cosméticos en áreas donde las muestras o los reactivos del kit están siendo usados.
12. Usar guantes de látex cuando se utilicen las muestras y los reactivos. La contaminación microbiana de los reactivos o las muestras puede dar resultados erróneos.
13. El manejo debe realizarse de acuerdo a los procedimientos definidos por las guías o regulación nacionales de seguridad de sustancias biopeligrosas.
14. No utilizar los reactivos después de su fecha de caducidad que aparece en las etiquetas del kit.
15. Todos los volúmenes indicados han de ser realizados de acuerdo con el protocolo. Los resultados óptimos del ensayo se obtienen solo cuando se utilizan pipetas y lectores de microplacas calibrados.
16. No mezclar o usar componentes de kits con distinto número de lote. Se recomienda no intercambiar pocillos de distintas placas incluso si son del mismo lote. Los kits pueden haber sido enviados o almacenados bajo diferentes condiciones y las características de unión de las placas pueden resultar diferentes.
17. Evitar contacto con *Stop Solution* que contiene H_2SO_4 0.5 M. Puede provocar irritación y quemaduras en la piel.
18. Algunos reactivos contienen Proclin 300, BND y/o MIT como preservativos. En caso de contacto con los ojos o la piel, lávese inmediatamente con agua.
19. El sustrato TMB tiene un efecto irritante en la piel y la mucosa. En caso de posible contacto, lavar los ojos con una abundante cantidad de agua y la piel con abundante agua y jabón. Lavar objetos contaminados antes de reutilizarlos. Si se inhala, llevar la persona al aire libre.
20. Los compuestos químicos y los reactivos preparados o utilizados han de tratarse como residuos peligrosos de acuerdo con las guías o regulación nacionales de seguridad de sustancias biopeligrosas.
21. Para obtener información de las sustancias peligrosas incluidas en el kit por favor mirar las hojas de los datos de seguridad del material. Las hojas de los datos de seguridad de este producto están disponibles bajo pedido directamente a IBL International GmbH.

4. COMPONENTES DEL KIT

4.1. Componentes del kit

1. **Microtiter wells** (Placas multipocillos), 12x8 tiras separables, 96 pocillos; Pocillos recubiertos con anticuerpo anti-CA 72-4 (monoclonal).
2. **Standard (Standard 0-4)** (Estándar), 5 viales, 0.5 mL, listo para usar, Concentraciones: 0, 3, 20, 50, 100 U/mL. Contiene conservante libre de mercurio.
3. **Control Low & High** (Control Bajo & Alto), 2 viales (liofilizados), 0.5 mL cada uno. Véase „Preparación de Reactivos“. Valores de Control y rangos véase etiqueta del vial o certificado de calidad. Contiene conservante libre de mercurio.
4. **Sample Diluent** (Solución para dilución de la muestra), 1 vial, 3 mL, listo para usar, Contiene conservante libre de mercurio.
5. **Enzyme Conjugate 10x concentrate** (Conjugado Enzimático, 10x), 1 vial, 1,4 mL, Anticuerpo anti-CA 72-4 conjugado a peroxidasa de rábano; Véase „Preparación de los Reactivos“. Contiene conservante libre de mercurio.
6. **Conjugate Diluent** (Solución para dilución del conjugado), 1 vial, 14 mL, listo para usar, contiene conservante sin mercurio.
7. **Substrate Solution** (Solución de Sustrato), 1 vial, 14 mL, listo para usar, Contiene: Tetrametilbencidina (TMB)
8. **Stop Solution** (Solución de Parada), 1 vial, 14 mL, listo para usar, Contiene 0.5M H_2SO_4 . Evite el contacto con la solución de parada. Puede causar irritación y quemaduras en la piel.
9. **Wash Solution** (Solución Buffer de Lavado), 1 vial, 30 mL (40X concentrado), Véase „Preparación de Reactivos“.

Nota: Se puede solicitar *Sample Diluent* adicional para la dilución de la muestra.

6.2. Procedimiento de Ensayo

Cada uno debe incluir una curva de estándares.

1. Asegurar el número deseado de pocillos en el recipiente.
2. Dispensar **20 µL** de cada *Standard*, *Control* y muestras con puntas nuevas en los pocillos adecuados.
3. Dispensar **100 µL** de *Enzyme Conjugate* (véase "Preparación de los Reactivos") a cada pocillo. Mezclar totalmente durante 10 segundos. Es importante mezclar completamente en este paso.
4. Incubar durante **120 minutos** a temperatura ambiente.
5. Sacudir enérgicamente el contenido de los pocillos.
Lavar los pocillos 5 veces con solución de lavado diluida (400 µL por pocillo). Realizar un golpe seco de los pocillos contra el papel absorbente para eliminar las gotas residuales.

Nota importante:

La sensibilidad y la precisión de este ensayo se ve marcadamente influenciada por la realización correcta del proceso de lavado!

6. Adicionar **100 µL** de *Substrate Solution* a cada pocillo.
7. Incubar durante **30 minutos** a temperatura ambiente.
8. Parar la reacción enzimática mediante la adición de **100 µL** de *Stop Solution* a cada pocillo.
9. Leer la OD a **450±10 nm** con un lector de microplacas **dentro de los 10 minutos** después de la adición de la *Stop Solution*.

6.3. CÁLCULO DE RESULTADOS

1. Calcular los valores de absorbancia media para cada conjunto de estándares, controles y muestras de pacientes.
2. Método manual: Usando papel de gráfico lineal, construir una curva estándar mediante la representación de la absorbancia media obtenida para cada estándar frente a su concentración con el valor de absorbancia en el eje vertical (Y) y la concentración en el eje horizontal (X).
3. Usando el valor de absorbancia media de cada muestra determinar la concentración correspondiente a partir de la curva estándar.
4. Método automatizado: Los resultados en la IFU se han calculado automáticamente usando una curva de regresión 4 PL (4 Parámetros Logísticos). Otras funciones de regresión darán lugar a resultados sensiblemente diferentes.
5. La concentración de las muestras puede leerse directamente de la curva de estándares. Las muestras con concentraciones superiores al mayor estándar han de diluirse o reportarse > 100 U/mL. Para el cálculo de las concentraciones hay que tener en cuenta el factor de dilución.

6.3.1. Ejemplo de una Curva Estándar Típica

Los siguientes datos son solamente para la explicación y **no pueden** ser utilizados en lugar de los datos generados en el momento del ensayo.

Estándar	Ópticas Unidades (450 nm)
Estándar 0 (0 U/mL)	0.08
Estándar 1 (3 U/mL)	0.19
Estándar 2 (20 U/mL)	0.59
Estándar 3 (50 U/mL)	1.16
Estándar 4 (100 U/mL)	2.02

7. VALORES ESPERADOS

Se recomienda encarecidamente que cada laboratorio determine sus valores normales e inusuales.

En un estudio con adultos aparentemente sanos utilizando el CA 72-4 ELISA se observaron los siguientes valores:

Populación	N Válido	Mediano	Medio	5. – 95. Percentil
adultos aparentemente sanos	65	0.72 U/mL	0.86 U/mL	0 – 2.68 U/mL

Los resultados están en buen acuerdo con valores de corte publicados ente 4 U/mL - 6 U/mL (Referencia/Literatura 3-6).

Los resultados por sí solo no deben ser la única razón por las consecuencias terapéuticas. Los resultados deben ser correlacionados con otras observaciones clínicas y pruebas de diagnóstico.

8. CONTROL DE CALIDAD

Buenas prácticas de laboratorio requiere que se ejecute controles con cada curva de calibración. Un número estadísticamente significativo de controles debe ser ensayado para establecer los valores promedios y rangos aceptables para asegurar el correcto funcionamiento.

Se recomienda usar muestras control de acuerdo con las leyes estatales y federales. El uso de muestras control se recomienda para asegurar la validez diaria de los resultados. Usar controles tanto a niveles normal como patológico. Los controles y los correspondientes resultados del Laboratorio de control de calidad están fijados en el certificado de control de calidad que acompañan al kit. Los valores y los rangos fijados en la hoja del control de calidad se refieren siempre al kit actual y deben usarse para la comparación directa de los resultados.

Es recomendable también hacer uso de programas de Aseguramiento de la Calidad nacionales o internacionales para asegurar la exactitud de los resultados. Utilizar métodos estadísticos apropiados para el análisis de los valores y tendencia de los controles. Si los resultados del ensayo no se ajustan a los rangos aceptables establecidos en los controles, los resultados obtenidos de los pacientes han de considerarse inválidos.

En este caso, por favor comprobar las siguientes áreas técnicas: Pipeteo y tiempo empleado, fotómetro, fecha de caducidad de los reactivos, condiciones de almacenamiento e incubación, métodos de aspiración y lavado. Después de comprobar los asuntos mencionados arriba sin encontrar ningún error, contactar con su distribuidor o con IBL International directamente.