



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

***SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL CA 19-9 PARA EL DIAGNÓSTICO
DE NEOPLASIAS PANCREATOBILIARES EN PACIENTES CON
ICTERICIA DE ORIGEN OBSTRUCTIVO***

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

DRA. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

TUTOR DE TESIS:

DR. OSCAR CHAPA AZUELA

JEFE DE UNIDAD 305 CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, NOVIEMBRE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

***SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL CA 19-9 PARA EL DIAGNÓSTICO
DE NEOPLASIAS PANCREATOBILIARES EN PACIENTES CON
ICTERICIA DE ORIGEN OBSTRUCTIVO***

DR. CESAR ATHIE GUTIÉRREZ

JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

DR. OSCAR CHAPA AZUELA

TUTOR DE TESIS

JEFE DE UNIDAD 305 CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

DRA. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

RESIDENTE CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis está dedicado a mis pacientes, a todos los que durante estos años de formación me permitieron participar de su atención y tratamiento y que además, me permitieron aprender y crecer como ser humano.

También está dedicado a mi familia, principalmente a mi madre y a mi hermana por su apoyo incondicional durante toda la vida, pero sobre todo durante estos años de residencia médica.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mi madre por su apoyo incondicional, a mi padre por enseñarme a amar la ciencia y los libros, a mi hermana por estar siempre conmigo a lo largo del camino y a mi abuela por compartir su sabiduría.

A mis maestros, los médicos adscritos de las diferentes unidades de Cirugía General, particularmente al Dr. Oscar Chapa por introducirme al fascinante mundo de la cirugía de páncreas, por su paciencia y por compartir conmigo su experiencia. Al Dr. Francisco Alcántara por ser un verdadero maestro, un ejemplo de dedicación y compromiso, incansable en la enseñanza de los residentes. Al Dr. Luis Mauricio Hurtado por la oportunidad de aprender y crecer tanto en sala como en pabellón. Al Dr. Erich Basurto por ser siempre un ejemplo y un modelo a seguir como cirujano y como ser humano. Al Dr. Rafael Zaldívar por su apoyo en la realización de esta tesis y su asesoría en el árido mundo de la estadística. A todos los médicos de base que a través de los pases de visita y las horas en quirófano me compartieron su saber, su experiencia, sus vivencias, su criterio y me formaron como cirujano, con especial cariño al Dr. Agustín Etchegaray, al Dr. Edgar Montes de Oca, a la Dra. Sandra López, al Dr. Agustín Chávez, al Dr. José Luis Alcudia, al Dr. Noé Gracida, al Dr. Francisco Corona y a todos aquellos cuyo compromiso con los pacientes y los residentes contribuyeron a mi proceso formativo.

A mis compañeros de residencia, hermanos de guerra y de vida, quienes compartieron conmigo innumerables experiencias. A Iván, por ser siempre un ejemplo, un amigo, un mentor y un crítico; a Danny por compartir esta nueva aventura conmigo y por acompañarme siempre en tantos proyectos y a tantos destinos; a Carlos por siempre hacerme reír, por estar ahí presente en las buenas y en las malas y por hacer de cada momento un grato recuerdo; y a todos mis hermanos de generación: Andy, David, Baruch, Garduño, Ordoñez, Fareli, por todas las experiencias compartidas. A mis hijos quirúrgicos: Alexandro Aguilera, Daniel Urbina, David Méndez, Jacobo Velázquez, Jorge Uribe y Arturo Meza, por haberme enseñado tanto, y por haber crecido conmigo. A mis residentes, Carlos Valdovinos, Rodrigo Cruz, Marco Rendón y Luis Tinoco, por su ayuda en la realización de esta tesis. A Paty y Anabel por su amistad y solidaridad, y por escucharme; y a todos los que con su entusiasmo y apoyo contribuyeron al desarrollo de mi residencia y al de este proyecto.

ÍNDICE

Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	8
Justificación	12
Planteamiento del problema	13
Hipótesis	14
Objetivo	15
Material y métodos	16
Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	22
Conclusiones	25
Tablas y figuras	26
Referencias bibliográficas	33

RESUMEN

Objetivo: Describir el comportamiento biológico del CA 19-9 en la colestasis para determinar la utilidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) del CA 19-9 para el diagnóstico de cáncer pancreatobiliar en pacientes con ictericia de origen obstructivo.

Sede: Hospital General de México, O.D.

Diseño: Prospectivo, Longitudinal y Comparativo.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 54 pacientes consecutivos con diagnóstico de ingreso de ictericia de origen obstructivo, del 1 de marzo al 31 de octubre de 2010. Los pacientes se dividieron en 2 grupos el Grupo 1, pacientes con diagnóstico final de enfermedad maligna y el grupo 2, con diagnóstico final de enfermedad benigna. Se realizó determinación sérica de CA 19-9 al ingreso y al resolver la colestasis y se correlacionaron los niveles con el diagnóstico final (enfermedad benigna vs cáncer).

Análisis estadístico: Mediante rangos y promedios, se compararon con prueba de T para muestras independientes, se realizó análisis estadístico de prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valor global) para cada grupo. Se realizó análisis de los valores de CA 19-9 con curvas ROC para identificar sensibilidad y especificidad con los diferentes puntos de corte. Se compararon ambas muestras mediante prueba de Kolmogorov-Simrnov para muestras independientes.

Resultados: En pacientes ictericos, con un punto de corte de 60 U/mL para distinguir entre enfermedad maligna y benigna, el CA 19-9 tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90%. Una vez resuelta la colestasis con punto de corte de 39 U/mL se obtiene una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%. La normalización del marcador después del drenaje biliar es altamente sugerente de patología benigna. La persistencia de niveles elevados (mayores de 90 U/mL) es altamente sugerente de malignidad con una sensibilidad 58% y especificidad de 100%.

Conclusiones: La colestasis sí modifica la sensibilidad y especificidad del Ca 19-9 para el diagnóstico de neoplasias malignas pancreatobiliares, por lo que en presencia de ictericia de origen obstructivo el punto de corte de 60 U/mL ofrece una sensibilidad de 80% con una especificidad de 90% para distinguir entre enfermedad benigna y maligna. Una vez resuelta la colestasis el punto de corte de 39 U/mL ofrece una sensibilidad de 71% y una especificidad de 96%.

Palabras Clave: CA 19-9, neoplasias pancreatobiliares, neoplasias de la encrucijada, colestasis, ictericia, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, adenocarcinoma de ampulla de Vater, adenocarcinoma de duodeno.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL CA 19-9 PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS PANCREATOBILIARES EN PACIENTES CON ICTERICIA DE ORIGEN OBSTRUCTIVO

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de la encrucijada biliopancreaticoduodenal o periampulares constituyen un grupo de neoplasias que se localizan en la misma región anatómica, la unión de los conductos biliares, el páncreas, el ámpula de Vater y el duodeno, y que se caracterizan por un cuadro clínico similar, aún cuando tengan diferente comportamiento biológico. Este grupo está constituido en orden de frecuencia por tumores de la cabeza del páncreas, tumores del ámpula de Vater, tumores del colédoco distal (colangiocarcinoma) o por tumores de duodeno. Todos ellos se caracterizan por un curso clínico similar que se manifiesta como ictericia de origen obstructivo, acolia, coluria, prurito, y pérdida ponderal, y con menor frecuencia, esteatorrea y/o sangrado de tubo digestivo¹.

Menos frecuentes en esta localización, son los tumores del estroma gastrointestinal, linfomas, o metástasis de otras neoplasias, que suelen manifestarse con sangrado de tubo digestivo, o con sintomatología del tumor primario.

En México, los tumores malignos constituyen la tercera causa de muerte a nivel general, tanto en hombres como en mujeres. De éstos, el cáncer de páncreas constituye el 6º lugar –lo que corresponde a un 5.2% de las defunciones por cáncer en hombres y a un 5.4% en mujeres. A nivel gastrointestinal constituye la tercera causa de muerte por cáncer sólo detrás del cáncer gástrico y del cáncer de hígado y de vías biliares intrahepáticas².

Es importante señalar que, aún cuando las neoplasias de la encrucijada representan en conjunto menos del 10% de las neoplasias de tubo digestivo, constituyen una de las primeras diez causas de muerte por cáncer en nuestro país². Esta mortalidad se explica no sólo por el comportamiento biológico agresivo del tumor sino también por su curso silente en etapas iniciales, lo que condiciona, que un porcentaje importante de pacientes se encuentren en estados avanzados fuera de tratamiento curativo al momento del diagnóstico (índice de letalidad 0.9)³.

La piedra angular del tratamiento es la resección quirúrgica, ya que se ha demostrado que sólo una resección con bordes libres (R0) se asocia con un incremento en la sobrevida⁴. Por esta razón es primordial un diagnóstico temprano, para lo cual es necesario un alto índice de sospecha además de una batería de estudios que, en general, son extensos y costosos. El diagnóstico histopatológico

preoperatorio es difícil de obtener en la mayoría de los casos, por lo que se han diseñado diferentes algoritmos para la identificación oportuna de estos pacientes ⁵.

Dentro de las herramientas diagnósticas en el abordaje de los pacientes con sospecha de neoplasias de la encrucijada destaca la utilización de marcadores tumorales y de estos, el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), cuya utilidad ha sido ampliamente estudiada con fines de diagnóstico, de seguimiento y de pronóstico, a pesar de lo cuál no existe aún un consenso respecto de su utilidad real en pacientes con síndrome icterico concomitante. La Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) en sus recomendaciones para el uso de marcadores tumorales considera que el CA 19-9 no debe utilizarse como muestra de tamizaje para cáncer de páncreas, ya que su sensibilidad y especificidad no son adecuadas para confirmar el diagnóstico de cáncer de páncreas. Tampoco se recomienda su uso para determinar la operabilidad en cáncer de páncreas ⁶.

ANTECEDENTES

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son aquellas sustancias que pueden detectarse en cantidades más altas de lo normal en el suero, orina u otros líquidos corporales de pacientes con ciertos tipos de neoplasia. Estos marcadores son producidos por células cancerosas o por células normales en respuesta a la presencia del tumor y pueden tener una utilidad, ya sea diagnóstica, permitiendo identificar una neoplasia en particular; pronostica para predecir la sobrevida o de seguimiento para monitorizar una respuesta terapéutica⁷. La utilización de estos marcadores es sometida a revisiones sistemáticas por diferentes organismos internacionales –como la ASCO– lo que permite consensar su utilidad clínica.

Biología del Antígeno Carbohidrato 19-9 (CA 19-9)

El antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) corresponde a un epítipo que forma parte de un carbohidrato, el sialo-lactato-N-fucopentosa II, descubierto en 1979 por Hilary Koprowski⁸ como antígeno asociado a carcinoma colorrectal, identificado inicialmente en células esplénicas de ratón inmunizadas con células humanas de carcinoma colorrectal línea SW116 mediante técnicas de hibridación.

Normalmente, es producido en bajas concentraciones en los epitelios biliar, gástrico, pancreático, colónico, salival, endometrial y bronquial, también se ha detectado en meconio; en estados patológicos, se eleva principalmente en neoplasias pancreatobiliares y periampulares, pero también puede elevarse en otros tumores gastrointestinales tales como el cáncer colorrectal, gástrico y el hepatocelular, en tumores de ovario, y en trastornos benignos de la vía biliar, como son pancreatitis, colangitis y coledocolitiasis, principalmente en aquellas que cursan con colestasis. Estudios recientes demuestran su elevación en patología pulmonar, principalmente en pacientes con fibrosis quística⁹⁻¹⁶.

La expresión sérica del marcador depende de la expresión génica del antígeno Lewis. Dentro de los sistemas sanguíneos se reconocen 2 grupos antigénicos principales: 1) los mayores, aquellos grupos inmunológicamente poderosos como el sistema ABO y el antígeno Rhesus y 2) los menores, que incluyen aquellos grupos inmunológicamente débiles entre los que se incluyen los antígenos NMSs, Lewis, Duffy, Kell, Lutheran, Kidd, Diego y Xg. La determinación sérica de estos grupos menores sólo se hace en pacientes con antecedente de múltiples transfusiones, previo a una nueva transfusión, por el riesgo aumentado de reacción inmunológica. Este sistema Lewis es inicialmente plasmático y una vez que se forman los antígenos, estos son absorbidos por la membrana del eritrocito. Por lo tanto, los antígenos Lewis se generan en el plasma. Existen dos antígenos diferentes para este sistema: Le a y Le b.

En condiciones normales, el CA 19-9 es producido en cantidades muy bajas por el tejido pancreático normal y por el epitelio biliar normal en pacientes con fenotipo Lewis positivo (a+/b+, a+/b – ó a-/b+). Aquellos pacientes con fenotipo Lewis negativo (a-/b-) no tienen la información génica necesaria para expresar el marcador, independientemente del escenario clínico. En los Estados Unidos de América, se considera que un 94% de la población de raza blanca y un 78% de la población de raza negra tiene fenotipo Lewis positivo. Se desconoce este porcentaje en nuestro país ¹⁷⁻¹⁹.

En un estudio realizado en 1983 en el que se incluyeron 314 pacientes con cáncer (gástrico, pancreático y colónico), 323 pacientes con enfermedades inflamatorias y 1020 pacientes sanos, se definió como punto de corte del CA 19-9 en 37 U/mL para diagnóstico de cáncer. Esta cifra se usa hasta la actualidad para la mayoría de los estudios clínicos y como valor de referencia en la práctica clínica ²⁰⁻²¹.

Antígeno Carbohidrato 19-9 en cáncer de páncreas

En la actualidad el CA 19-9 se considera el marcador más útil en el manejo de enfermedades malignas pancreatobiliares, particularmente, en el caso del cáncer de páncreas, donde se eleva en un 69% a 92% de estos pacientes, lo que ha permitido su uso con fines diagnósticos, pronósticos y de seguimiento. En pacientes con cáncer de páncreas y fenotipo Lewis positivo se ha descrito una sensibilidad del 88% ¹⁸.

Desde su descripción en 1979, el CA 19-9 ha sido el marcador más estudiado para el diagnóstico de cáncer de páncreas²². Un metanálisis realizado en 2007 por Goonetilleke y Siriwardena²³, el cual incluyó 22 estudios, con un total de 2283 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de páncreas, reporta una sensibilidad promedio de 79% (68% a 91%) con una especificidad de 82% (68% a 91%), con un valor predictivo positivo de 72% (41% a 95%) y un valor predictivo negativo de 81% (65% a 98%). En este mismo metanálisis se identificaron 4 estudios, en los cuales se analizó la presencia/ausencia de ictericia, encontrando que la presencia de ictericia aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad sugiriendo un punto de corte de 300 U/mL para obtener una especificidad de 87% en presencia de colestasis.

El CA 19-9 también se ha evaluado para la detección temprana de cáncer de páncreas en población abierta; en pacientes asintomáticos su utilidad es muy limitada y no se recomienda. En un estudio realizado en Japón se encontraron sólo 4 casos en 10,162 pacientes asintomáticos mayores de 40 años y en otro estudio, que incluyó 2678 pacientes, no se encontró ningún caso. Sin embargo, en 4506 pacientes sintomáticos se encontraron 85 casos, lo que corresponde a un 2%. Por lo anterior, no se recomienda como prueba de detección temprana en población abierta asintomática²⁴⁻²⁶.

La determinación de CA 19-9 también se utiliza en la actualidad para seleccionar a aquellos pacientes candidatos a resección quirúrgica ^{27, 28}. Se ha descrito una relación inversa entre los niveles

preoperatorios del marcador y la resecabilidad. En un estudio realizado por Zhang²⁹, que incluyó 104 pacientes, se analizaron los niveles preoperatorios de CA 19-9 y se correlacionaron con la resecabilidad mediante curvas ROC encontrando que con un punto de corte de 353 U/mL se obtiene una sensibilidad de 93.1% y una especificidad de 78.3% para la resecabilidad.

En un estudio realizado en nuestro medio³⁰ se analizó el papel del CA 19-9 como predictor de resecabilidad en pacientes candidatos a laparotomía; se estudió un grupo de 30 pacientes que por estadificación preoperatoria convencional por tomografía eran candidatos a exploración quirúrgica; de los 30 pacientes sólo 10 (33%) fueron susceptibles de resección. Se correlacionaron los niveles preoperatorios de CA 19-9 con los hallazgos operatorios, encontrando en el análisis mediante curvas ROC que con un punto de corte de 220 U/mL, el 85% fueron resecables.

En otro estudio, realizado por Ferrone³¹, se analizó la relación entre los niveles de CA 19-9 con la sobrevida y el estadio clínico, encontrando una fuerte correlación entre los niveles del marcador y el estadio; cabe mencionar que en este estudio se excluyeron aquellos pacientes icterícos o se ajustó el valor de CA 19-9 al valor de bilirrubinas. Concluyeron que: a menor nivel de CA 19-9, menor estadio patológico y mejor sobrevida postoperatoria.

Por último, también se utiliza para el seguimiento en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia, así como para detectar recurrencias en pacientes pos operados³²⁻³⁴.

Antígeno Carbohidrato 19-9 en colangiocarcinoma

En la actualidad, los principales marcadores utilizados para el diagnóstico de colangiocarcinoma son el antígeno Carcinoembrionario (ACE) y el CA 19-9. Se ha evaluado la utilidad del marcador utilizando diferentes puntos de corte obteniendo una sensibilidad y especificidad variables, dependiendo, además, de la coexistencia de colangitis esclerosante primaria. En pacientes con colangitis esclerosante primaria se considera que con un punto de corte en 100 U/mL la sensibilidad para colangiocarcinoma es de 89% con una especificidad de 86%. En pacientes sin colangitis esclerosante primaria, con un punto de corte de 35 U/mL la sensibilidad reportada es de 77% con una especificidad de 76% a 84%, dependiendo de la serie. Con un punto de corte de 100 U/mL la sensibilidad disminuye a 65-67% pero la especificidad aumenta a 86-88%. Otro estudio reporta que con un punto de corte de 100 U/mL sólo 33% de los pacientes tendrán enfermedad resecable³⁵⁻³⁹.

Antígeno Carbohidrato 19-9 en cáncer del ámpula de Vater y duodenal

Existen pocos estudios respecto de la utilidad para el diagnóstico de estas lesiones en forma particular. Se considera que aproximadamente un 62% de los pacientes con cáncer del ámpula de Vater y un 11% de los pacientes con cáncer de duodeno pueden presentar elevación del CA 19-9, sin embargo, no existe

suficiente información para consensar su utilidad. También está en estudio la utilidad del marcador para determinar la resecabilidad en estos casos ⁴⁰⁻⁴¹.

Antígeno Carbohidrato 19-9 en enfermedades no neoplásicas

Se ha descrito elevación del CA 19-9 en enfermedades benignas, principalmente, en aquellas que cursan con colestasis como son la coledocolitiasis, el síndrome de Mirizzi y la colangitis, donde se reportan, desde elevaciones mínimas hasta casos con niveles mayores de 90,000. También se ha descrito su elevación en hepatopatías, pancreatitis aguda y crónica, pancreatitis autoinmune, insuficiencia renal, y lesiones ováricas ^{12-14,16}.

Estudios recientes han demostrado su elevación en pacientes con fibrosis quística y actualmente se encuentra en estudio su uso como indicador de exacerbaciones en estos pacientes ¹⁵.

JUSTIFICACIÓN

En sujetos sin cáncer se considera que, al producirse el antígeno en el epitelio ductal biliar de forma normal, una obstrucción de la vía biliar y la consecuente colestasis pueden inducir proliferación celular local y por lo tanto, aumento en la secreción, acumulación y liberación al torrente sanguíneo de CA 19-9 con elevación de los niveles séricos. En este caso es de esperarse que, al resolverse la obstrucción biliar y la colestasis, los niveles del marcador se normalicen. Por otra parte, se considera que en procesos oncológicos la síntesis de CA 19-9 por las células tumorales malignas en proliferación mantendrán niveles séricos elevados del marcador, aún cuando no exista colestasis concomitante o cuando ésta ya se haya resuelto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CA 19-9 es el marcador más utilizado en pacientes con neoplasias pancreatobiliares, sin embargo, también se ha reportado su elevación en pacientes con colestasis de etiología no maligna, lo que limita su utilización en el abordaje diagnóstico inicial de estos pacientes. Se ha descrito que la ictericia puede modificar la sensibilidad y especificidad del marcador, produciendo resultados falsos positivos en pacientes con procesos obstructivos, sin embargo, no existen estudios sobre el comportamiento biológico del marcador al resolver la colestasis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿LA COLESTASIS MODIFICA LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL CA 19-9 PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS MALIGNAS PANCREATOBILIARES?

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

En aquellos pacientes con ictericia de origen obstructivo de origen no neoplásico con elevación de CA 19-9, la resolución de la colestasis normaliza los niveles del marcador. En aquellos pacientes con ictericia de origen obstructivo de origen neoplásico los niveles del marcador permanecerán elevados, permitiendo de esta forma identificar tempranamente pacientes con cáncer.

Hipótesis Alterna

En aquellos pacientes con ictericia de origen obstructivo, independientemente de su origen (benigno o maligno), la resolución de la colestasis normalizará los niveles del marcador, por lo que el marcador no es útil para discriminar entre ambos grupos de patología.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

Describir el comportamiento biológico del CA 19-9 en la colestasis para determinar su utilidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) en pacientes con ictericia de origen obstructivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Prospectivo, Longitudinal y Comparativo.

Universo de Trabajo

Pacientes con diagnóstico de ingreso de ictericia de origen obstructivo del 01 de marzo al 31 de octubre de 2010, atendidos en el servicio de Cirugía General del Hospital General de México.

Metodología

Se realizó determinación sérica de bilirrubinas totales, directa e indirecta, fosfatasa alcalina así como de CA 19-9 al ingreso de los pacientes y al resolver la colestasis, mediante drenaje endoscópico, percutáneo o quirúrgico.

Se correlacionaron los niveles de CA 19-9 de ingreso y posderivación, con el diagnóstico definitivo.

Criterios de Inclusión

Pacientes con elevación de bilirrubinas totales mayor de 3.0 mg/dL, con predominio de bilirrubina directa.

Criterios de No Inclusión

Pacientes con ictericia de origen no obstructivo. Pacientes que no acepten participar en el estudio. Pacientes con diagnóstico conocido de cáncer en otra localización.

Criterios de Eliminación

Pacientes con expediente incompleto, que no tengan determinación de bilirrubinas y/o CA 19-9. Pacientes en los que no se haya resuelto la colestasis al momento del estudio.

Variables a analizar

Independientes: Diagnóstico final (benignidad vs cáncer).

Dependientes: Niveles séricos de CA 19-9 pre y postderivación biliar.

Procedimiento

Se realizó determinación seriada de CA 19-9 en pacientes con ictericia de origen obstructivo. Una determinación inicial al ingreso hospitalario como parte de los estudios paraclínicos iniciales y una segunda determinación a los 7 días de resuelta la colestasis, independientemente del procedimiento utilizado, ya sea Colangio Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) con esfinterotomía, con o

sin colocación de endoprótesis, drenaje percutáneo transhepático o drenaje quirúrgico. Por último, se realizó seguimiento de los pacientes hasta su diagnóstico final dividiéndolos de la siguiente forma: Grupo 1 pacientes con diagnóstico de malignidad (cáncer) y Grupo 2 pacientes con diagnóstico de benignidad (no cáncer).

Ambas determinaciones de CA 19-9 se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital General de México, mediante ensayo Access GI Monitor®, un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de CA 19-9 en suero y plasma humanos, obtenidos por venopunción periférica, y procesados con el kit comercial de la casa Beckman Coulter® con número de catálogo 387687.

El diagnóstico de cáncer pancreatobiliar (malignidad), se estableció mediante biopsia y/o de acuerdo al comportamiento clínico y hallazgos imagenológicos.

El diagnóstico de benignidad se realizó con base en los hallazgos clínicos, imagenológicos, endoscópicos y/o quirúrgicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo al diagnóstico final, los pacientes se dividieron en Grupo 1 pacientes con diagnóstico final de Enfermedad Maligna corroborado por estudio histopatológico, hallazgos radiológicos y/o comportamiento clínico y el Grupo 2, pacientes con diagnóstico final de Enfermedad Benigna, es decir, sin neoplasia pancreatobiliar demostrable al término del estudio.

Se analizaron en ambos grupos las características demográficas (edad y sexo), mediante rangos y promedios y se compararon con prueba de T para muestras independientes, para demostrar que se trata de grupos iguales y comparables.

Tomando como punto de corte 37 U/mL se realizó análisis estadístico de prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valor global) para cada grupo. Se realizó análisis de los datos con curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para identificar sensibilidad y especificidad con diferentes puntos de corte.

Una vez derivados los pacientes se repitieron las determinaciones de bilirrubinas y de CA 19-9 analizando el comportamiento del marcador (elevación, disminución o sin cambio) mediante porcentajes y, con los nuevos valores del marcador, se recalcularon sensibilidad, especificidad y valor global de la prueba.

Se compararon ambas muestras mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes, para valorar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre los valores entre grupos antes y después de la derivación, y de acuerdo al diagnóstico final.

Por último, se analizaron los valores obtenidos posterior a la resolución de la colestasis, mediante curvas ROC para calcular sensibilidad y especificidad con diferentes puntos de corte.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 54 pacientes con diagnóstico de ingreso de ictericia obstructiva, con un total de 30 mujeres (56%) y 24 hombres (44%), con una edad promedio de 55.2 años, con un rango entre 22 y 88 años. Para las mujeres, la edad promedio fue de 55.6 años con un rango de 22 a 88 años y para los hombres, una edad promedio de 54.6 años con un rango de 33 a 82 años.

Se realizó una prueba de T para muestras independientes con Levene de 0.048, no asumiendo varianzas iguales con lo que se obtuvo una p de 0.820, por lo que se concluye, que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre géneros.

A todos los pacientes se les realizó al ingreso determinación de bilirrubinas totales, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, así como de fosfatasa alcalina para identificar aquellos pacientes con ictericia (con valores de bilirrubinas mayores de 3 mg/dL), de patrón obstructivo (predominio de bilirrubina directa sobre la indirecta y elevación de fosfatasa alcalina) y una determinación de CA 19-9 en el laboratorio de nuestro hospital. Los pacientes fueron protocolizados de acuerdo al criterio de cada médico tratante y fueron seguidos hasta la resolución de la colestasis y hasta el diagnóstico final.

De los 54 pacientes se consideraron de acuerdo al diagnóstico final 2 grupos: el grupo 1, pacientes con diagnóstico final de enfermedad maligna definida como cáncer pancreatobiliar corroborado por estudio histopatológico, hallazgos imagenológicos y/o comportamiento clínico, y el grupo 2, aquellos pacientes con diagnóstico final de enfermedad benigna, es decir, con obstrucción de la vía biliar sin neoplasia pancreatobiliar demostrable al término del estudio.

En el grupo 1 (Enfermedad Maligna) se incluyeron un total de 31 pacientes, 15 (48%) con diagnóstico final de cáncer de páncreas, 10 (32%) con colangiocarcinoma, 4 (13%) adenocarcinoma del ámpula de Vater y 2 casos con adenocarcinoma de vesícula biliar (7%) (Tabla 1).

Dentro de este mismo grupo, se encontraron 13 hombres (42%) y 18 mujeres (58%) con una edad promedio de 66.6 años, con un rango de 35 a 88 años. De estos, 26 pacientes (83%) presentaron a su ingreso valores séricos de CA 19-9 mayores de 37 U/mL (Tabla 2).

En el grupo 2 (Enfermedad Benigna) se incluyeron un total de 23 pacientes, 21 (91%) con diagnóstico final de coledocolitiasis y 2 (9%) con Síndrome de Mirizzi, un tipo 1 y un tipo 2 de la clasificación de Csendez (Tabla 3).

Dentro del grupo 2 se encontraron 23 pacientes, 11 hombres (48%) y 12 mujeres (52%) con una edad promedio de 46.5 años, y un rango entre 22 y 73 años. Dentro de este mismo grupo, sólo 5 casos (21%) presentaron valores de CA 19-9 mayores de 37 U/mL a su ingreso (Tabla 4).

Se comparó la edad de ambos grupos mediante prueba de T para muestras independientes (Levene 0.672) asumiendo varianzas iguales, se obtuvo una $p=0.0001$, por lo que se concluye que hay una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre grupos, observándose que los pacientes del Grupo 1, con enfermedad maligna son de edad más avanzada.

Con estos datos se calculó la sensibilidad y especificidad del marcador, con un punto de corte de 37 U/mL, como está estandarizado en la literatura internacional, obteniendo una sensibilidad de 83% una especificidad de 78% con un valor global de la prueba de 81% (Tabla 5).

Como parte del protocolo diagnóstico y terapéutico, se realizó derivación biliar de la siguiente manera: En el Grupo 1, 20 pacientes se derivaron mediante catéter percutáneo transhepático, 9 mediante CPRE con esfinterotomía (con o sin colocación de endoprotesis), 1 por cirugía (pancreatoduodenectomía con preservación pilórica) y uno remitió espontáneamente, en un caso de adenocarcinoma de ampulla de Vater (Tabla 6).

En el grupo 2, se realizaron 16 CPRE, 5 pacientes se derivaron con cirugía, 4 consistieron en colecistectomía abierta con revisión de vías biliares y 1 colecistectomía simple, en este grupo ningún paciente se derivó mediante derivación percutánea transhepática (Tabla 7).

A los 7 días del procedimiento derivativo independientemente del tipo, se tomó una nueva determinación de bilirrubinas; en caso de presentarse una disminución de 50% o más respecto de la basal se consideró que el procedimiento de drenaje había resuelto la colestasis y se tomó una nueva determinación de CA 19-9, encontrando, para el grupo 1, una disminución en los valores séricos del marcador en 28 casos (90%), en 2 casos (7%) la determinación se reportó igual, por arriba del límite máximo detectable y en un caso (3%) con diagnóstico final de Colangiocarcinoma, se elevó de 175 a 777.

Para el grupo 2 se observó una disminución en 18 casos (78%), en 4 casos (18%) se observó elevación del marcador, sin rebasar el punto de corte de 37 U/mL y en un caso (4%) no se reportó ningún cambio en los niveles (Tabla 8).

Con esta nueva determinación, se calculó de nuevo la sensibilidad y especificidad del marcador, con un punto de corte de 37 U/mL, obteniendo una sensibilidad de 70%, especificidad de 91% con un valor global de la prueba de 79% (Tabla 9).

Al realizar la comparación de las medias de los valores de CA 19-9 inicial entre grupos, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes, obteniendo una $p = 0.0001$, es decir, existe una diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles séricos del marcador encontrando niveles mayores en el Grupo 1, con un promedio de 740.8 U/mL, con un rango de 0 a 2085, contra un promedio de 41.2 U/mL con un rango entre 0 y 378.5 U/mL en el grupo 2 (Tabla 10).

Esta diferencia persistió aún después de resolver la colestasis; se repitió la prueba de Kolmogorov-Smirnov con las determinaciones de control, obteniendo una $p=0.0001$, nuevamente con niveles mayores del marcador en el Grupo 1 aunque con un valor promedio menor respecto a los niveles de ingreso (Tabla 10).

En ambos casos se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles del marcador al ingreso y al resolver la colestasis, lo que se traduce como niveles significativamente más altos en pacientes con cáncer. Se analizaron los datos mediante el cálculo de curvas ROC buscando incrementar la sensibilidad y especificidad de la prueba (Tabla 11 y Figura 1).

En este análisis mediante curva ROC se obtuvo un área bajo la curva de 0.835 (IC del 95% 0.713-0.956) y se obtuvo con un punto de corte de 60 U/mL para distinguir entre enfermedad maligna y benigna, una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90%.

Al realizar el mismo análisis con los valores de control, se obtuvo una nueva curva ROC (Tabla 12 y Figura 2). Una vez resuelta la colestasis, con punto de corte de 39 U/mL, se obtiene una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%.

DISCUSIÓN

En la práctica clínica, el CA 19-9 es el marcador más utilizado para el estudio de las neoplasias de páncreas y de la encrucijada biliopancreaticodigestiva, se describe un valor sérico normal de 37 U/mL. Se ha demostrado su utilidad como marcador pronóstico y de seguimiento en pacientes con malignidad pancreatobiliar, sin embargo, la utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico de malignidad es aún muy debatido, ya que se ha demostrado que puede existir una elevación significativa en pacientes con colestasis de origen no neoplásico⁴²⁻⁴⁴.

En 1986, Haglund y cols.⁹ evaluaron la utilidad del CA 19-9 para el diagnóstico de cáncer de páncreas, en un grupo de 91 pacientes y lo compararon con la determinación de antígeno carcinoembrionario (ACE) encontrando una mayor sensibilidad del CA 19-9 (78% vs 54% del ACE) para el diagnóstico de cáncer de páncreas, sin encontrar ninguna correlación con los niveles de bilirrubinas o de fosfatasa alcalina, sin embargo, encontraron valores falsos positivos en pacientes con obstrucción benigna e ictericia. Para excluir la posibilidad de que la ictericia por sí misma causara elevación de CA 19-9, se incluyó un grupo control de pacientes con ictericia hepatocelular, encontrando que sólo un 17% presentaba elevación discreta del marcador.

Un estudio realizado por Mery y cols.⁴⁵ en 2001, buscó determinar la sensibilidad y especificidad del marcador en pacientes con y sin colestasis, encontrando que aquellos pacientes con colestasis, definida como hiperbilirrubinemia mayor de 3 mg/dL, incluso de origen benigno, pueden presentarse con niveles elevados del marcador, sugiriendo un punto de corte de 200 U/mL para tener una especificidad de 89 a 100% con una sensibilidad de 56 a 67% para cáncer pancreatobiliar. En este mismo estudio, se describe un punto de corte de 224 U/mL para identificar tumores pancreáticos resecables.

En 2006, Tessler y cols.⁴⁶ investigó la elevación de CA 19-9 como un dato pivote para el diagnóstico temprano del cáncer de páncreas, encontrando una sensibilidad del marcador de 90.5%, con una especificidad de 40% cuando existen valores mayores de 37 U/mL. También se reportó que la combinación del marcador, aunada a una pérdida ponderal mayor de 20 libras (equivalente a 9.07 kilogramos) y bilirrubinas mayores de 3 mg/dL tienen en conjunto, cuando existen los 3 elementos, una sensibilidad del 45.4% con una especificidad de 100%.

Morris-Stiff y cols.¹⁰ estudiaron un grupo de 248 pacientes con sospecha de neoplasia pancreatobiliar, encontrando una sensibilidad de 84.9%, especificidad de 69.7%, valor predictivo positivo 67.7% y valor predictivo negativo de 86.1% utilizando un punto de corte de 37 u/mL. Optimizando el punto de corte a 70 U/mL, se reportó una sensibilidad de 82.1%, especificidad de 85.9%, VPP 81.3% y VPN de 86.5%. Vale la pena señalar que en este estudio los niveles de CA 19-9 correlacionaron con los niveles de

bilirrubinas en pacientes con enfermedad benigna pero no en pacientes con enfermedad maligna. No se encontró relación entre los niveles de Ca 19-9 y fosfatasa alcalina.

Un estudio posterior, realizado por Marrelli ⁴⁷, sugiere que para pacientes ictericos, se debe utilizar un punto de corte mayor (90 U/mL) para tener una sensibilidad de 61% y una especificidad de 95%, en el diagnóstico de cáncer pancreatobiliar, encontrando valores significativamente más elevados en pacientes con cáncer que en aquellos con enfermedad benigna (promedio 399 U/mL vs 64.6 U/mL); al considerar un punto de corte de 37 U/mL, se encontraron 86% positivos en el grupo con cáncer y 61% en el grupo de enfermedades benignas. Mediante análisis con curvas ROC, se estimó para valores de 37 U/mL una sensibilidad de 86% con una especificidad de 39%; con valores de 90 U/mL se obtuvo una sensibilidad de 75% con una especificidad de 61%. En este mismo estudio, se realizó CPRE en 60 pacientes y se realizó una nueva determinación al resolver la colestasis, encontrando que en el grupo con cáncer en el 50% de los casos disminuyeron los niveles del marcador, en 42% permaneció elevado y en 8% permaneció sin cambios. En el grupo con enfermedad benigna, el marcador disminuyó en todos los casos, excepto en uno, en que permaneció sin cambios y en rangos normales. Con estos nuevos valores, y un punto de corte de 90 U/mL se obtuvo una sensibilidad de 61% con una especificidad de 95% para el diagnóstico de cáncer, lo que sugiere una fuerte asociación entre los niveles séricos elevados de bilirrubina (asociados a colestasis) y los niveles séricos del marcador.

En nuestro estudio, se observaron tendencias similares a las reportadas en la literatura; la distribución por sexos fue similar a la de estudios previos, con un discreto predominio del sexo femenino, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa respecto de la distribución del cáncer por sexos. Las edades promedio también son similares a las encontradas a la literatura, en nuestro estudio se reporta una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, encontrando que para el grupo sin cáncer la edad promedio es de 46.5 años y del grupo con cáncer de 66.6 años, lo que refleja el hecho de que a edades más avanzadas la probabilidad de que la etiología de la ictericia sea secundaria a cáncer es mayor. Al analizar los valores séricos del marcador, se encontró que con un punto de corte de 37 U/mL, la sensibilidad y especificidad son de 83% y 78%. Al analizar los resultados mediante curvas ROC se observó que con un punto de corte de 60 U/mL, la sensibilidad se mantiene en 80%, pero la especificidad se eleva a 90%. Una vez resuelta la colestasis un valor de 39 U/mL nos ofrece una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%, ya que la tendencia observada es hacia la disminución del marcador en ambos grupos, sin embargo, en el grupo con cáncer los valores permanecen significativamente más altos que en el grupo con patología benigna. Esto sugiere que, aún cuando la colestasis puede asociarse con falsos positivos, una vez resuelta ésta, la especificidad de la prueba aumenta prácticamente a 100% si mantenemos nuestro punto de corte en 90 U/mL, lo que implica que en casos de benignidad la resolución de la colestasis normalizará el marcador.

Como sabemos el cáncer de la encrucijada biliopancreaticoduodenal es una patología de pronóstico sombrío en la que la única posibilidad real de curación la constituye una resección con bordes libres por lo que es particularmente importante un diagnóstico oportuno. Este estudio nos muestra como los niveles séricos del CA 19-9 pueden elevarse en presencia de ictericia de origen obstructivo no neoplásico; si se toma como punto de corte 37 U/mL, ofrece una sensibilidad de 83% y una especificidad de 78% para el diagnóstico de cáncer, si se toma como punto de corte 60 U/mL, la especificidad aumenta hasta 91%, con una sensibilidad de 80%. Valores más elevados de Ca 19-9 permiten incrementar la especificidad para cáncer, pero disminuye la sensibilidad. Por tratarse de pacientes con alto índice de letalidad, lo que se busca es aumentar la sensibilidad para identificar pacientes que requieren un protocolo de estudio más extenso para descartar lesiones tempranas. Cabe mencionar que un valor normal no excluye por sí mismo el diagnóstico de cáncer, pero sí lo hace menos probable, por lo que es importante no perder de vista el escenario clínico sobre todo en pacientes de edad avanzada.

En la población estudiada con un punto de corte de 60 U/mL para distinguir entre enfermedad maligna y benigna el CA 19-9 tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90% en pacientes ictericos con obstrucción de los conductos biliares y colestasis.

Una vez resuelta la colestasis con un punto de corte de 39 U/mL, se obtiene una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%.

La normalización del marcador después del drenaje biliar es altamente sugerente de patología benigna. La persistencia de niveles elevados (mayores de 60 U/mL) después del drenaje, tiene una sensibilidad de 58% y una especificidad de 100% para el diagnóstico de malignidad.

CONCLUSIONES

La colestasis sí modifica la sensibilidad y especificidad del Ca 19-9 para el diagnóstico de neoplasias malignas pancreatobiliares, por lo que en presencia de ictericia de origen obstructivo el punto de corte de 60 U/mL ofrece una sensibilidad de 80% con una especificidad de 90% para distinguir entre enfermedad benigna y maligna. Una vez resuelta la colestasis el punto de corte de 39 U/mL ofrece una sensibilidad de 71% y una especificidad de 96%.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Diagnósticos finales en el grupo 1

Diagnóstico final	Pacientes	%
Adenocarcinoma de páncreas	15 casos	48%
Colangiocarcinoma	10 casos	32%
Adenocarcinoma del ámpula de Vater	4 casos	13%
Adenocarcinoma de vesícula biliar	2 casos	7%
Total	31 casos	100%

Tabla 2. Pacientes con valor de CA 19-9 mayor de 37 U/mL en el grupo 1

Diagnóstico final	Pacientes con CA 19-9 mayor de 37 U/mL (Total de pacientes)	%
Adenocarcinoma de páncreas	13 (15)	86%
Colangiocarcinoma	9 (10)	90%
Adenocarcinoma de ámpula de Vater	3 (4)	75%
Adenocarcinoma de vesícula biliar	1 (2)	50%
Total	26 (31)	83.8%

Tabla 3. Diagnósticos finales en el grupo 2

Diagnóstico final (Grupo 2)	Pacientes	%
Coledocolitiasis	21 casos	91%
Síndrome de Mirizzi	2 casos	9%
Total	23 casos	100%

Tabla 4. Pacientes con valor de CA 19-9 mayor de 37 U/mL en el grupo 2

Diagnóstico final	Pacientes con CA 19-9 mayor de 37 U/mL (Total de pacientes)	%
Coledocolitiasis	4 (21)	19%
Síndrome de Mirizzi	1 (2)	50%
Total	5 (23)	21.7%

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad calculada al ingreso

Determinación de CA 19-9 al ingreso	
Sensibilidad	83%
Especificidad	78%
Valor Global	81%

Tabla 6. Método de derivación biliar en grupo 1.

Método de derivación	Pacientes	%
Catéter percutáneo transhepático	20	65%
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía con o sin colocación de endoprótesis	9	29%
Cirugía	1	3%
Espontáneo	1	3%
Total	31	100%

Tabla 7. Método de derivación biliar en grupo 2.

Método de derivación	Pacientes	%
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía con o sin colocación de endoprótesis	16	70%
Cirugía	5	21%
Espontáneo	2	9%
Total	23	100%

Tabla 8. Comportamiento del marcador en ambos grupos.

Comportamiento del marcador después del drenaje	Grupo 1	Grupo 2
Disminución	28 (90%)	18 (78%)
Elevación	1 (3%)	4 (18%)
Sin cambios	2 (7%)	1 (4%)
Total	31 (100%)	23 (100%)

Tabla 9. Sensibilidad y especificidad calculada al resolver la colestasis

Determinación de CA 19-9 postdrenaje	
Sensibilidad	70%
Especificidad	91%
Valor Global	79%

Tabla 10. Niveles de CA 19-9 de acuerdo al diagnóstico final

Niveles de ingreso de CA19-9	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Promedio	740.8	41.2	0.0001
Rango	0 a 2085	0 a 378.5	0.0001
Niveles de Control de CA19-9	Grupo 1	Grupo 2	
Promedio	343.1	18.18	0.0001
Rango	0.8 a 2085	0.8 a 56.8	0.0001

Tabla 11.Coordenadas de la Curva ROC para valores de CA 19-9 al ingreso

Coordenadas de la curva			
Variables resultado de contraste	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
CA 19-9 ingreso	-.200	1.000	1.000
	20.800	.839	.652
	36.950	.839	.217
	53.300	.806	.130
	59.550	.806	.087
	68.550	.774	.043
	94.900	.677	.043
	107.850	.645	.043
	161.750	.581	.043
	280.250	.516	.043
	408.450	.484	.000
	567.250	.355	.000
	721.850	.323	.000
	1245.200	.290	.000
	2004.500	.194	.000
	2086.000	.000	.000

Tabla 12. Curva ROC CA 19-9 de control (a los 7 días de resolver la colestasis)

Coordenadas de la curva			
Variables resultado de contraste	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
CA-19.9 control	-.200	1.000	1.000
	36.800	.710	.130
	38.850	.710	.043
	44.650	.645	.043
	48.900	.613	.043
	54.350	.581	.043
	60.500	.581	.000
	96.900	.484	.000
	127.100	.452	.000
	231.950	.355	.000
	388.700	.226	.000
	1283.150	.097	.000
	2086.000	.000	.000

Curva ROC Ca 19-9 Ingreso

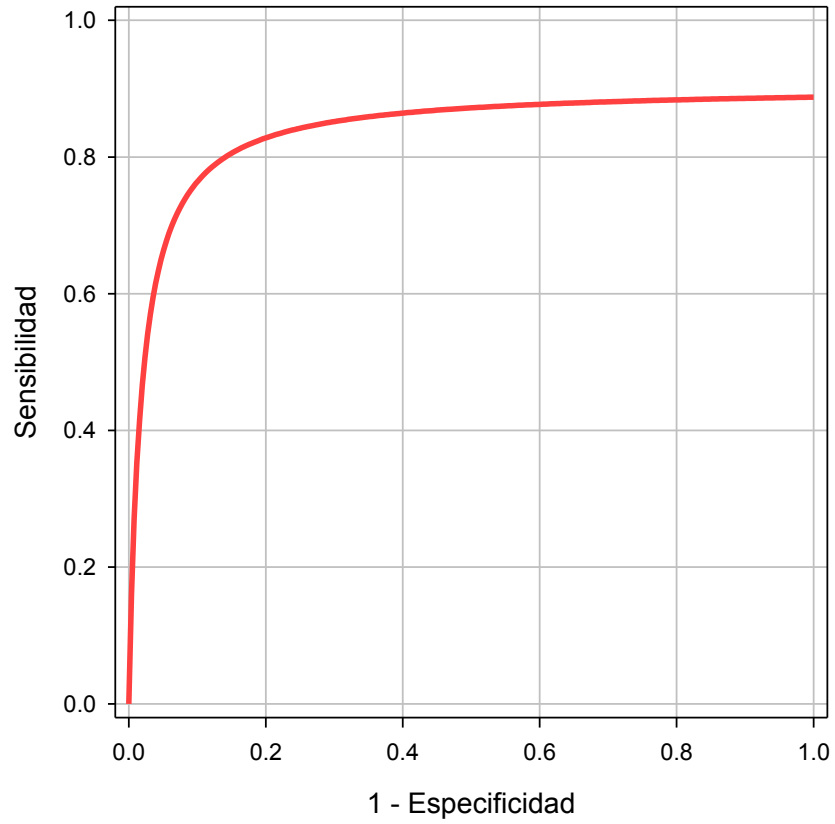


Figura 1. Curva ROC con CA 19-9 de ingreso

Curva ROC Ca 19-9 Control

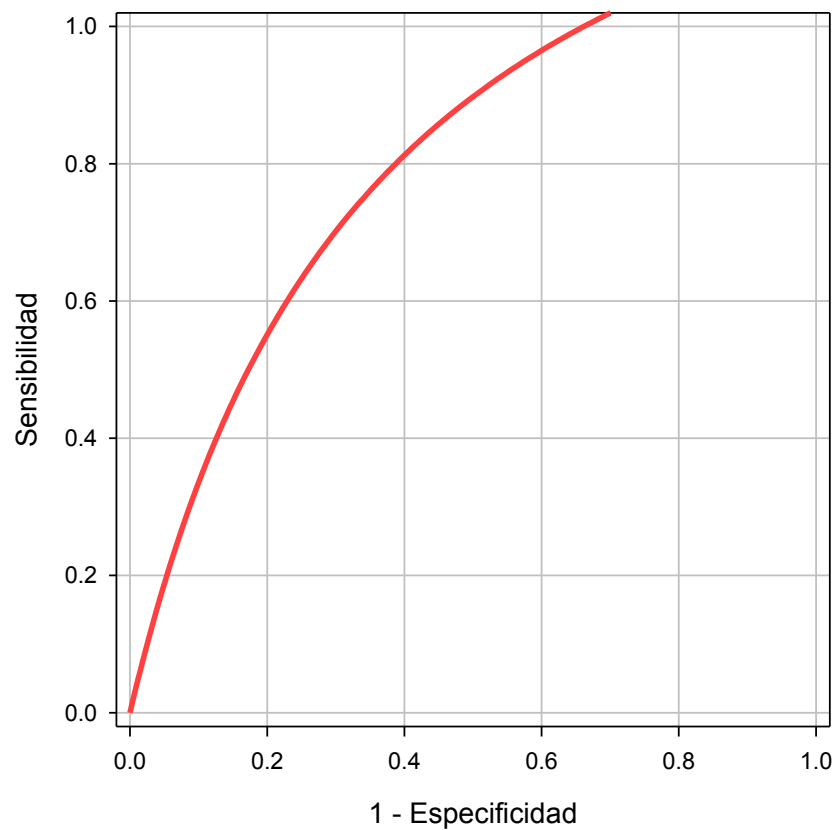


Figura 2. Curva ROC CA 19-9 de control (al resolver la colestasis)

REFERENCIAS

1. Brown KM. Multidisciplinary approach to tumors of the pancreas and biliary tree. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 115-131.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Capítulo 4. Salud, en Mujeres y hombres en México 2009, 13ª Edición, Editado por Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México D.F., 2009, 82-84.
3. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamanti MS. National Failure to Operate on Early Stage Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180.
4. Orr RK. Outcomes in pancreatic cancer surgery. *Surg Clin N Am* 2010; 90: 219-234.
5. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2009; 96:5-20.
6. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF. ASCO 2006 Update of Recommendations for the use of Tumor Markers en Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-5327
7. Urban D, Catane R. Serum tumor markers in oncology. *Isr Med Assoc J* 2009;11:103-4.
8. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-972
9. Haglung C, Roberts PJ, Kuusela P, Scheinin TM, Mäkela O, Jalanko H. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 197-202
10. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MCA. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 620-626
11. Ohshio G, Manabe T, Watanabe Y, Endo K, Kudo H, Suzuki T, Tobe T. Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: evaluation of the influence of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1370-6.
12. Marcouizos G, Ignatiadou E, Papanikolaou G, Ziogas D, Fatouros M. Highly elevated serum levels of CA 19-9 in choledocholithiasis: a case report. *Cases Journal* 2009; 2: 6662
13. Yoshida EM, Scudamore CH, Erb SR, Owen DA, Silver HK. Markedly elevated serum CA 19-9 levels in a case of chronic pancreatitis. *Can J Surg.* 1995;38:83-86.
14. Ulla Rocha JL, Alvarez Sanchez MV, Paz Esquete J, Fernandez Salgado E, Alvarez Alvarez C, Vazquez Sanluis MJ, Ledo Barro L, Vazquez Astray E. Evaluation of the bilio-pancreatic region using endoscopic ultrasonography in patients referred with and without abdominal pain and CA 19-9 serum level elevation. *JOP* 2007;8:191-197.
15. Wu JT, Olson J, Walker K. Tumor markers CA 19-9 and CA 195 are also useful as markers for cystic fibrosis. *J Clin Lab Anal* 1992;6:151-61.

16. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, Berry DP, Dennison AR. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci.* 2008;53:3213-7
17. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of Carbohydrate Antigen 19-9 and Lewis Antigens in Pancreatic Cancer. *Cancer Research* 1987;47:5501-5503
18. Rosen A, Linder S, Harmenberg U, Pegert S. Serum levels of CA 19-9 and CA50 in relation to Lewis blood cell status in patients with malignant and benign pancreatic disease. *Pancreas* 1993; 8: 160-5
19. McPherson RA, Pincus MR, McPherson & Pincus: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed, Chapter 34, Immunotherapy, W. B. Saunders Company, 2006.
20. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, *et al.* Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker CA 19-9. *Clin Chem* 1983;29:549-52.
21. Jalanko H, Kuusela P, Roberts P, Sipponen P, Haglund CA, Mäkelä O. Comparison of a new tumour marker, CA 19-9, with alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. *J Clin Pathol* 1984;37:218-22.
22. Balzano G, Di Carlo V, Is CA 19-9 useful in the management of pancreatic cancer? *Lancet Oncol* 2008; 9: 89-91
23. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systemic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *EJSO* 2007; 33: 266-270
24. Satake K, Takeuchi T, Homma T, Ozaki H. CA 19-9 as a screening and diagnostic tool in symptomatic patients: the Japanese experience. *Pancreas* 1994; 9: 703-6
25. Kim J, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-6
26. Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA 19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 119-24
27. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 951-956
28. Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1286-1292
29. Zhang S, Wang YM, Sun CD, Lu Y, Wu LQ. Clinical value of serum CA 19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3750-3753
30. Aragón-Sánchez JF. Niveles séricos de CA 19-9 como predictor de resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de cabeza de páncreas. Tesis para obtener el título de especialista en Cirugía Oncológica, México: UNAM. 2007

31. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2897-2902
32. Sperti C, Pasquali C, Catalini S, Cappellazzo F, Bonadimani B, Behboo R, et al. CA 19-9 as a prognostic Index After Resection of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 1993; 52:137-141
33. Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 214:350-355
34. Saad ED, Reis PT, Borghesi G, Machado MC, Simon SD, Tabacof J, et al. Further evidence of the prognostic role of pretreatment levels of Ca 19-9 in advanced pancreatic cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56: 22-26
35. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:874-9.
36. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:204-7.
37. John AR, Haghghi KS, Taniere P, Esmat ME, Tan YM, Bramhall SR. Is a raised CA 19-9 level diagnostic for a cholangiocarcinoma in patients with no history of sclerosing cholangitis? *Dig Surg* 2006;23:319-24.
38. Qin XL, Wang ZR, Shi JS, Lu M, Wang L, He QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: In comparison with CEA. *World J Gastroenterol* 2004;10:427-432
39. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwaysn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg.* 2009;208:134-47.
40. Yamaguchi K, Enjoji M, Tsuneyoshi M. Pancreatoduodenal carcinoma: a clinicopathologic study of 304 patients and immunohistochemical observation for CEA and CA19-9. *J Surg Oncol* 1991;47:148-54.
41. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12:1422-8.
42. Roche SP. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69: 299-304
43. Tanaka N, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M. The usefulness of serial changes in serum CA19-9 levels in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2000;20:378-81.
44. Kim H, Kim M, Myung S. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1941-6
45. Mery CM, Duarte-Rojo A, Paz-Pineda F, Gomez E, Robles-Diaz G. ¿Modifica la colestasis la utilidad clínica del CA 19-9 en cáncer pancreatobiliar? *Rev Invest Clin* 2001; 53: 511-517

46. Tessler DA, Catanzo A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg* 2006; 191: 191-197
47. Marelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, Pinto E, Roviello F. CA 19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009; 198: 333-339