



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**"RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CA-125 CON TRES ESCALAS DE SEVERIDAD EN SUJETOS CON PANCREATITIS AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO"**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA :**

**IVONNE ALEXANDRA AYALA VILCHIS**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**

**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y PROFESOR TITULAR**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018**





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.

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	6-7
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	8-20
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	21
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	22
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	23
GENERAL.....	23
ESPECÍFICOS .....	23
<b>5. HIPOTESIS</b> .....	24
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	25
6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	25
6.2 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	25
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	25
6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: .....	25
6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	26-27
6.6 PROCEDIMIENTO.....	27
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	27
6.8 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD. ....	27
6.9 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	28
<b>7. RESULTADOS</b> .....	29-34
<b>8. DISCUSIÓN</b> .....	35
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	36
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	37-42

“Millones vieron la manzana caerse, pero Newton se preguntó por qué.”

Bernard Baruch

## AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, porque fueron ejemplo de cómo se logra ser un excelente médico, pero sobre todo buena persona.

Al Dr. Zapata, quien siempre muestra compromiso, dedicación y pasión por la investigación y nuestros proyectos; además de brindar apoyo en el día a día como residente, por escucharme siempre, dedicarme tiempo, calmar mi ansiedad, y aconsejarme en un sinnúmero de temas.

A los hermanos que hice en este camino llamado Residencia, que durante 4 años compartieron conmigo enseñanzas, desvelos, risas, lágrimas, planes, experiencias, conocimientos y sobre todo pacientes.

A mis amigos que sin importar que su “Universo” no tenga nada que ver con la Medicina siempre se interesan por mí, por mis días y me dan ánimos para seguir.

A mi familia, por su apoyo y confianza en mí para el logro de ésta y cada una de mis metas.

A mi madre, quien es mi pilar, que cada día se preocupó porque estuviera en las mejores condiciones para entregarme a mis pacientes; que me acompañó durante los desvelos, las angustias, las alegrías, las tristezas, las frustraciones; me sostuvo en los momentos de crisis y me levanto en cada caída, me motivo a siempre dar lo mejor, y con esfuerzo incansable, me impulsa a lograr todos mis objetivos.

A mi hermano, quien me ha hecho vivir los mejores momentos de la vida, aunque es menor, siempre es mi motivación, mi orgullo, mi ejemplo a seguir; quien me toma de la mano y me enseña cómo seguir adelante siempre, a pesar de las adversidades, ejemplo de fortaleza y dedicación.

## ABREVIATURAS

<b>ALB:</b>	Albúmina
<b>APACHE:</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scores
<b>β2-MG:</b>	Beta2 microglobulina
<b>CA-125:</b>	Antígeno carbonatado-125
<b>CPRE</b>	Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada
<b>DLBCL:</b>	Linfoma difuso de células B grandes
<b>DLCO:</b>	Difusión de monóxido de carbono
<b>DNA:</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ECOG PS:</b>	Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status
<b>EPOC:</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FA:</b>	Fibrilación auricular
<b>FEVI:</b>	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
<b>HTA:</b>	Hipertensión arterial
<b>IL-1:</b>	Interleucina 1
<b>LAM:</b>	Linfangileiomatosis
<b>LDH:</b>	Lactato deshidrogenasa
<b>LNH:</b>	Linfoma no Hodgkin
<b>MUC16:</b>	Mucina 16
<b>NYHA:</b>	New York Heart Association
<b>ProBNP:</b>	Pro péptido cerebral natriurético
<b>TNF- α:</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>TTC:</b>	Cardiomiopatía de Takotsubo
<b>U/mL:</b>	Unidades sobre mililitro
<b>VEF1:</b>	Volumen espiratorio forzado

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### 1. Planteamiento del problema:

El CA-125 es un marcador de inflamación que se ha estudiado ampliamente en diversas patologías, tales como derrame de serosas, varios tipos de cáncer, y otras patologías benignas, las cuales en su fisiopatología involucran inflamación, infección y congestión, principalmente a nivel abdominal. La pancreatitis aguda es una de las patologías abdominales más prevalentes, se caracteriza por presentar inflamación local y sistémica, y en casos complicados, infección. Se desconoce si los niveles séricos de CA-125 se modifican en los casos de pancreatitis aguda con mayor severidad.

### 2. Justificación:

La pancreatitis aguda constituye un problema de salud pública, se necesita de un diagnóstico precoz, que permita mejorar los desenlaces del cuadro. El CA-125 se eleva en procesos inflamatorios de diversa índole, por lo que podría resultar útil en casos de pancreatitis aguda dada su fisiopatología. Se desconoce si los niveles séricos de CA-125 mostrarán mayor elevación en aquellos casos de pancreatitis aguda, por lo que es necesario incrementar el conocimiento con este enfoque. La importancia del estudio radica en proporcionar información, en caso de confirmar dicha relación, permita desarrollar estudios posteriores.

### 3. **Objetivo general:**

Determinar la relación entre los niveles séricos de CA-125 y la gravedad de pancreatitis aguda determinada por 3 escalas de severidad

### 4. **Hipótesis:**

A mayores niveles séricos de CA-125, se espera mayor índice de severidad en escalas clínicas de pancreatitis aguda

### 5. **Metodología:**

**Tipo y diseño del estudio:** analítico, observacional, bivariado y prospectivo.

Se eligieron los casos de pancreatitis aguda ingresado en el tiempo establecido para el desarrollo del presente trabajo a quienes se le determinó al inicio y a las 48 horas los niveles de CA-125. No se modificó tratamiento ni pruebas diagnósticas de los pacientes.

**Análisis del resultado:** Se realizó un estudio prospectivo para determinar la relación entre los niveles séricos de CA-125 y la severidad de los cuadros de pancreatitis aguda en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", se emplearon diversas escalas clínicas de gravedad y se analizó la relación entre estos valores.

### 6. **Palabras clave:**

CA-125, pancreatitis aguda, BISAP, Glasgow, Ranson, índices de severidad, Hospital General de México.

## 1. ANTECEDENTES

El antígeno carbonatado 125 (CA-125) es un marcador tumoral que se eleva en la mayoría de los adenocarcinomas, sin embargo, donde se ha estudiado su mayor utilidad es en la evaluación y tratamiento de pacientes con carcinoma de ovario, sin embargo, es importante considerar su baja sensibilidad derivado de que se procede en diversos epitelios (1).

El CA-125, epítipo identificado como MUC16, es una glicoproteína transmembrana de alto peso molecular, se expresa en diversas superficies de las células epiteliales. Es una secuencia de DNA de 5797 pares de bases, en el brazo corto del cromosoma 19. Es la mucina transmembrana más grande conocida hasta la fecha (22152 aminoácidos, peso molecular 2353428 Da). Se caracteriza por 3 dominios: amino terminal, la cadena principal variable y el carboxilo terminal. La porción extracelular de CA-125, al ser liberada, se ha asociado como biomarcador de cáncer. Fue reconocido por primera vez en 1979 en el suero de una paciente con cáncer de ovario (2).

Se ha estudiado ampliamente en diversos epitelios del cuerpo humano, como el epitelio corneal y conjuntival, donde su papel principal es contribuir a la densa barrera de la superficie ocular y prevenir la unión de patógenos y residuos, así como, lubricación e hidratación. Por otro lado, en el epitelio uterino, se requiere la pérdida de su expresión para facilitar la unión del blastocisto al epitelio uterino durante la implantación (2).

El estímulo más efectivo para su secreción es la IL-1, (incremento del 77%), además del factor de necrosis tumoral alfa y el lipopolisacárido. Período de tiempo para la secreción es de 6 horas (3). Sus niveles séricos normales, se encuentran entre 0 a 35 UI/mL. Posee una vida media de 4-7 días en suero. Sus valores tienden a disminuir

con la menopausia y el envejecimiento, se han identificado valores elevados en el 1-2% de individuos sanos (4).

La expresión disregulada de CA-125 ha sido implicada en varias enfermedades, que incluyen ojo seco, psoriasis, síndrome de ojo seco, colitis ulcerativa y tuberculosis pulmonar (2).

De forma general, en un análisis realizado por Miralles, et. al. se detectaron niveles elevados de CA-125 en patologías benignas (85%) y malignas (15%), con un punto de corte de 100 U/mL. Los casos de patología benigna en donde más se encontró elevado fueron: cirugía previa (27%), enfermedad pleuropulmonar (18%), insuficiencia cardíaca (14.7%), cirrosis hepática (11.4%), enfermedad intra-abdominal no hepática (10%), y otros. Respecto a patologías malignas, lo más frecuente fue hepatocarcinoma, patología donde también se encontraron los niveles más elevados (4).

La elevación del CA-125 en pacientes hospitalizados no es infrecuente (prevalencia del 16%). Los derrames de serosas estuvieron presentes en el 55.7% de los pacientes, siendo la patología cardiovascular y las hepatopatías crónicas (cirrosis 64%, hepatitis crónica 23%, hepatitis granulomatosa 12%), procesos con afectación de serosas (derrame de líquido pleural, pericárdico, ascitis, tuberculosis peritoneal, síndrome de Meigs, colagenosis), sarcoidosis, colitis, diverticulitis, pancreatitis y tras los tres primeros meses de cirugía abdominal las causas más frecuentes de los mismos (4). Se realizó un estudio donde se observó que los niveles incrementados de CA-125 se presentaban con mayor frecuencia en pacientes con apendicitis aguda en hombres, sugiriendo su utilidad en otras afecciones inflamatorias abdominales (5).

Por otro lado, se ha observado utilidad en pacientes que manifiestan derrame peritoneal, mejor conocido como ascitis, ya que estos casos representan un reto

diagnóstico, debido a que puede estar generado por diversas patologías. Dentro de las causas más comunes, se encuentran cirrosis, peritonitis, y diversos tipos de cáncer a nivel gastrointestinal (6). El estudio del líquido peritoneal, a menudo ofrece un diagnóstico presuntivo en el 95% de los casos. Se han analizado valores simultáneos de CA-125 en suero y líquido peritoneal, para diferenciar causas malignas (cáncer gástrico, ovárico, linfoma no Hodgkin, tumor neuro-endocrino) y benignas (cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea) de ascitis. Los niveles de CA-125 en líquido peritoneal fueron más elevados que los niveles en suero de pacientes con cáncer, lo cual se puede explicar por la presencia de fibrosis en la cavidad peritoneal. Esto puede conducir a alteración en la permeabilidad del líquido, con la consiguiente elevación del biomarcador. También se ha considerado un nivel disminuido en el plasma de pacientes con cáncer, respecto a los niveles elevados en patologías benignas debido a incremento en el proceso catabólico. Niveles de CA-125 en suero, tienen baja sensibilidad diagnóstica (40%) para neoplasias malignas, mientras que en líquido peritoneal tiene mejores resultados (60%) y el índice en líquido peritoneal - suero tiene los mejores (80%) (7). El 67% de los pacientes con cirrosis sin ascitis y el 100% de los cirróticos con ascitis presentan elevación del CA-125, siendo este último escenario una de las causas que produce mayores elevaciones del marcador CA-125 en ausencia de patología maligna neoplásica (8).

Dadas las células que producen mayormente CA-125, dicho marcador, se ha estudiado ampliamente en diversas condiciones que involucran al sistema reproductor femenino. Los niveles de CA-125 se encuentran elevados en aproximadamente el 1-2% de las mujeres sanas y fluctúan durante el ciclo menstrual, también se incrementa en una gran variedad de afecciones benignas y malignas, ya que se produce en estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix y fondo vaginal) incluyendo: primer trimestre del embarazo, postparto, menstruación, endometriosis, leiomioma uterino, enfermedad pélvica inflamatoria, salpingitis, quistes y tumores de ovario (9).

Se han realizado algunos estudios en mujeres embarazadas, considerando que el manejo de las tumoraciones y los quistes ováricos es particularmente difícil durante este periodo. La ultrasonografía muestra comúnmente quistes ováricos y masas anexiales, con una incidencia del 0.04% al 2.3% y el uso de la fertilización in vitro puede incrementar aún más la incidencia, la mayoría son asintomáticos, con resolución espontánea, son malignos el 1-6% de los casos. El origen del alto nivel de CA-125 al final del embarazo y durante el trabajo de parto o la cesárea es desconocido. El aumento en el momento del parto se ve reforzado por las contracciones del miometrio y el trabajo de parto activo, lo cual no se presenta en la cesárea, pero sí posteriormente (48 horas) como respuesta metabólica al trauma (10).

También se han realizado otros estudios en mujeres embarazadas, para determinar la relación existente entre los niveles de CA-125 y preeclampsia, encontrándose lo siguiente: los niveles séricos en la madre se correlacionaron positivamente con la presión arterial sistólica, la diastólica y la presencia de proteinuria, y de forma negativa con el peso al nacimiento y la edad gestacional, todos los resultados con significancia estadística (11).

Se analizaron los niveles de CA-125 en líquido amniótico y la presencia de inflamación o infección intra-amniótica ya que generan síndrome de respuesta inflamatoria en el neonato, y mayor mortalidad fetal. Se encontró correlación positiva muy fuerte entre los niveles de MMP-8 y CA-125. Los valores mayores a 1650 U/ml podrían utilizarse para identificar pacientes con riesgo de parto prematuro (12).

Este antígeno se encuentra elevado en el suero de más del 90% de las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados (niveles elevados en el 47% de las pacientes con estadios tempranos) y puede servir como un marcador para controlar la respuesta al tratamiento y seguimiento tras la remisión clínica (13). En los estudios de monitoreo,

las elevaciones de CA-125 mayores a 35 U/ml después de la cirugía de reducción de volumen y la quimioterapia indican que es probable la presencia de enfermedad residual (> 95% de precisión). Un valor persistentemente creciente de CA-125 después de tres ciclos de quimioterapia sugiere una enfermedad maligna progresiva y una respuesta terapéutica deficiente. Sin embargo, los niveles de CA-125 por debajo de 35 U/ml no descartan la recidiva, por lo que las decisiones clínicas para estos pacientes no deben basarse en una concentración de CA-125 por debajo de 35 U/ml. El criterio de respuesta comúnmente aceptado es una disminución del 50% en CA-125 en comparación con la muestra pre-tratamiento, la cual debe tomarse 2 semanas antes del inicio del tratamiento. De acuerdo con la recomendación del panel de cáncer de ovario, las muestras posteriores se deben tomar a las 2-4 semanas durante el tratamiento y a intervalos de 2-3 semanas durante el seguimiento, ya que dicho valor se eleva al abrir la cavidad durante la cirugía (14).

Se demostró que el nivel basal de CA-125 antes del inicio de la quimioterapia de mantenimiento puede tener un gran valor pronóstico. Los valores menores a 35 U/ml corresponden a una supervivencia libre de progresión superior en comparación con los niveles más altos en el rango normal de CA-125 (15).

No es útil únicamente como biomarcador de cáncer de ovario, ya que se eleva en otras condiciones tanto benignas como malignas; además, de que tiene una baja sensibilidad particularmente para detectar cáncer ovárico antes del inicio de los síntomas. Para mejorar la utilidad clínica de CA-125 para el cribado o detección temprana, se han sugerido varias estrategias, incluidos los enfoques que combinan CA-125 con ultrasonido, mediciones longitudinales de CA-125 y la medición de CA-125 en combinación con otros paneles que detectan múltiples biomarcadores propuestos recientemente. Se ha observado además que en mujeres posmenopáusicas concentraciones elevadas de CA-125 > 35 kU/L pueden diferenciar

las características de malignidad o benignidad en las tumoraciones pélvicas con un valor predictivo positivo del 95% (14).

Respecto a otras entidades neoplásicas, se ha observado elevación de tal biomarcador en cáncer que involucra otros sistemas. Diversos estudios mostraron que el aumento de los niveles de CA-125 se asociaron con síntomas B, estadio avanzado, enfermedad voluminosa y afectación abdominal y de serosa en pacientes con linfoma No Hodgkin (LNH). De manera similar, se encontró que el 28.18% de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (DLBCL) presentaban niveles elevados de CA-125 y se documentó una correlación entre el nivel elevado de CA-125 y la etapa avanzada según clasificación de Ann Arbor (III o IV), ECOG PS deficiente, nivel de LDH elevado, mayor presentación de derrame seroso y como factor pronóstico en DLBCL como enfermedad de alto riesgo, nivel elevado de  $\beta$ 2-MG, nivel reducido de ALB. Se sabe que el CA-125 podría ser estimulado por citocinas inflamatorias como IL-1 y TNF- $\alpha$  producidas por macrófagos y células de linfoma, lo que potencialmente contribuyó a su asociación con características avanzadas de la enfermedad en linfomas (16).

Se encuentran niveles elevados de CA-125 en varios tipos de neoplasias malignas, incluyendo cáncer de pulmón, hígado, vías biliares, páncreas, colon, estómago, riñón, vejiga, linfoma, mama (4).

Considerando un incremento en la producción de CA-125 mediado por citocinas pro-inflamatorias, se han llevado a cabo múltiples estudios, para determinar si sus concentraciones séricas se ven modificadas en patologías inflamatorias, que involucren diversos sistemas. Algunos de estos estudios anteriores han demostrado una relación entre los niveles altos de CA-125 y las patologías quirúrgicas intra-abdominales benignas (2). Los niveles séricos elevados de CA-125 en hombres se asocian con apendicitis aguda, y puede servir a futuro como herramienta pronóstica,

realizando mediciones al inicio del cuadro doloroso abdominal y a las 6 horas. Hasta ahora, aún se analiza si puede tener un valor predictivo en la gravedad de otras afecciones inflamatorias intra-abdominales, como la diverticulitis aguda, la perforación de víscera hueca y la obstrucción intestinal (5).

Debido a su producción fundamental en serosas, tales como la peritoneal y su mayor producción ante la presencia de inflamación, se realizaron análisis en pacientes que presentan peritonitis asociada a catéter de diálisis peritoneal, los hallazgos de estos estudios reportan una elevación del CA-125 en pacientes con peritonitis, derivado de la irritación de las células mesoteliales. La elevación se presenta tanto a nivel sérico como en líquido peritoneal, sin embargo, no se ha logrado encontrar un resultado significativo en los estudios para poder orientarse sobre la etiología de la peritonitis, el incremento del riesgo de requerir cambio de catéter o si se obtendrá o no una adecuada respuesta al tratamiento, así mismo, no logra distinguir entre daño celular reversible o irreversible, por lo que mediciones secuenciales de CA-125 no se sugieren en el abordaje de los pacientes con peritonitis asociada a catéter de diálisis (17).

En pacientes con enfermedad renal crónica terminal y terapia sustitutiva con diálisis peritoneal o hemodiálisis, no se encontraron diferencias significativas entre ambas modalidades. Los niveles más elevados se observan en pacientes con peritonitis, durante los 2 meses posteriores a la colocación del catéter, secundario al cese del “lavado” del CA-125 por suspensión de los recambios o a la depuración alterada del mismo (18).

La peritonitis tuberculosa es otra causa de elevación de niveles de CA-125, alcanzando niveles similares a los presentes en carcinoma de ovario en estadio avanzado. Se ha investigado la relación entre el nivel sérico de CA-125 y la respuesta al tratamiento de pacientes con peritonitis por tuberculosis, hallándose lo siguiente: después de 4 meses de tratamiento, se observó descenso de los niveles séricos de

CA-125 hasta valores normales, lo cual se relaciona directamente con disminución de la inflamación a nivel peritoneal (19). Se observa de igual forma elevación del biomarcador en derrame pleural o pericárdico asociado a tuberculosis, con resultados similares posteriores a tratamiento antifímico (20).

A nivel pulmonar, se han propuesto dos mecanismos como causas del aumento de los niveles séricos de CA-125 en la EPOC. El primer mecanismo es que varios mediadores inflamatorios se liberan del aumento de monocitos y macrófagos durante el proceso inflamatorio en EPOC y esos mediadores causan daño tisular, a su vez, las proteinasas originadas en neutrófilos y las metalopeptidasas de la matriz se liberan como resultado del daño tisular en los pulmones y esos mediadores causan un aumento progresivo de la inflamación que ya está presente previamente en pacientes con EPOC, y por lo tanto conducen a la liberación de CA-125 de las células mesoteliales. El segundo mecanismo propuesto es el aumento de la congestión venosa debido al desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha en pacientes con EPOC como resultado un aumento de la tensión mecánica y, por tanto, esto aumenta la liberación de CA-125 (21).

En el estudio desarrollado por Kaya, et. al. se evidenció que los niveles de CA-125 al ingreso hospitalario demostraron ser un predictor independiente de mortalidad a largo plazo en la EPOC. Además, estos niveles se asociaron con la presencia de HTA y FA sistémica y se encontró que estaban correlacionados con parámetros de función pulmonar deficiente e insuficiencia cardíaca derecha. Los valores elevados de CA-125 al ingreso se asociaron como mortalidad, con especificidad de 95%. (21)

Los estudios relacionados con tuberculosis pulmonar, han reportado altos niveles de CA-125 tanto en casos de infección pulmonar como extrapulmonar. En el estudio realizado por Mohammad, et. al. se encontró que los niveles de CA-125 hallados en pacientes con tuberculosis activa fueron superiores a los encontrados en sujetos

sanos o aquellos que cursaban con otro tipo de neumonías, lo cual es similar a lo encontrado por Yilmaz et. al. Además, también se encontró que los niveles de CA-125 eran mayores en aquellos sujetos que presentaban expectoración con presencia de bacilos ácido alcohol resistentes versus los que no tenían. Se encontró una asociación entre tales valores y la severidad de la actividad de tuberculosis (22).

En otros casos, la observación comparativa de pacientes con patología pulmonar causada por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, mostró elevación en los niveles del biomarcador, tanto en los pacientes con tuberculosis como en aquellos con otras micobacterias, hasta en el 50% de los casos. Se incluyeron pacientes con infección por *M. abscessus*, *M. intracellulare*, *M. avium* and *M. kansasii*. Por otro lado, se observó una mayor proporción de CA-125 elevado en pacientes que mostraron imagen radiográfica de cavitación y una disminución importante relacionada con mejoría de la enfermedad, con valores significativos (23).

Glasgow, et. al. observó en pacientes con linfangioleiomiomatosis que los niveles más altos de CA-125 presentaban una correlación con la disminución de la función pulmonar VEF1 y DLCO, y el desarrollo de derrame pleural. Los niveles de CA-125 disminuyen con el tratamiento con sirolimus, por lo tanto, es útil en el seguimiento de esta patología (24).

Continuando con las observaciones del CA-125 como marcador de inflamación, se estudio su papel en casos de insuficiencia cardiaca. Actualmente se conoce que los niveles séricos de CA-125 también se han encontrado significativamente más altos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica moderada o grave. En un estudio realizado en 36 pacientes, se analizó si los valores de CA-125 se elevaban mayormente en aquellos que presentaban insuficiencia cardiaca más derrame pleural, encontrándose los siguientes hallazgos niveles séricos de CA-125 significativamente

más elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca y derrame pleural vs los que presentaban insuficiencia cardiaca sin derrame y el grupo control (25).

Se ha observado que la prevalencia de niveles elevados de CA-125 en pacientes con falla cardiaca, corresponde hasta el 66%. Cuando los pacientes se subdividieron de acuerdo con la clase NYHA, aquellos en las clases más avanzadas (III-IV) se encontraron con niveles más altos de CA-125, de presión arterial pulmonar sistólica, valores más bajos de tiempo de desaceleración y mayor grado de regurgitación valvular mitral y tricuspídea (26).

En el 2008, se observó que los niveles de CA 125 se correlacionaron con la onda E del flujo mitral Doppler, el cociente E/A, el tiempo de desaceleración, el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice de rendimiento miocárdico. Excepto para el diagnóstico, CA-125 ha mostrado una utilidad potencial para la estratificación del riesgo, el monitoreo y la terapia, propiedades juntas que no cumplen otros biomarcadores. Es relevante que los niveles de CA-125 no se modifican sustancialmente por afecciones que actúan como factores de confusión frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca, como la edad y la disfunción renal. Además, se destacan otras ventajas logísticas, como el bajo costo, la amplia disponibilidad y el método de medición estandarizado y altamente reproducible (27).

Otros estudios han demostrado que posee un valor pronóstico significativo como predictor independiente de re-hospitalizaciones, mortalidad y necesidad de trasplante cardíaco. En pacientes con infarto agudo de miocardio se observó un incremento que correlaciona con la severidad de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, cuya posible interpretación sugiere que los infartos más grandes se acompañan de aumento en la expresión de citocinas, las cuales estimulan la secreción de CA-125. (28) Kaya, et. al. demostraron que los niveles de CA-125 se correlacionaron positivamente con PSAP, presencia de dilatación del ventrículo derecho, presencia de

regurgitación mitral y tricuspídea moderadas a graves, diámetro de la aurícula izquierda, presencia de derrame pericárdico y correlación negativa con fracción de eyección. (29) Santoro, et. al. estudio pacientes hospitalizados por cardiomiopatía de Takotsubo, observo que el CA-125 se correlaciona con la duración de la estancia hospitalaria, la FEVI al ingreso y los eventos adversos en el seguimiento a largo plazo; se presentan niveles circulantes más altos de catecolaminas, que pueden requerir hospitalización más prolongada y estar relacionadas con eventos adversos en el seguimiento. El CA-125 parece ser superior al pro-BNP como marcador pronóstico para esta patología. (30)

Con respecto al síndrome metabólico; dada su fisiopatogenia con un incremento de los estados pro-inflamatorios se consideró que por ser un marcador de inflamación, el CA-125 se elevaría, sin embargo, se encontraron valores inversamente proporcionales, de lo cual no se tiene una explicación certera (31).

Finalmente, el cáncer de páncreas es una de las enfermedades malignas más comunes en el mundo, siendo la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer en hombres, presenta una alta tasa de mortalidad debido a que se diagnostica tardíamente, cuando ya presenta metástasis tanto a nivel local como a distancia, se ha reportado sobrevida a los 5 años del 0.4 a 4.0%. La determinación de la concentración de CA-125 en sangre periférica y en sangre portal, tiene utilidad para distinguir entre tumores metastásicos y aquellos tumores con afección exclusivamente pancreática, lo cual podría tener un papel importante en la extensión de la resección del tumor. (32)

MUC16 se expresa en adenocarcinoma pancreático, se evaluó su expresión en conductos pancreáticos no neoplásicos y adenocarcinoma, con resultado positivo si se expresaba en el 5% de las células; no se observó en los conductos no neoplásicos, el 65% de los casos de cáncer pancreático resulto positivo. Hay un aumento

progresivo en la pérdida de diferenciación tumoral. (33) Yu-Lei, se observó que los pacientes que presentaron mayor incremento en los niveles de CA-125, tenían un tiempo de supervivencia menor que los pacientes que no mostraron elevación del biomarcador o cuya elevación resultó menor. Así mismo, se observó que las mediciones concomitantes de CA-242 mostraban mayor detección del diagnóstico (34)

Otros estudios han investigado la utilidad de diversos marcadores tumorales en casos de adenocarcinoma ductal pancreático, tales como CA-125, CA-19.9 y LAMC2, obteniendo los siguientes resultados, el CA-125 mostró una sensibilidad de 70.3% y especificidad de 75.4%, con un área bajo la curva de 0.78; mientras que si se asociaba con CA-19.9, la sensibilidad incrementaba a 81.1%, especificidad 87.7% y área bajo la curva 0.87. Finalmente, si se empleaban Ca-125+CA-19.9 + LAMC2, se obtenían valores de 84.7, 89.2 y 0.87 respectivamente (35).

Coopin y Benomar, realizaron estudios de inmuno-histoquímica, donde observaron que CA-125 se expresa en el 74% del adenocarcinoma pancreático, frente al 0% en las regiones peri-tumorales. El CA-125 ofrece la especificidad más alta para malignidad (81%), sin embargo, con pobre especificidad. Los casos falsos positivos encontrados (31%) se relacionaron con pacientes portadores de pancreatitis crónica. Así mismo, observaron que las muertes por cáncer evaluadas 6 o 12 meses después del diagnóstico variaron de acuerdo con el nivel inicial de CA-125, con relación directamente proporcional. (36)

El CA-125 es un marcador de pronóstico en casos de cáncer de ovario, siendo útil en el seguimiento de las pacientes posterior al tratamiento; sin embargo, sus niveles séricos, también se ven alterados en otras patologías que se desarrollan durante el embarazo, enfermedades neoplásicas, irritación de serosas, patologías abdominales infecciosas, inflamatorias y casos de congestión en diversos órganos (2)

Por lo anterior, encontramos elementos similares en los casos de pancreatitis aguda, que sugieren que en estos puede existir una elevación del marcador por los mismos mecanismos, así mismo, sugerimos los niveles de CA-125 se elevaran, siendo mayor en los cuadros más severos, debido a que los estados de congestión y de inflamación guardan una relación positiva, mayor elevación de citocinas que estimulan su producción, afección multisistémica, y mayor estimulación de células mesoteliales.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CA-125 es un marcador de inflamación que se ha estudiado ampliamente en diversas patologías, tales como derrame de serosas, varios tipos de cáncer, y otras patologías benignas, las cuales en su fisiopatología involucran inflamación, infección y congestión, principalmente a nivel abdominal. La pancreatitis aguda es una de las patologías abdominales más prevalentes, se caracteriza por presentar inflamación local y sistémica, y en casos complicados, infección.

Se desconoce si los niveles séricos de CA-125 muestran mayor elevación en aquellos casos de pancreatitis aguda con mayor severidad. Con este estudio se pretende generar conocimiento acerca de dicha relación.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La pancreatitis aguda constituye un problema de salud pública, se necesita de un diagnóstico precoz, que permita mejorar los desenlaces del cuadro.

El CA-125 se eleva en procesos inflamatorios de diversa índole, por lo que podría resultar útil en casos de pancreatitis aguda dada su fisiopatología.

Se desconoce si los niveles séricos de CA-125 mostrarán mayor elevación en aquellos casos de pancreatitis aguda, por lo que es necesario incrementar el conocimiento con este enfoque. La importancia del estudio radica en proporcionar información; en caso de confirmar dicha relación, permita desarrollar estudios posteriores.

## 4. OBJETIVOS

### General

Describir la relación entre los niveles séricos de CA-125 y la gravedad de pancreatitis aguda determinada por 3 escalas de severidad

### Específicos

- Categorizar la gravedad de la pancreatitis aguda por BISAP, Glasgow y Ranson
- Determinar la media de la concentración sérica de CA-125 por subgrupo de gravedad de pancreatitis aguda al inicio y a las 48 horas
- Conocer los niveles séricos de CA-125 entre los grupos de gravedad de la pancreatitis aguda

## 5. HIPOTESIS

El CA-125 es un marcador de inflamación y falla cardiaca, cuyos niveles séricos incrementan en pacientes con infecciones agudas a nivel abdominal y aquellos con diálisis peritoneal y ascitis, debido a sus mecanismos generadores.

Sus valores séricos se asocian a mayor gravedad en enfermedades intra-abdominales como la peritonitis en sujetos con diálisis peritoneal.

Debido a sus efectos promotores (inflamación, congestión e infección), se espera encontrar que sus valores séricos estén aumentados en sujetos con pancreatitis aguda y que sus niveles estarán incrementados de forma directamente proporcional al grado de severidad de la misma.

## 6. METODOLOGIA

### 6.1 Tipo y diseño del estudio:

Estudio analítico, observacional, bivariado.

### 6.2 Población y tamaño de la muestra:

Se incluyeron 19 sujetos con pancreatitis aguda ingresados al Hospital General de México, cuyo diagnóstico se realizó en el servicio de Urgencias con criterios bioquímicos y tomográficos.

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra debido a que no se cuenta con antecedentes de este tipo de mediciones en estos pacientes.

### 6.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18-65 años, ambos géneros
- Pancreatitis aguda diagnosticada por 2 de 3 criterios (clínica, imagen y/o laboratorio)
- Pacientes que cuenten con información disponible de elementos bioquímicos y clínicos para calcular escalas de gravedad al ingreso.

### 6.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes cuyo expediente no cuente con las variables del estudio.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas (reumatológicas) y oncológicas.

## 6.5 Definición de Variables:

Tabla 7. Definición de variables

<b>Variable de interés</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Edad</b>	Años de vida cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Años
<b>Sexo</b>	Condición del paciente de acuerdo a género	Cualitativo nominal	0: Hombre, 1: Mujer
<b>Etilismo</b>	Consumo de alcohol	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Tabaquismo</b>	Habito en el consumo de cigarrillo	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Litiasis</b>	Antecedente de ser portador de litos en vesícula biliar o eventos de cólico biliar	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Pancreatitis previa</b>	Antecedente de evento de inflamación pancreática previa	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Triglicéridos</b>	Niveles de triglicéridos en sangre	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
<b>Urea</b>	Niveles de urea en sangre	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
<b>Escala BISAP</b>	Puntaje de acuerdo al <i>Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis</i>	Cuantitativa discreta	Puntos
<b>Escala Ranson</b>	Puntaje de acuerdo a la escala	Cuantitativa discreta	Puntos
<b>Escala de Glasgow</b>	Puntaje de acuerdo a la escala	Cuantitativa discreta	Puntos

<b>CA-125</b>	Niveles séricos de antígeno carbonatado 125	Cuantitativa continua	U/mL
<b>Muerte</b>	Desenlace fatal	Cualitativa dicotómica	Si/No

## 6.6 Procedimiento

Se reclutaron pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, ingresados al servicio de Urgencias. Se invitaron a participar a todo sujeto que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión y, previo a firma de consentimiento informado, se realizó toma de los marcadores séricos de interés. Los pacientes seleccionados fueron categorizados según la severidad de la pancreatitis que presentaron a su ingreso y se les realizó la determinación de niveles séricos de CA-125 al ingreso y a las 48 horas. Todos los pacientes fueron codificados y se cumplieron las condiciones de confidencialidad.

## 6.7 Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para las variables cualitativas así como, el cálculo de frecuencias absolutas, relativas y proporciones. Para la comparación de los niveles séricos al ingreso, 48 horas y su diferencia se realizó comparación entre las medias entre las categorías de interés, mediante t de student.

## 6.8 Aspectos éticos y de bioseguridad

Con riesgo bajo. Estudio analítico, observacional, bivariado y piloto.

Este estudio no contempla la intervención o la modificación del tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda.

### **6.9 Relevancia y expectativas**

Conocer la relación entre los niveles séricos de CA-125 y la gravedad determinada por escalas de severidad en sujetos con pancreatitis aguda. Se busca poder generar información que favorezca a la evidencia científica para poder desarrollar estudios posteriores que puedan esclarecer tal relación, y con ello, establecer valores que permitan valorar algoritmos de diagnóstico y tratamiento que modifiquen los desenlaces negativos en estos pacientes.

## 7. RESULTADOS

Se estudiaron 19 casos de pancreatitis aguda de los cuales 10 (52.6%) corresponden al género masculino. Con respecto a la etiología, la causa biliar fue la más frecuente (36.8%), seguida de 4 casos de causa etílica (21.1%); el antecedente de etilismo se presentó en 7 de los 19 casos (36.8%) y 9 casos refirieron haber cursado con un proceso de pancreatitis aguda previamente (47.3%). Sólo se registró una defunción (5%), y únicamente 4 casos recibieron tratamiento antibiótico (21%). (Tabla 1)

**Tabla 1. Frecuencia absoluta y relativa de las características clínicas de los sujetos con pancreatitis aguda ingresados en el servicio de Urgencias del Hospital General de México,**

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Género</b>		
Masculino	10	52.6
Femenino	9	47.4
<b>Etiología</b>		
Biliar	7	36.8
Alcohólica	4	21.1
Hipertrigliceridemia	2	10.5
Urémica	1	5.3
Post CEPRE	1	5.3
Otras	4	21.1
<b>Alcoholismo</b>		
Negativo	11	61.1
Positivo	7	38.9
<b>Tabaquismo</b>		
Negativo	13	72.2
Positivo	5	27.8
<b>Pancreatitis previa</b>		
Negativo	10	52.6
Positivo	9	47.4
<b>Comorbilidades</b>		
Ninguna	12	66.7
Diabetes mellitus	3	16.7

Enfermedad renal crónica	1	5.6
Otras	2	11.1
<b>Litiasis</b>		
Negativo	11	57.9
Positivo	8	42.1
<b>Complicación</b>		
Ninguna	18	94.7
Muerte	1	5.3
<b>Sitio de infección</b>		
Ninguno	14	77.8
Urinario	3	16.7
Abdominal	1	5.6
<b>Uso antimicrobianos</b>		
Negativo	14	77.8
Positivo	4	22.2

**CPRE:** colangiopancreatografía endoscópica retrógrada.

Se realizó comparación de las medias entre los valores séricos del marcador CA-125 al ingreso y a las 48 horas, y entre la delta (diferencia del CA-125 al inicio y a las 48 horas).

Los sujetos fueron categorizados según el grado de severidad a través de diferentes escalas.

No se observó diferencias estadísticamente significativas entre la media de CA-125 y los sujetos con BISAP severo y no severo. Se observó una elevación de hasta el 50% del CA-125 en el grupo con BISAP severo en comparación con el BISAP no severo, sin embargo, no se puede demostrar significancia estadística. (Tabla 2)

**Tabla 2. Comparación entre las medias de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta entre los grupos de pancreatitis aguda severa y no severa, determinada por escala de BISAP**

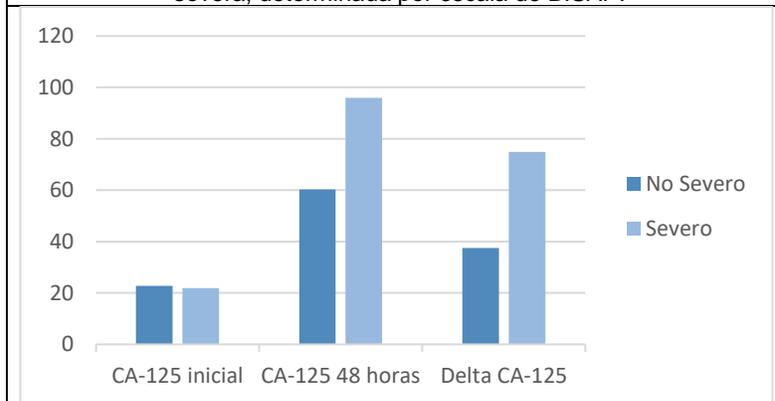
	BISAP		IC 95
	No Severo	Severo	
CA-125 inicial	22.80	21.9	-82.99, 84.80
CA-125 48 horas	60.33	95.9	-220.34, 149.19
Delta de CA-125	-37.52	-74.96	-104.34, 177.29

**BISAP:** Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

**IC:** intervalo de confianza

**CA-125:** Antígeno carbonatado 125

**Gráfico 1. Comparación entre las medias de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta entre los grupos de pancreatitis aguda severa y no severa, determinada por escala de BISAP.**



CA-125:antígeno carbonatado 125; el valor de los deltas corresponden a valores negativos, se representan positivos por fines gráficos.

También se observó una elevación de las concentraciones séricas de CA-125 a las 48 horas entre las medias de los sujetos con pancreatitis aguda grave en comparación con portadores no grave, determinado por escala de Ranson a las 48 horas ( $p= 0.024$ );

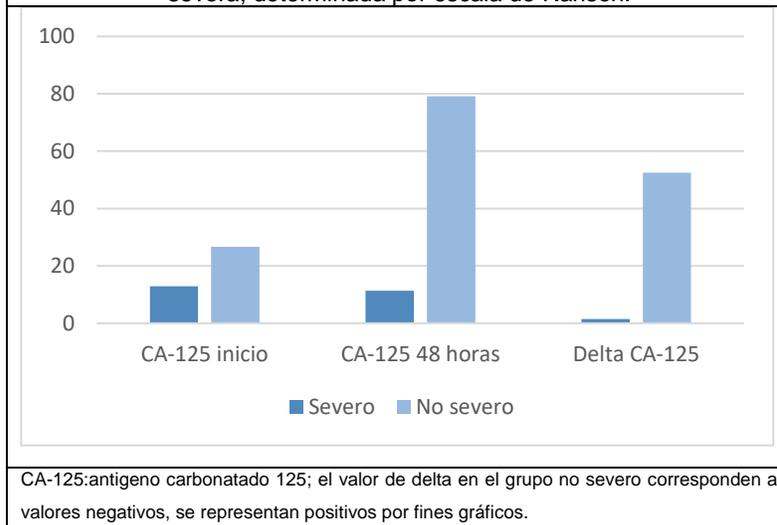
así mismo, la delta de CA-125 es significativamente mayor en los sujetos con pancreatitis aguda grave determinada por Ranson ( $p= 0.018$ ). No hubo diferencias significativas entre los valores séricos de CA-125 al inicio entre ambos grupos. (Tabla 3)

**Tabla 3 Comparación entre las medias de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta entre los grupos de pancreatitis aguda severa y no severa, determinada por escala de Ranson**

	Severo	No severo	P
CA-125 inicio	12.90 (6.45)	26.61 (45.29)	0.517
CA-125 48 horas	11.38 (4.46)	79.15 (94.36)	0.024
Delta CA-125	1.52 (2.36)	-52.54 (71.40)	0.018

CA-125: antígeno carbonatado 125

Gráfico 2. Comparación entre las medias de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta entre los grupos de pancreatitis aguda severa y no severa, determinada por escala de Ranson.



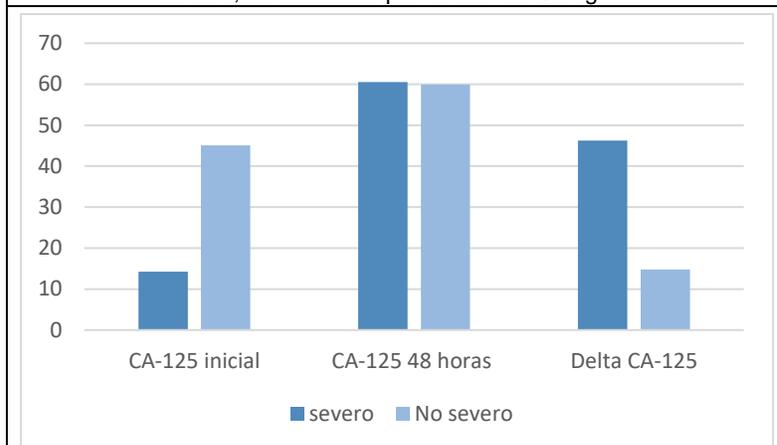
Con respecto a la evaluación de gravedad de pancreatitis aguda con el Score de Glasgow se observaron un aumento de la media del CA-125 al ingreso y a las 48 horas y en la determinación del delta, sin embargo, ninguna tuvo significancia estadística. (Tabla 4)

**Tabla 4 Comparación entre las medias de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta entre los grupos de pancreatitis aguda severa y no severa, determinada por escala de Glasgow**

	Severo	No severo	P
CA-125 inicio	14.24 (11.78)	45.08 (71.35)	0.390
CA-125 48 horas	60.49 (80.07)	59.90 (107.92)	0.990
Delta CA-125	-46.25 (72.31)	-14.82 (36.85)	0.374

CA-125: antígeno carbonatado 125

Gráfico 3. Comparación entre las medias de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta entre los grupos de pancreatitis aguda severa y no severa, determinada por escala de Glasgow.



CA-125:antígeno carbonatado 125; el valor de los deltas corresponden a valores negativos, se representan positivos por fines gráficos.

Se calculó la delta de Cohen para determinar el tamaño de efecto entre las diferencias de las determinaciones de CA-125 y las categorías de severidad determinadas por BISP y Glasgow (Tabla 5), donde observamos un tamaño de efecto moderado para la estimación de la delta de CA-125.

**Tabla 5. Tamaño de efecto de los niveles de CA-125 al inicio, a las 48 horas y su delta para predecir severidad de pancreatitis aguda con base en las escalas de BISAP y Glasgow**

	BISAP		Delta de Cohen	Glasgow		Delta de Cohen
	No severo	Severo		No severo	Severo	
<b>CA-125 ingreso</b>	22.80	38.70	0.03	14.23	11.78	0.60
<b>CA-125 48 horas</b>	60.33	85.24	0.41	60.49	80.07	0.006
<b>Delta Ca-125</b>	-37.52	64.96	0.79	-46.25	72.31	0.54

CA-125: antígeno carbonatado 125

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

## 8. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre la elevación de los niveles séricos de CA-125 y la severidad de la pancreatitis determinada por las escalas de BISAP, Ranson y Glasgow.

El CA-125 a las 48 horas es mayor en los sujetos con pancreatitis severa determinada por la escala BISAP, lo cual es compatible con lo observado por Centikaya, et. al., en su estudio sobre apendicitis, donde se observa que para procesos agudos, debido a la presencia de inflamación, se presenta mayor elevación de los niveles de Ca-125; sobre todo en los casos más severos, correspondientes en apendicitis gangrenosa o perforada (37).

Con los criterios de Ranson, los niveles de CA-125 al inicio y a las 48 horas son mayores en los casos no severos de pancreatitis, pero solo es significativo el de las 48 horas. Según los criterios de Glasgow los valores de CA-125 son mayores al inicio en los casos severos (sin significancia estadística), lo cual, se ha observado en el análisis de Berger, donde los casos con mayores niveles de CA-125, se relacionaron significativamente con mayor severidad de apendicitis (5). En el estudio de García, et. al. también se observa que a mayor severidad de los casos de insuficiencia cardiaca, se reportan niveles más elevados de CA-125, ameritando un tratamiento más intensivo de la patología (38).

El delta, que es la representación de un aumento a las 48 horas de los valores basales, es mayor la diferencia en los casos más severos tanto por BISAP como por Glasgow con un tamaño de efecto moderado, lo que representa el aumento gradual del marcador en los casos más graves, aumentos similares se observaron con Levy, donde se demostró que los valores de seguimiento de CA-125 en pacientes con cáncer de ovario correspondía a mayor severidad del proceso neoplásico (39).

## 9. CONCLUSIONES

Los niveles de CA-125 se incrementan en los casos más severos.

El delta de CA-125 es mayor en los casos con mayor severidad, por lo que podría ser un factor predictor de la misma.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Jiménez, A., Allende, M. Falsos negativos y positivos de los marcadores tumorales: sus limitaciones en la práctica clínica. Aplicaciones clínicas al CA-125. Rev Clín Esp. 2001; 201(12):715-17.
2. Haridas, D., Ponnusamy, M., et. al. MUC16: molecular analysis and its functional implications in benign and malignant conditions. The FASEB Journal. 2014; 28: 4183-4199
3. Zeillemaker, A., Verbrugh, H., CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells J Clin Pathol 1994;47:263-265
4. Miralles, C. et. al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. Ann. Surg. Oncol. 2003;10:150-154
5. Berger, Y, Nevler, A, Shwaartz, C., et.al. Elevation of serum CA-125 predict severity of acute appendicitis in males. ANZ J Surg. 2016; 86: 260-263.
6. Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. Oncology 2003; 65: 1-6.
7. Kemer, T, Ormen M, Kuralay, F, et. Al. Diagnosis Usefulness of Carbohydrate Antigen-125 in Cancerous and Noncancerous Peritoneal Effusions. Exp. Med. 2005;205:11-18.

8. Xiao WB, Liu YL. Elevation of serum and ascites cancer antigen 125 levels in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1315-1316
9. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol* 2000; 75: 264-265.
10. Szecsi, P., Andersen, M., et. al. Cancer antigen 125 beyond delivery in women with a normal pregnancy: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(12):1295-1301
11. Karaman, E., Karaman, Y. Maternal serum CA-125 level is elevated in severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014; (4): 29-33
12. Won Joon Seong. Amniotic fluid CA-125 as a marker of intra-amniotic inflammation associated with preterm delivery: a preliminary single center study. *Maternal-Fetal Medicine.* 2015; xx:xx
13. Felder M., Kapur, A., et. al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Molecular Cancer,* 2014; 13 (129): 1-15
14. Bidart, J., Thuillier, F., et. al. Kinetics of Serum Tumor Marker Concentrations and Usefulness in Clinical Monitoring. *Clinical Chemistry.* 1999; 45 (10), xx.
15. Tian, C., Markman, M., et al. CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2009;115: 1395-1403.

16. Jia-Zhu, W., Tian, T. Serum carbohydrate antigen 125 concentration as a superior predictor for serosal effusion at diagnosis and a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Biomarkers*. 2016; 17: 205–212
17. Panorchan, K., Davenport, A. Diagnostic and prognostic role of peritoneal CA125 in peritoneal dialysis patients presenting with acute peritonitis. *BMC Nephrology*. 2014; 15 (149):1-6
18. Bastani, B., Chu, N. Serum CA-125 Level in End-Stage Renal Disease Patients Maintained on Chronic Peritoneal Dialysis or Hemodialysis: The Effect of Continuous Presence of Peritoneal Fluid, Peritonitis, and Peritoneal Catheter Implantation. *Am J Nephrol*. 1995;15:468-472
19. Mas, M., Cijmert, B. et. al. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Digest Liver Dis*. 2000;32:595-597
20. Riordan, D., Deery, A. Increased CA 125 in a patient with tuberculous peritonitis: case report and review of published Works. *Gut*. 1995;36: 303-308.
21. Kaya, H., Sorlu, A., et. al. Cancer antigen-125 levels predict long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2015; 20(2): 162–167
22. Mohammad, O. et. al. Value of CA-125 in diagnosis and assessment of severity of active pulmonary tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016; 65: 205-209
23. Young, S., Hong, Y. et. al. Elevated serum CA-125 levels in patients with non-tuberculous mycobacterial lung disease. *Respirology*. 2010; 15: 357-360

24. Glasgow, C, Pacheco, G., et. al. CA-125 in Disease Progression and Treatment of Lymphangioleiomyomatosis. CHEST. 2017 ; 05: xx
25. Turk H, Pekdeimer H, et al. Serum CA 125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. Tumor Biol 2003; 24: 172-175.
26. Nuñez, J., Miñana, G., et. al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. Heart Fail Rev. 2014; 19:575–584
27. Vizzardi, E., Nodari, S. et. al. CA 125 Tumoral Marker Plasma Levels Relate to Systolic and Diastolic Ventricular Function and to the Clinical Status of Patients with Chronic Heart Failure. Echocardiography. 2008; 25 (9): 955-960.
28. Vizzardi, E., D'Aloia, A., et. al. Carbohydrate Antigen 125: A New Biomarker in Heart Failure. Cardiology in Review. 2013;21:23–26
29. Kaya, H., Zorlu, A., et. al. Higher cancer antigen 125 level is associated with the presence of permanent atrial fibrillation in systolic heart failure patients. Acta Cardiol 2016; 71(1): 61-66
30. Santoro, F., Ferraretti, A. et. al. Carbohydrate-antigen-125 levels predict hospital stay duration and adverse events at long-term follow-up in Takotsubo cardiomyopathy. Intern Emerg Med. 2016; xx: xx
31. Nam-Seok, J., Kyu-Nam, K., et. al. Serum CA125 Concentration has Inverse Correlation with Metabolic Syndrome. J Korean Med Sci. 2011; 26: 1328-1332

32. Szwedziak, K., Szymański, D., Strzelczyk, J. CA 125 concentration in portal blood as a predictor of resectability in pancreatic tumor. *Contemp Oncol.* 2013; 17 (4): 394–399
  
33. Haridas, D., Chakrabort, S. Pathobiological Implications of MUC16 Expression in Pancreatic Cancer. *PLoS one.* 2011; 6 (10): 1-9
  
34. Yu-Lei, G., Chao, L., et. al. Applicative Value of Serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in Diagnosis and Prognosis for Patients with Pancreatic Cancer Treated by Concurrent Chemoradiotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015;16: 6569-6573.
  
35. Cha, A., Prassas, I., et. al. Validation of Biomarkers That Complement CA19.9 in Detecting Early Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2014; xx: xx.
  
36. Coppin, L., Benomar, K., et. al. CA-125, but not galectin-3, complements CA 19-9 for discriminating ductal adenocarcinoma versus non-malignant pancreatic diseases. *Pancreatology.* 2016; 16: 115-120.
  
37. Centikaya, E., Erdoğan, A., et. Al. High serum cancer antigen 125 level indicates perforation in acute appendicitis. *American Journal of Emergency Medicine.* 2015; 33 1465-1467.
  
38. García, S., Bonanad, C., Diuretic Strategies in Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Conventional vs Carbohydrate Antigen 125-guided Strategy. *Clinical Trial Design. Rev Esp Cardiol.* 2017;xx(x):xxx–xxx.
  
39. Levy, T., Weiser, R. Prognostic Significance of Rising Serum CA-125 Levels Within the Normal Range in Patients With Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, and Tubal Cancers, Who, After Initial Treatment, Had a Complete Clinical Response. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1344-1348.