

11237

44

20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
Division de Estudios de Postgrado
Hospital General Centro Medico La Raza

NIVELES SERICOS DE MARCADORES TUMORALES EN
NINOS SANOS DE 0 - 60 DIAS DE EDAD.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A
Dr. JORGE CHAVEZ GARCIA

Asesor de Tesis: Dra. ~~Patricia~~ Patricia Higuera Valladolid

Mexico, D.F.

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Cuba

CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL GENERAL

Facultad de Enseñanza
& Investigaciones



HOSPITAL GENERAL
DE LA RAZA
Calle Tercera del Centro Guaymas
C. Hospital General de Guaymas

FACULTAD
DE MEDICINA
★ DIC, 1 1954 ★
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESPECIALES
DEPARTAMENTO DE GUARADO
D.E.

[Handwritten signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mi padre

Por su apoyo continuo e incondicional
que me brinda; con gratitud y respeto.

A mis hermanos

A Eva y Jose por su respaldo, comprensión
y cariño que me brindan.

A mis maestros y amigos.

A la Dra. Patricia Higuera Valladolid
Por su gran ayuda en la realización de
esta tesis; con respeto y admiración.

Al QBP Jose Antonio Vega García
y QBP Irais Mendez Navarrete
Por su entusiasta colaboración en
este trabajo de investigación.

A la Dra. Lourdes Lizalde Isunza
por su gentil y oportuna orientación.

Al Dr. H. Guillermo Regalado Rebolledo
Por el apoyo brindado para la realización
de esta tesis.

A la Dra. Isela Santos Vera
y al Dr. Jose Manuel Diaz Medina
por su incondicional cooperación
y amistad que me brindaron.

HOJA ACLARATORIA

Este trabajo forma parte del proyecto de investigación No. 026/92 aceptado por el Comité de Investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico " La Raza " .

Teniendo como investigador responsable a la Dra. Patricia Higuera Valladolid, médico Oncólogo-Pediatra adscrito al servicio de Oncología-Pediátrica, del Hospital General C. M. R.

I N D I C E

Titulo	01
Objetivo.....	02
Antecedentes Cientificos	03
Planteamiento del Problema	08
Hipotesis	09
Tipo de estudio	10
Análisis estadístico	12
Consideraciones eticas	13
Material y metodo	14
Resultados	18
Discusión	31
Conclusiones y sugerencias	36
Bibliografía	39

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Patricia Higuera Valladolid

Medico adscrito al servicio de Oncología-Pediátrica
del HGCMR del IMSS

COLABORADORES

Dr. Jorge Chávez García

Residente de Pedriatria Medica

Dr. H. Guillermo Regalado Rebolledo

Jefe del servicio de pediatria neonatal

Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 CMR.

QBP Irais Mendez Navarrete

QBP José Antonio Vega García

Quimicos adscritos a la sección de Inmunología

Laboratorio Clinico HGCMR del IMSS.

**NIVELES SERICOS DE MARCADORES TUMORALES EN NIÑOS
SANS DE 0 - 60 DIAS DE EDAD.**

OBJETIVO.

Determinar los niveles sericos de marcadores tumorales en niños sanos de 0 - 60 días de edad.

Establecer valores de referencia para niveles sericos de marcadores tumorales.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La alfa-fetoproteína es una alfa-globulina de peso molecular de 70.000, es un constituyente normal del suero fetal demostrada por Bergstrain y col., en 1956 y ser identificada como alfa - feoproteína (A.F.P.) por G.I. Abelev en 1963. Es similar a la albúmina en tamaño y secuencia de aminoácidos pero diferente antigenidad, se sintetiza y secreta a la sangre en el periodo embrionario por las células del parenquima hepático, saco vitelino y en menos cantidad por tracto gastrointestinal, en tanto se sintetiza en el periodo neonatal en forma exclusiva por el hígado. (1,2,4)

En el embrión se encuentra en concentraciones máximas entre las 12-14 semanas con valores que varían entre 20.000 - 170.000ng/ml, de clinando los valores hasta el nacimiento, considerandose por algunos autores que los valores descienden dentro de las primeras 3-4 semanas de vida postnatal, para alcanzar valores similares a los adultos al año de edad con valores de menos de 25 ng/ml. En relación a lo anterior se han realizado estudios en ratas encontrando que en el periodo postnatal en los primeros 7 días hay cese de mitosis en las células hepáticas, sin descender los valores de A.F.P. y durante la proliferación intensa del hepatocito a las 4 semanas de vida cesa la síntesis de A.F.P. La mitosis no es un factor regulador de la síntesis de A.F.P.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La alfa-fetoproteína es una alfa-globulina de peso molecular de 70.000, es un constituyente normal del suero fetal demostrada por Bergstrain y col., en 1956 y ser identificada como alfa - feoproteína (A.F.P.) por G.I. Abelev en 1963. Es similar a la albúmina en tamaño y secuencia de aminoácidos pero diferente antigenidad, se sintetiza y secreta a la sangre en el periodo embrionario por las células del parenquima hepático, saco vitelino y en menos cantidad por tracto gastrointestinal, en tanto se sintetiza en el periodo neonatal en forma exclusiva por el hígado. (1,2,4)

En el embrión se encuentra en concentraciones máximas entre las 12-14 semanas con valores que varían entre 20.000 - 170.000ng/ml, de cediendo los valores hasta el nacimiento, considerándose por algunos autores que los valores descienden dentro de las primeras 3-4 semanas de vida postnatal, para alcanzar valores similares a los adultos al año de edad con valores de menos de 25 ng/ml. En relación a lo anterior se han realizado estudios en ratas encontrando que en el periodo postnatal en los primeros 7 días hay cese de mitosis en las células hepáticas, sin descender los valores de A.F.P. y durante la proliferación intensa del hepatocito a las 4 semanas de vida cesa la síntesis de A.F.P. La mitosis no es un factor regulador de la síntesis de A.F.P.

La determinación de A.F.P. es un auxiliar diagnóstico en diversas entidades patológicas, utilizando como marcador tumoral en procesos neoplásicos tanto en niños como adultos, con incrementos importantes.

Entre estos padecimientos figuran: hepatoblastoma, carcinoma hepatoelular, tumor de células germinales, hemangioma hepático benigno que se presenta en etapa neonatal. Es útil en el presente en etapa neonatal. Es útil en el diagnóstico diferencial entre teratoma benigno, encontrándose en el maligno niveles muy altos de A.F.P. Lo anterior por tener elementos tumorales del saco vitelino. (5.6.7.8.)

Es útil en el seguimiento de la evolución tumoral, en la valoración de la respuesta al tratamiento quirúrgico y con quimioterapia, reportándose persistencia de niveles elevados de AFP posteriormente al tratamiento hasta por un tiempo mayor de 15 meses. (3) La determinación de AFP también es útil en padecimientos no neoplásicos en el período postnatal tales como: deficiencia de alfa-1-antitripsina, quiste de coledoco y en la ataxia telangiectásica; además como diagnóstico diferencial entre atresia de vías biliares y hepatitis neonatal idiopáticas o infecciosa en etapas incipientes. En todas ellas existe un proceso en común: el daño hepático. (5,10,11)

Se han publicado internacionalmente diversos trabajos con el fin de establecer rangos de referencia normal de AFP en edad pediátrica, que se han considerando algunas como

se han considerando algunas como desorientadoras y rígidas en sus valores, de difícil aplicación en edad pediátrica, recomendándose sean interpretadas con cautela cuando se interpretadas con cautela cuando se comparen con niveles en niños. (5,10,11)

El más destacado y que se considera de utilidad es el realizado por James Wu en 1981 en Utha EU ya que incluye ya que incluye valores de prematuros y de diversas edades hasta los 8 meses, pues considera que es a esta edad cuando los niveles son similares a los del adulto. (11)

La hormona gonadotrofina coriónica (H G C) normalmente es producida por el trofoblasto de la placenta con el fin de mantener el cuerpo lúteo funcional y preservar la producción de progesterona dentro de las primeras etapas de la edad gestacional. Esta compuesta de dos subunidades la alfa y la beta, esta última es la que nos interesa para fines de este estudio; además la fracción alfa es similar a la que se produce en la hipófisis a diferencia de la producida en la placenta que es la fracción beta. Ambas tienen una vida media de 24 horas con niveles de normalidad de menos de 5mUI/ml; es detectada en una amplia gama de tejidos normales humanos en bajas concentraciones. (2.3.14)

El uso combinado de la fracción beta de la hormona gonadotrofina corionica con la alfa-fetoproteina resulta de una mejor definición del tumor de células germinales ya que en este puede predominar un solo tipo celular conformado por

ha demostrado un incremento en etapas iniciales siendo de gran utilidad en el monitoreo del progreso de la enfermedad y los efectos de la terapia. (15)

En niños se ha encontrado elevación del ACE en diversos tumores como neuroblastomas, retinoblastomas, tumores de células germinales, así como en padecimientos benignos como, cirrosis hepática, hepatitis, en enfermedades inflamatorias del tubo digestivo y bronquitis. No siendo un marcador específico con un limitado uso en oncología pediátrica (16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los marcadores tumorales son un procedimiento auxiliar diagnóstico.

En Mexico no se han definido los parámetros basales considerados como normales, que sirvan como valores de referencia para estimar si la elevación de estos en los primeros meses de vida son normales o corresponden a un estado patológico.

Internacionalmente se han publicado algunos estudios, estableciéndose valores normales, siendo considerados algunos de estos como absolutos para todos los grupos de edad, y otros no muy concluyentes.

Ante esta situación se plantea la necesidad de tener nuestros propios valores de referencia de marcadores tumorales para lo cual se decide realizar este estudio, determinado los niveles sericos de marcadores tumorales en niños sanos de 0-60 días de edad.

HIPOTESIS

Los niveles sericos marcadores tumorales en niños sanos de 0-60 días de edad, nacidos en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 Centro Medico La Raza, son similares a los reportados internacionalmente.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional,
descriptivo y Epidemiológico.

ESPECIFICACION DE VARIABLES.

Variable independiente: E D A D .

Definición operacional: Tiempo transcurrido del momento de nacimiento dado en días.

Los indicadores: 1,2,3 60

Tipo de variable: Escalar discreta.

Variable dependiente: Niveles de marcadores tumorales.

Definición operacional: Concentración serica en nanogramos por ml para la alfa-fetoproteina, en unidades internacionales para fracción beta-HGC y nanogramos / mililitro para el antígeno carcinoembrionario.

Los indicadores: 1,2,3 infinito.

Tipo de variable: Escalar, discreta.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis estadístico de los niveles obtenidos en marcadores tumorales se utilizó media, desviación estandar y para establecer los rangos de valores normales se calculo un intervalo de confianza del 95 % ; además se realizó un análisis de varianza con el fin de determinar si existe relación estadísticamente significativa entre los grupos de valores.

CONSIDERACIONES ETICAS .

Como es un estudio el cual requiere de muestras seriadas de sangre para determinación de marcadores tumorales, requiere de la autorización por escrito de los padres previa explicación de las características y condiciones del estudio el fin del estudio, que no daña, no implica riesgos y no es obligatoria.

MATERIAL.

Inicialmente se requería de un total mínimo de 51 niños de 0-60 días, determinándose el tamaño de la población por el siguiente método estadístico.

TAMANO DE LA POBLACION

$$n = \frac{N z^2 s^2}{d^2 (N-1) + z^2 + s^2}$$

N: 55
z²: 1.96
s²: 34.718
d: 2.5 n=51

Con la siguiente distribución de la población por grupo de edad.

EDAD (días)	No.
0	16
15	30
30	4
60	5

A los pacientes se les hizo un seguimiento clínico con toma de muestra, después de cumplir con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Productos de gestación de 37-42 semanas corroborado por FUR y por Ballard.
- 2.- Sanos al nacimiento.
- 3.- Edad postnatal entre 0-60 días.
- 4.- Sexo masculino o femenino.
- 5.- Sin complicaciones durante la gestación.
- 6.- Autorización por escrito de los padres.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- 1.- Periodo gestacional menor de 37 semanas o mayor de 42.
- 2.- Complicaciones durante la gestión.
- 3.- Enfermos al nacimiento (S.D.R., aspiración de meconio, malformaciones etc.)
- 4.- Edad postnatal mayor de 60 días.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Niños a los cuales se les detecte clínicamente alguna patología hepática en el período de estudio.
- 2.- Retiro de autorización por los padres.

METODOLOGIA.

- 1.- Todos los pacientes recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión se les tomó una muestra de sangre inicialmente obtenida del cordón umbilical con un volumen de 3 cc.

En forma subsecuente se tomaron 3 muestras sanguíneas más de vena periférica con un volumen de 2 cc en cada una de ellas con el fin de obtener un volumen mínimo de 0.5 cc de suero aproximadamente, todas las muestras se procesaron en forma inmediata en caso de no procesar se congelaron y se procesaron en las primeras 2-3 semanas después de su extracción.

Los intervalos de toma de muestra fueron a los 0-15-30-60 días de vida, con un total de 4 muestras.

2.- Se procesaron las muestras por los químicos de la sección de inmunología del laboratorio clínico del Hospital General C.M.R.

Los marcadores tumorales sericos determinaron por el metodo de ELISA con reactivos comerciales, Abbott AFP-ETA diagnostic Kit para medir los niveles de Alfa-fetoproteína (AFP), Abbott Beta-HGC 15/15 diagnostic Kit para medir la fracción Beta - Hormona Gonadotro fina coriónica (B-HGC) y Abbott CEA-EIA monoclonal Once-Step para niveles sericos de Antigeno Carcinoembrionario. A las muestras de suero se les realizo diluciones entre 20-1000 para posteriormente incubarlas por 2 horas. Las lecturas se realizaron en equipo QUANTUM - II USA.

3.- Los resultados se analizaron con el metodo estadístico media y desviación estandar: además dado que fueron valores muy dispersos se agrego otro metodo estadístico para determinar los intervalos de confianza a 95%. estableciendo el rango mayor y menor a partir de la media de los valores, tambien se realizo un analisis de varianza en cuál se compararon pares de medias para determinar el valor de los grupos de muestras y establecer si existe una diferencia estadisticamente significativos.

- 4.- Los datos obtenidos del estudio sirvieron para elaborar curvas por cada marcador tumoral y además de cuadros por grupo de edad.
- 5.- Los pacientes que mostraron alteraciones clínicas con incrementos importantes de los niveles séricos de marcadores tumorales fueron canalizados al HGCMR para estudio y vigilancia y al mismo tiempo se excluyeron del estudio.

RESULTADOS.

En el servicio de neonatología del Hospital Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Medico La Raza (I.M.S.S.) en el periodo comprendido entre el 2 de mayo al 10 de octubre de 1992, se hizo el seguimiento de un total de 70 niños con edades entre 0-60 días, de los cuales 61 llenaron los criterios de inclusión. Todos los pacientes estuvieron entre 37-42 semanas de edad gestacional corroborado por fecha de última regla (FUR) y por el metodo de Ballard, con un peso medio al nacimientos de $2877 \pm 37.48\text{gr}$, por eutocia fueron 21(32.7%) y por cesares 40(65.5%) del sexo femenino 36(59%) y del sexo masculino 25(40%) clinicamente sanos al nacimiento y durante todo el seguimiento. (Tab. 1).

Se excluyeron 9 niños: 3 a los 15 días de edad de los cuales 2 presentaron datos clinicos de septicemia con foco infeccioso en tubo digestivo y el tercero por retiro de la autorización de los padres; 6 niños por presentar al inicio niveles sericos muy elevador AFP siendo la muestra de suero insuficiente para realizar diluciones adecuadas.

En solo 22 pacientes se obtuvo 4 muestras en forma consecutiva.

Se estudiaron 61 niños al nacimiento, 31 a los 15 días de edad, 27 al mes de edad y 22 a los 2 meses de edad, determinandose en cada grupo de edad los niveles sericos de los 3 marcadores tumorales, alfa fetoproteína (AFP), Antígeno carcinoembrionario (ACE) y fracción Beta-Hormona Gonadotrofina coriónica (Tabl 2.3.4.)

Los valores sericos de AFP fueron: en la primera determinación -al nacimiento- un valor minimo de 21455ng/ml. y máximo de 257500ng/ml. con media de 98152 ± 3724 ng/ml. La segunda determinación - a los 15 días de edad - un valor minimo de 2181ng/ml y máximo de 91970ng/ml. con media de 20195 ± 3724 ng/ml. En la tercera determinación - al mes de edad - un valor minimo de 440ng/ml y una máxima de 14650ng/ml, con media de 3698 ± 753 ng/ml. En la cuarta determinación - a los 2 meses de edad - un valor minimo 201ng/ml y máximo de 1551ng/ml, con medida de 675 ± 87 ng/ml, el analisis de varianza nos dio una F 51.48 con una $P < 0.01$ (tab 5).

Los valores sericos de ACE fueron: en la primera determinación - al nacimiento - un valor mínimo de 0.25ng/ml y máximo de 5.99ng/ml con media de 1.98 ± 0.15 ng/ml. En la segunda determinación- a los 15 días de edad - un valor mínimo de 0.05ng/ml. máximo de 10.0ng/ml con media de 2.17 ± 0.35 ng/ml. En la tercera determinación - al mes de

edad - un valor mínimo 0.23ng/ml y máximo de 6.54ng/ml, con media de 2.48 ± 0.63 ng/ml. La cuarta determinación - a los 2 meses de edad un valor mínimo 0.05 ng/ml y un máximo de 15,54ng/ml con media de 3.23 ± 0.87 ng/ml. el analisis de varianza nos dio $F=0.005$ (tab6).

Los valores sericos obtenidos de fracción B-HGC Fueron: en la primera determinación - al nacimiento - un valor mínimo de 1.0mUI/ml y máximo de 132.76mUI/ml, con media de 24.32 ± 26 mUI/ml. En la segunda determinación - a los 15 días de edad - un valor mínimo de 0.05mUI/ml y máximo de 12.80mUI/ml, con media de 1.94 ± 0.53 mUI/ml. La tercera determinación - al mes de edad - un valor mínimo de 0.07 mUI/ml y máximo de 2.62mUI/ml con media de 0.90 ± 0.10 mUI/ml y maxima de 2.88mUI/ml con media 0.62 ± 0.19 ,mUI/ml. el analisis de varianza nos dio una $F=21.23$ (tab.7)

Hubo una gran variabilidad en los valores detectados por lo que se les tuvo que determinar un intervalo de confianza del 95% para definir una curva de normalidad en cada valor (Tb1.5,6,7 y fig 1,2,3).

Aunque todos los valores aún siendo muy variables se consideraron normales.

Se realizo un analisis de varianza en el cual se compará pares de medias encontrando que la primera determinación de AFP y B-HGC mostro diferencia estadisticamente significativa.

Tab. 1 Datos clinicos generales de los pacientes

Peso media \pm DS	sexo		tipo de parto	
	F%	M%	eutócico	cesarea
2877 \pm 37.48 g1	36 (59)	25 (40)	21 (32.7%)	40 (65.5%)

Distribución por edad de los pacientes

Edad	No
0	61
15	31
30	27
60	22

Tabla 2. Valores de Niveles Sericos de AFP medidos consecutivamente al nacimiento dias de edad.

0 Dias	0 Dias	15 Dias	30 Dias	60 Dias
21455	84730	2181	440	201
22850	84770	2395	552	222
23784	86180	2440	540	223
32265	92480	2828	560	255
33195	96370	4011	560	263
38200	109055	5664	1123	287
38545	127020	6425	1187	291
38825	131990	6808	1210	402
40050	132175	6914	1246	454
43970	133325	8990	1405	635
45280	137715	9765	1513	649
47430	149120	11420	1676	700
48590	151980	12290	1704	700
50380	157300	12434	2338	714
52495	171735	13485	2396	814
55165	176000	13870	2824	840
57710	190935	13909	2908	850
61570	191735	15078	3448	895
61760	197645	15546	4428	1129
62775	202355	15620	4767	1355
63205	210420	20930	4787	1425
63350	230665	21025	5040	1551
63275	235425	21190	5618	
65460	237335	25790	9395	
67600	257500	27230	9642	
68395		29355	13890	
69155		31466	14650	
69465		49545		
71075		57046		
71145		68470		
74260		91970		
76305				
76526				
77780				
78665				
79390				

Tabla 3. Valores de Niveles Sericos de ACE.
medidos consecutivamente al nacimiento
dias de edad.

0 Dias	0 Dias	15 Dias	30 Dias	60 Dias
0.25	1.78	0.05	0.23	0.05
0.55	1.78	0.06	0.3	0.05
0.58	1.85	0.1	0.45	0.06
0.6	1.86	0.13	1.03	0.21
0.7	1.92	0.16	1.36	0.34
0.7	1.93	0.24	1.4	0.52
0.73	2.1	0.44	1.45	0.98
0.77	2.1	0.57	1.49	1.17
0.96	2.11	0.84	1.51	1.44
0.99	2.28	1.09	1.76	1.99
1.05	2.28	1.28	1.91	2.22
1.09	2.28	1.5	2.01	2.27
1.13	2.34	1.51	2.03	2.38
1.23	2.43	1.58	2.05	3.59
1.3	2.47	1.63	2.02	4.14
1.33	2.67	1.72	2.5	5.66
1.33	2.72	1.82	2.68	5.66
1.37	2.78	1.83	2.74	8.07
1.39	3.09	1.83	2.95	8.4
1.4	3.1	1.93	3.07	15.54
1.42	3.24	2.2	3.39	
1.42	3.64	2.32	4.62	
1.43	3.65	2.36	4.65	
1.44	3.71	2.47	5.15	
1.5	4.57	2.71	5.36	
1.56	4.78	3.29	6.54	
1.64	5.04	3.34		
1.65	5.99	3.54		
1.72		3.81		
1.72		4.36		
1.75		4.74		
1.75		6.32		
		10		

Tabla 4. Valores de Niveles Sericos de B - HGC.
medidos consecutivamente al nacimiento
dias de edad.

0 Dias	0 Dias	15 Dias	30 Dias	60 Dias
1	20.13	0.05	0.07	0.05
1.63	21.35	0.05	0.14	0.05
4.2	21.67	0.05	0.3	0.05
4.3	25.45	0.05	0.36	0.05
4.5	26.5	0.17	0.49	0.05
5.35	26.64	0.29	0.6	0.05
5.7	28.03	0.67	0.61	0.05
6.17	28.83	0.7	0.67	0.05
6.48	32.64	0.83	0.67	0.05
7.25	32.77	0.85	0.73	0.05
8.03	37.36	0.97	0.73	0.09
8.1	43.59	0.98	0.73	0.21
8.59	42.04	0.98	0.79	0.28
9.08	49.93	1.1	0.91	0.26
9.3	55.38	1.1	0.93	0.37
9.44	62.59	1.16	0.98	0.43
9.84	74.41	1.2	0.99	1.03
10.8	79.15	1.26	1.04	1.53
19.92	87.92	1.32	1.04	1.63
11.55	100.22	1.34	1.1	2.16
11.93	132.76	1.34	1.16	2.38
12.08		1.37	1.4	2.88
12.33		1.39	1.4	
12.58		1.66	1.46	
13.2		1.94	1.71	
13.72		2.32	2.62	
14.34		2.64		
14.51		2.84		
14.65		5.42		
14.66		11.6		
14.96		12.8		
15.47				
15.55				
15.96				
16				
17.4				
18.28				
18.53				
18.53				
18.69				

Tab. 5 Promedio de niveles sericos de AFP valores minimos y máximos

Edad (días)	No	Media ISD (ng/ml)	min (ng/ml).	máx (ng/ml).
0	61	98152 ± 8294	21455	257500
15	31	20195 ± 3724	2181	91970
30	27	3698 ± 753	440	14650
60	22	6751 ± 87	201	1551

Tab. 6 promedio de nivel serico de ACE valores máximos y minimos

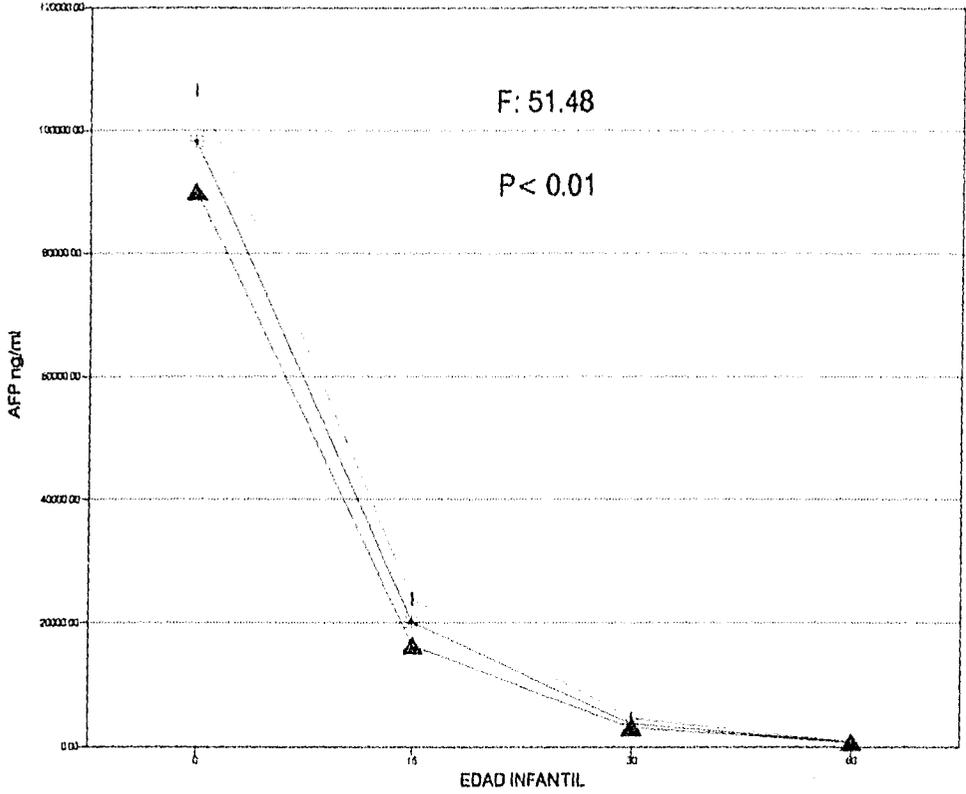
Edad (días)	No	Media ± SD (ng/ml)	min.	máx.
0	61	1.98 ± 0.15	0.25	5.99
15	31	2.17 ± 0.35	0.05	10.0
30	27	2.48 ± 0.63	0.23	6.54
60	22	3.23 ± 0.87	0.05	15.54

Tab. 7 promedio de nivel sericos de Bta-HGC valores máximos y minimos

Edad (días)	No	media ± ISD (ng/ml)	min.	máx.
0	61	24.32 ± 3.26	1.0	132.76
15	31	1.94 ± 0.53	0.05	12.80
30	27	0.90 ± 0.10	0.07	2.62
60	22	0.62 ± 0.19	0.05	2.88

Fig. 1

PROMEDIO DE NIVELES SERICOS AFP + SD

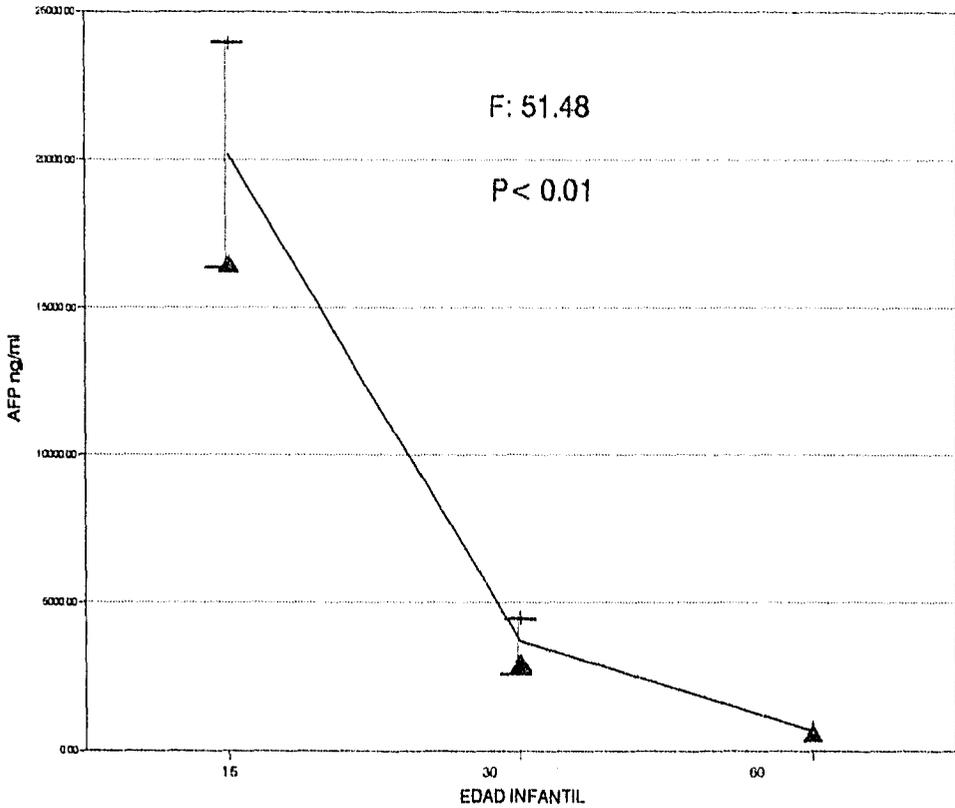


NOTA:

Los valores de la media y desviacion standar a los 30 y 60 dias de edad se sobreponen, por ser valores muy bajos en relacion a la primera determinacion al nacimiento ya los valores de la escala son muy amplios.

Fig. 1

PROMEDIO DE NIVELES SERICOS AFP + SD



NOTA:

Los representados corresponden a los valores de AFP a los 15, 30 y 60 días de edad.

Fig. 2

PROMEDIO DE NIVELES SERICOS ACE + SD

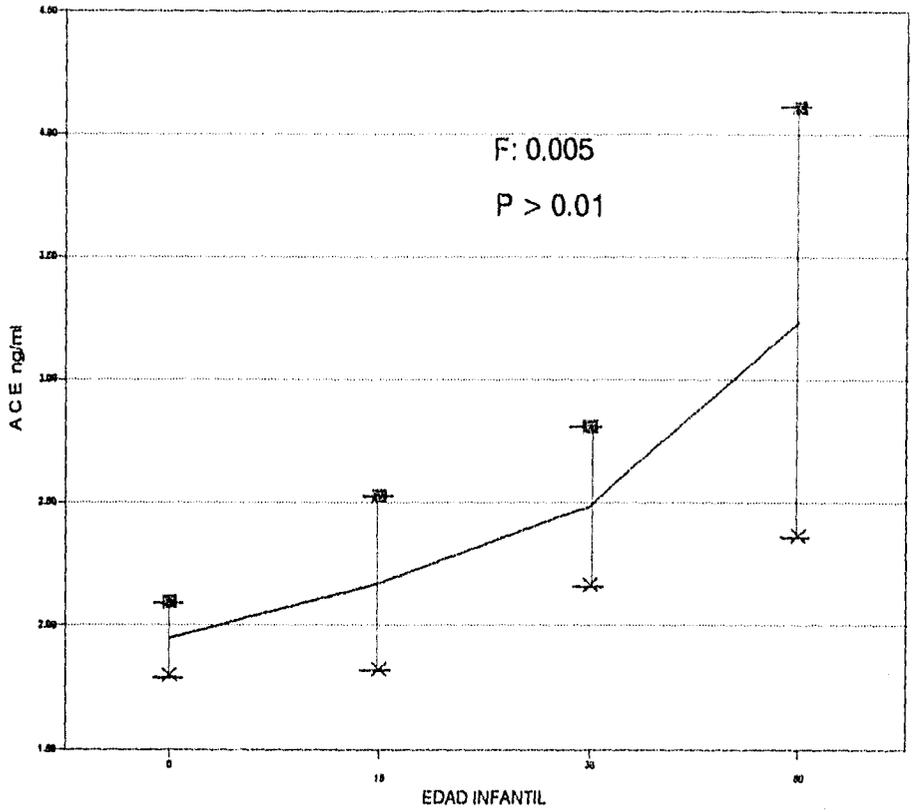
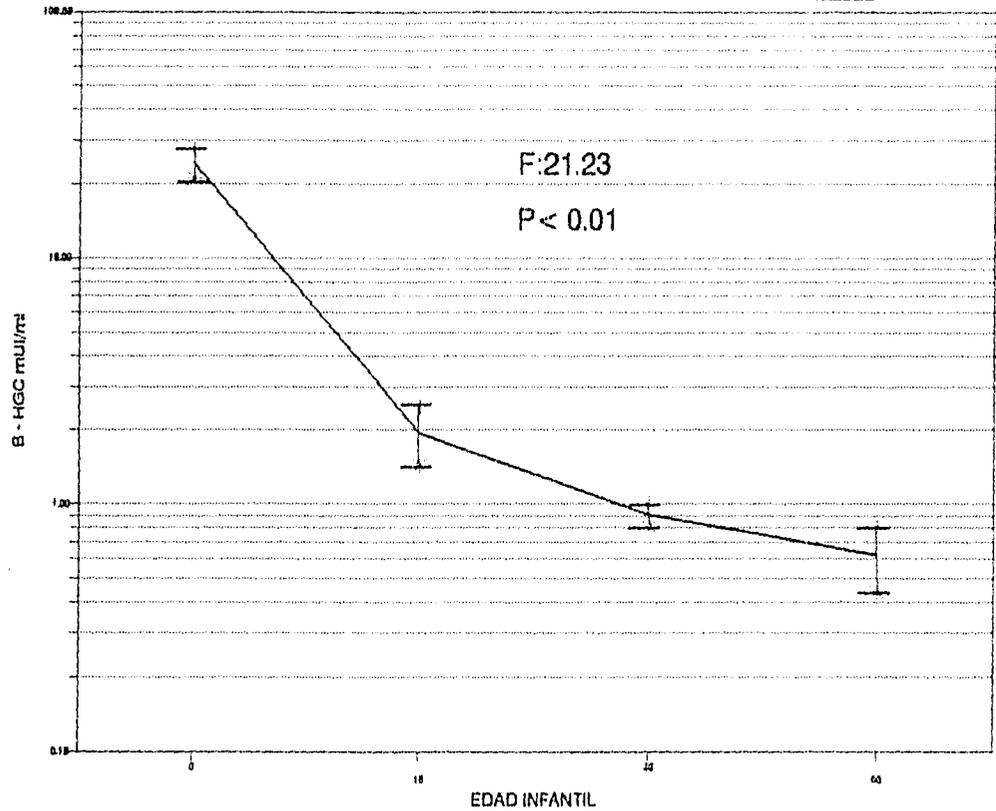


Fig. 3

PROMEDIO DE NIVELES SERICOS DE B - HGC + SD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRIA

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS

NOMBRE _____ CEDULA _____

DIRECCION _____

FECHA DE NACIMIENTO _____ TIPO DE PARTO _____

PESO _____ EDAD GESTACIONAL _____ APGAR _____

MUESTRAS

FECHA DE TOMA	1a	2a	3a	4a

OBSERVACIONES:

DISCUSION.

En este estudio los valores sericos obtenidos de los marcadores tumorales (AFP,ACE,B-HGC) no son homogneos entre sí, pues existe una gran diversidad de los mismo dentro del grupo; además de presentar gran diversidad en los valores registrados en forma individual. Lo cual observo tambien Wu J. (11)

La normalidad se establecio en base a la media, desviación estandar y por la determinación de intervalos de confianza, reportandose este último en las tablas respectivas (tabl.4,5,6)

Los valores de marcadores tumorales tuvieron un rango de dispersión muy amplio, por lo que se requirio de un análisis estadístico adicional para establecer un patrón de normalidad con intervalos de confianza del 95%. Apesar de la dispersión de los valores todos fueron de niños sanos, por lo cual, en un momento dado tales valores extremos pueden considerarse, por su comportamiento, como normales. (fig.1,2,3 y Tab. 4,5,6)

No encontramos correlación entre los niveles sericos de AFP con el peso y el sexo del niño al nacimiento; en nuestro caso la alimentación y la ictericia no fueron variables de estudio. Ya que sean hecho estudios en los cuales no se ha encontrado tampoco una correlación en los

niveles sericos de AFP en el periodo postnatal con el peso al nacimiento, sexo, edad gestacional, presencia de ictericia y la alimentación del paciente (11) por lo que los resultados en el presente estudio son similares a los encontrados anteriormente.

En nuestro estudio los valores sericos de AFP presentan un descenso muy rapido desde el nacimiento hasta los 15 días de edad y continúa con un patrón de descenso a las 4 semanas para ser más evidentes a los 2 meses de edad. Algo similar reporta Erkki R. (5); estableciendo que los niveles de AFP declinan al nacimiento dentro de las primeras 3 a 4 semanas de vida postnatal. Se ha reportado por Wu J. (11) una correlación con la disminución de los niveles de AFP y el incremento de la edad; además se estableció que los valores de AFP dependen de su vida media y la edad del niño, estimando así, que la vida media entre el nacimiento y la segunda semana de edad es de 5.5 días, de la segunda semana de vida a los 2 meses es de 11 días y del segundo mes al cuarto mes de vida es de 33 días; así mismo refiere que los cambios en el rango de degradación indican que existe una considerable síntesis de AFP despues del nacimiento. Hay reportes similares tratando de explicar el comportamiento de los niveles de AFP en el periodo postnatal, entre estos reportes tenemos el de Erkki R. (5) en el que por estudios en hígado de ratas durante su periodo posnatal se ha detectado una síntesis continua de AFP, aún durante el cese de la mitosis a los 7 días de edad; Yashiaki T. (8) reporto que no

hay cese de síntesis de AFP. Lo anterior es corroborado por nuestro estudio ya que aunque los descensos son sostenidos y similares en los pacientes y su grupo de edad no se negativizan.

En el presente estudio observamos una disminución en los niveles sericos de AFP que se siguen un patrón de descenso individual que es similar en relación a su grupo de edad, este mismo patrón de descenso se observó en los pacientes que tuvieron valores muy elevados al nacimiento aún cuando mantuvieron valores relativamente altos en forma subsecuente y alcanzaron valores semejantes al resto de pacientes a los 2 mese de edad. Lo anterior también fue reportado por Wu J. (11) en donde refiere que hay un patrón bifásico de reducción de los niveles sericos de AFP de la circulación en ratas, además indica una síntesis continua de AFP después del nacimiento con un patrón de declinación gradual de acuerdo a la maduración del niño y similares entre los niños y su grupo de edad.

Consideramos que los valores de AFP encontrados en el presente estudio son similares a los reportados por otros autores, pues presentan un comportamiento y patrón de descenso semejante.

Se encontro variabilidad en algunos valores undividuales de ACE pues mientras que en algunos pacientes los valores practicamente se negativizaron, en otros los valores sericos tuvieron un patrón de ascenso sostenido y evidente.

En nuestro estudio observamos un patrón de ascenso en los niveles sericos de ACE a partir de los 15 días de vida, acentuándose este incremento durante el segundo mes de edad. Cabe mencionar que todos los niños durante el seguimiento cursaron sanos y que el ascenso en los niveles sericos de ACE bien puede ser debido a la variación en la alimentación láctea durante el periodo de lactante que es a base de seno materno, leche industrializada o ambas. Lo anterior apoya fuertemente la posibilidad que se provoque un estímulo sobre el tubo digestivo produciéndose más ACE. Se ha visto y reportado que en el adulto hay normalmente secreción de ACE en el tracto gastrointestinal y en particular en colon. (15). Por lo anterior vemos la necesidad de prolongar el seguimiento de los niños, tomando en cuenta su dieta y relacionandola con los niveles sericos de ACE que se llegara a estimar; además de que el seguimiento nos proporcionaria la edad que alcancen estos niveles el valor actualmente reportados como normales en el adulto.

Encontramos en los niveles de la fracción B-HGC un patrón de descenso muy brusco a partir del nacimiento, el cual fue sostenido llegando a los 15 días de edad, en algunos casos, aún por debajo de los considerados como normales en el adulto, y en otros casos - muy escasos por cierto - a niveles discretamente mayores de los del adulto. Teniendo ya en la tercera determinación (a los 30 días) valores semejantes a los del adulto en todos los casos y sin llegar a negativizarse. Este descenso tan brusco puede ser debido a la

ya conocida evolución de la vida media de la HGC que es de aproximadamente de 24 hrs(3). Por otra parte debemos de tener que los valores no llegaron a cero posiblemente debida a la producción que normalmente hay en algunos organos de algunas otras hormonas con estructura semejante (17).

Cabe mencionar que en nuestro estudio a solo 22 pacientes se les logro obtener la cuarta muestra de sangre para determinar los marcadores tumorales. Lo anterior debido a la falta de cooperación por parte de los padres de los niños ya que abandonaron en forma temprana el estudio antes de concluirlo.

En cuanto al control de los pacientes solo se llevo a cabo en forma clinica, ya que lo ideal hubiera sido clinica como por laboratorio. Lo anterior se debio a que el volumen de suero obtenido de la muestra de sangre fue insuficiente para realizar pruebas del funcionamiento hepático y llevar así un control adicional de los niños.

Al hacer el análisis de varianza, resulto que el valor de F y p mostro diferencia estadisticamente significativa en AFP y en fracción B-HGC, posiblemente porque fueron los valores que presentaron una variación importante en el patrón de descenso. Este análisis de varianza sirve, tanto para establecer un patrón confiable de referencia para ayuda diagnóstica.

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.

- Se observo gran variación en los valores determinados de marcadores tumorales en forma individual, es decir por cada paciente, así como en forma agrupada.
- Se definieron las curvas de NORMALIDAD en niños durante los dos primeros meses, al determinarse un rango de confianza de hasta 95% excluyendose de estas curvas los valores extremos, estos últimos tambien se consideraron normales por la evolución clínica normal que tuvieron durante todo el seguimiento en este estudio los pacientes.
- Se pueden considerar valores normales de AFP al nacimiento desde 89858ng/ml hasta 106446ng/ml, a los 15 días de edad desde 16472ng/ml hasta 23920ng/ml, a los 30 días de edad desde 2945 hasta 445ng/ml, a los 60 días desde 588ng/ml hasta 762ng/ml.
- Debe haber un descenso gradual de AFP con forme aumenta la edad.
- Los valores más bajos se tienen en la 2 semana por lo que niveles mayores pueden detectar tempranamente alguna patología.

ANTIGENO CACINDEMBRIONARIO (ACE)

- Los niveles de ACE considerados como normales de ACE al nacimiento son al nacimiento desde 1.83ng/ml hasta 2.13ng/ml, a los 15 días de edad desde 1.82ng/ml hasta 2.52ng/ml, a los 30 días de edad desde 1.85ng/ml hasta 3.11ng/ml y a los 60 días de edad desde 1.51 ng/ml a 4.95 ng/ml.

- Hubo un ascenso gradual a los 2 mese de edad, considerandese estos niveles normales por el estudio clínico normal del paciente hasta el fin del estudio, sin embargo se debe hacer un mayor seguimiento buscando la edad en que si alcanzan los niveles reportados como normales en el el adulto y buscando si existe realmente alguna asociación entre dieta y la variació en los niveles de ACE.

FRACCION BETA DE HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA

- Se pueden considerar valores normales de B-HGC al nacimiento desde 21.06mUI/ml hasta 27.58mUI/ml, a los 15 días de edad desde 1.41mUI/ml hasta 2.47mUI/ml, a los 30 días de edad 0.81mUI/ml hasta 1.01mUI/ml y a los 60 días desde 0.43mUI/ml hasta 0.81mUI/ml.
- Los valores de fracción B-HGC deben descender bruscamente dentro de las dos primeras semanas de vida de lo contrario puede tener alguna implicación patologica.
- Los niveles de fracción B-HGC deben encontrarse iguales o menores a los del adulto a partir de la 2 semana desde 0.81mUI/ml hasta 1.01mUI/ml.
- Teniendo en cuenta que los valores de AFP se mantienen altos despues de la segunda semana de vida advertimos que no se debe catalogar como atresia de vías biliares, hepatitis o cáncer a esta edad, sin contar con otros elementos además del marcador.
- Dado que la interpretación clínica es muy difícil, estos valores obtenidos de niños sanos pueden ser de ayuda dignóstica.

- No se hizo un seguimiento mayor por falta de cooperación por parte de los padres, por lo que sugiero hacer un estudio transversal poliinstitucional con niños sanos desde recién nacidos hasta el año de edad evitando así la pérdida de pacientes y captando una diversidad de edades que permitan definir en que momento hay un descenso permanente considerado como normal. Por supuesto pudiéndose correlacionar con el estudio presentado en este trabajo.
- Se debe hacer un estudio en el que haya determinación de marcadores tumorales en el mismo paciente en diferentes edades durante todo su primer año de vida, para definir los descensos reales finales de estos marcadores y realmente dar una " tabla " de referencia de parámetros normales completa, que ayude al pediatra a catalogar normal o anormal a su paciente; además que sirva de ayuda en la detección oportuna de patologías como: atresia de vías biliares, hepatitis, enfermedades inflamatorias gastrointestinales y bronquitis que son las que elevan los marcadores en el primer año de vida en un niño aparentemente sano.
- De acuerdo a los valores obtenidos de marcadores tumorales AFP, fracción B-HGC y ACE, la hipótesis establecida se comprueba, pues los valores séricos de marcadores tumorales en niños sanos de 0 a 60 días de edad son similares a los reportados a nivel internacional.

ESTA TEXA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Abelev G>I> Alfa Fetoprotein innocogenesis and association with malignant tumors, Adv. Cancer Res 1971: 14:295-359.
- 2.- P.A. pizzo. D.G poplack. Biological Marker in Pediatric Cancer, principles and Practice of Oncology, Ed. Mex. J.B Lippincott 1989: 149-162.
- 3.- Stewart S. Cancer Markers ofthe 1990s. Clinc. Lab. Med. 1990:10(1) 1-35.
- 4.- Andrew H. Elevated Alfa-fetoprotein in Neonate with a Benign Hemangioma of the tiver. Pediatrics Oct.1987: 80(4): 596-597.
- 5.- Erkki R. Alfa-fetoprotein in cancer and fetal development. Adv. Cancer Res. 1979: 29:275-246.
- 6.- Taleman A. Alpha-Fetoprotein and Germ Cell Tumors: A possible role and of yolk sac Tumors in production of alpha -fetoprotein.Cancer Nov 1974 34(5):1722-1726.
- 7.- Yoshiki T. Alpha-fetoprotein, realbumin, Alpha-1-Antitrypsin and Transferrin as Diagnostic and Therapeutic Markers for Endodermal Sinus Tumors. J. pedatr. surg. Feb. 1978: 13(1): 25-29.
- 8.- Yoshiaki T. The Diagnostic Value of alpha-fetoprotein infants and children with Teratomas: A questionnaire survey in japan. J. Pediatr. Surg. April 1983. 18(2): 152-155.

- 9.- Jhonston D. I. Serum Alpha-FETOPROTEIN leves in
estrahepatic biliary a tresia idiopatic neonatal
hepatitis and alpha-iantitrypsin deficiency. Acta
pediatr. Scand. 1976, 65: 623-629.
- 10.- Yoshiaki T. Evaluation of Alpha-fetoprotein in erly
infancy. J. pediatr. surg. april 1978, 13(2):155-156.
- 11.- Wu J. serum Alpha-fetoprotein (AFP) levels in normal
infants. pediatr.Res. 1981: 15: 50-52.
- 12.- Gordon B. Normal Values of Aph-fetoprotein in neonates
and infants peditr. B. July 1988, 82(1): 138.
- 13.- Tumoru Markers in clinical practice, Blackwell
scientific publication Editade by A.S. Daar oxford
London Edinburgh 1987: 204-295.
- 14.- E. Susan. Clinical Applications of serum Tumor Markers.
Ann. tnt. Med. oct 1991. 115(8):623-638.
- 15.- Vay L. Quantification of carcinoembryonic antigen-like
activities in normal human gastrointestinal secretions.
Cancer 1975; 36: 2346-2350.
- 16.- Howell, R.E., CEA immunoreactivity in odontogenic tumors
and keratocysts. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.,
1988; 66, 576-80.
- 17.- Kahn, C.R., Rosen, S. W., Weintraub, B.D. et al. (1977)
Ectopic production of chorionic gonadotropin and its
subunits by islet cell tumors. N. Engl J. Med., 297,
565-9