



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TGB-2023-14-04

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. HELGA HERNÁNDEZ Prof. MERCEDES ROMERO y Prof. ALBERTO CABELLO, Reunidos en: el salón de tesis de Bioanálisis
Escuela de Ciencias de la Salud,
a la hora: 2:00 PM

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR.

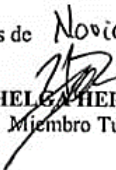
Del Bachiller MONTEVERDE GASCÓN MARÍA DANIELA C.I.: 24118745, como requisito parcial para optar al Título de Licenciatura en Bioanálisis en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORÍFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	☒
-----------	----------	--------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------

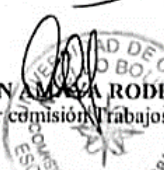
En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 0 días del mes de Noviembre de 2023


Prof. HELGA HERNÁNDEZ
Miembro Tutor


Prof. MERCEDES ROMERO
Miembro Principal


Prof. ALBERTO CABELLO
Miembro Principal


Prof. IVÁN AMADOR RODRÍGUEZ
Coordinador comisión Trabajos de Grado





**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS**

**ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER
QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD
ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR.**

Profesora Asesora:

Lcda. Helga Hernández

Trabajo de grado presentado por:

Monteverde Gascón, María Daniela

C.I. 24.118.745

Como requisito parcial para optar al título de Licenciatura en Bioanálisis

CIUDAD BOLÍVAR, NOVIEMBRE 2023.

INDICE

INDICE	iii
AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA	vi
RESUMEN.....	vii
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
METODOLOGÍA	16
Diseño de investigación.....	16
Universo y Muestra	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Procedimiento e instrumento de recolección de datos.	17
DETERMINACIONES BIOQUÍMICA:	19
Parámetro de Fosfatasa Alcalina – DGKC (Anexo 1):	19
Parámetro de Gamma-GlutamilTranspeptidasa (Gama GT) (Anexo 2):	20
Parámetro de Aspartato Aminotransferasa (AST-TGO) (Anexo 3):.....	20
Parámetro de Alanina Aminotransferasa (ALT-TGP) (Anexo 4)	21
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	30
CONCLUSIÓN.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
APÉNDICES.....	42
Apéndices A	43
Apéndice B	44
Apéndice C.	45

Apéndice D.....	46
Apéndice E.	50
ANEXOS	51
Anexo A.	52
Anexo B.....	53
Anexo C.....	54

AGRADECIMIENTOS

A Dios Padre por haberme escogido como su instrumento, quien como guía estuvo presente en el caminar de mi vida, bendiciéndome y dándome fuerzas para continuar con mis metas trazadas sin desfallecer.

A la Universidad de Oriente y Hospital Universitario Ruíz y Páez, por darme la oportunidad de poder iniciar y culminar mi carrera.

A mis profesores de la escuela, gracias a su dedicación y esmero, por transmitir tantos conocimientos de nuestra carrera y lo más valioso: sus valores.

A la Lic. Helga Hernández, mi asesora, por su colaboración y brindar los conocimientos necesarios de su especialidad, para la elaboración de este estudio. Gracias por su labor, disponibilidad, paciencia, enseñanzas, su visión, su confianza, por el tiempo dedicado. Sin usted este trabajo no se hubiese logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que la caracterizan.

A la Licenciada Neyla Seguías, gracias infinitas por ofrecer su Laboratorio Arcángel San Miguel. Por ser un ejemplo de profesionalismo, responsabilidad y disposición para enseñar.

A todo el personal que hace vida en Unidad Oncológica Virgen Del Valle. Todos en conjunto me hicieron ver, que sin importar cuanto tiempo me tome, todo se puede si de verdad se quiere.

María Daniela Monteverde.

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado el privilegio de la vida, por concederme salud para alcanzar esta meta, por ser mi guía en todo momento, bendecirme con su sabiduría durante la carrera, llenarme con su amor, darme su fuerza para seguir adelante y no desmallar.

A mi madre Norkis Gascón, por brindarme su amor, apoyo, consejos e infinita confianza y fe en mí, por forjarme todos los caminos y hacer posible cada sueño. Por enseñarme que no hay circunstancia alguna que nos impida alcanzar nuestras meta, a poner como prioridad nuestros estudios pase lo que pase.

A mi hija Emma Rosal Monteverde, por alegrar mi vida al venir a este mundo y motivo de una grandiosa felicidad y a mis hermanos María Fernanda y José Gilberto por su lealtad, apoyo y compañía en todas mis etapas, en los buenos y malos momentos.

A Jesús Miguel Valdez, por su amistad y llegar en el momento más indicado en mi vida, por ser mi pilar fundamental en mi realización como profesional, por darme la oportunidad de ser parte de este proyecto y por brindarme su apoyo incondicional.

A Daniel's Rosal que hizo de mis días maravillosos. Gracias por ayudarme a crecer, por amarme, gracias por nunca cortarme las alas y apoyarme hasta el final.

A mis compañeros de clase y amigos, en especial a Diana Bailey, Francisco Rivas, Laura Gómez, Alejandro Díaz, Daleska Calderín con quienes compartí muchos momentos de mi carrera de los cuales adquirimos muchos conocimientos.

María Daniela Monteverde.



ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR.

Departamento Bioanálisis. Escuela de Ciencias de la Salud.
Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

Autor: María Daniela Monteverde Gascón.

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad genética, con cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, cómo se forman y multiplican. La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas; actúa evitando que estas células crezcan y se dividan; ya que suelen ser de crecimiento más veloz que las células normales. La hepatotoxicidad es la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. **Objetivo:** Señalar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología Virgen del Valle del estado Bolívar. **Metodología:** Se trató de un estudio descriptivo, de corte transversal; la muestra estuvo conformada por 44 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. **Resultados:** el sexo femenino fue el más afectado, arrojando valores elevados de gamma-glutamyltransferasa (n=13) con 29.55%, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (n=5) con 11.26% cada una. En relación a la edad, el grupo etario que predominó con valores elevados de fosfatasa alcalina fue el de 46-59 años (n=7) con 15.90% y mayor porcentaje de valores bajos de gamma-glutamyltransferasa (n=16) con 36.36%; por otra parte el grupo etario de 32-45 años arrojó valores elevados de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (n=3) con 6.82% cada una. La elevación de una enzima se manifestó en (n=14) 31.82% de los casos. Se observó que en la elevación de una enzima predomina fosfatasa alcalina con (n=8) 18.18%. El cáncer de mama predomina ante los demás con 73.70% y se evidencian los tres tipos de lesión hepática en este tipo de cáncer, siendo la lesión colestásica la de mayor porcentaje con 52.64%. Como efecto adverso predomina la lesión colestásica con un 68.42%. **Conclusiones:** La alteración en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia predomina en el sexo femenino; sin embargo tanto en la variable de sexo y como en la de edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. El efecto adverso preponderante es la lesión colestásica; siendo el cáncer de mama predominante entre los demás tipos de cáncer con un patrón de efecto adverso hepático inducido por quimioterapia.

Palabra clave: Cáncer, quimioterapia, hepatotoxicidad, enzimas.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por un crecimiento anormal de las células causado por cambios en la expresión de genes que llevan a un desequilibrio en la regulación de la proliferación y muerte celular, finalmente evolucionando hasta obtener una población de células que puede invadir tejidos conjuntos y producir metástasis a órganos distantes (Díaz *et al.*, 2015). Esta no es una patología de surgimiento reciente, en el antiguo Egipto se conocía la existencia del cáncer en humanos. Las autopsias de algunas momias han demostrado la existencia de tumores óseos así como la posibilidad de otros procesos neoplásicos. En tiempos de Hipócrates en el siglo cuarto A.C., muchos tipos de tumores estaban reconocidos clínicamente y descritos. Este introdujo el término carcinoma de karkinos (cangrejo); ya que, observo el cáncer como un cangrejo en su dispersión por el cuerpo y su persistencia (Graña, 2015).

No fue hasta el siglo dieciocho que el cáncer empezó a ser estudiado sistemática e intensamente. Bichat describió la patología de muchas neoplasias en humanos y propuso que el cáncer era una «formación accidental» de tejido formada del mismo modo que cualquier otra porción del organismo. Unas décadas después, Müller y Virchow ampliaron sus observaciones utilizando el microscopio para demostrar que el tejido canceroso estaba formado por células (Pérez, 2014). Desde entonces, los patólogos y clínicos han considerado los cánceres procedentes de los distintos órganos del cuerpo, como enfermedades completamente diferentes con morfologías, manifestaciones clínicas y pronósticos discrepantes. Pero, no es hasta las últimas décadas cuando se pone de manifiesto que sus causas también difieren enormemente. La epidemiología ha sido una de las disciplinas que ha contribuido en mayor parte al estudio de las causas de los diferentes tipos de cáncer y a la evaluación de medidas preventivas (Urrutia *et al.*, 2021).

Gracias a todos estos hallazgos y aunados a las nuevas actualizaciones se puede describir al cáncer como una enfermedad genética, los cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, en especial, cómo se forman y multiplican.

Estos cambios genéticos se producen por errores que ocurren cuando las células se multiplican, daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN) por sustancias perjudiciales en el medio ambiente como las sustancias químicas en el humo del tabaco y los rayos ultravioleta del sol. En general el cuerpo elimina células con daños en el ADN antes de que se vuelvan cancerosas, pero esta capacidad del cuerpo disminuye a medida que las personas envejecen, por lo tanto el riesgo de cáncer aumenta con la edad. Actualmente, debido al diagnóstico precoz a los tratamientos quirúrgicos más especializados, a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia sobreviven más pacientes oncológicos garantizándoles un mejor pronóstico de vida a mediano plazo (Urrutia *et al.*,2021).

Los pacientes con cáncer generalmente se encuentran bajo tratamiento con múltiples fármacos que potencialmente pueden interaccionar entre ellos, o ser capaces de interferir con las metodologías empleadas en la determinación de las diferentes pruebas de laboratorio. Al fenómeno de interferencia se le puede definir como el efecto de una sustancia presente en una muestra que altera el valor correcto del resultado, usualmente expresado como concentración o actividad para un analito. La importancia de su estudio radica en su capacidad para afectar la toma de decisiones médicas por una incorrecta interpretación de los resultados, realización de exámenes innecesarios, diagnósticos equivocados y a los costos adicionales (Molina *et al.*, 2020).

Entre los tratamientos antes mencionados resalta la quimioterapia, siendo esta el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que estas células crezcan y se dividan; ya que, suelen ser de crecimiento más veloz que las células normales (Munive *et al.*, 2019). La selección de un régimen de quimioterapia para un paciente de oncología se basa en la disponibilidad de medicamentos efectivos, en el equilibrio de las posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento, con la condición clínica del paciente y las comorbilidades asociadas (Urrutia *et al.*, 2021).

Tomando en cuenta la quimioterapia como uno de los tratamientos de elección también se deben tener en cuenta los efectos secundarios que esta conlleva, resaltando que para toda persona dichos efectos pueden variar según el tipo de cáncer, la ubicación, los fármacos y la dosis, además del estado de salud general del paciente. La quimioterapia actúa sobre las células activas que no son más que aquellas células que están en crecimiento, incluyéndose en este grupo células de la sangre, la boca, el sistema digestivo y los folículos pilosos lo que nos hace referencia a que efectos secundarios se producen cuando la quimioterapia daña estas células (Munive, 2019).

La frecuencia en que se presenta esta interferencia es difícil de determinar. Las fuentes son muy variadas y se pueden agrupar en interferentes endógenos y exógenos; ambos pueden afectar de manera positiva o negativa el resultado, es decir, incrementando o disminuyendo la concentración real del analito. La principal fuente de interferentes exógenos son los medicamentos; ya que cualquier droga administrada a un paciente por cualquier vía puede interferir con una prueba de laboratorio. Los medicamentos fueron designados para ser biológicamente activos y suministrados en altas dosis terapéuticas tienen gran probabilidad de reaccionar con los reactivos o analitos; así mismo, los metabolitos, excipientes y aditivos de los medicamentos pueden ser otra fuente de interferencia por lo que también es importante tenerlos en consideración (Munive, 2019).

Una interpretación errónea puede resultar en imposibilidad de diferenciar cambios inducidos por medicamentos de una enfermedad, lo que puede llevar a los profesionales de la salud a tomar distintas decisiones en cuanto a la continuación, dosificación o a la suspensión definitiva o temporal de un tratamiento (Papayet *al.*, 2017). Los pacientes que cumplen tratamiento de quimioterapia deben recibir cuidados especiales para prevenir efectos tardíos y mejorar su calidad de vida durante el tratamiento, la mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente son de baja especificidad antineoplásica y todas son tóxicas en diferentes proporciones para los distintos tejidos del organismo (Licata, 2016).

Los fármacos citotóxicos, poseen mayor efecto nocivo contra tejidos neoplásicos malignos que contra células normales, por lo que se dice que muestran toxicidad selectiva debido a las diferencias metabólicas entre células malignas y las normales. Por desgracia, estas diferencias en términos generales son cuantitativas y no cualitativas y ello ha ocasionado que durante la quimioterapia exista cierto grado de toxicidad para tejidos sanos (Senior, 2022).

Los efectos secundarios de la mayoría de estos fármacos convergen en la capacidad de inhibir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y destruyendo las células que se multiplican más rápidamente; estos medicamentos son tan importantes que producen por si mismos una autentica enfermedad y en ocasiones tan grave como la que se quiere tratar con ellos. Los antineoplásicos tratan de destruir o inhibir el crecimiento y la multiplicación de las células malignas respetando las células normales, lo que no se consigue exactamente pues no se puede cumplir una selectividad absoluta (Senior, 2022).

Uno de estos efectos secundarios es la hepatotoxicidad (HTX), que se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Los avances científicos y tecnológicos conllevan la

mejoría del diagnóstico y tratamiento de muchas patologías, pero también están aumentando la incidencia de enfermedades iatrogénicas; ya que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que transcurren por este órgano antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, lo que lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química (Cifuentes *et al.*, 2022).

En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico de atención primaria siendo este el ente donde acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan muchas veces en el curso de revisiones rutinarias una alteración en la analítica hepática (Borlaket *et al.*, 2017). El número de sustancias ajenas al organismo con actividad biológica capaces de inducir enfermedad hepática es muy amplio, la HTX representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas dado que es una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada, suspensión de comercialización y restricción de las indicaciones de productos farmacológicos del mercado farmacéutico en Europa y en Estados Unidos (Molina *et al.*, 2020).

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) debida a quimioterapia es una causa importante de morbilidad en enfermos oncológicos, así como una fuente frecuente de secuelas a mediano y largo plazo. La mayoría de los casos de HTX inducida por la quimioterapia son idiosincrásicos y no tienen una firma clínica o histológica única que sea distinta de otros agentes que causan DILI. Los principales mecanismos subyacentes a la HTX relacionada con la quimioterapia se basan en la producción de metabolitos reactivos generados por reacciones de oxidación en fase I, daño inmunológico o alteraciones en la función mitocondrial. La hepatopatía subyacente y la afectación hepática por el propio tumor, pueden ser modificadores

importantes de la lesión hepática porque los beneficios (remisión del cáncer) son altos; pero también lo son los riesgos que el oncólogo y el paciente deben estar dispuestos a asumir, siendo importante el monitoreo continuo de la función hepática a través de análisis de laboratorio (Rudeket *al.*, 2019).

Estos efectos adversos a menudo son consecuencia de la toxicidad directa en el tejido sano como resultado de la baja especificidad mostrada por estos medicamentos y se vuelven más frecuentes a medida que se intensifica el tratamiento. En este escenario cualquier factor capaz de modificar la farmacocinética o la farmacodinamia de la quimioterapia tiene el potencial de ser crítico para la aparición de efectos adversos graves en los pacientes con cáncer (Fontanaet *al.*, 2014).

Sin embargo, existen problemas médicos preexistentes tales como: Inmunosupresión, crecimiento tumoral, infecciones virales, y deficiencias nutricionales que pueden afectar la susceptibilidad del paciente a la lesión hepática. La HTX de los agentes terapéuticos rara vez es un efecto directo del propio fármaco sobre la célula hepática. Suelen estar implicados dos mecanismos independientes, en ocasiones sinérgicos: Mecanismos de HTX "directas" por efecto del fármaco y sus derivados, como consecuencia de grandes dosis y de la biotransformación del fármaco, que tiene lugar en el hígado con la formación de metabolitos tóxicos. Mecanismos de HTX "indirecta" hipersensibilidad, cuando el fármaco o sus metabolitos sirven como áptenos, transformando una molécula intracelular en una molécula inmunogénica (Hayashi, 2016).

La mayoría de los fármacos empleados en la quimioterapia inducen daño hepático reversible, esto sucede siempre y cuando el agente ofensor sea reconocido tempranamente y suspendido. Desafortunadamente muchas de estas alteraciones se presentan insidiosamente y con síntomas inespecíficos atribuibles a varias etiologías. Los pacientes quienes reciben quimioterapia requieren una evaluación cuidadosa de

la función hepática simultáneamente al tratamiento para determinar cuál fármaco puede ser inapropiado y cual dosis puede ser modificada. El monitoreo regular de las enzimas hepáticas durante toda la terapia puede garantizar en algunos casos la identificación oportuna de daño hepático, de esta forma, las anomalías en las pruebas de función hepática deben ser valoradas y con ello se prevendría que las alteraciones hepáticas avancen (Fernández *et al.*, 2021).

El análisis de las actividades enzimáticas aporta información semiológica. En la actualidad se orienta hacia la mejor utilización de su capacidad informativa ligada a las variaciones enzimáticas en el suero. La sospecha de hepatopatía en el paciente oncológico puede surgir a raíz de la presencia de una alteración asintomática en las pruebas de función hepática, debido a que el hígado realiza intensa actividad bioquímica, no se puede evaluar el funcionamiento del mismo empleando una sola prueba de laboratorio. Las determinaciones enzimáticas evaluadas con frecuencia son transaminasas Glutámico Pirúvica. (TGP o ALT), y Glutamato Oxalacética (TGO o AST), la Fosfatasa Alcalina (ALP por sus siglas en inglés), y Gamma-Glutamiltransferasa (GGT) (Vélez *et al.*, 2020).

La ALT o GPT es una enzima unilocular (citoplasmática) cuya mayor actividad se localiza en el tejido hepático. La destrucción o cambio de permeabilidad de las membranas celulares provoca la liberación de ALT a la circulación sanguínea, los mayores aumentos de actividad de esta en suero se producen como consecuencia de alteraciones hepáticas, mientras que la AST o TGO es bilocular, localizada en el citoplasma y las mitocondrias de células de músculo - cardíaco, esquelético, hígado, cerebro y riñón, por lo que es menos específica si se usa de manera aislada para estimar daño hepático, su utilidad clínica se potencializa si se determina simultáneamente con la ALT. Las actividades séricas de estas enzimas aumentan como resultado de daño reversible de la membrana celular, su elevación obedece a

todos los tipos de daño hepático y proveen una estimación de daño recientes y no a la capacidad residual funcional (Vélez *et al.*, 2020).

En cuanto a la ALP son un grupo amplio de enzimas hidrolítica que se distinguen por el valor óptimo de pH en el cual actúan en este sentido. Se incrementa en lesiones hepáticas más extensas que persisten por mucho tiempo como enfermedades colestásica que incluyen obstrucción parcial de conductos biliares, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosaste primaria y colestasis, inducida por el uso de fármacos esteroideos. Esta es considerada un marcador de colestasis muy sensible, cuya especificidad se eleva al asociarse con la GGT. Por su parte la GGT es una enzima unilocular unida a la membrana celular, se origina en una gran variedad de tejidos incluyendo corazón, cerebro, riñón, páncreas, bazo y en células epiteliales de los conductos biliares del hígado (García *et al.*, 2022).

Para el año 2022 Escobar, realizó un estudio de valoración hematológica, renal y hepática en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Oncológico Solca de la ciudad Riobamba, Ecuador. El estudio se realizó en 12 pacientes con cáncer de mama señalando un promedio elevado de las enzimas hepáticas antes del inicio de la quimioterapia y durante el proceso de la quimioterapia. Manteniendo valores con tendencia al alza.

Por su parte para el año 2016 Carreño *et al.*, presentó un caso clínico de una mujer de 31 años diagnosticada en diciembre de 2009 de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha por la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia y de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla- España). El análisis bioquímico reveló alteraciones a nivel hepático: GOT 95 U/L, GPT 134 U/L, bilirrubina total (BT) de 3,1 mg/dL y directa (BD) de 2,2 mg/dL. Además presentó niveles de ALP de 755 U/L, por lo que se decidió interrumpir el tratamiento. Planteándose la posibilidad de interacción farmacológica entre alguno de los

fármacos incluidos en el tratamiento de la paciente. La paciente desarrolló toxicidad al tratamiento como consecuencia de un error en la administración. Esto confirma la importancia de una atención farmacéutica especializada en oncología, donde se apliquen conocimientos sobre interacciones farmacológicas y administración de quimioterapia, realizando un trabajo de conciliación de la medicación que permita dar respuesta a las necesidades individualizadas del paciente, así como el abordaje multidisciplinar del mismo, con objeto de evitar problemas relacionados con los fármacos antineoplásicos y garantizar la máxima efectividad y seguridad.

Otro hecho que destaca, es el estudio realizado en el año 2015 por Hernández *et al.*, en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del estado, México, DF, donde se evaluó la efectividad de deferasirox en la disminución de la ferritina sérica y de las cifras de transaminasas séricas en los pacientes con leucemia aguda que generan sobrecarga de hierro secundaria a transfusión de concentrado eritrocitario.

Se reunieron 32 pacientes de noviembre de 2010 a diciembre de 2015; todos se incluyeron en el tratamiento con deferasirox, de acuerdo con los criterios de inclusión: 23 (72%) casos con leucemia linfocítica aguda, 6 (19%) casos con leucemia mieloide aguda y 3 (9%) casos con leucemia de linaje ambiguo. La media inicial y final, respectivamente, de la TGO fue de 69 y 42 U/L; TGP de 132 y 65 U/L; TGO + TGP de 203 y 197 U/L; ferritina de 3,552 ng/mL y 1,757 U/L; deshidrogenasa láctica de 254 y 197 U/L. Se observó que el alto requerimiento transfusional en estos pacientes también tiene repercusión en la toxicidad sumada a la quimioterapia, por la cantidad de hierro contenida en los concentrados eritrocitarios trasfundidos y la capacidad de excretarlo por el mismo organismo.

De igual manera se puede mencionar el estudio realizado por Jure *et al.*, en el año 2018, en el cual se presenta una mujer de 35 años de edad con antecedentes de

glioma de alto grado operado y en quimioterapia con lomustina, procarbazona y vincristina. En su evolución presenta alteración de pruebas hepáticas de predominio colestásico de manera asintomática. Se plantea DILI asociado al uso de lomustina por lo que se interrumpe sus ciclos de quimioterapia e inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico, presentando mejoría progresiva de pruebas hepáticas.

Dentro de las limitantes regionales se pudo observar la carencia de información referente al tema de esta investigación; ya que no se han realizado estudios previos que lleve un seguimiento ante las opciones de diagnóstico para la prevención de la HTX y evaluación de las enzimas hepáticas en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia haciendo uso de los métodos ideales empleados en el laboratorio clínico; excepción del trabajo de Guzmán y Salazar (2022), titulado “Enzimas hepáticas en pacientes con CA de mama tratados con ciclofosfamida. Unidad de oncología del complejo hospitalario universitario “Ruiz Y Páez”. Estado Bolívar; cuyo objetivo fue demostrar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en estos pacientes.

La principal ventaja de realizar estas pruebas de laboratorio de forma periódica, es lo permite un control evolutivo y continuo ofreciendo una visión dinámica de la evolución del paciente ante el proceso de quimioterapia. La realización de una biopsia también sirve como diagnóstico en pacientes que presentan HTX, sin embargo tiene como desventaja ser una prueba mayormente invasiva al momento de la toma de muestra para procedimientos rutinarios además de los altos costos de la misma. Esto supone la oportunidad de que el laboratorio clínico se involucre de manera continua y probablemente más fiel que el actual método de referencia. La función del laboratorio clínico como auxiliar de diagnóstico, cobra cada día más relevancia, siendo innegable la importancia que adquiere en la toma de decisiones clínicas. Hoy en día estas características convierten al laboratorio clínico en una opción muy conveniente para la valoración de la lesión hepática.

De acuerdo a lo antes expuesto y las alteraciones hepáticas causadas por las quimioterapias surge la necesidad de realizar una investigación para señalar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la unidad Oncológica Virgen del Valle estado Bolívar.

JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia antineoplásica o la utilización de agentes químicos, aislados o combinados, ha sido una de las principales modalidades de tratamiento para tumores malignos. Los deducciones de esta pesquisa brindarán instrucciones no solo en salud pública, sino también, impactara en el nivel y la calidad de vida en los pacientes con cáncer; ya que es bien conocido que un nivel socioeconómico restringido, unido a los costos de los tratamientos, influyen desfavorablemente en el pronóstico de la enfermedad, aumentando la susceptibilidad del paciente a la lesión hepática.

La detección oportuna de efectos no deseados como respuesta al tratamiento podrá controlarse a tiempo y en su tiempo prevenirse con la correctivo o cambio del esquema terapéutico (Licata, 2016).La actual crisis económica que azota a Venezuela ha afectado significativamente al sistema de salud que muestra claras evidencias de deterioro en todos los componentes. Detrimento de la infraestructura, carencia de los profesionales de salud, escasez de insumos, reactivos de laboratorio clínico que dificulta realizar el seguimiento enzimas hepáticas durante la quimioterapia y medicamentos, que repercute en los altos costos de los medicamentos los que se traduce en el incumplimiento del esquema antineoplásico indicado por los oncólogos.

El cáncer es una patología frecuente en servicios de hospitalización y ambulatorio lo que hace indispensable tener conocimiento de los grupos de riesgo, para desarrollar hepatotoxicidad y la causalidad para ofrecer prevención en los pacientes que los ameriten, protocolos de seguimiento y entender quien realmente requiere estudios de extensión y medidas más especializadas. Debido a que ya es una condición clínica tan común, además de lograr su identificación y tratamiento,

el personal de salud debe estar atento ante condiciones que requieren un cuidado especial y tratamiento oportunos.

Por lo cual, la determinación de enzimas hepáticas proporcionan una información importante para determinar el momento de inicio de la lesión y seguramente la prolongación de los cambios celulares que denotan sufrimiento hepático sin emplear métodos invasivos, por tal motivo, surge la inquietud de señalar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar, y así establecer diagnóstico oportuno de lesiones hepática que comprometan aún más la condición clínica y calidad de vida de los pacientes con cáncer de la unidad clínica mencionada; de tal manera, se garantiza la conservación o mejoría de su estado funcional y la prevención de nuevos problemas de salud relacionados. A la par de lo anterior, la presente investigación puede ser considera con referente en futuras investigaciones de temas relacionados, ayudando así en el desarrollo teórico y metodológico de los mismos.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Señalar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología Virgen del Valle estado Bolívar.

Objetivos Específicos.

1. Determinar la actividad de las enzimas hepáticas según sexo en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología del Virgen del Valle estado Bolívar.
2. Determinar la actividad de las enzimas hepáticas según la edad en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología del Virgen del Valle estado Bolívar.
3. Demostrarla presencia de efectos adversos hepáticos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer que reciben tratamiento en la Unidad de Oncología Virgen Del Valle, estado Bolívar.
4. Identificar el tipo de cáncer, según su localización, con mayor incidencia de efectos adversos hepáticos inducidos por quimioterapia en pacientes que reciben tratamiento en la Unidad de oncología Virgen del Valle, estado Bolívar.

5. Identificar el patrón del efecto adverso hepático inducido por la quimioterapia en pacientes con cáncer que reciben tratamiento en la Unidad de Oncología Virgen Del Valle, estado Bolívar.

METODOLOGÍA

Diseño de investigación.

La presente investigación se realizó con carácter descriptivo y de corte transversal.

Universo y Muestra.

Universo y la muestra estuvo comprendido por 44pacientes con cáncer que no tenía daño hepático conocido que recibieron quimioterapia en la Unidad Oncológico Virgen del Valle, del Complejo Hospitalario Ruiz Y Páez del estado Bolívar.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con cáncer y recibiendo quimioterapia.
- Paciente con cáncer sin daño hepático conocido antes del inicio de la quimioterapia.
- Pacientes adultos de ambos sexos.
- Pacientes que aceptaran participar en el estudio según criterios bioéticos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con cáncer hepático antes del inicio de la quimioterapia.

Procedimiento e instrumento de recolección de datos.

Recolección de la muestra.

Se solicitó por medio de una carta dirigida al director de la Unidad Oncológica “Virgen del Valle” de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Dr. Gustavo Unshelm y la coordinadora de enfermería la licenciada Esther Gutiérreza fin de solicitar la autorización y colaboración para obtener las muestras para realizar el trabajo de investigación (APENDICE A). De la misma manera, se solicitó autorización a la coordinadora y Licenciada Neyla María Seguías del Laboratorio Clínico “Arcángel Miguel” Clínica CACER, para poder procesar las muestras del trabajo de investigación (APÉNDICE B).

Una vez obtenidas dichas autorizaciones se procedió a informar a las personas sobre el propósito de la investigación y previo a la extracción sanguínea, se le hizo partícipe a las pacientes por medio de unas planillas para dar el consentimiento para apoyar el estudio y una segunda planilla donde se recolectó información personal (nombres, apellidos, edad sexo, fecha de nacimiento, número de contacto), epidemiológica y datos clínicos. (APÉNDICE C, D y E).

Los análisis respectivos de las muestras de sangre extraída por punción venosa periférica, se realizaron verificando los elementos a utilizar y que el paciente se sienta cómodo. Se colocó la banda elástica o torniquete aproximadamente a 10 cm por encima de la flexión del codo, procurando realizar siempre la antisepsia con alcohol al 70%. Se recolectó en una jeringa estéril de calibre 21, un volumen de 5cc de sangre y se trasvasó la muestra lentamente por las paredes de un tubo sin anticoagulante, ni aditivo previamente rotulado. Se centrifugaron las muestras a 3500 rpm por 10 minutos, para la obtención del suero transvasándolos en tubos de ensayos limpios, secos y previamente identificados, los cuales se colocaron en una gradilla, para luego

realizar las pruebas de determinación de las enzimas hepáticas TGO, TGP, ALP, GGT. Las muestras fueron procesadas en el equipo automatizado BT 3000 PLUS (Analizador de química sanguínea).

La determinación de cada enzima hepática se realizó por el método enzimático teniendo así el estudio de la velocidad de las reacciones catalizadas por enzimas. Estos estudios proporcionan información directa acerca del mecanismo de la reacción catalítica y de la especificidad de la enzima. La medida se realizó siempre en las condiciones óptimas de pH, temperatura, presencia de cofactores, etc., y se utilizaron concentraciones de sustrato. Al seguir la velocidad de aparición de producto (o de desaparición del sustrato) en función del tiempo se obtuvo la llamada curva de avance de la reacción, o simplemente, la cinética de la reacción. A medida que la reacción transcurre, la velocidad de acumulación del producto va disminuyendo porque se va consumiendo el sustrato de la reacción.

Se definió la enfermedad hepática inducida por fármacos (DILI) a través de 3 patrones (colestásico, hepatocelular y mixto). Es una condición poco frecuente; sin embargo, explica el 40%-50% de las insuficiencias hepáticas agudas. Su patrón es colestásico en un 20%-40%, causado por la inhibición de los transportadores que regulan la síntesis biliar. El patrón colestásico de DILI presenta una mejor tasa de supervivencia general; pero un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad hepática crónica. En la mayoría de los casos, el cuadro del paciente mejora con que se retira del medicamento responsable del daño.

Los resultados obtenidos para este estudio se tabularon en tablas generales con datos de edad, sexo, tipo de cáncer, fase, valores obtenidos de enzimas hepáticas y medicamentos asignados por cada paciente.

Determinaciones Bioquímica:**Parámetro de Fosfatasa Alcalina – DGKC (Anexo 1):**

Kit destinado a la determinación cuantitativa con una técnica enzimática de Fosfatasa Alcalina en suero y plasma. Uso de diagnóstico: *in vitro*.

Valores de Referencia: Hombres: < 270 U/L

Mujeres: < 240 U/L

Procedimiento:

1. Preparar el reactivo de trabajo de acuerdo con las instrucciones (4 partes del R1 + 1 parte de R2).
2. Pipetear 1.0 mL (1000 µl) de reactivo en los tubos apropiados y precalentar el reactivo de trabajo a 37 °C por 3 min.
3. Ajustar el espectrofotómetro a cero de absorbancia con agua destilada en 405 nm.
4. Añadir 0.020 mL (20 µl) de muestra al reactivo.
5. Mezclar cuidadosamente e inserte rápidamente en el espectrofotómetro (Reacción enzima-sustrato).
6. Lectura de las muestras en UL.

Parámetro de Gamma-GlutamilTranspeptidasa (Gama GT) (Anexo 2):

Kit destinado a la determinación cuantitativa con una técnica enzimática de Gamma- GlutamilTranspeptidasa en suero y plasma. Uso de diagnóstico: *in vitro*.

Valores de Referencia: Hombres: < 55 U/L

Mujeres: < 38 U/L

Procedimiento:

1. Preparar el reactivo de γ -GT de acuerdo con las instrucciones (4 partes del R1 + 1 parte de R2).
2. Pipetear 1.0 mL (1000 μ l) de reactivo para cada muestra y control, precalentar el reactivo de trabajo a 37 °C por 3 min.
3. Ajustar el espectrofotómetro a cero de absorbancia con agua destilada en 405 nm.
4. Añadir 0.10 mL (100 μ l) de muestra al reactivo.
5. Mezclar cuidadosamente e inserte rápidamente en el espectrofotómetro (Reacción enzima-sustrato).
6. Leer y anotar las concentraciones de las muestras en UL.

Parámetro de AspartatoAminotransferasa (AST-TGO) (Anexo 3):

Kit destinado a la determinación cuantitativa con una técnica enzimática de AspartatoAminotransferasa en suero y plasma. Uso de diagnóstico: *in vitro*.

Valores de Referencia: Hombres: < 35 U/L

Mujeres: < 31 U/L

Procedimiento:

1. Preparar el reactivo de **AST-TGO** de acuerdo con las instrucciones (4 partes del R1 + 1 parte de R2).
2. Pipetear 1.0 mL (1000 µl) de reactivo para cada muestra, precalentar el reactivo de trabajo a 37 °C por 3 min.
3. Ajustar el espectrofotómetro a cero de absorbancia con agua destilada en 340nm.
4. Añadir 0.10 mL (100 µl) de suero al reactivo.
5. Mezclar cuidadosamente e inserte rápidamente en el espectrofotómetro (Reacción enzima-sustrato).
6. Leer y anotar las concentraciones de las muestras en UL.

Parámetro de AlaninaAminotransferasa (ALT-TGP) (Anexo 4)

Kit destinado a la determinación cuantitativa con una técnica enzimática de AlaninaAminotransferasa en suero y plasma. Uso de diagnóstico: *in vitro*.

Valores de Referencia: Hombres: < 42 U/L

Mujeres: < 32 U/L

Procedimiento:

1. Preparar el reactivo de **ALT-TGP** de acuerdo con las instrucciones (4 partes del R1 + 1 parte de R2).
2. Pipetear 1.0 mL (1000 µl) de reactivo para cada muestra, precalentar el reactivo de trabajo a 37 °C por 3 min.
3. Ajustar el espectrofotómetro a cero de absorbancia con agua destilada en 340 nm.
4. Añadir 0.10 mL (100 µl) de suero al reactivo.
5. Mezclar cuidadosamente e inserte rápidamente en el espectrofotómetro (Reacción enzima-sustrato).
6. Leer y anotar las concentraciones de las muestras en UL.

Patrón del efecto adverso hepático inducido por quimioterapia.

El análisis se realizó mediante la estadística descriptiva como la distribución de frecuencias. Se tabuló en tablas con porcentajes y se realizó evaluación de daño hepático.

Para Determinar el patrón del efecto adverso hepáticos se utilizó los planteamientos de Morales., *et al*, (2016), en torno a las enfermedades hepáticas inducidas por fármacos (DILI). Dichos planteamientos son:

- Elevación de la fosfatasa alcalina (ALP) 2 veces mayor del límite superior normal y/o un R menor o igual de 2 (siendo R la relación entre ALT y ALP).

$$R = \frac{\text{ALT de paciente/límite superior normal de ALT}}{\text{ALP del paciente/límite superior normal de ALP}}$$

- Lesiones colestásica, hepatocelular o mixtas de lesión hepática: Elevaciones en la fosfatasa alcalina (ALP) y aumento en la gamma-glutamyltransferasa (GGT).

- Elevación de la ALT (alanina aminotransferasa) dos veces por encima del límite alto normal (LAN), elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), de la FA (fosfatasa alcalina), siempre que uno de los valores sea el doble del LAN.

- La lesión es de tipo hepatocelular (citolítica) cuando hay un aumento de la ALT dos veces por encima del LAN o cuando la relación ALT/FA es mayor de 5. La lesión hepática es colestásica cuando hay un aumento de FA dos veces por encima del LAN o cuando ALT/FA es menor de 2. La lesión mixta incluye alteraciones bioquímicas con aumento de ALT y de FA, con una relación ALT/FA mayor de 2 pero inferior a 5.

RESULTADOS

Tabla 1

Actividad de las enzimas hepáticas según el sexo en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar.

Enzimas	Sexo		Total n (%)	Test de Fisher
	Masculino n (%)	Femenino n (%)		
ALT				<i>p-value</i>
Normal	9 (20,45)	30 (68,19)	39 (88,64)	0,5661
Alto	-	5 (11,36)	5 (11,36)	
Subtotal	9 (20,45)	35 (79,55)	44 (100,00)	
AST				
Normal	7 (15,90)	30 (68,19)	37 (84,09)	0,6188
Alto	2 (4,55)	5 (11,36)	7 (15,91)	
Subtotal	9 (20,45)	35 (79,55)	44 (100,00)	
γGT				
Bajo	2 (4,55)	1 (2,27)	3 (6,82)	0,07844
Normal	6 (13,63)	21 (47,73)	27 (61,36)	
Alto	1 (2,27)	13 (29,55)	14 (31,82)	
Subtotal	9 (20,45)	35 (79,55)	44 (100,00)	

ALT: Alaninaaminotransferasa, AST: Aspartatoaminotransferasa, γGT: Gamma-glutamilttransferasa. Test de Fisher ($p>0,05$) No significativo.
Fuente: Datos del investigador.

En la tabla 1 al relacionar la actividad de las enzimas hepáticas con el sexo se observa que en todas predomina el valor normal en el sexo femenino. En la Alaninaaminotransferasa (n=30) con 68,19%; en Aspartatoaminotransferasa (n=30) con 68,19% y Gamma-glutamilttransferasa (n=21) con 47,73%. No se observaron estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre las variables en estudio.

Tabla 2

Actividad de las enzimas hepáticas según edad en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar.

Enzimas	Edad (años)				Total n (%)	Test de Fisher p-value
	32-45 n (%)	46-59 n (%)	60-73 n (%)	74-87 n (%)		
ALP						
Normal	4 (9,09)	17 (38,64)	3 (11,36)	2 (4,55)	28 (63,64)	0,1173
Alto	6 (13,64)	7 (15,90)	5 (6,82)	-	16 (36,36)	
Subtotal	10 (22,73)	24 (54,54)	8 (18,18)	2 (4,55)	44 (100,00)	
ALT						
Normal	7 (15,91)	23 (52,27)	7 (15,91)	2 (4,55)	39 (88,64)	0,148
Alto	3 (6,82)	1 (2,27)	1 (2,27)	-	5 (11,36)	
Subtotal	10 (22,73)	24 (54,54)	8 (18,18)	2 (4,55)	44 (100,00)	
AST						
Normal	7 (15,91)	22 (49,99)	6 (13,64)	2 (4,55)	37 (84,09)	0,2726
Alto	3 (6,82)	2 (4,55)	2 (4,54)	-	7 (15,91)	
Subtotal	10 (22,73)	24 (54,54)	8 (18,18)	2 (4,55)	44 (100,00)	
γGT						
Bajo	6 (13,64)	16 (36,36)	5 (11,36)	-	27 (61,36)	0,2699
Normal	-	1 (2,27)	1 (2,27)	1 (2,28)	3 (6,82)	
Alto	4 (9,09)	7 (15,91)	2 (4,55)	1 (2,27)	14 (31,82)	
Subtotal	10 (22,73)	24 (54,54)	8 (18,18)	2 (4,55)	44 (100,00)	

ALP: Fosfatasa alcalina, ALT: Alaninaaminotransferasa, AST: Aspartatoaminotransferasa, γGT: Gamma-glutamilttransferasa. Test de Fisher ($p>0,05$) No significativo.

Fuente: Datos del investigador, julio 2022.

En la tabla 2 al relacionar la actividad de las enzimas hepáticas con la edad se evidencia que predomina en el grupo de 46-59 años los valores normales de Fosfatasa alcalina (n=17) con 38,64%; de Alaninaaminotransferasa (n=23) con 52,27% y Aspartatoaminotransferasa (n=22) con 49,99%. También en la misma edad de 46-59 años tiene mayor porcentaje los valores bajos de Gamma-glutamilttransferasa (n=16) con 36,36%.

Tabla 3

Cuantificación de enzimas hepáticas elevadas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar.

Enzimas hepáticas elevadas	n (%)
Ninguna	19 (43,18)
Una (1) enzima	14 (31,82)
Dos (2) enzimas	7 (15,91)
Tres (3) enzimas	2 (4,55)
Cuatro (4) enzimas	2 (4,55)
Total	44 (100,00)

Fuente: Datos del investigador julio 2022.

En la tabla 3 la elevación de enzimas hepáticas como efecto adverso estuvo ausente (n=19) en 43,18% y estuvo presente con la elevación de una enzima (n=14) en 31,82%, de dos enzimas (n=7) con 15,91%. Los casos de elevación de tres y cuatro enzimas (n=2) representaron 4,55%.

Tabla 4

Elevación de enzimas hepáticas como efecto adverso en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar.

Nº de enzimas elevadas	Enzimas	n (%)
Ninguna	-	19 (43,18)
Una (1) enzima	ALP	8 (18,18)
	γGT	5 (11,37)
	AST	1 (2,27)
Dos (2) enzimas	ALP -γGT	5 (11,37)
	AST-γGT	1 (2,27)
	ALT -AST	1 (2,27)
Tres (3) enzimas	ALP- ALT-AST	1 (2,27)
	γGT- ALT -AST	1 (2,27)
Cuatro (4) enzimas	ALP-γGT	2 (4,55)
	ALT -AST	
Total		44 (100,00)

ALP: Fosfatasa alcalina, γGT: Gamma-Glutamiltransferasa,
 ALT: Alaninaaminotransferasa. AST: Aspartatoaminotransferasa
 Fuente: Datos del investigador, marzo 2022.

En la tabla 4 se observa que en la elevación de una enzima predomina Fosfatasa alcalina (n=8) con 18,18%; de dos enzimas corresponde a Fosfatasa alcalina y Gamma-Glutamiltransferasa (n=5) con 11,37%; en tres enzimas predominan Fosfatasa alcalina y ambas transaminasas, así como Gamma-glutamiltransferasa con ambas transaminasas (n=1) con 2,27%.

Tabla 5

Lesión hepática tomando en cuenta el tipo de cáncer en pacientes que reciben quimioterapia. Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar

Cáncer	Lesión			Total
	Colestásica	Mixta	Hepatocelular	
Mama	10 (52,64)	3 (15,80)	1 (5,26)	14 (73,70)
Garganta	1 (5,26)	-	-	1 (5,26)
Pulmón	-	1 (5,26)	-	1 (5,26)
Riñón	1 (5,26)	-	-	1 (5,26)
Vagina	1 (5,26)	-	-	1 (5,26)
Cuello uterino	-	1 (5,26)	-	1 (5,26)
Total	13 (68,42)	5 (26,32)	1 (5,26)	19 (100,00)

Test de Fisher=0,5819 gl=10 ($p>0,05$) No significativo
Fuente: Datos del investigador, julio 2022.

En la tabla 5 se observa que el cáncer de mama predomina ante los demás ($n=14$) con 73,70% y se evidencian los tres tipos de lesión hepática en este tipo de cáncer, siendo la lesión colestásica la de mayor porcentaje ($n=10$) con 52,64%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre las variables en estudio.

Tabla 6

Patrón del efecto adverso hepático inducido por la quimioterapia en pacientes con cáncer. Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar.

Tipo de lesión	n (%)
Colestásica	13 (68,42)
Mixta	5 (26,32)
Hepatocelular	1 (5,26)
Total	19 (100,00)

Fuente: Datos del investigador, julio 2022.

En la tabla 6 se observa que predomina la lesión colestásica (n=13) con 68,42%, seguido de lesión mixta (n=5) con 26,32%.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio se realizó con el objetivo de señalar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología Virgen del Valle, estado Bolívar. Con lo que se aplicó una encuesta y se realizaron análisis sanguíneos para evaluar dichas Enzimas.

En relación a la actividad de las enzimas hepáticas con respecto al sexo se observan que de 44 pacientes, 35 fueron mujeres y 9 hombres; Evidenciándose predominio del valor normal de las enzimas hepáticas en el sexo femenino. La enzima alanina aminotransferasa (ALT) arrojó valores altos en 5 pacientes con 11.36%, al igual que la aspartato aminotransferasa (AST), destacando que los valores de referencia utilizados en este estudio fueron para la ALT en el caso de mujeres valores séricos menor a 32 U/L y menor de 42 U/L para los hombres; mientras que para la AST se emplearon como valores de referencia para las mujeres menos de 35 U/L y para los hombres valores menores a 31 U/L. Resultados que difieren de los obtenidos por López *et al.*, (2015) donde se reunieron 32 pacientes; de los cuales 14 eran pacientes femeninas y 18 pacientes masculinos con diagnóstico de leucemia aguda, tratados con un programa de quimioterapia, siendo 42 U/L la media en los valores de la AST y 65 U/L de ALT.

También se obtuvieron valores elevados de la Gamma-Glutamiltransferasa (GGT) en 13 pacientes con 29.55% de la presente investigación. Semejante al estudio de Escobar (2022) donde valoró promedios de GGT en 12 pacientes con cáncer en la glándula mamaria, que recibieron quimioterapia en el Hospital Oncológico de Solca de la ciudad de Riobamba, arrojando que en la mayoría de los pacientes los valores de GGT mantuvieron un promedio alto superior de 49,43 U/L, el valor sérico normal de 10-30 U/L.

Las edades de los integrantes de la muestra estudiada estuvo comprendida entre 32-87 años, y al relacionar la actividad de las enzimas hepáticas con la edad se evidenció que en el grupo de 46-59 años los valores de fosfatasa alcalina (ALP) se encontraron más elevados que en el resto de los grupos etarios, 7 pacientes con un 15.90% de los demás casos estudiados. Sin embargo, ese grupo etario tuvo mayor porcentaje los valores bajos de GGT con un 36.36%. Resultados similares a los obtenidos en el estudio de Díaz *et al.*, (2015) en el que se localizaron 120 expedientes de pacientes consecutivos con el diagnóstico clínico de cáncer de próstata. La edad mediana de los pacientes fue de 71 años (rango 50-85 años), no se observó un incremento significativo en la media sérica de los pacientes en comparación con controles sanos con resultados de GGT de 51 UI/L, la ALT 35 UI/L, AST 46 UI/L y ALP 123 UI/L.

Por su parte en el grupo de 32-45 años los valores de las enzimas ALT y AST de la presente investigación se encontraron elevadas en 3 pacientes con 6.82% cada una. En relación a estos hallazgos, Lozano *et al.*, (2013) refiere que la edad y el sexo, influyen la expresión hepatocelular y colestásica de la hepatotoxicidad. La primera es más frecuente en mujeres con edad inferior a 60 años, y la segunda en varones que superan esta edad. A diferencia del caso de García *et al.*, (2022), referido a adulto de 71 años de edad, diagnosticado con cáncer de próstata que al recibir quimioterapia durante un tiempo prolongado se evidenció valores elevados de las enzimas ALT 1565 U/L y ASP 837 U/L. Considerarse este como un caso cuyos resultados obtenidos en esta investigación difieren con respecto a las edades afectadas.

La elevación de enzimas hepáticas como efecto adverso estuvo ausente en 19 pacientes con 43,18% y estuvo presente con la elevación de una enzima en 14 pacientes con 31,82%, de dos enzimas en 7 pacientes con 15,91%. Los casos de elevación de tres y cuatro enzimas representaron 4,55% cada una. En relación a ello Romero *et al.*, (2016), refiere en el caso clínico de una paciente de 31 años

diagnosticada con carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, que posterior al tratamiento con quimioterapias sus análisis bioquímicos arrojaron alteraciones a nivel hepático en tres de sus enzimas con valores de la ALT 95 U/L, AST 134 U/L y ALP de 755 U/L, por lo que se decide interrumpir el tratamiento. Demostrando alteraciones en tres de sus enzimas hepáticas; siendo estos resultados semejantes a los obtenidos en la presente investigación.

En la elevación de una enzima predomina la ALP en 8 pacientes con 18,18%; en el caso de dos enzimas corresponde a ALP y GGTP en 5 pacientes con 11,37%; en tres enzimas predominan la ALP y ambas transaminasas, así como GGTP con ambas transaminasas con 2,27%. Resultados semejantes a los obtenidos en estudio hecho por Escobar (2022) respecto a la función hepática en 12 pacientes con cáncer de mama del Hospital Oncológico Solca de la ciudad Riobamba - Ecuador, encontrando que existió en la mayoría de los tratamientos un aumento de los valores de la ALP superiores a 288.96 U/L, demostrando que la tendencia de los valores promedio de esta enzima aumentan posterior a la quimioterapia.

El cáncer de mama predominó con 14 pacientes que representaron 73,70%, evidenciándose los tres tipos de lesión hepática; siendo la lesión colestásica la de mayor porcentaje, afectando a 10 pacientes con 52,64%. Resultados similares a los ensayos de Mansfield *et al.*, (2019), donde el instituto nacional del cáncer (NCI) patrocinó ensayos clínicos para la disfunción hepática a fin de determinar las dosis seguras y los programas de terapias antineoplásicas, en noviembre del 2016. Los patrones máximos colestásicos de insuficiencia hepática (aumentos predominantes de la ALP en lugar de las transaminasas) fueron más frecuentes en el ensayo donde se analizaron a 513 pacientes para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática con daño colestásico en 412 pacientes es decir un 80%.

Los criterios para lesiones hepáticas inducidas por fármacos del consejo de Organización Internacional de Ciencias médicas son un medio para definir estos

patrones en función de las proporciones de la ALT a ALP. En general, dentro del contexto de este ensayo el DILI se clasifica como hepático (hepatocelular), colestásico o mixto según el patrón de anomalías en las pruebas hepáticas. En el efecto adverso hepático, arrojaron predominio de la lesión colestásica en 13 pacientes (68.42%), mixta en 5 pacientes (26.32%) y hepatocelular en 1 paciente (5.26%), resultados que se asemejan a los ensayos de Mansfield *et al.*, (2019), donde analizaron a 1.841 pacientes con distintos tipos de cáncer que recibieron tratamiento antineoplásico para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en los resultados de los ensayos clínicos de fase I, los resultados obtenidos en el patrón normal fueron de 601 pacientes con 33%, predominando la lesión colestásica en 967 pacientes con 52%, lesión hepatocelular en 67 pacientes con 4% y mixta en 206 pacientes con 11%.

CONCLUSIÓN

- No hay relación estadísticamente significativa entre el sexo, edad y la actividad de las enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.
- Las pacientes femeninas con cáncer que reciben quimioterapia poseen valores elevados de gamma-glutamyltransferasa (GGT).
- El grupo etario de 46-59 años posee valores de fosfatasa alcalina (ALP) más elevados que el resto de los grupos etarios y valores más bajos de gamma-glutamyltransferasa (GGT).
- La fosfatasa alcalina (ALP) predomina como enzima elevada en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.
- La quimioterapia induce efectos adversos hepáticos en pacientes con cáncer.
- El cáncer de mama predomina entre los demás tipos de cáncer con un patrón de efecto adverso hepático inducido por quimioterapia.
- La lesión colestásica predomina como patrón del efecto adverso hepático inducido por la quimioterapia en pacientes con cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Alonso, C.E., Salerni, G.E. 2016. Historia del melanoma de Hipócrates aHandley. Medicgraphic [Serie en línea] 44 (11): 64-67. Disponible: https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc2016/mc161|.pdf&ved=2ahUKEwjwjpD5_j3AhU7QzABHb0lAAIQFnoECAUQA Q&usg=AOvVaw0aVyK2-|F4TRwGkrpg_Ase.
- Borlak, J., Chen, M., Suzuki, A., Andrade, R.J., Lucena, M.I., 2015. Drug-inducedliverinjury: Interactions between drug propertiesand host factors. J Hepatol. [Serie en línea] 63: 14-15 Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912521/> [abril, 2017].
- Castro-Muñoz, E., Castro, N. 2021. Hepatotoxicidad por agentes quimioterápicos, escala de RUCAM y su correlación con hiperferritinemia. Indexia [Serie en línea] 1 (1): 37-40. Disponible:https://revistaindexia.com/wp-content/uploads/2021/04/actualidad_compressed.pdf. [Abril, 2021].
- Caza, C.M.,Papay, J.I. 2015. Drugrechallengefollowingdruginducedliverinjury. Hepatology. Medline [Serie en línea] 66 (2), 646-654. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29152>. [Marzo. 2017].
- Cifuentes, T., Francisco. 2010. Hepatotoxicidad por Fármacos. Revista Clínica de Medicina de Familia. Scielo [Serie en línea] 3 (3): 177-191. Disponible: <http://scielo.isciii.es/scielo>. [Febrero, 2022].

- Díaz-Pérez, M.A., Hernández-Manzanares, V., Montes-Martínez, E.A., Sánchez-Valdivieso. 2015. Gama-glutamyltransferase in serum, adjuvant of the specific prostatic antigen in the diagnosis of prostate cancer. Elsevier [Serie en línea] 75(6) 325-331. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urolgia-302-articulo-gama-glutamyl-trasferasa-suero-adyuvante-del-S200740851500107X> [Diciembre, 2015].
- Escobar-Arrieta, S.N. 2022. Valoración hematológica, renal y hepática en pacientes con cáncer de glándula mamaria en tratamiento con quimioterapia Hospital Solca-Riobamba, (Master's thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas) Pp. 113[Abril, 2022].
- Fernández-Daza, E., Fernández-Juarr, E., Moreno-Mejía, I. 2021. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. Medicina y laboratorio [Serie en línea] 14, 11-12. Disponible: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/489> [Agosto, 2021].
- Fontana, R.J. 2014. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives Gastroenterology. Medline [Serie en línea] 146, 914-928. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro>. [Diciembre 2014].
- Graña, A. 2015. Breve evolución histórica del cáncer. Carcinoma. [Serie en línea] 5 (1) 26-31. Disponible: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n1_2015/pdf/a06v05n1.pdf [Julio, 2015].

- García, F., Camargo, J.M., Arrieta-Harold, E. 2015. Hepatitis colestásica inducida por flutamida. Revista colombiana de Gastroenterología [serie en línea] 24 (4): 408-412. Disponible: www.scielo.org.co/pdf/rcg/v24n4/v24n4a12.pdf [Febrero, 2022].
- Guzmán, A., Salazar, D. 2022. Enzimas hepáticos en pacientes con CA de mama tratados con ciclofosfamida. Trabajo de grado. Dpto de Bioanálisis. Unidad oncológica “virgen del valle”. Ecs. Cs. Salud. Bolívar U.D.O. Pp 73 (Multígrafo).
- Hayashi, P.H. 2016. Evaluación de la causalidad de la red de lesiones hepáticas inducidas por fármacos: criterios y experiencia en los Estados Unidos. Revintern de ciencias moleculares [serie en línea] 17 (2): 201. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms170202010>. [Julio, 2016].
- Jure, C., Valera, J.M., Madariaga, J.A. 2018. Hepatotoxicidadcolestásica asociada al uso de quimioterapia en esquema con lomustina. Reporte de un caso y revisión de la literatura Gastroenterol. Latinoam [serie en línea] 29 (3): 147-154. Disponible: <https://gastrolat.org/hepatotoxicidadcolestasica-asociada-al-uso-de-quimioterapia-en-esquema-con-lomustina-reportede-un-caso-y-revision-de-la-literatura/> [Enero, 2021].
- Licata. 2015. Adverse drugreactions and organdamage: Theliver. Eur J InternMed. Medline. [Serie en línea] 28, 9-16. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.017> [Diciembre, 2016].

López-Hernández, M., Romero-Rodelo, H., Alvarado-Ibarra, M. 2015. Efectividad de deferasirox en la reducción de la toxicidad hepática por hemocromatosis secundaria en pacientes con leucemia aguda en programa de quimioterapia intensiva. *RevHematolMex* [Serie en línea] 16, 262-270. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re154d.pdf>. [Septiembre, 2015].

Lozano-Lanagrán M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. 2013. Hepatotoxicidad en 2011: progresando decididamente. *RevEspEnfermDig*. [Serie en línea] 103 (9): 472-479. Disponible: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v103n9/es_puntovista.pdf. [Agosto, 2013].

Molina-Terrón, E. M., Diéguez-González, B., Molina-Terrón, P.M., Gallego-García, S., Alonso-Diego, I., Serrano-Martínez, S. 2020. El hígado posttratamiento: cambios tras quimioterapia y radiofrecuencia. *Nuevo hosp*. [Serie en línea] 16 (2): 1578-7516. Disponible: <https://www.saludcastillayleon.es/CAZamora/en/publicaciones/revista-nuevohospital-2020/nuevo-hospital-2020-junio-xvi-2/molina-terron-em-diequezgonzalez-b-molina-terron-pm-galleg.files/1638266-NUEVO%20HOSPITAL%202020%20Junio%3BXIV%20%282%29%2011-21.pdf>. [Junio, 2020].

Morales, L., Veles, N., German-Muñoz, O. 2016, Enero. Hepatotoxicidad: PatronColestasico Inducido por Farmacos. [En línea]. Disponible:

<https://www.redalyc.org/pdf/3377/337745613006.pdf>. [Marzo, 2020].

Munive, M.R., Domínguez, J.I., Oropeza, R. 2009. Interferencia entre medicamentos y pruebas de laboratorio en pacientes hospitalizados. Experiencia del Centro Médico ABC. *RevMex Patol ClinMedLab*. [Serie en línea] 56 (4): 265-70. Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=23699>. [Noviembre, 2019].

Munive-Lima, M.R., Simón-Domínguez, J.I., Oropeza-Cornejo, I. 2009. Interferencia entre Medicamentos y pruebas de laboratorio en pacientes hospitalizados. *RevMex Patol Clin* [serie en línea] 56 (4): 265-270. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2009/pt094f.pdf>. [Diciembre, 2019].

Parks, D., Lin, X., Painter, J.L., Cheng, J., Hunt, C.M., Spraggs, C.F. 2013. A proposed modification to Hy's law and Edish criteria in oncology clinical trials using aggregated historical data. *Pharmacoevidence-mioloDrugSaf*. [Serie en línea] 22:571-578. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300062/> [Junio, 2013].

Pérez-Perales, J.E. 2014. Historia de la cirugía y el cáncer. *Scielo* [serie en línea]; 33 (1). Disponible: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arrtext&pid=S1405-0099201100010. [Enero-Marzo 2014].

- Romero-Carreño, E., Marcos-Rodríguez, J.A., Santana-Martínez, S., Merino, L. 2016. Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico en tratamiento con capecitabina y lapatinib. SciELO [Serie en línea] 40 (2): 134-136. Disponible:https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113063432016000200008. [Junio, 2016].
- Rudek, M.A., Mansfield, A.S., Vulih, D., Smith, G.L., Harris, P.J., Ivy, S.P. 2016. The effect of hepatic impairment on outcomes in phase I clinical trials in cancer subjects. Medline [Serie en línea] 91 (4) 5472-5479. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0449>. [Octubre, 2019].
- Senior, J.R. 2014. Unintended hepatic adverse events associated with cancer chemotherapy. Toxicol Pathol [Serie en línea] 38, 142-7. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521265/> [Junio, 2022].
- Tejada, F. 2010. Hepatotoxicidad inducida por fármacos. SciELO. [Serie en línea] 3 (3). Disponible: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006. [Octubre, 2010].
- Terleira, A., Portolés, A., Rojas, A., Vargas, E. 2007. Effect of drug-test interaction on length of hospital stay. Pharmacoepidemiol Drug Saf. [Serie en línea]. 16 (1): 39-45. Disponible: <https://doi.org/10.1002/pds.1330>.

- Urrutia-Maldonado, E., Abril-Molina, A., Alés-Palmer, M., Gómez-Luqueol, J.M., Muñoz de Rued, P., Ocete-Hita, E. 2019. Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. [En Línea]. Disponible: <http://www.analesdepediatria.org> [octubre, 2021].
- Vélez. N.L., Morales, L., Germán. O., Muñoz, M. 2016. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. [En línea]. Disponible: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/v31n1a06.pdf>. [Enero, 2020].

APÉNDICES

Apéndices A

Solicitud al departamento de oncología de la unidad de oncología Virgen del Valle.

Ciudad Bolívar, Octubre 2019.

Señores Departamento de Oncología de la Unidad de Oncología Virgen del Valle.

SOLICITUD

Tenemos el agrado de dirigirnos ante ustedes en la oportunidad de saludarles cordialmente, nos presentamos Jesús Miguel Valdez Acosta y María Daniela Monteverde Gascón portadores de las cédulas de identidad V24.559.216 y V24.118.745 respectivamente, estudiantes de la Universidad de Oriente, carrera Bioanálisis, nos presentamos con el fin de solicitar su colaboración para ser partícipes de la investigación y solicitar los datos pertenecientes a los pacientes de esta unidad los cuales reciben tratamientos de Quimioterapia, esto con el fin de utilizarlos para realizar nuestro trabajo de grado titulado ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR requisito formal para optar a nuestros títulos como Licenciados en Bioanálisis.

Dr. Gustavo Unsain
M.S.D.S. 49793 C.A.
C.I.V. 10097543



Jesús Valdez.
24.559.216

María Monteverde.
24.118.745

Apéndice B

Solicitud al Laboratorio de Bioanálisis Arcángel Miguel.

Ciudad Bolívar, Octubre 2019.

Señores del Laboratorio de Bioanálisis Arcangel Miguel.

SOLICITUD

Tenemos el agrado de dirigirnos ante ustedes en la oportunidad de saludarles cordialmente, nos presentamos Jesús Miguel Valdez Acosta y María Daniela Monteverde Gascón portadores de las cédulas de identidad V24.559.216 y V24.118.745 respectivamente, estudiantes de la Universidad de Oriente, carrera Bioanálisis, nos presentamos con el fin de solicitar su colaboración para realizar pruebas de laboratorio de los pacientes de la Unidad de Oncología Virgen del Valle y al mismo tiempo, el apoyo a la supervisión de las mismas pruebas de laboratorio a realizar, esto con el fin de completar las investigaciones necesarias para nuestro trabajo de grado, requisito formal para obtener nuestros títulos como Licenciados en Bioanálisis

Laboratorio de Bioanálisis
Arcangel Miguel
C.R. 00713504
[Firma]
Lic. Neyla M. Segura B.
Lic. en Bioanálisis
Col. Blo. 65-0260-6082

[Firma]
Jesús Valdez.
24.559.216

[Firma]
María Monteverde.
24.118.745

Apéndice C.

Autorización de los pacientes.

Ciudad Bolívar, Octubre 2019.

AUTORIZACIÓN

Yo, _____, portador de la cédula de identidad _____, con domicilio en _____, acepto ser partícipe del trabajo de investigación de la tesis titulada ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR y doy permiso a la estudiante María Daniela Monteverde Gascón portadora de la cédula de identidad y V24.118.745 para utilizar mis datos y muestra sanguínea para realizarle los estudios necesarios con el fin de obtener los resultados que serán de utilidad para el trabajo de grado y poder optar a sus títulos como Licenciados en Bioanálisis.

FIRMA DEL PACIENTE.

Apéndice D.

Universidad de Oriente
Escuela de Ciencias de la Salud
“Dr. Francisco BatttiniCasalta”
Departamento de Bioanálisis

ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR.

Ficha PreTratamiento

Identificación del Paciente **Fecha:** / /
Nombre y Apellido: _____
Cedula de Identidad: _____ **Fecha de Nacimiento:** / /
Dirección: _____
Número de Teléfono: _____ **Peso**_____ **Estatura**_____
¿Dónde tiene alojado el cáncer?_____ **Tipo de cáncer:** _____
Médico tratante: _____ **Hora de extracción sanguínea:** _____

PREGUNTAS

- 1) ¿Actualmente recibe tratamiento antineoplásico?
SI () ¿Cuál? _____ NO ()

- 2) ¿Padece alguna enfermedad hepática?
SI () ¿Cuál enfermedad? _____ NO () NO LO SE ()

- 3) ¿Padece alguna enfermedad?
SI () ¿Cuál enfermedad? _____ NO () NO LO SE ()

4) En tal caso de ser positiva la respuesta anterior, ¿Consume algún medicamento como tratamiento?

SI () NO ()

5) ¿Ha tenido cáncer en otra ocasión?

SI () ¿Órgano en el que se alojó? _____ Tipo de cáncer _____ NO () NO LO SE ()

6) De haber tenido cáncer previamente ¿Cuál tratamiento antineoplásico recibió? (Especifique medicamento)

7) ¿Ingiera alcohol?

SI () Frecuencia _____ Cantidad _____ NO ()

8) ¿Fuma?

SI () Frecuencia _____ Cantidad _____ NO ()

9) ¿Se le inflaman las piernas?

SI () NO ()

10) ¿Dolor al evacuar la heces?

SI () NO ()

11) ¿Color de las heces?

12) ¿Ictericia?

SI () NO () NO LO SE ()

13) ¿Diarrea?

SI () NO ()

14) ¿Estreñimiento?

SI () NO ()

15) ¿Flatulencia?

SI () NO ()

16) ¿Vomito?

SI () NO ()

17) ¿Tiene cálculos biliares?

SI () NO ()

18) ¿Tiene alguna enfermedad biliar?

SI () ¿Cuál? _____ NO ()

19) ¿Tiene alguna enfermedad inmunológica?

SI () ¿Cuál? _____ NO ()

20) ¿Tiene anemia?

SI () NO ()

21) ¿Posee antecedentes cáncer en su familia?

SI () ¿Quién? _____ ¿Órgano afectado? _____ NO ()

22) ¿Alteración en cabello, uñas, piel?

SI () ¿Dónde? _____ NO ()

23) ¿Posee color amarillento de la piel o de los ojos?

SI () NO ()

24) ¿Posee orina oscura?

SI () NO ()

25) ¿Posee algún trastorno hormonal?

SI () ¿Cuál?_____ NO () NO LO SE ()

26) ¿Padece usted falta de apetito?

SI () NO ()

27) ¿Padece usted problemas respiratorios?

SI () ¿Cuál?_____ NO ()

28) ¿Alguna ha presentado alteración de las enzimas ALT, AST, GGT o de bilirrubina?

SI () NO ()

Observaciones_____

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

AST

ALT

GGT

BT

BD

BI

Hb

HTO

Apéndice E.**UNIDAD ONCOLOGICA VIRGEN DEL VALLE****CIUDAD BOLIVAR****Datos Epidemiológicos****Estudio.**

**EVALUAR LAS ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON
CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD
ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE ESTADO BOLÍVAR.**

Edad_____ **Sexo** _____

Tipo de Cáncer _____

Fase de Quimioterapia_____

Medicamentos_____

TGO

ALP:

TGP:

GGT:

ANEXOS

Anexo A.



LINEA LIQUIDA

γ -G-test cinética AA

Método (Szasz modificado) para la determinación de γ -glutamil transferasa en suero o plasma.
Sustrato recomendado por la IFCC

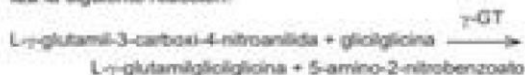
SIGNIFICACION CLINICA

La γ -glutamil transferasa (γ -GT) es una enzima de membrana ampliamente distribuida en el organismo. Se localiza principalmente en riñón, vesículas seminales, páncreas, hígado, bazo y cerebro. Su actividad es influenciada por cualquier factor que afecte a las membranas celulares de los órganos que la contienen.

En el caso de alteraciones hepáticas, la γ -GT generalmente es índice de agresión tóxica. Sin embargo, la determinación sólo tiene valor clínico cuando sus valores son comparados con los de otras enzimas de mayor órgano-especificidad. El análisis conjunto de γ -GT, fosfatasa alcalina, transaminasas y bilirrubina, amplía significativamente el panorama del diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas primarias y secundarias, formando parte del hepatograma.

FUNDAMENTOS DEL METODO

La γ -glutamil transferasa es una carboxipeptidasa que cataliza la siguiente reacción:



REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: solución de buffer Tris, conteniendo glicilglicina.

B. Reactivo B: solución de L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitro-anilida.

Concentraciones finales

buffer Tris 100 mmol/l; pH 8,5
L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida > 2,9 mmol/l
glicilglicina 100 mmol/l

REACTIVOS NO PROVISTOS

Solución fisiológica (NaCl 9 g/l).

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivos Provistos: listos para usar. Estos pueden usarse separados o como **Reactivo único**, mezclando 4 partes de Reactivo A con 1 parte de Reactivo B (ej.: 4 ml Reactivo A + 1 ml Reactivo B).

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos. Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Reactivos Provistos: son estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Reactivo único (premezclado): estable 4 semanas en refrigerador (2-10°C). Proteger de la luz.

INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Cuando el espectrofotómetro ha sido llevado a cero con agua destilada, lecturas de absorbancia del Reactivo único superiores a 1,300 D.O. son indicio de deterioro del mismo.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección: se debe obtener de la manera usual.

b) Aditivos: en caso de emplear plasma, se recomienda el uso de EDTA como anticoagulante para su obtención.

c) Sustancias interferentes conocidas:

No se observan interferencias por bilirrubina hasta 280 mg/l (28 mg/dl), triglicéridos hasta 5,4 g/l (540 mg/dl) ni hemoglobina hasta 0,39 g/dl (390 mg/dl).

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la γ -GT en suero es estable hasta 2 semanas en refrigerador (2-10°C) y hasta 6 meses congelada (-20°C).

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Cubetas espectrofotométricas de caras paralelas.
- Baño de agua a la temperatura de reacción seleccionada.
- Cronómetro.

CONDICIONES DE REACCION

- Longitud de onda: 405 nm
- Temperatura de reacción: 25, 30 ó 37°C
- Tiempo de reacción: 3 minutos
- Volumen de muestra: 100 μ l
- Volumen de Reactivo único: 1 ml
- Volumen final de reacción: 1,1 ml

PROCEDIMIENTO

En una cubeta mantenida a la temperatura seleccionada colocar:

Anexo B.



GPT(ALT)

AA

Método UV optimizado (IFCC) para la determinación de alanina aminotransferasa (GPT/ALT) en suero o plasma

SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

La alanina aminotransferasa (ALT o GPT) es una enzima unilocular (citoplasmática) cuya mayor actividad se localiza en el tejido hepático. La destrucción o cambio de permeabilidad de las membranas celulares provoca la liberación de ALT a la circulación sanguínea.

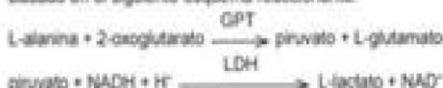
Los mayores aumentos de actividad ALT en suero, se producen como consecuencia de alteraciones hepáticas.

En el caso de hepatitis virales, el aumento de ALT precede a la aparición de ictericia, alcanzando un máximo luego de la observación de dicho síntoma. Si los valores permanecen elevados luego de 6 semanas, debe pensarse en la posibilidad de una hepatitis activa o en el comienzo de una hepatitis crónica, por lo que es de utilidad las determinaciones seriadas de la enzima.

La determinación de ALT adquiere importancia diagnóstica cuando sus valores se comparan con los de otras enzimas de similar origen tisular, permitiendo así completar el perfil enzimático de órganos como el hígado.

FUNDAMENTOS DEL MÉTODO

Basado en el siguiente esquema reaccionante:



REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: viales conteniendo 2-oxoglutarato, nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y lactato deshidrogenasa (LDH).

B. Reactivo B: solución de buffer TRIS pH 7,5 (a 30°C) conteniendo L-alanina.

Concentraciones finales (según IFCC y SSCC)

TRIS	100 mmol/l; pH 7,5 (a 30°C)
L-alanina	500 mmol/l
NADH	0,18 mmol/l
LDH	≥ 1.200 UI
2-oxoglutarato	15 mmol/l

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivo B: listo para usar.

Reactivo A: preparación: agregar 20 ml de Reactivo B a un frasco de Reactivo A. Tapar, agitar hasta disolución completa y fechar.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".

El Reactivo B contiene azida.

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Reactivos Provistos: son estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Reactivo A reconstituido: estable 30 días en refrigerador (2-10°C) o 3 días a temperatura ambiente a partir del momento de su reconstitución.

INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Cuando el espectrofotómetro ha sido llevado a cero con agua destilada, lecturas de absorbancia del Reactivo A reconstituido inferiores a 0,800 D.O. o superiores a 1,800 D.O. (a 340 nm) son indicio de deterioro del mismo.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección: se debe obtener de la manera usual.

b) Aditivos: en caso de que la muestra a utilizar sea plasma, se debe usar heparina como anticoagulante.

c) Sustancias interferentes conocidas:

- Las muestras con hemólisis visible o intensa producen valores falsamente aumentados por lo que no deben ser usados.

- Las muestras de pacientes hemodializados o con hipovitaminosis u otras patologías asociadas con deficiencia de piridoxal fosfato producen valores falsamente disminuidos. Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la GPT en suero es estable hasta 3 días en refrigerador (2-10°C), sin agregado de conservantes. No congelar.

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Baño de agua a la temperatura indicada en el procedimiento a seguir.
- Cronómetro.

CONDICIONES DE REACCIÓN

(Disminución de absorbancia)

Anexo C



GOT(AST) UNIM

AA

Método UV optimizado (IFCC) para la determinación de aspartato aminotransferasa (GOT/AST) en suero o plasma

SIGNIFICACION CLINICA

La aspartato aminotransferasa es una enzima bilocular (citoplasmática y mitocondrial) ampliamente difundida. Se encuentra en mayor concentración en hígado y corazón. Cualquier alteración de estos tejidos produce un aumento en los niveles de AST circulante.

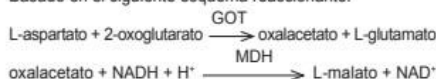
En el infarto agudo de miocardio, se observa un aumento moderado de la enzima a las 6 u 8 horas de ocurrido el episodio, alcanza niveles máximos alrededor de las 48 horas y retorna a la normalidad entre el 4º y el 6º día.

En pacientes con afecciones hepáticas se observan las mayores elevaciones de AST, sobre todo en los casos de hepatitis con necrosis.

La determinación de AST adquiere importancia diagnóstica cuando sus valores se comparan con los de otras enzimas de similar origen tisular, es decir que permite completar el perfil enzimático de órganos tales como corazón e hígado.

FUNDAMENTOS DEL METODO

Basado en el siguiente esquema reaccionante:



REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: viales conteniendo 2-oxoglutarato, nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), malato deshidrogenasa (MDH) y lactato deshidrogenasa (LDH).

B. Reactivo B: solución de buffer TRIS pH 7,8 (a 30°C) con L-aspartato.

Concentraciones finales (según IFCC y SSCC)

TRIS	80 mmol/l; pH 7,8 (a 30°C)
L-aspartato	240 mmol/l
NADH	0,18 mmol/l
MDH	≥ 420 U/l
LDH	≥ 600 U/l
2-oxoglutarato	12 mmol/l

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivo B: listo para usar.

Reactivo A: preparación: agregar 20 ml de Reactivo B a un frasco de Reactivo A. Tapar, agitar hasta disolución completa y fechar.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".
El Reactivo B contiene azida.

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Reactivos Provistos: son estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Reactivo A reconstituido: estable 30 días en refrigerador (2-10°C) o 3 días a temperatura ambiente a partir del momento de su reconstitución.

INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Cuando el espectrofotómetro ha sido llevado a cero con agua destilada, lecturas de absorbancia del Reactivo A reconstituido inferiores a 0,800 D.O. o superiores a 1,800 D.O. (a 340 nm) son indicio de deterioro del mismo.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección: se debe obtener de la manera usual.

b) Aditivos: en caso de que la muestra a utilizar sea plasma, se debe usar heparina como anticoagulante.

c) Sustancias interferentes conocidas:

- Las muestras provenientes de pacientes hemodializados o con hipovitaminosis o patologías asociadas con deficiencia de piridoxal fosfato producen valores falsamente disminuidos.

- No se observan interferencias por bilirrubina hasta 60 mg/l, triglicéridos hasta 5,5 g/l y hemoglobina hasta 0,14 g/dl.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la GOT en suero es estable hasta 3 días en refrigerador, sin agregado de conservantes. No congelar.

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Baño de agua a la temperatura indicada en el procedimiento.
- Cronómetro.

CONDICIONES DE REACCION

(Disminución de absorbancia)

- Longitud de onda: 340 nm (Hg 334 ó 366).

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

TITULO	ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN LA UNIDAD ONCOLÓGICA VIRGEN DEL VALLE. ESTADO BOLÍVAR.
---------------	--

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CVLAC / E MAIL
Br. María Daniela Monteverde Gascón	CVLAC: 24.118.745 EMAIL: danimonte30@gmail.com

PALABRAS O FRASES CLAVES: Cáncer, quimioterapia, hepatotoxicidad, enzimas.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

ÁREA y/o DEPARTAMENTO	SUBÁREA y/o SERVICIO
Departamento de Bioanálisis	

RESUMEN (ABSTRACT):

El cáncer es una enfermedad genética, con cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, cómo se forman y multiplican. La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas; actúa evitando que estas células crezcan y se dividan; ya que suelen ser de crecimiento más veloz que las células normales. La hepatotoxicidad es la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. **Objetivo:** Señalar alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la Unidad de Oncología Virgen del Valle del estado Bolívar. **Metodología:** Se trató de un estudio descriptivo, de corte transversal; la muestra estuvo conformada por 44 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. **Resultados:** el sexo femenino fue el más afectado, arrojando valores elevados de gamma-glutamyltransferasa (n=13) con 29.55%, alaninaaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa (n=5) con 11.26% cada una. En relación a la edad, el grupo etario que predominó con valores elevados de fosfatasa alcalina fue el de 46-59 años (n=7) con 15.90% y mayor porcentaje de valores bajos de gamma-glutamyltransferasa (n=16) con 36,36%; por otra parte el grupo etario de 32-45 años arrojó valores elevados de alaninaaminotransferasa y aspartatoaminotrasferasa (n=3) con 6.82% cada una. La elevación de una enzima se manifestó en (n=14) 31,82% de los casos. Se observó que en la elevación de una enzima predomina fosfatasa alcalina con (n=8) 18,18%. El cáncer de mama predomina ante los demás con 73,70% y se evidencian los tres tipos de lesión hepática en este tipo de cáncer, siendo la lesión colestásica la de mayor porcentaje con 52,64%. Como efecto adverso predomina la lesión colestásica con un 68,42%. **Conclusiones:** La alteración en la actividad de enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia predomina en el sexo femenino; sin embargo tanto en la variable de sexo y como en la de edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. El efecto adverso preponderante es la lesión colestásica; siendo el cáncer de mama predominante entre los demás tipos de cáncer con un patrón de efecto adverso hepático inducido por quimioterapia.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU x	JU
Helga Hernández	CVLAC:	15.372.705			
	E_MAIL	helgahernandezjt@gmail.com			
	E_MAIL				
Mercedez Romero	ROL	CA	AS	TU	JU x
	CVLAC:	8.939.401			
	E_MAIL	romeromercedes1201@gmail.com			
	E_MAIL				
Alberto Cabello	ROL	CA	AS	TU	JU x
	CVLAC:	10.574.915			
	E_MAIL	<u>acabello915@gmail.com</u>			
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2023	11	08
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis Enzimas hepáticas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en la unidad oncológica virgen del valle. Estado bolívar.	. MS.word

ALCANCE

ESPACIAL: Unidad Oncológica Virgen del Valle. Estado bolívardel
Complejo hospitalario Ruíz y Páez.

TEMPORAL: 10 años

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Licenciatura en Bioanálisis

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pregrado

ÁREA DE ESTUDIO:

Departamento de Bioanálisis

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y

ASCENSO



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI - 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR *[Firma]*
FECHA 05/8/09 HORA 5:30

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNPEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.
JABC/YOC/marija

Apertado Correos 094 / Teléf: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO

DERECHOS

De acuerdo al artículo 41 del reglamento de trabajos de grado (Vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009)

“Los Trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participara al Consejo Universitario”

AUTOR(ES)


Br. MONTEVERDE GASCÓN MARÍA DANIELA
C.I. 24118743
AUTOR

Br.
C.I.
AUTOR

JURADOS


TUTOR: Prof. BELGA HERNÁNDEZ
C.I.N. 17772705

EMAIL: belga.hernandez.jt@gmail.com


JURADO Prof. MERCEDES ROMERO
C.I.N. 8439481

EMAIL: romero.mercedes2016@gmail.com


JURADO Prof. ALBERTO CABELLO
C.I.N. 10577915

EMAIL: acabello915@gmail.com


F. COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADO

DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS
Avenida José Méndez c/o Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Científica de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar- Venezuela.
Teléfono (0285) 6324976