



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“Ca 19.9 COMO PREDICTOR DE CANCER EN PACIENTES CON
SINDROME ICTERICO OBSTRUCTIVO”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL
PRESENTA

DR. CÉSAR DEL RÍO CARBAJAL

ASESOR DE TESIS

DR. VICTOR MANUEL PINTO ANGULO



CIUDAD DE MÉXICO

ABRIL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Hospital Juárez
de México

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DR. JAVIER GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE POSGRADO
DE CIRUGÍA GENERAL UNAM

DR. VICTOR MANUEL PINTO ANGULO
ASESOR DE TESIS



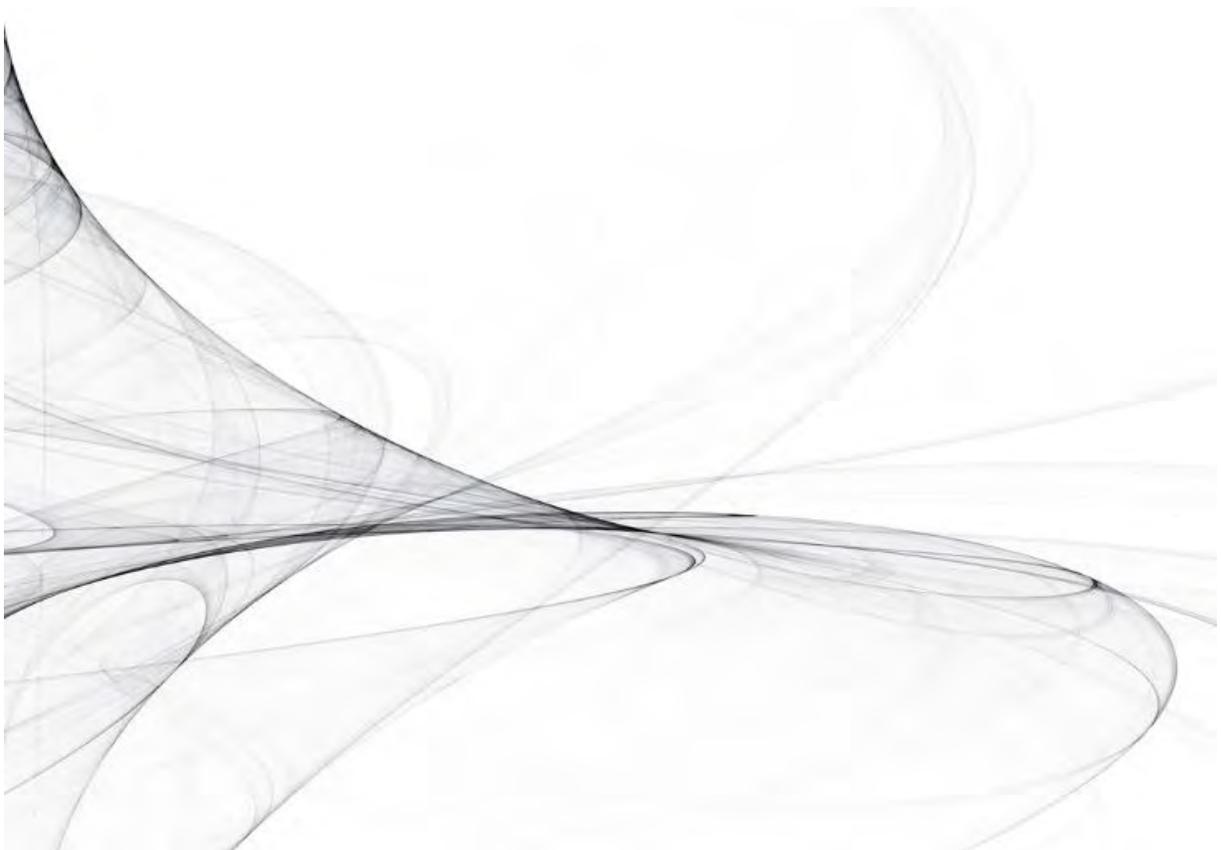
DEDICATORIAS

A los pilares de mi vida.

A mis queridos padres César y Gina, a quienes no existen las palabras para agradecer su apoyo, su comprensión, sus consejos, la educación, los valores, el amor y el cariño que me han brindado en mi vida.

A mi tío Pepe, que me acompañó al principio de este viaje, sin su ayuda este momento no hubiera sido posible.

A mis abuelos Estela, Emma y Daniel, por estar siempre presentes cuando los necesito.





Hospital Juárez
de México

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Juárez de México. Mi casa que llevaré en el corazón toda la vida.

Dr. Javier García Álvarez y Dr. Pablo Miranda Fraga a quienes le estoy agradecido por brindarme la oportunidad de formarme como cirujano dentro de esta gran institución.

Dr. Víctor Manuel Pinto Angulo, Dr. Gavin Carrión Crespo, Dr. Manuel Cruz Reyes, Dr. Raúl Pardo Castro, Dr. Luis Núñez Trenado, mis maestros, por sus consejos y enseñanzas, su confianza y amistad, dentro y fuera de quirófano.

A mis compañeros, por todas las experiencias que vivimos juntos a lo largo de estos cuatro años.

En especial al Dr. Armando Ramírez Ramírez, por su ayuda para continuar con mi crecimiento profesional dentro de esta Institución.

Gracias.

Dr. César Del Río Carbajal

Cirujano General

Abril 2017.



ÍNDICE

	No. Pág.
Título.....	6
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del Problema.....	13
Justificación.....	14
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	16
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	17
Material y Métodos.....	18
Análisis Estadístico.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33



Hospital Juárez
de México

TÍTULO

**“Ca 19.9 COMO PREDICTOR DE CANCER EN PACIENTES CON SINDROME ICTERICO
OBSTRUCTIVO”**



MARCO TEÓRICO

Ictericia Obstructiva. La ictericia consiste en una coloración amarillenta de la esclerótica, la piel y las mucosas, que aparece como consecuencia de la acumulación de bilirrubina. La bilirrubina es un producto intermedio en el metabolismo del grupo hemo. En torno al 70% de los 250-300 mg de bilirrubina que se producen a diario es el resultado de la degradación retículo endotelial de eritrocitos viejos. La bilirrubina se elimina por el hígado por un proceso que consta de tres fases. Primero la bilirrubina es transportada a los hepatocitos mediante transportadores de membrana específicos. Luego es conjugada con una o dos moléculas de glucurónido. Por último, es secretada al canalículo biliar a través de otra proteína transportadora. Una vez en la bilis, la mayoría de la bilirrubina conjugada se excreta en las heces, aunque una pequeña cantidad se desconjuga por las bacterias del colon y se reabsorbe.

La concentración normal de bilirrubina es de 0.4 ± 0.2 mg/dl y más del 95% está como bilirrubina no conjugada. Concentraciones superiores a 1.5 mg/dl son consideradas hiperbilirrubinemia. Para que la ictericia sea visible, las cifras de bilirrubina han de superar los 2.5-3 mg/dl. La hiperbilirrubinemia puede ser de dos tipos: no conjugada, cuando la bilirrubina no conjugada supera el 80% de la bilirrubina total, y conjugada cuando esta



supera el 30% de la bilirrubina total.

La ictericia obstructiva está causada por colelitiasis o tumores de la vía biliar. Aproximadamente el 80% de los pacientes con coledocolitiasis presenta cólico biliar. La obstrucción de la vía biliar secundaria a litiasis es intermitente y los niveles de ictericia fluctúan. Sin embargo, con litiasis la obstrucción es menos completa que en caso de que la etiología sea tumoral, y los niveles de bilirrubina nunca exceden los 10mg/dl. En la coledocolitiasis hay un aumento brusco de transaminasas de unas 48 horas de duración que coincide con el dolor. La ictericia secundaria a tumores suele cursar de forma indolora. Suele estar asociada a pérdida de peso, mientras que la fiebre es inusual y sugiere la presencia de colangitis. Cuando la obstrucción se hace más completa aumentan los niveles de bilirrubina, que llegan a ser superiores a 15-20mg/dl al inicio.

Los *tumores malignos* causantes de la obstrucción de la vía biliar incluyen el carcinoma de vesícula biliar, páncreas, colangiocarcinoma y metástasis en linfáticos del hilio hepático. El carcinoma de páncreas es la causa más común y la obstrucción se produce al final de la vía biliar, secundaria a la compresión de la tumoración en cabeza de páncreas. Es muy agresivo por la rápida invasión y por la rápida metastatización. El carcinoma de la ampolla de Váter es un tumor poco frecuente que obstruye de manera progresiva y puede simular una coledocolitiasis presentándose como colangitis o pancreatitis. Este, a diferencia del de



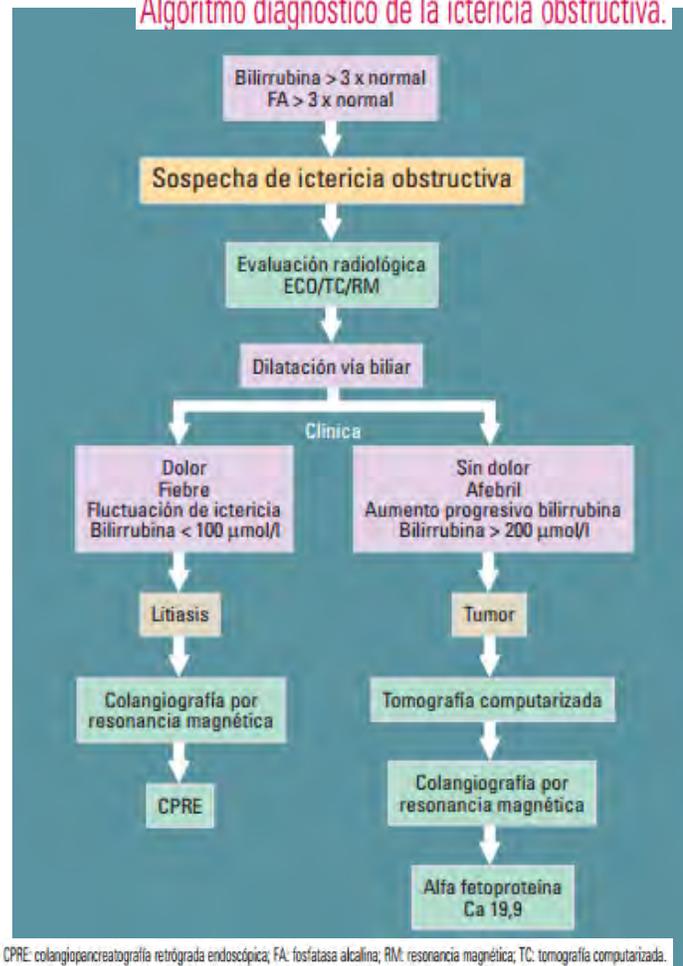
páncreas, tiene solución en más del 40% de los pacientes mediante resección del mismo.

La *coledocolitiasis* puede proceder de la vesícula biliar o haberse formado en la propia vía biliar. En occidente son más frecuentes en caso de presentar estenosis de la vía biliar o tras colecistectomía (20-30 años tras la intervención).

Las *estenosis benignas* de la vía biliar se pueden presentar simulando una afectación maligna por la afectación progresiva de la vía biliar. También presentan características de la coledocolitiasis como son el dolor o la colangitis. Las más frecuentes son las debidas a isquemia o traumáticas

(tras intervención quirúrgica). La interrupción de la irrigación de la vía biliar va a degenerar en una fibrosis de la vía biliar que se presenta meses después de la intervención. Otra de las posibles causas de estenosis de la vía biliar es la *pancreatitis crónica* como consecuencia de la fibrosis y el edema del páncreas. Se asocia a larga historia de alcoholismo.

Algoritmo diagnóstico de la ictericia obstructiva.





Diferenciar entre las patologías benignas y malignas que causan ictericia obstructiva puede presentar un verdadero reto, aun con los estudios de imagen y endoscópicos disponibles en la actualidad. La confirmación histológica preoperatoria de malignidad no siempre es posible por la complejidad anatómica de la región pancreaticobiliar. El ultrasonido endoscópico, la colangioscopía directa o la colangiopancreatografía endoscópica han aumentado la probabilidad de obtener tejido preoperatorio para análisis histopatológico, sin embargo, está ampliamente descrito en la literatura que los pacientes con lesiones sospechosas de malignidad deben ser intervenidos para resección quirúrgica en primera instancia sin que la confirmación histológica del cáncer sea necesaria.

Marcador Tumoral. Son sustancias producidas por las células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones benignas (no cancerosas). La mayoría de los marcadores tumorales son producidos tanto por las células normales como por las células cancerosas; sin embargo, se producen en concentraciones más altas en éstas últimas. La mayoría de los marcadores de tumores son proteínas. Sin embargo, más recientemente, los patrones de expresión de los genes y los cambios de ADN han empezado a usarse como marcadores. En conjunto con los estudios de imagen, los marcadores tumorales, como el Ca 19.9, se utilizan de manera rutinaria en la evaluación del paciente en



quien se sospecha de lesiones en la vía pancreaticobiliar; éstos marcadores han resultado de utilidad en diferenciar las patologías benignas de las malignas.

Ca 19.9 (Antígeno de carbohidrato). Existe como epítipo del grupo A del sistema sanguíneo de Lewis, y se expresa en 95% de la población (excepto en pacientes genóticamente a-/b-). Se localiza normalmente en celulares epiteliales pancreáticas, conductos biliares, vejiga y estómago. Aislado inicialmente por Koprowski en 1979, se consideraba un marcador tumoral asociado a cáncer de colon, Steinberg reportaba que un valor por arriba de 1,000 UI/ml, usualmente se acompaña de cáncer en el tracto digestivo y tenía una especificidad de 99% para el pancreático. El radioinmunoensayo para Ca 19.9 desarrollado en 1983 ha permitido la evaluación de este antígeno en relación a neoplasias en humanos y sus niveles se correlacionan tanto con el tamaño tumoral como con el grado de diferenciación. Esta glucoproteína de alto peso molecular se expresa en múltiples tipos de cáncer epitelial, y es también detectable en saliva y en el meconio. Los niveles séricos de Ca

Causas de elevación de CA 19.9

Neoplasia

Adenocarcinoma de Páncreas
Colangiocarcinoma
Hepatocarcinoma
Adenocarcinoma de Colon
Adenocarcinoma de Pulmón
Adenocarcinoma de Ovario
Carcinoma de Endometrio

Inflamación

Colecistitis aguda
Colangitis ascendente
Pancreatitis crónica
Hepatitis viral crónica
Bronquielectasias ¹¹

Autoimmune

Hepatitis autoimmune ^{12,13}
Pancreatitis autoimmune ¹⁴
Colangitis esclerosante primaria
Cirrosis biliar primaria

Otros

Litiasis renal ¹⁵
Pseudoquistes pancreáticos
Colédocolitiasis
Embarazo



19.9 se han usado para la estadificación preoperatoria, la evaluación de reseccabilidad, y el pronóstico de las neoplasias pancreato-biliares, así como diagnóstico de recurrencia tumoral.

Los niveles séricos de Ca 19.9 se pueden elevar a causa de la presencia de ictericia, y se han descrito resultados falsos-positivos en casos de colestasis. En el diagnóstico de cáncer de Páncreas, el Ca 19.9 presenta una sensibilidad de 70%-80% y especificidad de 80%-90%, mientras que en Colangiocarcinoma sin historia de colangitis esclerosante la sensibilidad y especificidad son, respectivamente, 77.9% y 76.3%. Desafortunadamente no sólo incrementa en pacientes con cáncer de la enrucijada biliopancreática, sino también en patologías benignas que debutan con ictericia, lo que reduce significativamente la certeza diagnóstica de éste marcador tumoral.

La relación entre Ca 19.9 y la ictericia se ha analizado y estudiado para encontrar un posible ajuste que incrementa la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba en el diagnóstico diferencial de patologías hepatobiliares asociadas con ictericia. Por lo tanto, algunos autores han sugerido el ajustar el valor de Ca 19.9 dividiéndolo empíricamente por el valor de bilirrubinas séricas. Por lo que es necesario investigar de manera intencionadas si la evaluación de los niveles séricos de Ca 19.9 en pacientes que debutan con síndrome icterico obstructivo es capaz de pronosticar patología maligna como causa del mismo.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Esta investigación se derivó de nuestra experiencia en el servicio de Cirugía General, al ser relativamente frecuente la admisión de pacientes que se presentan con ictericia de patrón obstructivo, en los cuales se encuentran niveles de Ca 19.9 muy elevados.

En la actualidad no existen estudios en población mexicana que demuestren la utilidad del marcador tumoral Ca 19.9 como factor predictor de cáncer en pacientes que acuden a valoración presentando síndrome icterico de patrón obstructivo.

El conocer la efectividad de realizar la medición de niveles de Ca 19.9 en éstos pacientes y definir además una cifra de corte para sospechar en patología maligna, sobre todo en los pacientes que son captados en un servicio diferente a Oncología (Cirugía General, Gastroenterología, Medicina Interna), para su pronta referencia.



JUSTIFICACIÓN

El propósito de éste estudio es el definir la interpretación clínica y el valor diagnóstico de encontrar un nivel sérico de Ca 19.9 elevado, con especial interés en la coexistencia de ictericia obstructiva. Se analiza la relación entre los niveles de Ca 19.9 y bilirrubinas, teniendo como meta el encontrar un mejor factor de corrección, así como un nivel de corte aplicado a la población del Hospital Juárez de México, para incrementar la sensibilidad y especificidad del Ca 19.9 y reducir el número de resultados falsos positivos.

De este modo se desea encontrar un estudio que nos permita disminuir paulatinamente:

1. El tiempo en que se diagnóstica con cáncer a un paciente con éstas características.
2. El número de estudios de laboratorio e imagen que un paciente requiere para descartar el diagnóstico de patología benigna o maligna.
3. Costo y días de estancia intrahospitalaria.

Y así impactar de manera positiva en el tratamiento oportuno de los pacientes.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Establecer la medición de valores séricos del marcador tumoral Ca 19.9 como factor predictor de patología maligna en pacientes que ingresan con diagnóstico de síndrome icterico obstructivo al servicio de Cirugía General.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Definir la relación que existe entre la elevación de Ca 19.9 con respecto al nivel de bilirrubinas séricas en el estudio de ictericia obstructiva.
- Ajustar un nuevo valor de corte para Ca 19.9 en población mexicana, y en especial para su aplicación en nuestro servicio, que nos permita sospechar de una etiología maligna, y así, incrementar su sensibilidad y especificidad.



HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA (H₀)

La encontrar niveles séricos elevados del marcador tumoral Ca 19.9 en pacientes que cursan con síndrome icterico obstructivo es capaz de predecir la presencia de cáncer como patología de base.

HIPOTESIS ALTERNATIVA (H₁)

La medición de niveles séricos de Ca 19.9 no es capaz, por sí sólo, de realizar el diagnóstico de cáncer en pacientes con síndrome icterico obstructivo.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que ingresan al servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México con el diagnóstico de síndrome icterico de patrón obstructivo en estudio.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico ya conocido de cáncer en la encrucijada biliopancreática.
- Antecedente de colecistectomía:
 1. con resultado histopatológico de la pieza negativo a malignidad.
 2. que cursan con ictericia, pero se sospecha de coledocolitiasis primaria / residual.
 3. que cursan con ictericia, pero se documenta lesión de la vía biliar.



MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: Estudio observacional, prospectivo, comparativo, longitudinal, abierto. Se incluyeron en la investigación todos los pacientes que ingresaron al servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México, con el diagnóstico de Ictericia de patrón obstructivo en estudio; entre septiembre del 2014 a julio del 2015. Creándose dos grupos, el primero con ictericia de patología benigna (81 pacientes) y el segundo con ictericia de patología maligna (32 pacientes), para un total de 113 pacientes.

A su ingreso, se les realizó a todos los pacientes las pruebas de laboratorio de rutina, así como medición de niveles de bilirrubinas séricas y de Ca 19.9; se recabaron además datos como edad, sexo y diagnóstico. El valor superior de corte de Ca 19.9 para el laboratorio del Hospital Juárez de México es de 37 UI/ml.

El diagnóstico definitivo se realizó mediante procedimientos de imagen o instrumentación (incluyendo: Ultrasonografía, tomografía axial computarizada, colangiorresonancia, ultrasonido endoscópico o colangiopancreatografía endoscópica); exploración quirúrgica y estudio histopatológico.



ANALISIS ESTADISTICO

Los pacientes se dividieron en dos grupos: con respecto a si el diagnóstico definitivo presentaba una patología benigna o maligna. Los valores de bilirrubina total y bilirrubina directa de cada grupo se ajustaron de acuerdo a pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov puesto que el universo de la investigación fue mayor a 50.

A los valores de Ca 19.9 se les realizó pruebas de media, mediana y prueba de chi cuadrada de Pearson, con lo que se evaluó la probabilidad de que un paciente con diagnóstico de patología maligna presente un nivel elevado de Ca 19.9. Un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Por último, se realizó la curva de característica operativa del receptor (ROC) para los valores de bilirrubina total, bilirrubina directa y Ca 19.9, obteniéndose nuevos niveles de corte para cada una de las tres variables que marquen la mayor especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de cáncer en éstos pacientes.



RESULTADOS

El presente estudio analizó a un total de 113 pacientes: 54 hombres (47.7%) y 59 mujeres (52.3%), con una edad promedio de 47 años (rango de 17-91 años). En el grupo de 81 pacientes con patología benigna se encontraron 40 hombres (49.3%) y 41 mujeres (50.7%), con una edad promedio de 42 años (rango de 17-91 años); mientras que en el grupo de patología maligna fueron 14 hombres (43.7%) y 18 mujeres (56.3%), con una edad promedio de 62 años (rango de 38-86 años).

Las patologías benignas incluyeron: coledocolitiasis (67, 59.3%), pancreatitis biliar (10, 8.8%), síndrome de Mirizzi (2, 1.8%), estenosis benigna de la vía biliar (1, 0.9%), pseudoquiste pancreático (1, 0.9%), hepatopatía por VIH (1, 0.9%).

Las patologías malignas encontradas: cáncer de cabeza de páncreas (14, 12.4%), colangiocarcinoma (11, 9.7%), ampuloma (6, 5.9%). (Tabla 1 y Figura 1). Considerando el valor de corte de Ca 19.9 en 37 UI/ml, 25 de 32 pacientes (78.1%) en el grupo de patología maligna y 18 de 81 pacientes (22.2%) en el grupo de patología benigna, resultaron positivos a la prueba.

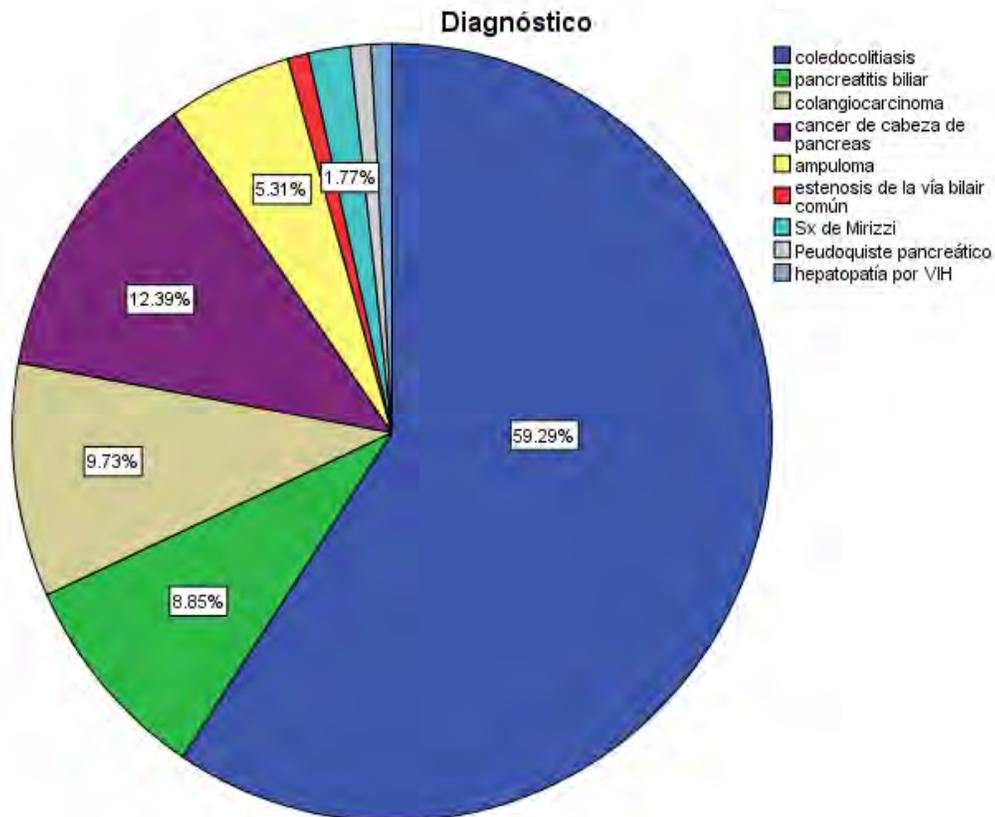


Diagnóstico

(TABLA 1)

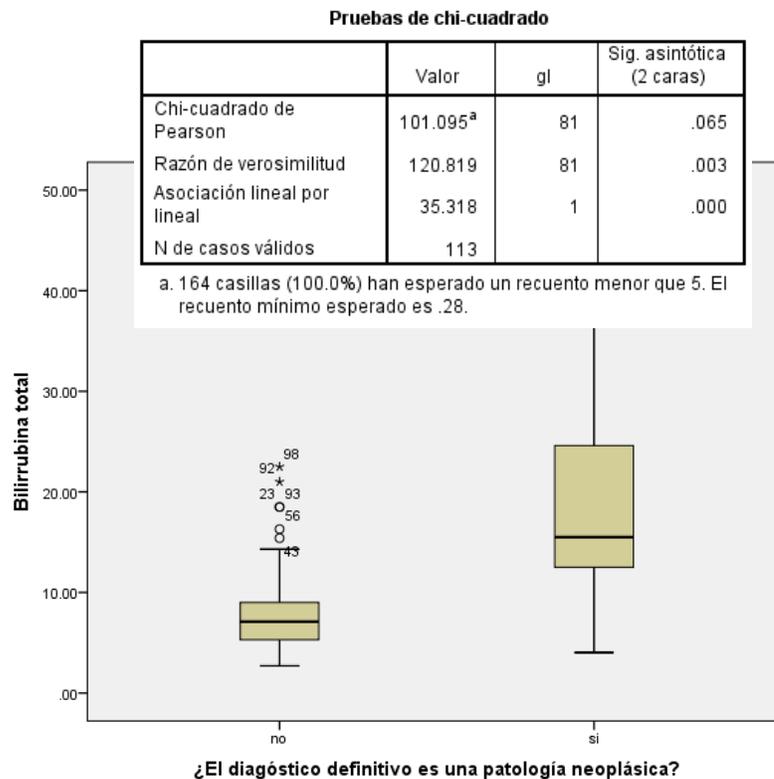
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido coledocolitiasis	67	59.3	59.3	59.3
pancreatitis biliar	10	8.8	8.8	68.1
colangiocarcinoma	11	9.7	9.7	77.9
cancer de cabeza de páncreas	14	12.4	12.4	90.3
ampuloma	6	5.3	5.3	95.6
estenosis de la vía biliar común	1	.9	.9	96.5
Sx de Mirizzi	2	1.8	1.8	98.2
Peudoquiste pancreático	1	.9	.9	99.1
hepatopatía por VIH	1	.9	.9	100.0
Total	113	100.0	100.0	

(FIGURA 1)





Se realizan pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a los valores de bilirrubina total, con un valor de $p=0.10$, lo que significa que la variable sigue una distribución normal y se puede usar estadística paramétrica. La media de bilirrubina total para el grupo de patología benigna fue 8.4 mg/dl, con un intervalo de confianza al 95% de 7.22 a 9.59, mientras que para el grupo con patología oncológica fue de 18.01 mg/dl con un intervalo de confianza al 95% de 14.91 a 21.11, la mediana fue de 15.5 mg/dl con un rango intercuartil de 12.2 – 24.6. (Tabla 2). El valor de $P = 0.06$, mediante la prueba de chi cuadrada de Pearson. (Figura 2).



(FIGURA 2)



(TABLA 2)

Pruebas de normalidad

Tuvo cancer		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Bilirrubina total	no	.227	81	.000	.706	81	.000
	si	.142	32	.100	.955	32	.195

a. Corrección de significación de Lilliefors

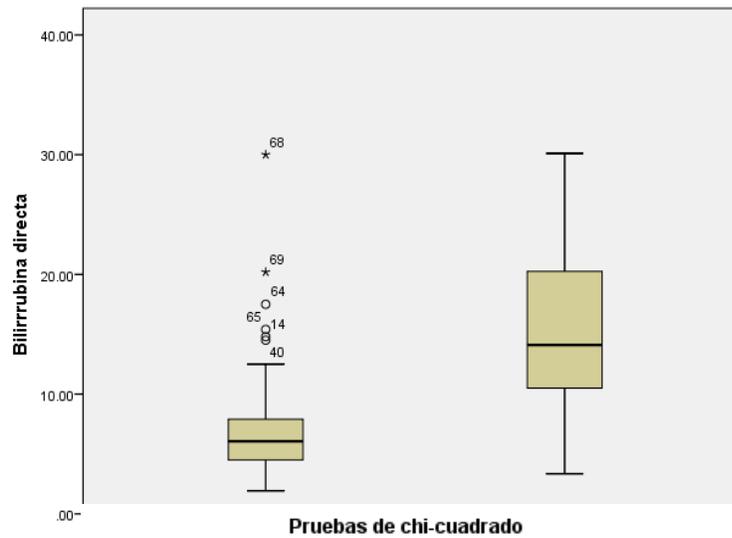
Descriptivos

Tuvo cancer			Estadístico	Error estándar	
Bilirrubina total	no	Media	8.4088	.59701	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7.2207	
			Límite superior	9.5968	
		Media recortada al 5%	7.7333		
		Mediana	7.1000		
		Varianza	28.870		
		Desviación estándar	5.37305		
		Mínimo	2.70		
		Máximo	40.00		
		Rango	37.30		
		Rango intercuartil	3.95		
		Asimetría	3.170	.267	
		Curtosis	14.637	.529	
		si	si	Media	18.0144
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior			14.9186	
	Límite superior			21.1102	
Media recortada al 5%	17.6431				
Mediana	15.5000				
Varianza	73.731				
Desviación estándar	8.58666				
Mínimo	4.02				
Máximo	40.20				
Rango	36.18				
Rango intercuartil	12.45				
Asimetría	.692			.414	
Curtosis	.123			.809	



Las pruebas de normalidad para bilirrubina directa también salieron adecuadas, igual, se utilizó prueba de Kolmogorov-Smirnov y el valor de $p=0.2$, así que la variable se distribuye de manera normal y podemos utilizar estadística paramétrica. (Tabla 3). La media de bilirrubina directa para el grupo con patología benigna fue de 7.13, con un intervalo de confianza al 95% de 6.18-8.07, la mediana fue de 6.06 con un rango intercuartil de 4.5 – 8.1. (Figura 3 y Tabla 3). La media de bilirrubina directa para el grupo con patología neoplásica fue de 15.53 con un intervalo de confianza al 95% de 13 – 18.05, la mediana fue de 14.1, con un rango intercuartil de 10.45 – 20.77. (Figura 3 y Tabla 3).

(FIGURA 3)



	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	107.253 ^a	92	.132
Razón de verosimilitud	128.090	92	.008
Asociación lineal por lineal	39.409	1	.000
N de casos válidos	113		

a. 186 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .28.



(TABLA 3)

Descriptivos

¿El diagnóstico definitivo es una patología neoplásica?			Estadístico	Error estándar	
Bilirrubina directa	no	Media	7.1333	.47423	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6.1896	
			Límite superior	8.0771	
		Media recortada al 5%	6.6162		
		Mediana	6.0600		
		Varianza	18.216		
		Desviación estándar	4.26805		
		Mínimo	1.92		
		Máximo	30.00		
		Rango	28.08		
		Rango intercuartil	3.60		
		Asimetría	2.680	.267	
		Curtosis	10.337	.529	
		si	si	Media	15.5319
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior			13.0048	
	Límite superior			18.0589	
Media recortada al 5%	15.4066				
Mediana	14.1000				
Varianza	49.128				
Desviación estándar	7.00912				
Mínimo	3.35				
Máximo	30.10				
Rango	26.75				
Rango intercuartil	10.33				
Asimetría	.400			.414	
Curtosis	-.469			.809	

Pruebas de normalidad

¿El diagnóstico definitivo es una patología neoplásica?		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Bilirrubina directa	no	.188	81	.000	.758	81	.000
	si	.101	32	.200 [*]	.966	32	.394

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors



La media de Ca 19.9 para el grupo de patología benigna fue de 40.29 con un IC 95% 13.46 – 67.13, la mediana fue de 14.5 con un rango intercuartil de 30.30. La media de Ca 19.9 para el grupo de patología neoplásica fue de 2215.97 con un IC 95% 350-4782, la mediana fue de 364.75 con un rango intercuartil de 907.80.

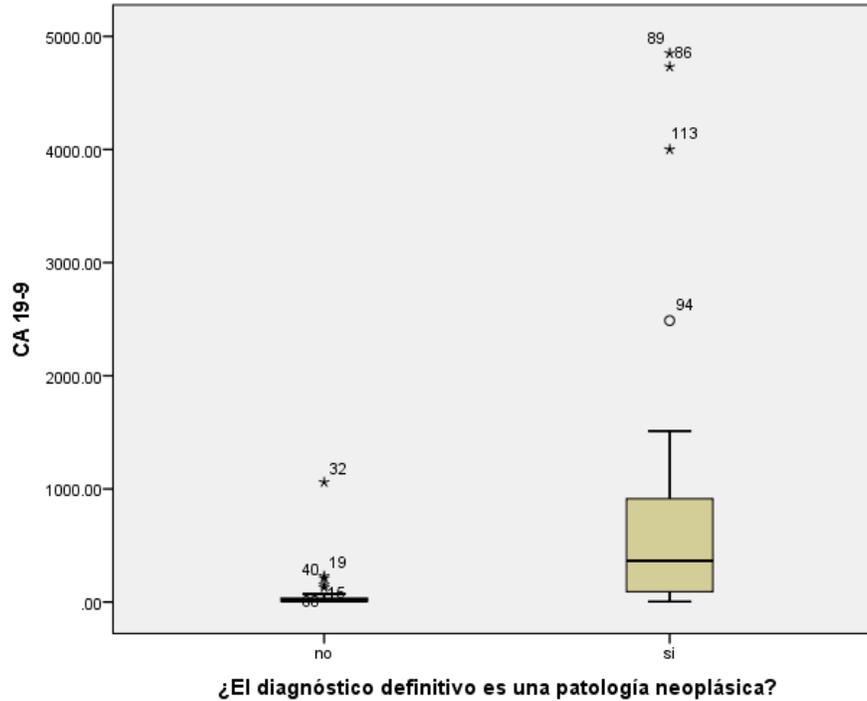
(TABLA 4)

Descriptivos

¿El diagnóstico definitivo es una patología neoplásica?			Estadístico	Error estándar	
CA 19-9	no	Media	40.2905	13.47855	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13.4673	
			Límite superior	67.1137	
		Media recortada al 5%	21.8746		
		Mediana	14.5000		
		Varianza	14715.378		
		Desviación estándar	121.30696		
		Mínimo	2.35		
		Máximo	1059.00		
		Rango	1056.65		
		Rango intercuartil	30.30		
		Asimetría	7.678	.267	
		Curtosis	64.046	.529	
		si		Media	2215.9719
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior			-350.0850	
	Límite superior			4782.0287	
Media recortada al 5%	902.3938				
Mediana	364.7500				
Varianza	50655822.66				
Desviación estándar	7117.29040				
Mínimo	5.29				
Máximo	40000.00				
Rango	39994.71				
Rango intercuartil	907.80				
Asimetría	5.154			.414	
Curtosis	27.812			.809	



(FIGURA 4)



¿El diagnóstico definitivo es una patología neoplásica?

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	113.000 ^a	95	.100
Razón de verosimilitud	134.682	95	.005
Asociación lineal por lineal	24.698	1	.000
N de casos válidos	113		

a. 191 casillas (99.5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .28.

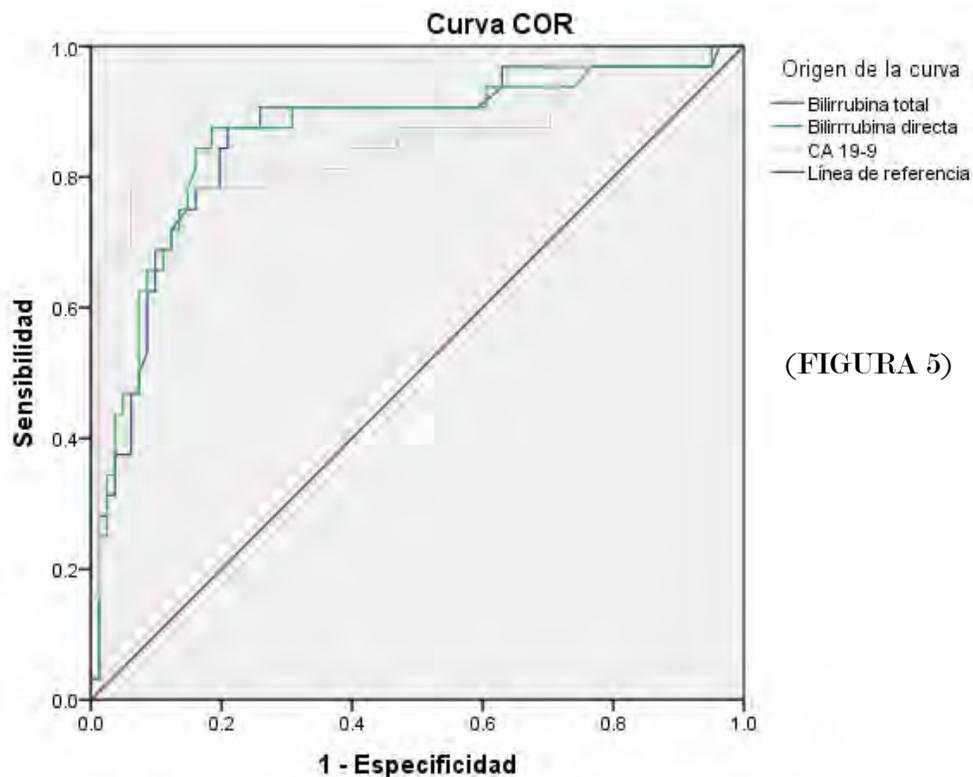
La Tabla 5 y Figura 5 muestra que el área bajo la curva (AUC) o la probabilidad de que un paciente presente cáncer con valores elevados de Ca 19.9 es de 0.89 (IC 95% 0.77-0.95) cuando establecemos un nuevo valor de corte a 76 UI/ml, con un Likelihood Ratio = 12.66 y una $P = <0.001$, aumentando también la sensibilidad y especificidad de la prueba a 80.13% y 93.8% respectivamente, en comparación con lo reportado en la literatura. Así mismo la tabla muestra los valores con respecto al valor de corte de bilirrubina total y de bilirrubina



directa, con valores de corte >10 mg/dl, AUC de 0.86 (IC 95% 0.77 – 0.94) con una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 79.1% para la bilirrubina total; de 81.1% y 83%, respectivamente, para la bilirrubina directa., ambas con valores de $P < 0.001$, siendo estos tres marcadores estadísticamente significativos al momento de realizar el diagnóstico de cáncer en pacientes con ictericia.

ANÁLISIS DE CURVA ROC (CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR)							
	Valor de corte	AUC*	IC 95%	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Likelihood Ratio	Significancia
Bilirrubina total	>10.3	0.86	0.77-0.94	87.5	79.1	11.16	<0.001
Bilirrubina directa	>10	0.87	0.79-0.92	81.12	83.95	12.66	<0.001
Ca 19-9	>76	0.89	0.77-0.95	80.13	93.8	12.66	<0.001

* Área bajo la curva



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.



DISCUSIÓN

Desde que se empezó a utilizar en la práctica clínica, la elevación del marcador tumoral Ca 19.9, no ha adquirido un rol claro en el manejo de pacientes oncológicos, principalmente por la alta frecuencia de casos falsos positivos, ya que no es exclusivo de patologías malignas. La elevación de niveles circulantes de éste marcador se ha reportado en una amplia variedad de patologías benignas, incluyendo enfermedades hepáticas (colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica), ictericia obstructiva, pancreatitis, e incluso, enfermedades respiratorias, renales y reumatológicas. La colestasis e ictericia obstructiva se asocian con las tasas más altas de falsos positivos en múltiples series.

Fisiológicamente, las células epiteliales biliares secretan mucina portadora del epítotope de Ca 19.9, reflejando tanto hipersecreción inflamatoria como fuga de mucinas biliares séricas, durante la ictericia obstructiva. En las patologías malignas la síntesis de Ca 19.9 por las células proliferantes contribuye al nivel total, independiente de cualquier condición asociada. En el presente estudio, 22.2% de los pacientes con ictericia benigna presentó niveles positivos para Ca 19.9 (con valor de corte de 37 UI/mL). Aunque el incremento global del marcador tumoral en



patologías benignas fue inferior a lo observado en patologías malignas (78.1%). Esto resulta en una baja exactitud del Ca 19.9 al momento de realizar el diagnóstico de neoplasias pancreato-biliares en pacientes con ictericia.

Ajustar un nuevo valor de corte de Ca 19.9 (76 UI/mL), se aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba a 80.13% y 93.8% respectivamente, en comparación con lo reportado en la literatura (LR = 12.66; $P < 0.001$). Más aún, se ha sugerido el ajustar los valores del marcador tumoral, con los niveles de bilirrubina sérica, para ser usado como factor pronóstico en pacientes con cáncer pancreático. En el caso de las bilirrubinas, pueden presentarse como un importante indicador temprano de la probable causa de la ictericia obstructiva. Siempre se solicitan como primer estudio en el protocolo del paciente con ictericia. Por si solas, está claro que no remplazan una historia clínica detallada y estudios de imagen especializados. Los pacientes con patología maligna en ésta serie, presentaron niveles de bilirrubinas más altos que aquellos con ictericia benigna, adicionalmente se logró obtener niveles corte sobre los valores de bilirrubina total y bilirrubina directa que correlacionan directamente con los valores de Ca 19.9, y la probabilidad de patología maligna, con valores de corte >10 mg/dl, con una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 79.1% para la bilirrubina total; de 81.1% y 83%, respectivamente, para la bilirrubina directa (AUC de 0.86 (IC 95% 0.77 – 0.94), $P < 0.001$).



Es por esto que se propone el ajustar el valor de corte del marcador tumoral con respecto a la relación del Ca 19.9, bilirrubina total y bilirrubina directa, como una herramienta diagnóstica en pacientes con ictericia colestásica, que no se había

reportado en estudios en población mexicana. El simple uso de éstos valores puede aumentar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo del Ca 19.9 en el diagnóstico diferencial entre ictericia de etiología maligna y benigna. Esto no exime de que otros estudios complementarios son esenciales en el protocolo diagnóstico de tumores malignos asociados a ictericia.



CONCLUSIONES

- El Ca 19.9 es un marcador tumoral que se incrementa en patologías hepatobiliares benignas y malignas. Estudios previos han demostrado que el Ca 19.9 presenta elevada sensibilidad y especificidad en el cáncer de páncreas. Sin embargo, también se encuentran valores elevados del marcador en enfermedades biliares benignas. En este estudio se intentó analizar la relación entre los niveles de Ca 19.9 y bilirrubinas para predecir su exactitud en la ictericia obstructiva maligna.
- El objetivo de esta revisión fue el aclarar la interpretación clínica y el valor diagnóstico de un valor sérico elevado de Ca 19.9, en el contexto de ictericia obstructiva. Con especial enfoque al ajuste de un valor de corte de ambos parámetros que aumentara su sensibilidad y especificidad.
- Ciertamente, el Ca 19.9 debe considerarse como parte de la evaluación del paciente con ictericia obstructiva, y su valor, posterior a ser ajustado, puede ser útil en la planeación y la prioridad de los estudios a realizar posteriormente en el paciente.



BIBLIOGRAFIA

- **Gaetano La Greca**, Maria Sofia, Rosario Lombardo, Saverio Latteri, Agostino Ricotta, Stefano Puleo, Domenico Russello. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: Influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol* 2012 August 21; 18(31): 4150-4155.
- **Jorge Ortiz-González**, Nora Patricia Alvarez-Aguila, Juan Manuel Medina-Castro. Adjusted Carbohydrate Antigen 19-9. Correlation with Histological Grade in Pancreatic Adenocarcinoma. *Anticancer Research* 2005; 25: 3625-3628.
- **Giuseppe Garcea**, Wee Ngu, Christopher P. Neal, Ashley R. Dennison & David P. Berry. Bilirubin levels predict malignancy in patients with obstructive jaundice. *HPB* 2011, 13, 426-430.
- **Gareth Morris-Stiff**, Mary Teli, Nicky Jardine and Malcolm CA Puntis. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, Vol 8, No 6. December 15, 2009.
- **J. L. Humphris**, D. K. Chang, A. L. Johns, C. J. Scarlett, M. Pajic, M. D. Jones. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 23: 1713-1722, 2012.
- **Mao-Song Lin**, Jun-Xing Huang, Hong Yu. Elevated serum level of carbohydrate antigen 19-9 in benign biliary stricture diseases can reduce its value as a tumor marker. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(3):744-750.
- **K.S. Goonetilleke**, A.K. Siriwardena. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *EJSO* 33 (2007) 266-270.