

112-361

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**  
**Hospital de Cardiología**  
**Jefatura de Enseñanza e Investigación**

**Productos de degradación de  
fibrina/fibrinógeno en orina para el seguimiento  
del cáncer superficial de células transicionales  
de vejiga**

**Tesis de posgrado  
para obtener el diploma de especialista en Patología Clínica**

**Presenta: Dr. Rudyard Cortez Gómez**

**Asesores:**

**Dr. Samuel García Tena\***  
**Dr. Narciso Hernández Toriz\*\***

**Asesoría Técnica: QFB. Marco Antonio Arano Sosa\*\*\***

\*Jefe de Servicio. Laboratorio del Hospital de Oncología del CMN siglo XXI, IMSS

\*\* Médico adscrito servicio de Urología Oncológica, Hospital de Oncología CMN siglo XXI, IMSS

\*\*\*Laboratorio de Inmunología Hospital de Cardiología CMN siglo XXI

**México, DF**

**Febrero 2001**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



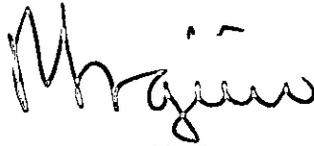
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**Productos de degradación de fibrina/fibrinógeno en orina para el seguimiento del cáncer superficial de células transicionales de vejiga.**



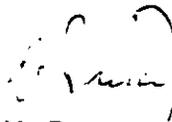
Vo.Bo.

**Dr. Rubén Argüero Sánchez**  
Director del Hospital de Cardiología CMN. Siglo XXI



Vo.Bo.

**Dr. Juan C. Necochea Alva**  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica



Vo.Bo.

**Dr. Alonso Peña González**  
Sub-jefe de la División de Educación e Investigación Médica



Vo.Bo.

**Dra. Rosa María García Escamilla**  
Profesor Titular del Curso de Patología Clínica

## Índice

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Objetivos .....	8
Hipótesis .....	9
Variables .....	10
Material y métodos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	15
Bibliografía.....	16
Apéndice.....	18
Agradecimientos.....	19

## **Productos de degradación de fibrina/fibrinógeno en orina para el seguimiento del cáncer superficial de células transicionales de vejiga.**

Cortez-Gómez R. García Tena S. Hernández Toriz N. Arano Sosa MA.

### **Resumen**

El cáncer de vejiga en México representa la tercer neoplasia urológica por frecuencia.

Debido a la alta recurrencia después de la resección transuretral de los tumores superficiales, es obligado el seguimiento a largo plazo, mediante cistoscopia y citología urinaria periódicamente. La cistoscopia es efectiva para la identificación de los tumores visibles, pero es un método invasivo, por esta razón se realiza rutinariamente citología urinaria. Esta ultima tiene alta especificidad pero baja sensibilidad. El objetivo del presente trabajo es evaluar la utilidad de la determinación de los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno (PDF's) en orina, para el seguimiento de pacientes con cáncer superficial de vejiga después de la resección transuretral.

**Materia! y método:** Se determinó la presencia de PDF's en orina por método de inmunoaglutinación de partículas de látex en placa en 38 pacientes en seguimiento post-reseccional de cáncer superficial de células transicionales de vejiga, comparando los resultados con la citología urinaria.

**Resultados:** La sensibilidad y especificidad de la prueba fueron de 66.6% y 81.25% (VPP 40%, VPN 92.85%), mientras que para la citología urinaria fueron de 33% y 100% respectivamente (VPP 100%, VPN 11.11%). Estos resultados sugieren que la determinación de PDF's, aun cuando presenta un valor predictivo negativo considerablemente mejor que la citología urinaria (92.8% vs. 11.1%), tiene una utilidad limitada como prueba diagnóstica adicional en el seguimiento de los pacientes con cáncer superficial de vejiga.

**Palabras clave:** cáncer de vejiga, PDF's.

## **Introducción:**

El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar de frecuencia en hombres y el octavo en mujeres en los Estados Unidos (1). En México representó el sexto lugar entre las neoplasias malignas en el sexo masculino entre 1993 y 1996, pero en la zona norte del país asciende hasta el cuarto lugar. En nuestro país es la tercer neoplasia urológica por frecuencia (2). La incidencia es, en general, de dos a cinco veces mayor para los varones, no sólo para los carcinomas de células transicionales sino también para los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas. La incidencia aumenta también con la edad, siendo mayor después de los 60 años. De hecho, el cáncer de vejiga es raro antes de los 40 años (2,3). Casi no hay reportes de cáncer de vejiga como un hallazgo incidental de autopsia, lo que pudiera indicar que casi todos los tumores de vejiga tienen el suficiente significado clínico como para ser diagnosticados durante la vida del paciente (4). Aunque la incidencia del cáncer de vejiga ha incrementado, los métodos de diagnóstico han cambiado poco en las últimas décadas.

Típicamente, este tipo de pacientes presentan síntomas como hematuria micro o macroscópica, así como sintomatología irritativa (frecuencia, disuria, urgencia), y son evaluados usualmente mediante citología urinaria, cistoscopia y estudios por imagen del tracto urinario superior (pielografía intravenosa o retrógrada, ultrasonografía renal)(5). La mayoría de los cánceres de vejiga de reciente diagnóstico son superficiales y pueden ser controlados con resección transuretral y posteriormente quimioterapia o inmunoterapia (BCG) intravesical, a fin de reducir recurrencias, las cuales a pesar de todo se presentan entre un 50 y 75% de estos pacientes. Además, entre un 10 y 15% de los tumores superficiales progresan a cáncer invasivo del músculo, con una menor sobrevida a cinco años (4,6,7).

Debido a la alta recurrencia después de la resección, así como a la propia historia natural del cáncer de vejiga, es obligado el seguimiento a largo plazo. Después del tratamiento, los pacientes con un tumor superficial de vejiga usualmente son sometidos a cistoscopia y citología urinaria cada tres meses durante el primer año, cada seis meses en el segundo año, y una vez al año en lo sucesivo. En los pacientes que son diagnosticados con enfermedad invasiva, se debe realizar tratamiento definitivo consistente en cistectomía radical, quimioterapia,

radioterapia, o una combinación de dos o más de éstos métodos (8), mientras que los tumores superficiales recurrentes deben ser resecados nuevamente por vía transuretral.

La cistoscopia está considerada actualmente como el "estándar de oro" para la identificación de los tumores de vejiga (8,12). Aunque es efectiva para la identificación de los tumores visibles, la cistoscopia es un método invasivo, por esta razón, la citología urinaria es utilizada frecuentemente para la identificación de tumores, como una alternativa más simple y no invasiva. La citología urinaria detecta microscópicamente la presencia de células malignas que son vertidas en la orina. Este método tiene una alta especificidad (pocos resultados falsos positivos), sin embargo tiene una sensibilidad baja (muchos resultados negativos falsos) especialmente en tumores no invasivos y de bajo grado, además, los resultados requieren cierto tiempo para ser reportados y dependen mucho de la experiencia del observador (9-13). La citología urinaria tiene además valor pronóstico (25).

Se han estudiado una gran cantidad de marcadores tumorales como herramientas potenciales para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de vejiga, y tres de ellos ya han sido aprobados para uso clínico en varios países: Antígeno tumoral de vejiga (BTA) en sus diferentes modalidades (BTA Stat y BTA Trak)(14-20), la proteína de matriz nuclear 22 (NMP22)(19-21,23) y los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno, de esta última prueba se ha reportado una menor especificidad que la citología urinaria, pero mayor sensibilidad como método de seguimiento (20-22,24). La determinación de PDF's es un método que actualmente se encuentra en uso como marcador de fibrinólisis cuando se mide en plasma. Las células tumorales de la vejiga producen un factor angiogénico involucrado en la inducción y mantenimiento de células endoteliales vasculares llamado *factor de crecimiento endotelial vascular* (27), el cual además aumenta la permeabilidad de la pared de la microvasculatura a proteínas plasmáticas como plasminógeno, fibrinógeno y otros factores del sistema de coagulación. De manera similar que en el proceso normal de coagulación, la fibrina formada es degradada, y los productos de degradación son vertidos en la orina, y se ha demostrado que los niveles elevados de estos PDF's se asocian con procesos malignos vesicales (20)

Algunas otras pruebas como la *determinación de la actividad telomerasa* han demostrado mayor sensibilidad y especificidad, pero son técnicamente más difíciles de realizar y más costosas y no están aún disponibles para uso clínico extenso (19-21).

Los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno (FDP's) pueden estar ausentes o presentes en niveles casi indetectables en la orina de los individuos sanos. Aunque varias condiciones inflamatorias no específicas del tracto urinario pueden elevar los PDF's en orina, la presencia de estos es mucho más prevalente en los pacientes con cáncer de vejiga, y los niveles tienden a incrementarse en los tumores de mayor grado y estadio.

Las pruebas de inmunoanálisis actuales con anticuerpos monoclonales son simples, rápidas y económicas (24). La eficacia global de esta prueba varía entre el 75 y el 80%, indicando que no debe ser utilizada como método único para el seguimiento del cáncer superficial de vejiga, pero se ha sugerido que tanto este método como otros marcadores tumorales de vejiga pudieran tener su mayor utilidad si se utilizan además de los métodos tradicionales, ya que ni la citología urinaria, ni la misma cistoscopia, tienen la suficiente eficacia diagnóstica en todas las etapas del cáncer de vejiga (26).

Aún no existe un marcador tumoral de vejiga que por sí solo presente ventajas importantes sobre otros procedimientos en los siguientes aspectos: precisión diagnóstica, no invasivo, sencillo y económico. La finalidad de mejorar este tipo de pruebas es reducir la necesidad de cistoscopías durante el seguimiento de los pacientes con cáncer de vejiga, en una forma confiable y segura. El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia de una prueba diagnóstica como auxiliar en el seguimiento de pacientes con cáncer superficial de vejiga después de la resección transuretral.

## **Objetivos**

**Objetivo general:** Determinar la utilidad de una prueba diagnóstica como auxiliar en el seguimiento de pacientes con cáncer superficial de vejiga después de resección transuretral.

**Objetivo específico:** Valorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la determinación de los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno en orina, además de la citología urinaria para el seguimiento del cáncer superficial de células transicionales de vejiga.

## **Hipótesis**

### **Hipótesis general:**

- La determinación de PDF's en orina es de utilidad práctica para el seguimiento del cáncer de vejiga.

### **Hipótesis específicas:**

- **Hipótesis alterna (H1):** La determinación de PDF's en orina tiene una sensibilidad mayor que la citología urinaria y es de utilidad como método adyuvante para el seguimiento de los pacientes con cáncer superficial de células transicionales de vejiga posterior a la resección transuretral.
- **Hipótesis nula (H0):** La determinación de PDF's en orina tiene una sensibilidad diagnóstica pobre, y carece de utilidad como método diagnóstico adyuvante de la citología urinaria en el seguimiento del cáncer superficial de células transicionales de vejiga.

## **Variables**

Variables independientes:

- 1) Determinación de PDF's en orina como método de seguimiento de cáncer superficial de células transicionales de vejiga.
- 2) Citología urinaria como método de seguimiento post-resección de cáncer superficial de células transicionales de vejiga

Variables dependientes:

**Sensibilidad**

**Especificidad**

**Valor predictivo positivo**

**Valor predictivo negativo**

### **Definición operacional de variables:**

**Sensibilidad:** Porcentaje de casos positivos verdaderos identificados (cáncer de vejiga) por un método diagnóstico.

**Especificidad:** Porcentaje de casos negativos verdaderos (sin cáncer de vejiga) identificados por un método diagnóstico.

**Valor predictivo positivo:** Probabilidad de que un paciente realmente tenga cáncer de vejiga cuando el resultado de un método diagnóstico es positivo.

**Valor predictivo negativo:** Probabilidad de que un paciente esté libre de cáncer de vejiga cuando el resultado de un método diagnóstico es negativo.

**Verdaderos positivos:** Cuando el método diagnóstico evaluado (citología o PDF's) sea positivo y se encuentren datos de actividad tumoral por cistoscopia.

**Verdaderos negativos:** Cuando el método diagnóstico evaluado (PDF o citología) resulte negativo en pacientes sin datos de actividad tumoral, determinado por cistoscopia.

**Falsos positivos:** Aquellos casos positivos para PDF o citología urinaria, en los que no se confirme actividad tumoral por cistoscopia.

**Falsos negativos:** Cuando la prueba evaluada resulte negativa, pero se encuentre actividad tumoral por cistoscopia.

## **Material y métodos**

### **Tipo de estudio:**

Prospectivo, longitudinal, comparativo, observacional.

### **Universo de trabajo:**

Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS. Servicio de Urología y Laboratorio de Hormonas. Laboratorio del Hospital de Cardiología CMN SXXI, área de inmunología.

### **Selección de pacientes:**

Se integrarán al presente estudio todos aquellos pacientes en los que se encuentran en seguimiento después de resección transuretral de cáncer superficial de vejiga

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes en seguimiento por cáncer de vejiga tratado por resección transuretral.
- Pacientes con vejiga funcional
- Ambos sexos
- Adultos (mayores de 18 años)

### **Criterios de no-inclusión:**

- Pacientes con procesos infecciosos de tracto urinario
- Pacientes con cualquier otro proceso inflamatorio documentado del tracto urinario.
- Pacientes que hayan sido sometidos a terapias intravesicales, radioterapia, inmunoterapia (BCG), en las cuatro semanas previas al estudio.

**Método:**

Se obtuvo una muestra de orina de los pacientes que acuden a cistoscopia para vigilancia de cáncer de vejiga, de acuerdo a los criterios de selección. A dichos pacientes se les realizó citología urinaria en la semana previa al estudio, por un citopatólogo experimentado, por lo que se cuenta con dicho resultado al momento de realizarse la cistoscopia. Además se les realizó urocultivo también en la semana previa al procedimiento.

Una vez tomada la muestra de orina, los pacientes fueron sometidos a cistoscopia, de acuerdo el protocolo actual de seguimiento.

La determinación de PDF's se llevó a cabo de manera cualitativa (positivo/negativo), mediante inmunoanálisis con partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales, (*PDF plasma Roche-Diagnostica Stago®*). Antes de realizar la serie analítica se estandarizó la prueba para su utilización en orina (apéndice II).

Las muestras de orina de los pacientes fueron procesadas de la siguiente manera antes del procedimiento analítico:

- 1) Regulación del pH mediante la adición de PBS (solución amortiguadora salina-fosfato), hasta ajustarlo en 7-7.5.
- 2) Centrifugación a 3500 RPM durante 5 minutos, decantación del sobrenadante, dejando aproximadamente 0.5 mL de orina para resuspender. Posteriormente se realizó la prueba de determinación de PDF's en placa de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

**Resultados y análisis estadístico:**

Durante la fase de estandarización de la prueba se demostró que el reactivo (*PDF plasma Roche-Diagnostica Stago®*) puede ser utilizado en orina.

Fueron incluidos un total de 38 pacientes, 29 del sexo masculino y 9 del sexo femenino.

Del total de los pacientes en seguimiento, 6 presentaron actividad tumoral demostrable por cistoscopia (considerada como el estándar de referencia), y 4 de ellos presentaron un resultado positivo de PDF's en orina (verdaderos positivos). De los 32 pacientes sin datos de

actividad tumoral por cistoscopia (negativos para la enfermedad), el resultado fue negativo en 26 de los casos (verdaderos negativos), y se encontró un resultado de PDF 's positivo en 6 de ellos (falso positivo), aún cuando se excluyeron del estudio los pacientes con hematuria, datos de infección o de cualquier proceso inflamatorio del tracto urinario.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se calcularon de acuerdo a una tabla de 2X2:

Prueba PDF's	CA superficial de vejiga	
	Positivo	Negativo
Positiva	Verdaderos positivos 4	Falsos positivos 6
Negativa	Falsos negativos 2	Verdaderos negativos 26

Total 38

6

+

32

Sensibilidad: 66.6%

Especificidad: 81.25%

Valor predictivo positivo: 40%

Valor predictivo negativo: 92.85%

Por otro lado, la citología urinaria presentó resultado verdadero positivo en sólo 2 de los 6 pacientes que mostraron actividad tumoral por cistoscopia y 4 falsos negativos (sensibilidad 33.33%). Asimismo, no presentó ningún resultado falso positivo (especificidad 100%). El valor predictivo positivo fue de 100% y el valor predictivo negativo fue de 11.11%.

## **Conclusiones**

- 1) La determinación de PDF's en orina tiene una mayor sensibilidad diagnóstica y valor predictivo negativo que la citología urinaria.
- 2) Sin embargo, la sensibilidad diagnóstica de esta prueba no es suficiente para modificar la frecuencia de realización de las cistoscopías para el seguimiento post-reseccional de los pacientes con carcinoma superficial de células transicionales de vejiga.

## **Discusión.**

El marcador tumoral de vejiga ideal debería reunir los siguientes requisitos: sencillo, económico, no invasivo, con alta sensibilidad y especificidad. En el momento actual ninguna prueba reúne las características necesarias para reemplazar a la cistoscopia y a la citología urinaria en el seguimiento y vigilancia de los pacientes con cáncer de vejiga, sin embargo una alternativa podría ser un método *adicional*, buscando mejorar la sensibilidad de la citología y de este modo reducir la frecuencia de las cistoscopías de vigilancia, que es un método invasivo, molesto y en muchos casos técnicamente difícil, ya que estos de pacientes han sufrido múltiples procedimientos de manipulación transuretral, y muchos de ellos incluso han desarrollado complicaciones como estenosis.

La mejor aportación de la determinación de PDF's en orina como método adyuvante en el seguimiento de los pacientes con cáncer de células superficiales de vejiga combinado con la citología urinaria, es un mejor valor predictivo negativo (92% vs.11%). Sin embargo, una prueba con este valor predictivo negativo no es aún suficiente para ampliar el intervalo de realización de las cistoscopías de seguimiento, por lo que la búsqueda por un mejor método desde el punto de vista de eficacia diagnóstica y relación costo-beneficio debe continuar.

Aunque la especificidad de la citología urinaria fue de 100%, (ningún caso falso positivo), el número de pacientes es pequeño comparado con otros estudios, por lo que se requiere de un estudio mayor para confirmar este dato.

## **Bibliografía:**

- 1 Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics 1999. CA 1999;49(1):8-31.
- 2- Registro Histopatológico de Neoplasias en México,1993-96 DGE/SSA.
- 3- Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;19(3):421-29.
- 4- Foresman WH, Messing EM. Bladder cancer: natural history, tumor markers, and early detection strategies. Semin Surg Oncol 1997;13:299-306.
- 5- Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;19(3):455-65.
- 6- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991;145(1):45-50.
- 7- Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP et al, for the National Bladder Cancer Group. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. J Urol 1992;148(5):1413-9.
- 8- Pirtskalaishvili G, Konety BR, Getzenberg RH. Update on urine-based markers for bladder cancer. Post Med 1999;106(6):85-94.
- 9- Zein TA, Milad MF. Urine cytology in bladder tumors. Int Surg 1991;76(1):52-4.
- 10- Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM. The accuracy of urinary cytology in daily practice. Cancer 1999;87(3):118-28.
- 11- Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening?. Urol Clin north Am 2000;27(1):25-37.
- 12- Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Shatzl G, Marberger M. Can urine based diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer?. J Urol 1998;159(6): 1876-80.
- 13- Pirtskalaishvili G, Getzenberg RH, Konety BR. Use of urine-based markers for detection and monitoring of bladder cancer. Tech Urol 1999;5(4):179-89.
- 14- Kirolos MM, McDermott S, Bradbrook RA. The performance characteristics of the bladder tumour antigen test. Br J urol 1997;80:30-4.
- 15- Murphy WM, Rivera-Ramírez I, Medina CA, Wrigth NJ, Wajzman Z. The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. J Urol 1997;158:2102-2106.
- 16- Blumenstein BA, Ellis WJ, Ishak LM. The relationship between serial measurements of the level of a bladder tumor associated antigen and the potential of recurrence. J Urol 1999;161:57-61.
- 17- Van Der Poel HG, Van Balken MR, Shamhart DHJ, peelen P, et al. Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. Urology 1998;51:44-50.
- 18- Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. J Urol 1999;161:443-6.

- 19-Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu B. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998;52:398-402.
- 20-Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:388-94.
- 21-Halachmi S, Linn JF, Amiel GE, Moskovitz B, Nativ O. Urine cytology, tumour markers and bladder cancer. *Br J Urol* 1998;82:647-54.
- 22-Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M. Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol* 1997;158:2098-2101.
- 23-Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A. NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol* 1999;161:62-65.
- 24-Nam RK, Redelmeier DA, Spiess PE, Sampson HA, Fradet Y, Jewett MAS. Comparison of molecular and conventional strategies for followup of superficial bladder cancer using decision analysis. *J Urol* 2000;163:752-7.
- 25-Tut VM, Hildreth AJ, Kumar M, Mellon JK. Does voided urine cytology have biological significance?. *Br J Urol* 1998;82:655-59.
- 26-Tsihlias J, Grossman HB. The utility of fibrin/fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000 Feb;27(1):39-46.
- 27-Nagy JA, Brown LF, Senger DR, Lanir N, Van de Water. Pathogenesis of tumor stromal generation: a clinical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. *Biochem Biophys Acta* 1988, 948:305.

**Apéndice I.** Hoja de recolección de datos

Número

Nombre _____	edad	sexo
Afiliaçión _____		

Diagnóstico Inicial con fecha	RTUV fechas	QT o BCG	Última citología	Urocultivo	PDF 's	Cistoscopia Fecha	Observaciones
Fecha _____	1ª _____ 2ª _____	Última dosis de QT (mitom:ona C) o BCG		Fecha _____		AT _____	
Grado y estado: _____	3ª _____ 4ª _____ 5ª _____ Observacion _____ _____ _____ _____			Positivo _____ _____ UFC mL _____ Negativo _____		_____ _____ _____ No AT	

## Apéndice II

### Estandarización de la prueba en orina:

Debido a que se realizó la prueba con una muestra diferente a la que indica el inserto (orina en lugar de plasma), se estandarizó el procedimiento antes de realizar la serie analítica de la siguiente manera:

De acuerdo a los principios básicos de una reacción antígeno-anticuerpo, se consideraron los siguientes factores como potenciales influyentes en la realización del inmunoanálisis: pH, temperatura, fuerza iónica.

1) pH. Determinación del pH óptimo para la unión antígeno-anticuerpo:

1) Se obtuvieron orinas de pacientes sanos de diferente pH, con el fin de utilizarlas como diluyentes del control positivo del *kit* FDP plasma Roche-Stago®, (que contiene partículas de PDF's), así como con el control negativo como testigo. Se realizaron diluciones 1:2 y 1:4 de los controles positivos y negativos con estas orinas de pH definido previamente mediante pHmetro (rango de 4.5-8.0). Posteriormente se colocaron 20µL de cada dilución en las placas de ensayo (considerándolas como muestra problema), agregando el reactivo 1 (anticuerpos monoclonales anti PDF's) y siguiendo posteriormente el procedimiento descrito en el inserto del fabricante a partir de este punto.

pH de las orinas para cada dilución							
Muestra	4.5	5.5	6	6.5	7	7.5	8
Control positivo/orina 1:2	-	-	-	+	++	++	+
Control positivo/orina 1:2	-	-	-	+	+	+	+
Control negativo/orina 1:2	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinación de las partículas de látex							

En donde se consideró aglutinación intensa (++) , moderada (+) , o no aglutinación (-). Las aglutinaciones muy leves o dudosas no se consideraron para fines del proceso de estandarización.

Las orinas de pH 4.5-6.5 fueron modificadas mediante la adición de PBS (solución amortiguadora salina-fosfato) hasta alcanzar un pH de 7-7.5, una vez modificadas se realizaron las diluciones nuevamente del control positivo y se efectuó el mismo procedimiento, con lo cual presentaron esta vez un resultado positivo (++)

De lo anterior se concluye que para el procedimiento de determinación de PDF's en orina, utilizando el *kit* FDP plasma Roche-Stago®, la afinidad de los anticuerpos monoclonales específicos se efectúa de manera óptima entre 6.5 y 8 de pH, por lo que debe ser regulado en la muestra de orina antes de ser analizada.

- 1) Temperatura- Se realizó a temperatura ambiente, del mismo modo como se realiza la prueba en plasma.
- 2) Fuerza iónica- La fuerza mecánica aplicada para la agitación de las placas fue similar a la que se aplica cuando se realiza la determinación de PDF's en plasma.

## **Agradecimientos:**

Doy gracias a **Dios**, Él lo sabe. Él conoce mi proyecto de vida.

Gracias Epi y Vale por ser **mis padres**.

Al gran amor de mi vida, **mi esposa Reyna**.

A todos **mis maestros**, desde la maestra Hilda de preescolar, hasta la Dra. Rosa María García Escamilla, titular del curso de especialidad en Patología Clínica (y a los que sigan), porque enseñar es un acto sublime de generosidad.

A toda la banda: Héctor Marrufo, Toño Quintero, Gabriel Ramírez, Elisa Montes de Oca y María de los Ángeles Reyes por todos esos momentos memorables, por su tolerancia, pero sobre todo por ser **mis amigos**.

Agradezco infinitamente al QFB Marco Antonio Arano Sosa por el apoyo que me brindó para la realización del presente trabajo.

Gracias a Laboratorios Roche y muy particularmente a la Química Eleonora Escalante por su apoyo invaluable para la realización del presente trabajo.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA