

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

ICTERICIA OBSTRUCTIVA BENIGNA Y MALIGNA: UTILIDAD CLÍNICA DEL CA 19-9

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de especialista en

Gastroenterología

Medina L., Gustavo E.

Saccá S., Fabio

Tutor: Dr. Louis, Cesar E.

Caracas, febrero de 2016

_____

Cesar E. Louis

Tutor del proyecto – asesor estadístico

_____

Saturnino Fernández

Director del curso de postgrado de gastroenterología

_____

Neovis Ruiz

Coordinador del curso de postgrado de gastroenterología

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
METODOS	18
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	34
AGRADECIMIENTOS	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS	42

ICTERICIA OBSTRUCTIVA BENIGNA Y MALIGNA:

UTILIDAD CLÍNICA DEL CA 19-9

Fabio Saccà Sellone, C.I. 16.461.413. Sexo: Masculino, E-mail: doctorfabiosacca@yahoo.com. Telf.: 0412-7284151. Hospital Universitario de Caracas. Curso de Especialización en Gastroenterología

Gustavo E. Medina Lugo, C.I. Sexo: Masculino, E-mail: ernestogeml19@hotmail.com. Telf.: 0416-9667587. Hospital Universitario de Caracas. Curso de Especialización en Gastroenterología

César E. Louis Pérez, C.I. 6.822.504. Sexo: Masculino, E-mail: cesarlouismd@gmail.com. Telf.: 0416-6337990. Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Gastroenterología.

RESUMEN

Objetivo: determinar la utilidad clínica del marcador tumoral CA 19-9 en ictericia obstructiva de origen benigno y maligno en pacientes adultos que acuden al servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. **Método:** se estableció como muestra a todos los pacientes que fueron hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas con ictericia obstructiva, a los cuales se les realizó la determinación del CA 19-9 antes y siete días después del drenaje de la vía biliar a través de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y se determinó la variación de los valores de CA 19-9 y si este valor permitió diferenciar entre ambas etiologías. **Resultados:** Los valores de CA 19-9 no se modificaron de forma significativa después del drenaje biliar en la patología benigna ni en la maligna. Se obtuvo un nuevo punto de corte para el CA 19-9 (47U/L), manteniendo la sensibilidad, pero aumentando la especificidad. **Conclusiones:** No se puede utilizar la variación del CA 19-9 después del drenaje biliar como elemento diagnóstico para diferenciar entre enfermedad benigna o maligna biliopancreática.

PALABRAS CLAVE: CA 19-9, Ictericia obstructiva, Colangitis, Biliopancreático, Bilirrubina.

ABSTRACT

BENIGN AND MALIGNANT OBSTRUCTIVE JAUNDICE:

CLINICAL ULTILITY OF CA 19-9

Aim: to determinate the clinical utility of the tumor marker CA 19-9 in obstructive jaundice of benign and malignant origin in adult patients who comes to the service of gastroenterology of the Caracas University Hospital. **Methods:** was stablish as sample every patient who undergo hospitalization in the service of gastroenterology

Caracas University Hospital with obstructive jaundice in which was determinate the CA 19-9 before and seven days after the drainage of the biliary pathway with endoscopic retrograde colangiopancreatography and was determinate the variation of the results of the CA 19-9 and if this result can differentiate between both etiologies. **Results:** the values of CA19-9 did not modified in significant way after the biliary drainage in the benign and malignant pathology. It was obtained a new cohort point of the CA 19-9 (47U/L), keeping the sensitivity, but increasing the specificity. **Conclusions:** it can't be used the variation of the CA 19-9 after the biliary drainage as diagnostic element to differentiate between benign and malignant pathology.
KEY WORDS: ca 19-9, Obstructive jaundice, Cholangitis, Biliopancreatic, Bilirrubin.

INTRODUCCIÓN

La ictericia es un motivo frecuente de consulta y hospitalización, los métodos diagnósticos son múltiples y con sensibilidad y especificidad diferentes dependiendo de la etiología de la ictericia. Así mismo ocurre con el marcador tumoral CA 19-9, el cual se eleva en ictericia obstructiva, siendo su valor más alto en la patología de origen neoplásico, sin embargo, como se describe más adelante, hay múltiples reportes de casos en los que valores elevados a niveles de patología neoplásica, según la literatura, se asociaron a etiología benigna y todo esto se asocia a la colestasis y no necesariamente a la etiología en sí. Así mismo, después del drenaje biliar con la resolución de la colestasis, los niveles del CA 19-9 disminuyen, sin embargo el porcentaje de disminución o el nivel final del marcador no están bien determinados independientemente de la etiología. Con esta investigación se pretende aportar datos fidedignos para poder utilizar el marcador tumoral CA 19-9, entre otros métodos, como método diagnóstico de la etiología de la ictericia obstructiva.

Planteamiento y delimitación del problema

La litiasis biliar y el colangiocarcinoma muestran una presentación clínica habitualmente como ictericia obstructiva, manifestándose ambos con niveles elevados de bilirrubina y enzimas de colestasis. Así mismo, los marcadores tumorales pueden encontrarse elevados en ambos casos. En estas situaciones el diagnóstico diferencial resulta complicado, y pese a la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen, no siempre puede realizarse un diagnostico totalmente fiable.

Analíticamente, en el colangiocarcinoma, la α-feto proteína se encuentra elevada en menos del 5%, el antígeno carcinoembrionario (CEA) elevado en más de la mitad de los pacientes, y el CA 19-9 elevado en 80% de pacientes, sin embargo el 21 % de pacientes con ictericia no tumoral presenta un nivel de CA 19-9 >60 U/ml,

presentando Sensibilidad (S)=64.4%/Especificidad (E)=56.7% cuando es comparado con patología benigna de la vía biliar. [1][2]

El CA19-9 es un antígeno carbohidrato asociado a tumor que si bien, frecuentemente, esta aumentado en neoplasia pancreatobiliar, también puede estar elevado en pacientes con ictericia en ausencia de tumor debido a obstrucción biliar y en otras condiciones no relacionadas a hígado, vías biliares y páncreas.[3]

En una revisión de literatura, en 2010, se publicó un caso en la revista turca de gastroenterología donde se reporta que el CA 19-9 es valioso como marcador sérico de cáncer pancreático y biliar, pero concentraciones elevadas del mismo pueden ocurrir en diferentes patologías malignas gastrointestinales. Un valor de CA 19-9 mayor a 1,000 U/ml usualmente indica un cáncer digestivo y ha sido reportada una especificidad del 99% para cáncer pancreático, sin embargo, han sido reportados falsos positivos debidos a patologías benignas como pancreatitis o cirrosis hepática. [4]

Los marcadores tumorales pueden apoyar la sospecha diagnóstica, pero se debe ser cauto en su interpretación en el contexto del paciente con ictericia obstructiva. No siendo diagnósticos per se, deben acompañarse de pruebas de imagen que consoliden el diagnóstico mismo.

Por los motivos mencionados anteriormente y debido a la discrepancia en el valor del CA 19-9 para diferenciar patologías benignas de las malignas y un valor de corte específico para dicho fin, ¿se pueden determinar valores o diferencia de valores de CA 19-9 que nos permitan diferenciar las enfermedades obstructivas biliares benignas de las malignas en pacientes adultos que acuden al servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas desde el 1 de agosto de 2012 hasta el 31 de noviembre de 2012?.

Justificación e importancia del problema

El CA19-9 es un antígeno carbohidrato asociado a tumor que frecuentemente está aumentado en neoplasia pancreatobiliar. Sin embargo también puede estar elevado en pacientes con ictericia en ausencia de tumor debido a colestasis y en otras condiciones no relacionadas a hígado, vías biliares y páncreas. En vista que existen múltiples estudios que demuestran la elevación de dicho antígeno en patologías malignas y benignas, que los puntos de cohorte para determinar la etiología de la enfermedad no están bien establecidos, aunque 37UI/ml sea el actual valor límite que se utiliza en la clínica y en los estudios de investigación, que no se ha determinado con satisfacción la variación del CA19-9 posterior a la realización de CPRE para diferenciar la etiología de la patología biliar y que en nuestro país no se han publicado trabajos con respecto a este tema, nos parece de suma importancia determinar la utilidad clínica del marcador tumoral CA 19-9 en ictericia obstructiva de origen benigno y maligno con el fin de brindar una herramienta diagnóstica adicional y no invasiva que refuerce el diagnóstico realizado por otros métodos como la resonancia magnética con efecto colangiográfico y pancreatográfico, la tomografía axial computarizada, el ultrasonido endoscópico o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Antecedentes

Como se mencionó en párrafos anteriores, se han realizado múltiples investigaciones alrededor del mundo con respecto a la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral CA 19-9, su relación con enfermedad maligna y benigna de la vía biliar y de otras ubicaciones en el sistema digestivo, también se ha tratado de establecer un valor de corte que aumente la especificidad de este marcador, sin embargo siguen surgiendo reportes de casos y trabajos comparativos que sugieren que determinar este valor tiene grandes dificultades por el gran número de pacientes que presentan cifras elevadas de este marcador tumoral y finalmente presentan

patología benigna, a continuación se presenta una recopilación de los trabajos más importantes acerca de este tema.

Uno de los trabajos que buscan aclarar la utilidad del CA 19- 9 es el titulado "¿Cómo interpretamos niveles elevados de CA 19-9 en sujetos asintomáticos?, publicado en Enero de 2009, se estudiaron 353 pacientes con CA 19-9 elevado (mayor 37 U/ml), 2,8% presentaron enfermedad maligna, 27,5% fueron diagnosticados con patología benigna y el resto fue inespecífico, de manera que se concluye que el CA 19- 9 no debe ser utilizado como herramienta diagnóstica y que en caso de elevación persistente de este marcador, deben realizarse estudios diagnósticos más sensibles y específicos.[5]

Así mismo, en Mayo de 2009 se publicó un trabajo titulado "Elevación persistente de niveles séricos de CA 19-9 sin evidencia de enfermedad maligna, que concluye que la elevación persistente y significativa (112 a 1.338 IU/ml (media 517 IU/ml)) del CA 19-9 puede ser encontrada en patología no maligna y no colestásica. [6]

En el mismo orden de ideas y como un intento en encontrar un valor referencial y específico para este marcador tumoral en 2003 un trabajo realizado en la universidad de Malasia, en Kuala Lumpur, se investigó acerca de "la significancia clínica de niveles séricos del CA 19-9". [7]

Otro conjunto de investigadores se ha dedicado a estudiar las diferencias en los valores de este marcador tumoral entre las patologías benignas y malignas, como por ejemplo, "Los niveles de antígeno CA 19-9 pueden distinguir entre enfermedad pancreatobiliar benigna y maligna" que refiere que el CA 19-9 es útil en la diferenciación de enfermedades pancreatobiliares cuando es utilizado un corte óptimo, combinado con radiología, lo que hace necesario un enfoque multidisciplinario. [8]

También se han publicado trabajos que relacionan los niveles del CA 19-9 con los niveles séricos de bilirrubina, en los que se reporta que no se puede firmemente diferenciar entre enfermedad benigna o maligna con el valor de CA 19-9 como único elemento, así como que hay que tener precaución en la interpretación de este marcador cuando existen niveles elevados de bilirrubina [(9)]. Conclusiones similares que describen que los niveles de CA 19-9 son marcadamente influenciados por la bilirrubina sérica y que debe realizarse un ajuste en el valor de este marcador cuando existan niveles elevados de bilirrubina para mejorar su especificidad, fueron expresadas en una investigación publicada en 2008 [(10)].

Finalmente, dos investigaciones se han dedicado a observar la influencia del drenaje biliar sobre los niveles séricos de CA 19-9 y si los niveles absolutos o su variación posterior al drenaje pueden utilizarse como predictores de benignidad o malignidad, en uno de ellos el drenaje es percutáneo y en el segundo, que a continuación presentamos, el drenaje es por vía endoscópica, lo que lo hace similar a nuestro objetivo de investigación. El primero de ellos publicado en Hepatogastroenterology en 2006 titulado “Efectos del drenaje biliar percutáneo en niveles séricos de marcadores tumorales en pacientes con ictericia obstructiva” concluyen que los niveles elevados de CA 19-9 desde el inicio y los niveles séricos de este marcador elevados después del drenaje son altamente sugestivos de malignidad [(11)]. La siguiente investigación publicada en 2009 en la revista americana de cirugía titulada “Niveles de CA19-9 en ictericia obstructiva: Valor clínico en condiciones benignas y malignas” incluyó a 128 pacientes, de los cuales 87 presentaban enfermedad pancreatobiliar maligna y 41 benigna, se obtuvieron los niveles séricos de CA 19-9 antes y después del drenaje biliar en 60 de los pacientes mencionados. Niveles elevados de CA 19 – 9 (>37 U/ml) fueron encontrados en el 61% de los casos benignos y en el 86% de los casos con enfermedad maligna. Posterior al drenaje biliar, una disminución en los niveles séricos del CA 19-9 fue observada en 19 de los 38 pacientes con enfermedad maligna y en casi todos los casos benignos, adicionalmente identificaron un nivel de corte de 90 U/ml asociado a mejoría en la especificidad diagnóstica después del drenaje [(12)].

Marco teórico

Anatomía y embriología de las vías biliares

Durante la cuarta semana de gestación se forma en el embrión, el intestino primitivo del cual a su vez se origina el hígado; dividido en un primordio y un divertículo. De la porción caudal de este último se originará la vesícula biliar y del tallo se formará el conducto cístico. La rama que conecta el conducto biliar y el cístico con el duodeno se transforma en el colédoco, que al principio se inserta en la superficie ventral del asa duodenal, pero a medida que crece el duodeno y sufre rotación, la entrada del colédoco se desplaza a la superficie dorsal del duodeno. Al término de la sexta semana de gestación, la luz de los conductos biliares se delinea con claridad y la vesícula biliar permanece maciza hasta la duodécima semana. Por su parte, los segmentos biliares empiezan a formarse a partir de la decimotercera y decimosexta semana de gestación, confiriendo la coloración verdosa característica al meconio. Con el origen embriogénico del hígado a partir del intestino primitivo, la comunicación entre el primero y el intestino, ya desarrollados, la constituyen los conductos biliares, vesícula biliar y glándulas peribiliares. Desde el punto de vista anatómico en el árbol biliar intra y extrahepático, el primero se subdivide en los conductos biliares derecho e izquierdo y sus respectivas ramificaciones primarias, secundarias y terciarias, incluidos los conductos septales e interlobares, de acuerdo al tamaño y localización de los lóbulos hepáticos. Por lo general la unión o bifurcación de los conductos hepáticos derecho e izquierdo es extrahepática y se encuentra anterior a la vena porta.

La vía biliar extrahepática se forma de la unión de los conductos derecho e izquierdo y se denomina conducto hepático común, este último al unirse con el cístico, proveniente de la vesícula, conforma el colédoco que desemboca en el duodeno, a través de la ampolla de Vater. La longitud del colédoco varía entre 5 y 9 centímetros y se divide en cuatro segmentos: supraduodenal, retroduodenal, intrapancreático e intraduodenal.

La vesícula biliar es un receptáculo piriforme, situada en la fosa cística, envuelta de manera parcial por una capa de peritoneo. Posee una longitud promedio de 9 a 11 cm por 3,5 a 4 cm de ancho y una capacidad media de 55 a 60 ml. Anatómicamente se divide en fondo, cuerpo, infundíbulo o bolsa de Hartmann y cuello. Este último con desembocadura en el conducto cístico. Entre el cuello y el conducto cístico se identifican dobleces espiralados de la mucosa vesicular denominados válvulas de Heister, sin un mecanismo valvular demostrado.

La inervación del árbol biliar está dada por fibras del sistema simpático y parasimpático, procedente del plexo celiaco, que siguen el recorrido de la arteria hepática y sus ramas. El dolor originado en la vesícula biliar se refiere a la región subescapular derecha por medio del nervio esplácnico mayor, del plexo celiaco a los nervios somáticos o por medio de fibras aferentes del plexo celiaco, plexo frénico o nervio frénico derecho [(13)].

Fisiología de la vesícula y vías biliares

La principal función de la vesícula y de la vía biliar es la de derivar hacia el intestino la bilis producida en el hepatocito. La bilis producida en el hepatocito a partir del agua, electrolitos, ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos, bilirrubina y otras sustancias de desecho del hígado, fluye hacia los canalículos biliares, los cuales convergen en conductillos y estos a su vez formaran los conductos hepáticos derecho e izquierdo. La elaboración de bilis es un proceso continuo y su producción total por día de 600 a 1500cc. Alrededor del 50 % de la bilis pasa a la vesícula, donde se almacena y concentra mediante la absorción de agua, sodio y cloro, durante los periodos de ayuno. El llenado y el vaciamiento de la vesícula se logran por la participación del musculo liso de la pared vesicular y el del esfínter de Oddi, lo cual requiere una contracción coordinada de ambas estructuras. La propia naturaleza de los alimentos ingeridos determina la estimulación de la contracción de la vesícula mediante un reflejo autónomo vagal y un sistema hormonal. En el vaciamiento vesicular intervienen las tres fases del proceso digestivo (cefálica, gástrica e

intestinal). En la fase cefálica, la simple inminencia de la deglución produce un vaciamiento vesicular de hasta el 40 %. En la fase gástrica, la distensión del estómago induce la contracción de la vesícula, al parecer, por un reflejo gastroduodenal. En la fase intestinal, el mecanismo de acción es hormonal y es mediado en gran parte por la colecistocinina. Otras hormonas que también participan en la contracción vesicular son la motilina y somatostatina. El funcionamiento de la vesícula biliar no es el efecto de una contracción única, ya que existen periodos de contracción – relajación que da lugar a una fluctuación del volumen contenido en ella. El vaciado de la vesícula biliar se inicia de forma coordinada con el estómago y cesa un poco antes de que este se vacíe por completo. La estimulación de receptores vagales en la pared vesicular, desencadena una reacción vagal eferente, activándose neuronas del sistema nervioso entérico, que liberan a nivel de sus terminales acetilcolina (produce contracción vesicular) y péptido vasoactivo intestinal (produce relajación del esfínter de Oddi) [(14)].

Composición de la bilis y mecanismos de formación de cálculos

La composición de la bilis vesicular no solo está determinada por la bilis hepática que ingresa sino también por la actividad posterior de la mucosa vesicular. Es una solución micelar rica en lípidos y pobre en proteínas. Las micelas mixtas de la bilis contienen ácidos biliares, fosfolípidos, y colesterol. Estos tres tipos de moléculas se denominan lípidos biliares. Si el colesterol está presente en una concentración que excede su solubilidad se forman vesículas que tienen colesterol y fosfolípidos. El color marrón y amarillento se debe a la presencia de la bilirrubina la cual está en la forma de diglucorónido [(15)].

La litiasis vesicular y coledociana ocurre cuando los lípidos insolubles y las sales inorgánicas secretadas por el hígado no puede ser solubilizadas en la bilis como normalmente se hacen por la acción detergente de las sales biliares. La litiasis de colesterol y la de pigmento negro se forman exclusivamente en la vesícula, la de pigmentación marrón se forman en la vía biliar después de una infección bacteriana,

secundario al estasis mecánico de la bilis. El principal componente de la litiasis de colesterol es por supuesto el colesterol y pequeñas cantidades de calcio. Los cálculos de pigmento negro se constituyen de bilirrubinato de calcio.

La formación de cristales de colesterol puede ocurrir rápidamente en el tiempo en que la bilis está en la vesícula. Otro elemento importante es la hipomotilidad; si la vesícula no vacía completamente el colesterol no podrá ser excretado, con el hecho adicional que la secreción de moco, dada por alteraciones en el metabolismo de los prostaglandinas promueven la formación de cristales y producen la matriz para el desarrollo de litiasis.

Por su parte las litiasis de pigmento negro están conformadas por la sal cálcica de la bilirrubina no conjugada, la cual se transforma mediante polimerización en un polímero negro insoluble, fácilmente catalizado por un proceso radical libre. La bilirrubina no conjugada está presente sólo en un 2 a 3 % del total de bilirrubina, sin embargo, sus niveles pueden aumentar por hidrólisis de la bilirrubina conjugada de modo no enzimático o enzimático por la B-glucoronidasa, incrementándose el riesgo de desarrollar litiasis de pigmento negro. El calcio es fundamental para la formación de la litiasis, siendo importante no sólo su precipitación como una sal de bilirrubinato de calcio sino como también carbonato de calcio y fosfatos. En modelos experimentales la elevación de calcio libre precede al desarrollo de litiasis de pigmento negro.

La litiasis de pigmento marrón se produce como consecuencia de infecciones de las vías biliares secundaria a una obstrucción. Se produce por la degradación enzimática, por las bacterias de los lípidos biliares, representados por colesterol y bilirrubina conjugada; la fosfolipasas A bacteriana hidroliza a la lecitina dando ácidos grasos libres que se precipitan con sales de calcio; es posible también una desconjugación que produce ácidos grasos libres que se pueden precipitar como un ácido protonado o una sal cálcica. La depleción de las sales biliares y lecitina disminuyen la solubilidad del colesterol y la precipitación del colesterol forman una fracción variable de la litiasis de pigmento marrón. La B-glucoronidasa bacteriana

actúa sobre la bilirrubina conjugada transformándola en la no conjugada, la cual extremadamente insoluble y precipita como una sal de calcio. A esto se le añaden otros componentes de la litiasis de pigmento marrón como son la mucina y las glicoproteínas derivadas de las bacterias y del epitelio de las vías biliares [16].

Se han descrito diversos factores que afectan el vaciamiento vesicular [17][18] entre los cuales se mencionan:

- Enfermedad primaria vesicular, litiasis vesicular y microlitiasis.
- Colecistitis.
- Trastornos metabólicos (obesidad, diabetes, embarazo).
- Cirrosis.
- Distrofia miotónica.
- Denervación vesicular.
- Síndrome del intestino irritable.
- Dispepsia funcional.
- Fármacos (anticolinérgicos, octreótido, calcio-antagonistas, progestágenos, opioides, ácido ursodesoxicólico).

Además de otros factores ya conocidos, como la supersaturación del colesterol y el aumento de la nucleación, el deterioro de la motilidad vesicular es uno de los principales factores involucrados en la formación de cálculos. Dentro del grupo de trastornos motores, los desórdenes funcionales primarios de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi, constituyen un aparato importante a considerar [19].

Para el diagnóstico de los cálculos o piedras vesiculares la imagen idónea es el ultrasonido; con certeza diagnóstica superior al 95%, falsos negativos de aproximadamente 3% y falsos positivos de alrededor del 2% [20].

Fisiología de los tumores del confluente biliopancreático

El colangiocarcinoma es un tumor maligno originado en el epitelio de los conductos biliares intra o extrahepáticos. Descrito por primera vez por Durand-Fardel en 1840 [21]. Es poco frecuente, representa menos del 2% de todos los tumores malignos de diagnóstico reciente. La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica es baja, de 1.0/100.000 por año y es un poco más alta en Israel y Japón. Se presenta especialmente después de la sexta década de la vida y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, en una proporción de 1.3/1 [22].

El colangiocarcinoma se ubica a cualquier nivel de la vía biliar, desde los canalículos intrahepáticos hasta la ampolla de Vater [23]. Se clasifica según su localización anatómica, patrón de crecimiento y tipo histológico [24].

La mayoría de los colangiocarcinomas son del tipo histológico adenocarcinoma ductal, sin embargo, suelen verse otros como los adenocarcinomas papilar, mucinoso, mucoepidermoide y el cistoadenocarcinoma [24].

La etiología del colangiocarcinoma no está definida. Sin embargo, algunos procesos patológicos serían predisponentes. Entre ellos están la colangitis esclerosante primaria [25], la litiasis intrahepática, la enfermedad de Caroli [26] [27] y malformaciones como la atresia de vía biliar y los quistes de colédoco [28]. También existe asociación con tóxicos cancerígenos de origen industrial como digoxinas, nitrosaminas y asbesto. Además, se le asocia a infestación crónica de la vía biliar con parásitos endémicos del sudeste asiático como *clonorchís sinensis* y *opisthorchis viverrin.* La infección crónica con *salmonella typhi* sería otro factor predisponente. Es dudoso que la colelitiasis y la colecistectomía previa predispongan al desarrollo de colangiocarcinoma [23].

Las alteraciones moleculares también se han asociado al colangiocarcinoma, como la inactivación de oncosupresores (p53, pl6, bel-2) [29] y la mutación de oncogenes (K-ras, c-myc, c.erbB-2). Sin embargo, no son hallazgos específicos [30].

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas en conjunto con exámenes de laboratorio, endoscopía y métodos de imagen.

Como síntomas inespecíficos los pacientes refieren anorexia, pérdida de peso y malestar general. El signo más importante es la ictericia progresiva, presente en alrededor de 90%, muchas veces precedida de prurito. También hay dolor no muy intenso en epigastrio e hipocondrio derecho. El cuadro clínico de colangitis propiamente tal se presenta en 10% a 30% de los casos [22]. En algunos pacientes asintomáticos, la fosfatasa alcalina está aumentada de 1 a 5 veces y las aminotransferasas de 1 a 2 veces [28].

Las pruebas de función hepática muestran patrón de ictericia obstructiva con moderado aumento de las aminotransferasas [22]. En los casos más avanzados se observa disminución del hematocrito y alteración de las pruebas de coagulación.

Los marcadores tumorales CA 19-9, CA-125 y CEA están aumentados en el colangiocarcinoma en 85%, 40% a 50% y 30%, respectivamente. No obstante, estos marcadores tumorales también se elevan en otras patologías malignas y en lesiones hepáticas graves. Un estudio comparativo entre CA 19-9 y CEA realizado por autores chinos, demuestra que el CA 19-9 es más útil para el diagnóstico del colangiocarcinoma [31].

Fisiopatología del CA 19-9

El antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) corresponde a un epítope que forma parte de un carbohidrato, el sialo-lactato-N-fucopentosa II, descubierto en 1979 por Hilary Koprowski como antígeno asociado a carcinoma colorrectal [32]. La expresión sérica del marcador depende de la expresión genética del antígeno Lewis. En condiciones normales, el CA 19-9 es producido en cantidades muy bajas en pacientes con fenotipo Lewis positivo. Aquellos pacientes con fenotipo Lewis

negativo no tienen la información genética necesaria para expresar el marcador, independientemente del escenario clínico.

Normalmente, el CA 19-9 es producido en bajas concentraciones en los epitelios biliar, gástrico, pancreático, colónico, salival, endometrial y bronquial, también se ha detectado en el 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 hepatocelular, en tumores de ovario y en trastornos benignos de la vía biliar, como son colangitis y colédocolitiasis, principalmente aquellas que cursan con colestasis, incluyendo al síndrome de Mirizzi. También se ha descrito su elevación en hepatopatías, pancreatitis aguda y crónica, pancreatitis autoinmune e insuficiencia renal [(33)].

En la actualidad, el CA 19-9 se considera el marcador más útil en el manejo de enfermedades malignas pancreatobiliares. 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. Por otra parte, se considera que, en procesos oncológicos, la síntesis de CA19-9 por las células tumorales malignas en proliferación mantendrán niveles séricos del marcador, aun cuando no exista colestasis concomitante o cuando esta ya se haya resuelto [(34)].

Objetivo general

Determinar la utilidad clínica del marcador tumoral CA 19-9 en ictericia obstructiva de origen benigno y maligno en pacientes adultos que acudieron al servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas desde el 1 de Agosto de 2012 hasta el 31 de Noviembre de 2012.

Objetivos específicos

1. Medir los valores del marcador tumoral CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna antes y después del drenaje de la vía biliar por colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE)

2. Determinar la variación de los valores del marcador tumoral CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna y maligna posterior al drenaje de la vía biliar por CPRE, y si este valor permite diferenciar entre ambas etiologías.

3. Relacionar los niveles de bilirrubina sérica en enfermedad obstructiva biliar benigna y maligna y su relación con el valor del CA 19 – 9.

4. Relacionar el diámetro del colédoco medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19 – 9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna.

5. Relacionar el tamaño del conducto pancreático principal medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19 – 9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna.

6. Relacionar la presencia o no de colangitis y los valores de CA 19 – 9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna.

Hipótesis

Si el CA 19 – 9 es un marcador tumoral que se eleva por encima de su valor de corte (37 U/ml) en ictericia obstructiva neoplásica y, como se ha descrito anteriormente, en algunos casos de enfermedad biliar obstructiva no neoplásica, entonces al drenar la vía biliar mediante la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, con esfinterotomía biliar y colocación o no de prótesis biliar, en las neoplasias el descenso de los valores de CA 19 – 9 no será tan significativo como en la ictericia obstructiva de origen no neoplásico.

Aspectos éticos

Esta investigación, en aras de respetar los principios establecidos en bioética, no realiza ningún procedimiento en detrimento de la salud de los pacientes incluidos en el estudio, el procedimiento de CPRE se realizará únicamente en aquellos pacientes que cumplan con las indicaciones establecidas para la ejecución del procedimiento, además el mismo será practicado luego de la autorización por escrito por parte del paciente en un formato diseñado por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas (Anexo 1). Adicionalmente el paciente firmará un consentimiento informado para la inclusión del mismo en esta investigación, donde se explican con detalle los fines de la investigación, riesgo y beneficios de los procedimientos. (Anexo 2)

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, prospectivo, con un diseño experimental de corte longitudinal.

Población y muestra

La población está conformada por los residentes de Venezuela, enfermos con ictericia obstructiva de cualquier etiología. El tamaño de esta población no está reportado en ninguna fuente oficial, ni en los registros de la máxima autoridad sanitaria: Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). La única referencia oficial que se tenía disponible al momento del diseño del estudio fue el Anuario de Mortalidad 2009, publicado el 27 de febrero de 2012. En dicha fuente, el número de fallecidos en Venezuela por tumores malignos de hígado, vías biliares y páncreas fue: 1659. Este número subestima a la población objetivo del estudio pero constituye una referencia nacional.

Para la muestra se consideraron a los pacientes que estuvieron hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas con ictericia obstructiva, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se detallan más adelante, comprendidos en el período entre el 1 de Agosto de 2012 hasta el 31 Noviembre de 2012.

El tamaño de la muestra se calculó fijando errores tipo I (falso positivo) y tipo II (falso negativo) de 0,05 ó 5%. Así mismo, se utilizaron los valores de referencia publicados por Marrelli D, y colaboradores, titulado “Niveles séricos de CA 19-9 en ictericia obstructiva: valor clínico en condiciones benignas y malignas” [12] Específicamente,

$$n^{Malignos} = \frac{2\sigma^2}{\left(\mu_{Pre-CPRE}^{Malignos} - \mu_{Post-CPRE}^{Malignos}\right)^2} \cdot f(\alpha = 0.05, \beta = 0.05)$$

$$= \frac{2(562{,}65)^2}{(399 - 163{,}2)^2} \cdot 13 = 148{,}03 \approx 149$$

$$n^{Benignos} = \frac{2\sigma^2}{\left(\mu_{Pre-CPRE}^{Benignos} - \mu_{Post-CPRE}^{Benignos}\right)^2} \cdot f(\alpha = 0.05, \beta = 0.05)$$

$$= \frac{2(124{,}55)^2}{(64{,}6 - 17{,}6)^2} \cdot 13 = 182{,}58 \approx 183$$

Dónde:

- $\mu_{Pre-CPRE}^{Benignos}$ representa el nivel promedio de CA 19-9 de los pacientes con efermedad benigna antes del drenaje.
- $\mu_{Post-CPRE}^{Benignos}$ representa el nivel promedio de CA 19-9 de los pacientes con efermedad benigna después del drenaje.
- $\mu_{Pre-CPRE}^{Malignos}$ representa el nivel promedio de CA 19-9 de los pacientes con efermedad maligna antes del drenaje.
- $\mu_{Post-CPRE}^{Malignos}$ representa el nivel promedio de CA 19-9 de los pacientes con efermedad maligna después del drenaje.

De acuerdo a lo anterior, la muestra debería estar constituida por:
$n^{Total} = 149 + 183 = 332$, lo cual representa una fracción muestral del 20% (si se considera como población los 1659 fallecidos por tumores indicados en el Anuario de Mortalidad del MPPS). A pesar que el Hospital Universitario de Caracas es un hospital de referencia nacional, no abarca a toda la población, por lo que el tamaño y la fracción muestral calculados están sobreestimados. En este trabajo se tomó una muestra de 42 pacientes, lo que corresponde a una fracción muestral del 2,5%.

Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 18 años con ictericia obstructiva de cualquier etiología
- Sin antecedentes de cirugía o exploración de la vía biliar
- Que deseen ingresar al estudio, (consentimiento informado)

El diagnóstico de ictericia obstructiva se determinó por la evaluación clínica y confirmado por elevación de la bilirrubina (mayor a 1.0 mg/dL) a predominio de bilirrubina directa, elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) (mayor a 40 U/L) y elevación de la fosfatasa alcalina (FA) (mayor a 128 U/L).

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Antecedentes de patología biliar previa
- Cirugía y/o intervención (manipulación) previa de vías biliares y páncreas
- Presencia de neoplasia de otra etiología que no sea biliar o pancreática
- Pacientes con enfermedad hepática
- Pacientes que ingieran medicamentos que alteren la bioquímica hepática y biliar
- Pacientes con enfermedad renal
- Pacientes que no acepten el procedimiento

La exclusión de pacientes por antecedente de patología biliar previa y aquellos con manipulación de las vías biliares se debe que puede estar alterada la anatomía y finalmente la fisiopatología de la nueva enfermedad en estudio, con lo cual se podrían modificar los valores que se desean medir. Así mismo aquellos pacientes con neoplasias no biliares o pancreáticas, con enfermedad hepática y aquellos con fármacos que alteren la bioquímica, pueden tener alterados los valores de bilirrubina y CA 19-9, no pudiéndose determinar que patología está condicionando esos

valores. En los pacientes con enfermedad renal está alterada la depuración de diversos parámetros lo que puede alterar los resultados finales.

Procedimiento

La muestra estuvo constituida por adultos mayores de 18 años que ingresaron al servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, desde el 01 de Agosto hasta el 31 de Noviembre de 2012, previo consentimiento de los mismos, una vez informados de los fines de la investigación, riesgo y beneficios de los procedimientos.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados para confirmar los criterios de inclusión, con posterior firma de los consentimientos informados, fueron evaluados antes y después de CPRE

Se procedió a realizar ultrasonido abdominal para lo cual se utilizó un equipo ultrasonido ALOKA, Prosaund ∞ 5 sv, modelo pc-1530 (u1) con transductor sectorial de 3,5 MHz, que evaluara vías biliares intrahepáticas, colédoco, conducto de Wirsung, tamaño vesicular con sus diámetros longitudinal, transversal y altura para el cálculo de su volumen, grosor de la pared vesicular y la presencia o no de litiasis vesicular con el paciente en posición supina. El estudio se realizó por 2 gastroenterólogos del Servicio de Gastroenterología HUC.

Se determinaron los siguientes parámetros ultrasonográficos: [35]

- Volumen vesicular en ayuno de 12 horas (VA) mediante la mediación de las tres dimensiones de la vesícula, multiplicado por una constante de 0,52 (Formula del método elipsoide) expresado en ml.
- Grosor de la pared vesicular tomando como grosor máximo normal 4mm
- Presencia o ausencia de litiasis vesicular
- Tamaño del colédoco tomando como diámetro máximo normal de 7 mm
- Dilatación de conducto de Wirsung tomando como nivel de corte 3mm
- Dilatación de las vías biliares intrahepáticas

- Presencia de litiasis coledociana o imágenes sugestivas de tumor de la vía biliar

Se tomó una muestra periférica de sangre en el momento del ingreso con la cual se midieron todos los parámetros que el médico consideró necesarios para la evaluación y seguimiento del paciente y para esta investigación se incluyeron los valores de hematología completa, bilirrubina total, directa e indirecta, los valores de GGT, FA, lactato deshidrogenasa (LDH), alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST) y CA 19-9. En los pacientes que fueron incluidos en el estudio, los valores anteriores fueron medidos nuevamente al séptimo día posterior al drenaje de la vía biliar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y posteriormente analizados.

La distinción entre etiología benigna y maligna está basada en el curso clínico y los métodos diagnósticos como la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), ultrasonido abdominal (US), ultrasonido endoscópico (USE) y CPRE. La muestra fue dividida en 2 grupos, el primer grupo, aquellos pacientes con enfermedad benigna y el segundo aquellos con enfermedad maligna.

Los valores de CA 19-9 fueron considerados elevados por encima del valor de corte de 37 U/mL según sugiere la literatura [36] [37] [38].

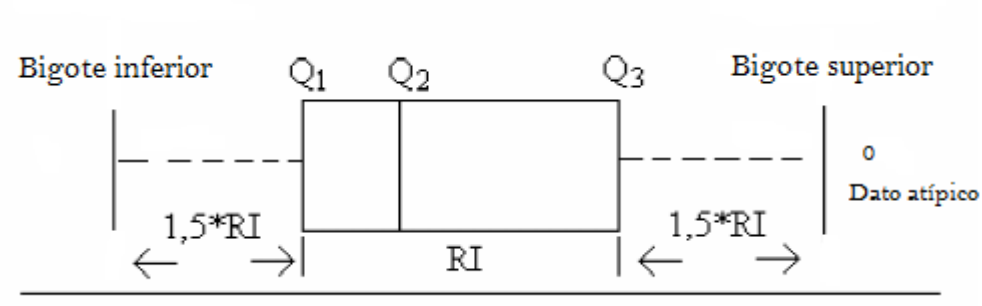
Se utilizó como instrumento de recolección de datos, una tabla para las diferentes mediciones ultrasonográficas, valores de laboratorio y signos y síntomas clínicos obtenidos en pacientes con ictericia obstructiva antes y después de la realización de CPRE [Anexo 3]

Tratamiento estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos recolectados. Para resumir las variables cualitativas, tales como, Género, Tipo de colédoco, Tipo de Wirsung, Colangitis y Diagnóstico, se calcularon las frecuencias por clases y diagramas de barras para la representación gráfica. Para el tratamiento de las variables cuantitativas (Edad, Diámetro del colédoco, Bilirrubina y CA 19-9) se calcularon la media, la desviación estándar y el máximo y mínimo de los datos. Para la representación gráfica se utilizaron histogramas acompañados de diagramas de cajas y bigotes.

En su forma más simple, el diagrama de cajas y bigotes ofrece una representación gráfica de una variable aleatoria continua. En este se indican: Mediana (Q_2), Percentiles 25 y 75 (Q_1 y Q_3), información que es útil para determinar la tendencia central, dispersión y simetría de los datos en estudio. Además, permite identificar con claridad y de forma individual observaciones que se alejan de manera poco usual del resto de los valores. A estas observaciones se les conoce como valores atípicos.

La representación gráfica es como sigue:



Los extremos del gráfico, llamados bigotes se calculan de la siguiente forma:

Bigote inferior = $Q_1 - 1.5\ RIQ$

Bigote superior = $Q_3 + 1.5\ RIQ$

Los datos que se ubican por fuera de los bigotes se consideran datos atípicos y se representan con un círculo. El lugar ocupado por la mediana dentro de la caja es un buen indicador de la simetría.

Los diagramas de cajas y bigotes también se utilizaron para comparar varios grupos de datos de forma simultánea.

Con el fin de contrastar si las diferencias observadas a nivel descriptivo, como las variables cuantitativas son lo suficientemente grandes para que su causa no sea atribuible al azar, se emplearon pruebas de hipótesis de comparaciones de medias para muestras pequeñas e independientes (t-student). Debido a que las varianzas eran desconocidas, también se realizaron pruebas de comparaciones de varianzas con el estadístico F de Fisher.

Las pruebas inferenciales antes mencionadas se ejecutaron con el paquete estadístico R Project. R se distribuye bajo la licencia GNU GPL y está disponible para los sistemas operativos Windows, Macintosh, Unix y GNU/Linux. La salida de este paquete cuando se ejecuta una prueba de hipótesis consiste en el estadístico de dicha prueba y el p-valor de la misma [44].

El p-valor o nivel de significancia alcanzado en una prueba estadística es el nivel más pequeño de significancia $\propto$ para el cual la información observada en la muestra indica que la hipótesis nula debe ser rechazada. La forma usual de interpretar un p-valor cuando el nivel de significancia se ha fijado en 0.05 es la siguiente: si el p-valor es menor a 0.05 los datos contienen suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula. En caso contrario, no se puede rechazar la hipótesis nula.

Por último, para evaluar la capacidad predictiva que tiene el CA 19-9 para diferenciar entre enfermedad benigna y maligna, se construyó una curva ROC. Esta curva muestra todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados.

Clásicamente, la exactitud de una prueba diagnóstica se ha evaluado en función de dos características: la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, éstas varían en función del criterio elegido como punto de corte entre la población sana y la enferma. Una forma más global de conocer la calidad de la prueba en el espectro completo de puntos de corte es mediante el uso de curvas ROC (receiver operating characteristics, características operativas del receptor) que, como veremos constituye una herramienta unificadora en el proceso de evaluación y uso de las pruebas diagnósticas.

La sensibilidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el individuo tiene la enfermedad. Mide su capacidad para detectar la enfermedad cuando está presente. La especificidad de una prueba indica la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad. Mide su capacidad para descartar la enfermedad cuando ésta no está presente.

La prueba diagnóstica ideal debería tener una sensibilidad y una especificidad tan próximas al 100 % como fuera posible. Esto constituye una excepción, pero en principio se debe dudar de pruebas cuya sensibilidad y especificidad sean inferiores al 80 %.

Recursos humanos y materiales

- Dos Investigadores
- Dos asesores estadísticos

- Personal de enfermería de la unidad de ecografía y de la unidad de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas
- Personal de radiología del servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas
- Personal de laboratorio (Bioanalistas)
- Unidad de radiología con fluoroscopio SIMIENS Axiom Iconos R200
- Duodenoscopio Fujinon ED250XT5 con procesador Fujinon Eve Processor EPX201
- Esfinterotomo de arco y de aguja, balón de Fogarty, cesta de Dormia, Cesta litotriptora, litotriptor, balones de dilatación biliar de diferentes diámetros, prótesis biliares tipo Ámsterdam de diferentes longitudes y diámetros, todos implementos de la marca Wilson Cook.
- Equipo de ultrasonido ALOKA, Prosaund ∞ 5 sv, modelo pc-1530 (u1) con transductor sectorial de 3,5 MHz
- Para el procesamiento de la muestra de CA 19-9 se utilizó un equipo UNICEL DxI800 y el ensayo Access GI Monitor® de Beckman Coulter® en el laboratorio central del Hospital Universitario de Caracas.

Presupuesto y financiamiento

El ultrasonido abdominal, la toma de muestras de hematología, química y tiempos de coagulación, la realización del CA 19-9 así como todos los procedimientos que implica la realización de la CPRE fueron realizados en el Hospital Universitario de Caracas, por lo tanto no representaron un costo económico ni para el paciente ni para los investigadores.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 42 pacientes y finalizaron el estudio el 100% de los mismos, no evidenciándose ningún abandono.

La media de la edad fue de 49,64 años y la mediana de 50 años. La edad mínima en este estudio fue de 23 años y la máxima de 83 años. (Ver gráfica 1 y tabla 1)

La distribución por género evidenció la inclusión de 27 pacientes femeninos y 15 masculinos, representando el 64,28% y el 35,72% respectivamente. (Ver gráfica 2)

Al evaluar el diámetro del colédoco evidenciamos que de los 42 pacientes, 37 (88,10%) presentaron el colédoco dilatado (anormal) y 5 (11,9%) normal, con una media, entre los catalogados anormales (diámetro mayor a 7mm), de 10,86mm y una mediana de 10mm. (Ver gráfica 3 y tabla 2)

Al observar los valores de bilirrubina, evidenciamos que el valor mínimo de bilirrubina fue de 0,6gr/dl y el máximo de 29,2gr/dl, con una media en 8,86gr/dl y una mediana de 6,5gr/dl, como puede apreciarse en el diagrama de cajas. (Ver gráfica 4 y tabla 3)

En el caso del tamaño del conducto de Wirsung, evidenciamos que la mayoría de los pacientes (92.86%) presentaba tamaño normal (menor a 4mm) y 3 de los 42 pacientes (7,14%) presentaron aumento del diámetro. (Ver gráfica 5)

De los 42 pacientes incluidos en este estudio, 31 (73,81%) presentaron patología biliopancreática benigna (Grupo A) y 11 (26,19%) presentaron patología maligna de las vías biliares y páncreas (Grupo B). (Ver gráfica 6)

El grupo A estuvo conformado por 10 pacientes masculinos (32,26%) y 21 pacientes femeninos (67,74%) con una edad promedio de 44 años, una mediana de 40 años y un rango de edad entre 23-83 años, así mismo el grupo B estuvo conformado por 5 pacientes masculinos (45,45%) y 6 pacientes femeninos (54,55%) con una edad promedio de 60 años, una mediana de 61años y un rango de edad entre 26-81 años.

La distribución por diagnósticos se puede evidenciar en la gráfica 7.

De los pacientes estudiados, 8 de 42 (19,05%) presentaron colangitis, mientras que el 80,95% restante no tuvo colangitis. (Ver gráfica 8)

Los niveles séricos de CA19-9, de acuerdo al tipo de patología, están reportados en la tabla 4.

Ya entrando en el análisis estadístico y los cruces de variables, podemos observar que en la comparación del CA19-9 en enfermedad benigna pre y post CPRE, de acuerdo a los diagramas de cajas, no parece haber diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Sin embargo, se observan valores atípicos (señalados con círculos) con cambios post-CPRE que pudieran hacer una diferencia en análisis inferencial posterior. En tal sentido, se realizaron pruebas de comparaciones de medias cuyos resultados se presentan a continuación.

En primer lugar se compararan las hipótesis:

$$H_0: \mu_{CA\ 19-9}^{B,pre-CPRE} = \mu_{CA\ 19-9}^{B,post-CPRE}$$

$$H_1: \mu_{CA\ 19-9}^{B,pre-CPRE} > \mu_{CA\ 19-9}^{B,post-CPRE}$$

donde la letra B significa enfermedad benigna, y la letra griega μ representa la media de los niveles de CA 19-9.

En este caso, el estadístico de la prueba se distribuye t-student debido a que los tamaños muestrales son pequeños ($n_{CA\ 19-9}^{B,pre-CPRE} = n_{CA\ 19-9}^{B,post-CPRE}$ = 31) y las varianzas son desconocidas pero diferentes, previa verificación a través de una prueba F de Fisher. Como el p-valor de la prueba resultó mayor a 0,05 (específicamente 0.089) no se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias. Por lo tanto, los niveles promedio del CA 19-9 pre y post CPRE son iguales, con un nivel de significancia del 5%. Sin embargo, si se hubiera fijado un nivel de confianza de 90% ($\alpha = 0{,}01$) se rechazaría la hipótesis nula. (Diagrama 1)

Al igual que en los pacientes con enfermedad benigna, los diagramas de cajas sugieren que no hay diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje, en los pacientes con enfermedad maligna. Sin embargo, se observan valores atípicos (señalados con círculos) con cambios post-CPRE que pudieran hacer una diferencia en análisis inferencial posterior.

La prueba de comparación de varianzas arrojó diferencias, mientras que en la prueba de comparaciones de medias, cuyas hipótesis fueron:

$$H_0: \mu_{CA\ 19-9}^{M,pre-CPRE} = \mu_{CA\ 19-9}^{M,post-CPRE}$$

$$H_1: \mu_{CA\ 19-9}^{M,pre-CPRE} > \mu_{CA\ 19-9}^{M,post-CPRE}$$

el p-valor resultó mayor a 0,05 (específicamente 0,3846), por lo cual no se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias, aun cuando se hubiera fijado previamente un nivel de significancia de 10%. (Diagrama 2)

Para determinar la variación de los valores del marcador tumoral CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna y maligna posterior al drenaje de la vía biliar por CPRE, y si este valor permite diferenciar entre ambas etiologías, inicialmente se estimó el cambio porcentual de los niveles de CA 19-9 preCPRE y postCPRE de un mismo paciente utilizando la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{CA\ 19-9_i^{pre-CPRE} - CA\ 19-9_i^{post-CPRE}}{CA\ 19-9_i^{pre-CPRE}}\right) \times 100\%, \text{ para } i = 1, \cdots, n_{CA\ 19-9}^{CPRE}$$

Si el valor resultante es positivo, entonces el nivel de CA 19-9 postCPRE es inferior al valor inicial.

En el diagrama de cajas 3, se muestra el cambio observado en los pacientes según el tipo de patología. (Diagrama 3)

El panel izquierdo incluye a todos los pacientes del estudio, se observan cinco datos atípicos en el caso de los benignos y sólo uno en enfermedad maligna. En este caso, cada dato atípico significa que, contrario a lo esperado, se observó un aumento del CA 19-9 posterior al drenaje por CPRE.

Si se suprimen dichos datos se puede observar con mayor facilidad que no hay diferencias significativas en los cambios porcentuales del CA 19-9 pre y post CPRE, ni en tendencia central (p-valor=0,915), ni en dispersión (p-valor=0,72).

Cuando se analiza la interacción entre la bilirrubina y el CA 19-9, si se observan cambios importantes (Diagrama 4). En aquellos pacientes con enfermedad maligna, que presentaban niveles elevados de CA19-9, se observaron niveles medianos de bilirrubina más altos, sin embargo al hacer la prueba de comparaciones de medias el p-valor resultó 0,16, por lo tanto no se puede rechazar la hipótesis de igualdad de medias (caja roja vs. amarilla).

Al comparar los pacientes con enfermedad benigna con CA 19-9 elevado, estos presentan niveles de bilirrubina significativamente mayores que aquellos que presentaron valores normales de CA 19-9 (p-valor=0,015) (caja amarilla vs. azul).

La mayor diferencia de medias se encontró al comparar los pacientes con enfermedad maligna y los de enfermedad benigna con CA 19-9 normal (p-valor=0,000046) (caja roja vs. azul).

Al relacionar el diámetro del colédoco medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna, podemos observar (Diagrama 5) que los niveles medianos del diámetro del colédoco no cambian entre los grupos estudiados. En particular, el p-valor de la prueba de comparación de medias entre pacientes con enfermedad maligna, y benigna con valores elevados de CA 19-9 es 0,69 (caja roja vs. amarilla). Cuando se compara la enfermedad benigna con CA 19-9 alterado (caja amarilla) con CA 19-9 normal (caja azul) el p-valor es igual a 1.

Al relacionar el tamaño del conducto pancreático principal medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19 – 9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna, evidenciamos que debido a que el número de pacientes con diámetro anormal de colédoco es muy bajo (3 de 42), aplicar una cualquier prueba estadísticas carece de validez. Sin embargo se presentan las medidas de tendencia central y dispersión del CA 19-9 en ambos grupos. En el grupo con Wirsung anormal el valor de CA 19-9 promedio fue 1145 U/I y una desviación estándar de 913.16U/I. En el caso del grupo con Wirsung normal el valor promedio fue de 4.034 U/I y una desviación estándar de 22.351,01 U/I.

Cuando se relacionan, la presencia o no de colangitis y los valores de CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna, se obtienen los resultados mostrados en el diagrama 6 y 7,los cuales muestran, que no existen diferencias significativas en los niveles promedio del CA 19-9 en pacientes con y sin colangitis antes del drenaje por CPRE (p-valor=0,6). De forma análoga, tampoco hay diferencias significativas después del drenaje de la vía biliar (p-valor=0,5).

Adicionalmente se compararon los niveles medios de CA 19-9 pre y post CPRE en pacientes con enfermedad benigna y maligna con y sin colangitis sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Con la finalidad de encontrar un nivel de corte del CA 19-9 que proporcione mayor especificidad y sensibilidad, se construyó una curva ROC con los datos del estudio. (Gráfica 9)

Con los resultados obtenidos del análisis de los datos para la construcción de la curva ROC, cabe resaltar lo siguiente:

- Utilizando el punto de corte sugerido por la literatura de 37 UI/L para el CA 19-9, la sensibilidad es óptima (100%), mientras que la especificidad es de 75.2%.

- Si valor de corte del CA 19-9 se incrementa a 45 UI/L se mantiene la sensibilidad en 100% y aumenta la especificidad a 77,42%, es decir, se logra un aumente de la especificidad en un 2,22%.

- Sin embargo al aumentar de manera significativa el punto de corte hasta 171 UI/L (para estos datos) la sensibilidad baja un 20% pero la especificidad aumenta a 87,1%, es decir, respecto al valor sugerido por la literatura la especificidad aumenta 11,9% y respecto al valor de 45 UI/L el aumento es de 9,68%.

DISCUSIÓN

Desde que se comenzó a utilizar el CA 19-9 en la práctica clínica, no se ha logrado un rol claro en el manejo de pacientes oncológicos, principalmente por el elevado número de falsos positivos. [39]

El CA19-9 que, si bien, frecuentemente, esta aumentado en neoplasia pancreatobiliar, también puede estar elevado en pacientes con ictericia en ausencia de tumor debido a obstrucción biliar, como colédocolitiasis, colangitis, pancreatitis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica y en otras condiciones no relacionadas a hígado, vías biliares y páncreas, como desórdenes respiratorios, renales y reumatológicos. [3][38][40][41]

Las mayores tasas de falsos positivos de CA 19-9 han sido reportados en ictericia obstructiva en varias series [38][40][42][43].

Como está descrito ampliamente en la literatura, en nuestro trabajo, la media y mediana de la edad de presentación de las enfermedades malignas de la vía biliar y páncreas, fueron significativamente más altas que las de los pacientes con enfermedad benigna.

Así mismo pudimos evidenciar que el 100% de los pacientes con enfermedad maligna de la vía biliar presentaron niveles séricos de CA 19-9 anormales (>37 UI/L), lo cual coincide con la mayoría de los trabajos publicados acerca de este tema. Así mismo no todos los pacientes que presentaron elevación del CA 19-9 entraron dentro del grupo de enfermedad maligna, lo que igualmente coincide con la literatura [5][6].

Contrario a lo evidenciado en otros trabajos [9][10], podemos observar que en la comparación del CA19-9 en enfermedad benigna pre y post drenaje a través de CPRE, no parece haber diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Sin embargo en la enfermedad maligna no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje por CPRE, lo cual coincide con los trabajos mencionados anteriormente.

Estos resultados discrepantes de la literatura internacional podrían explicarse por dos factores fundamentales, el primero de ellos es el tamaño de la muestra, que en nuestro trabajo fue menor que en las muestras evidenciadas en la literatura, a pesar que se realizó el cálculo en base a las estadísticas nacionales, que como explicamos en el apartado de población y muestra, parecen estar subestimadas y algunas enfermedades sub diagnosticadas. En segundo lugar se obtuvieron valores de CA 19-9 que según el análisis estadístico están muy alejados de las medias (atípicos), los cuales influyeron en los resultados finales. Adicionalmente a estos cálculos, se estimó el porcentaje de descenso del CA 19-9 posterior al drenaje biliar, y tampoco se obtuvieron resultados significativos comparando la etiología benigna y maligna.

Difiriendo de los resultados anteriores, en este trabajo coincidimos con la literatura [9][10], al evidenciar que las enfermedades de etiología maligna con CA 19-9 elevado, tienen valores mayores de bilirrubina que aquellos pacientes con enfermedad benigna con CA 19-9 normal, no así con los pacientes con enfermedad benigna y CA 19-9 elevado, lo que evidencia una influencia significativa estadísticamente de los niveles de bilirrubina sobre el valor de CA 19-9.

De esta investigación también se desprende que el diámetro del colédoco no está relacionado con la etiología de la enfermedad, ni con los valores de CA 19-9.

También podemos observar que no existen diferencias significativas en los niveles promedio del CA 19-9 en pacientes con y sin colangitis antes del drenaje por CPRE ni después del drenaje de la misma, sin embargo al drenar la vía biliar y mejorar la colangitis, se observaron niveles máximos más bajos, lo que se podría explicar nuevamente por los valores atípicos de CA 19-9 observados y ya referidos en párrafos anteriores.

Para finalizar, con los valores de nuestro estudio se construyó una curva ROC para estimar la sensibilidad y especificidad del CA 19-9 y concluimos que, al contrario del valor de referencia internacional (37UI/L), un valor con la misma sensibilidad, pero con mayor especificidad sería de 45 UI/L, y adicionalmente si

aumentamos la especificidad hasta el 87,1%, disminuyendo la sensibilidad al 80%, obtendríamos un valor de corte de 171 UI/L.

Lo anterior nos indica, que se deben realizar estudios con mayor número de pacientes, para obtener resultados más fuertes desde el punto de vista estadístico y además nos permitiría tener valores adaptados a nuestra sociedad, que dista, social, económicamente y en estilo de vida de las sociedades donde se han realizado los trabajos que se tomaron como referencia para este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro primer agradecimiento va dirigido al Dr. Juan Carlos González, quien fue el jefe de servicio durante la realización de nuestro postgrado, maestro de la gastroenterología y de la vida, quien además fue el impulsor de este trabajo de investigación.

Agradecemos también al Dr. Saturnino Fernández, actual jefe de servicio, quien con su insistencia permanente y dándonos la motivación adecuada contribuyó a la finalización de este trabajo.

En tercer lugar, pero sin restarle importancia agradecemos infinitamente a nuestras asesoras estadísticas, Irene García, doctora en estadística y Desiree Villalta, magister en estadística, ambas profesoras de la Universidad Simón Bolívar, sin ellas y el compromiso adquirido con nosotros, el complicado análisis estadístico no hubiera sido posible.

Finalmente damos las gracias a nuestros paciente, nuestros motivadores principales y nuestros inagotables y silenciosos motores, sin ellos, simplemente hubiera sido imposible.

REFERENCIAS

1. Nakad A, Colombel JF, Geulbel AP, Cerulus G, Farchakh E, Degrez T. Is jaundice a cause of error in the interpretation of CA 19-9 blood levels? Acta Gastroenterol Belg. 1989; 52 (1-2): 17-22.

2. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theaboonlers A, Hanvivatong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma. Hepato-Gastroenterology. 2004; 51(55): 15-19

3. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA 19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009; 8(6):620-6.

4. Korkmaz M, Ünal H, Selçuk H, Yilmaz U. Extraordinarily elevated serum levels of CA 19-9 and rapid decrease after successful therapy: a case report and review of literature. Turk J Gastroenterol. 2010; 21(4):461-3.

5. Kim B, Lee K, Moon T, Kang P, Lee J, Kim J, Rhee J. How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? January 2009.

6. Vertruccia M, Pozzatoa P, Cipolla A, Uomo G. Persistent elevation of serum CA 19-9 with no evidence of malignant disease. 2009: 41: 357-363

7. Pavia S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. Med J Malaysia. 2003; 58(5):667-72.

8. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009; 8(6):620-6.

9. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumor marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol. 2000 Aug; 26(5):474-9.

10. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. Dig Dis Sci. 2008; 53(12):3213-7.

11. Koroglu M, Koroglu BK, Akhan O, Coskun HS, Yildizz H, Yesildag A, Oyar O. Effect of percutaneous biliary drainage on serum levels of tumor markers in patients with obstructive jaundice. Hepatogastroenterology. 2006; 53(70):491-6.

12. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. Am J Surg. 2009 Sep; 198(3):333-9.

13. Ballesteros H, Torres J.R. Anatomía y embriología de la vesícula y vías biliares: En: Torres J.R, Editor: León F. J.Enfermedades de la vesícula y vías biliares. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2004 p. 03-07.

14. Torres J.R Fisiología y Fisiopatología del tracto biliar. En: Torres J.R, Editor León F.J. Enfermedades de la vesícula y vía biliar. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2004 p 11-12.

15. Hofmann A.F. Secreción biliar y circulación enterohepática de ácidos biliares. En: Sleisenger and Fordtran, Editores: Felman M, MD, Scharschmidt B. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Tomo I. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2000. P 999.

16. Sndler R, Everhart J, Donowitz M. The burden of selected digestive diseases in the United Status. Gastroenterology. 2002; 122 (5): 1600-11.

17. Everhart J, Kchare M, Hill M. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in United Status. Gastoentrology.1999; 117:632-9

18. Corazzirari E, Schaffer E, Hogan W. Functional disorders of biliary tract and the pancreas. En: Drossmn DA, Corazziari E; Talley NJ. The functional gastrointestinal disorders. 2da ed. Allen Press Inc. 2000: 433-81

19. Mulholland MW. Progress in understanding acalculous gallbladder disease. Gastroenterology. 2001; 120:570-72.

20. Roca F.J, Ecografía clínica del abdomen. 2da Edición. España: JIMS;1988

21. Khan S, Thomas H, Davidson B, Taylor-Robinson S. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005; 366: 1303-14.

22. Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumbgart L. Cancer of Bile Duct. En: Abeloff M (ed). Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.

23. Chamberlain R, Blumgart L. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. Ann Surg Oncol. 2000; 7: 55-66.

24. Vega P, Arribas J, González M, Moreno S, Aburto JM. Colangiocarcinoma polipoideo difuso de colédoco. CirEsp. 2004; 75: 365-8.

25. Boberg K, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 1205-11.

26. Faria G, De Aretxabala X, Sierralta A, Flores P, Burgos L. Primary cholangiocarcinoma associated with Caroli disease. Rev Med Chil .2001; 129: 1433-8.

27. Totkas S, Hohenberger P. Cholangiocellular carcinoma associated with segmental Caroli's disease. EurJSurg Oncol. 2000; 26: 520-1.

28. Goldberg MJ. Cholangiocarcinoma. Dis Mon. 2004; 50: 540-4.

29. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. P53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. Liver Int. 2005; 25: 704-16.

30. Reeves ME, Dematteo RP. Genes and viruses in hepatobiliary neoplasia. Semin Surg Oncol. 2000; 19: 84-93.

31. Qin X, Wang Z, Shi J, Lu M, Wang L, He Q. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. World J Gastroenterol. 2004; 10: 427-32.

32. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H y col. Relationship of Carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigen in pancreatic cancer. Cancer Research 1987; 47: 5501-5503.

33. Marcudizos G, Ignatiadou E, Papanikolaou G y col. Higly elevated serum levels of CA 19-9 in choledocholithiasis: A case report. Cases Journal 2009; 2: 5652.

34. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G y col. Elevation of carbohydrate antigen CA 19-9in benign hepatobiliary condition and its correlation with serum bilirubin concentration. Dig Dis Sci 208; 53: 3213-3217.

35. Cerri G, De Oliveira I. Ultrasonografía abdominal. 1ª ed. Rio de Janeiro: Amolca; 2002. Cap 5 y 6 p. 201-260

36. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. Oncology. 1999; 57: 55-62.

37. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patient with resectable gastric cancer. Am J Surg. 2001; 181:16-9.

38. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancretobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. Am J Gastroenterol. 1999; 94:1941-6
39. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19–9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 2007;33:266–70.

40. Haglund C, Roberts PJ, Kuusela P, et al. Evaluation of CA 19–9 as a serum tumor marker in pancreatic cancer. Br J Cancer 1986;53:197– 202.

41. Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. J Clin Lab Anal 2007;21:103–6.

42. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Ca 19–9 and Ca 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. Cancer 1988;61:2100–8.

43. Ker CG, Chen JS, Lee KT, et al. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:505–8.

44. R Development Core Team. 2015: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL http://www.R-project.org. Versión 3.2.1

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado de CPRE

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

UNIDAD DE ENDOSCOPIA

Consentimiento informado

Yo,_____ C.I.:_____ hospitalizado(a) en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en la cama _____

con diagnóstico de _____ manifiesto por medio del presente haber sido informado(a) sobre la necesidad de practicárseme el procedimiento endoscópico:

Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)

Igualmente conozco y acepto que:

1. El beneficio del procedimiento sobrepasa los riesgos
2. Según hallazgos y criterios del endoscopista puede requerirse la realización de: esfinterotomía, litotripsia, dilatación o colocación de prótesis biliares y/o pancreáticas.
3. Las posibles complicaciones del mismo: Pancreatitis aguda, hemorragia digestiva, colangitis, perforación duodenal y los inherentes a la sedación precisan de medidas terapéuticas tales como antibioticoterapia, cirugía y/o ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

Por lo cual autorizo al personal médico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas a que me realice dicho estudio.

Médico tratante:_____ C.I.:_____ MSDS:_____

Firma:_____

Caracas,____ de _____ de _____

Anexo 2. Consentimiento informado de la investigación

CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO INFORMADO

Nombre del estudio: “Utilidad del CA 19 – 9 en ictericia obstructiva”

Autores: Doctores Medina, Gustavo y Saccà, Fabio

Nombre del paciente: Edad:

CI: Grado de instrucción:

“He decidido por mi propia voluntad participar en esta investigación, cuya finalidad fue explicada por los médicos a cargos, las cuales entiendo y conozco. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y las misma han sido respondidas; así mismo comprendo que puedo dejar de participar en esta investigación en cualquier momento y en caso de hacerlo, eso no afectara de modo alguno mi atención médica. He informado a los médicos antes mencionados de cualquier otro trabajo de investigación en el que me encuentre participando”.

Paciente: _____

C.I:

Testigo: _____ Testigo: _____

C.I: C.I:

Fecha: _____

Anexo 3. Cuadro de recolección de datos

Cuadro de recolección de datos de la investigación: "Utilidad del CA 19 – 9 en ictericia obstructiva"

Datos de Filiación

Nombre:	Edad:	Género:

Diagnóstico:

	SI	NO
Ictericia		
Fiebre / Escalofríos		
Pérdida de peso		
Dolor en hipocondrio derecho		
Coluria		
Hipocolia / Acolia		
Prurito		
Nauseas / Vómitos		

Ultrasonido abdominal:

	Alterado	Normal
Colédoco • DL: mm		
Conducto pancreático principal • DL: mm		
VBIH		
Vesícula • L: cm A: cm P: cm • Volumen: cm3		

Pared vesicular • Grosor: mm		
Litiasis vesicular		

Laboratorio

CA 19 – 9 Pre		AST	
CA 19 – 9 Post			
Bilirrubina Total		ALT	
Bilirrubina Directa		Hemoglobina	
Bilirrubina Indirecta		Leucocitos	
Fosfatasa alcalina		Plaquetas	
GGT		PT	
LDH		PTT	

Anexo 4. Tablas y Gráficos

Gáfica 1: Frecuencia y distribución por edad. Edad expresada en años.

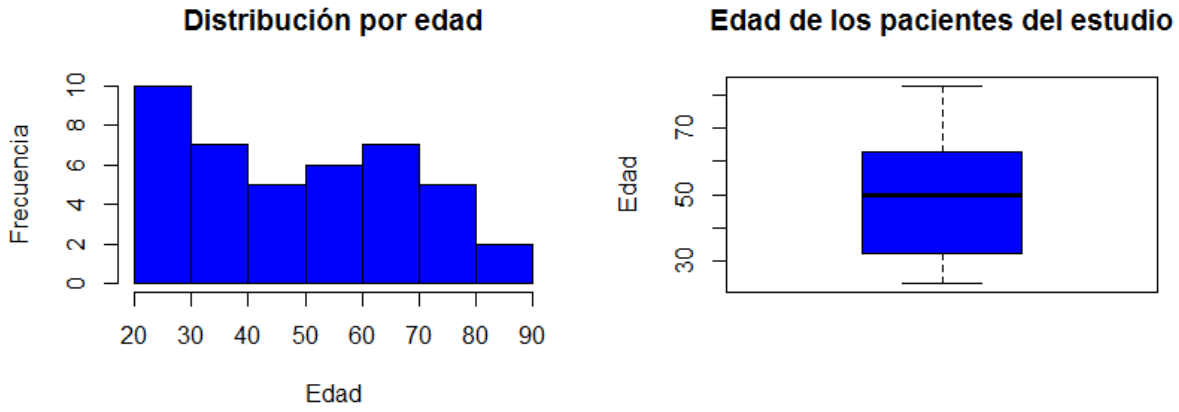
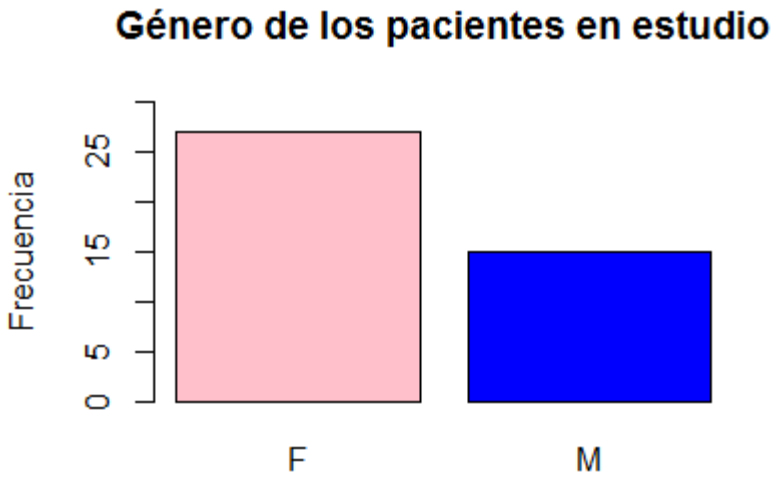


Tabla 1: Distribución estadística de la edad.

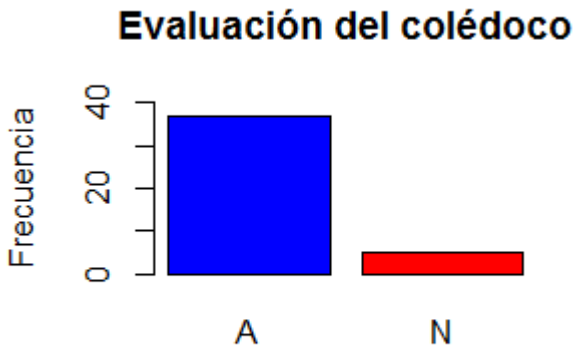
Mínima	1Quartil	Mediana	Media	3Quartil	Máxima	Desviación Estándar
23	32,5	50	49,64	63	83	18,38

Gráfica 2: Distribución por género.



F = Femenino. M = Masculino

Gráfica 3: Evaluación del colédoco.



A = Anormal. N = Normal.

Tabla 2: Distribución de los valores anormales del colédoco, expresado en mm.

Mínimo	1Quartil	Mediana	Media	3Quartil	Máximo	Desviación Estándar
7,30	8,20	10	10,86	12,70	18	3,07

Gráfica 4: Bilirrubina total.

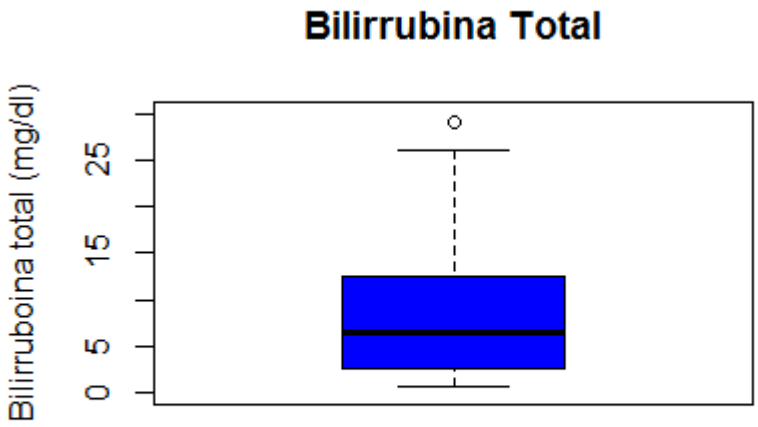
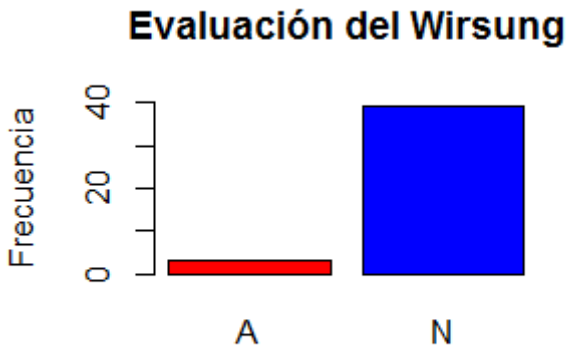


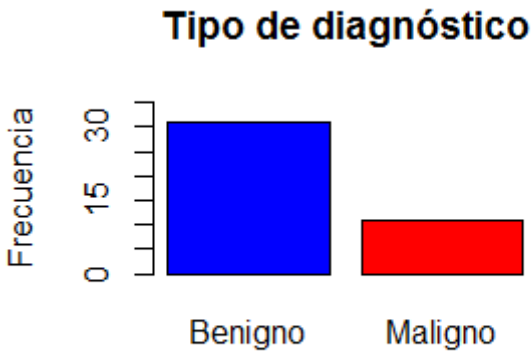
Tabla 3: Distribución estadística de la bilirrubina expresada en mg/dl.

Mínimo	1Quartil	Mediana	Media	3Quartil	Máximo	Desviación Estándar
0,6	2,57	6,5	8,86	12,48	29,2	7,73

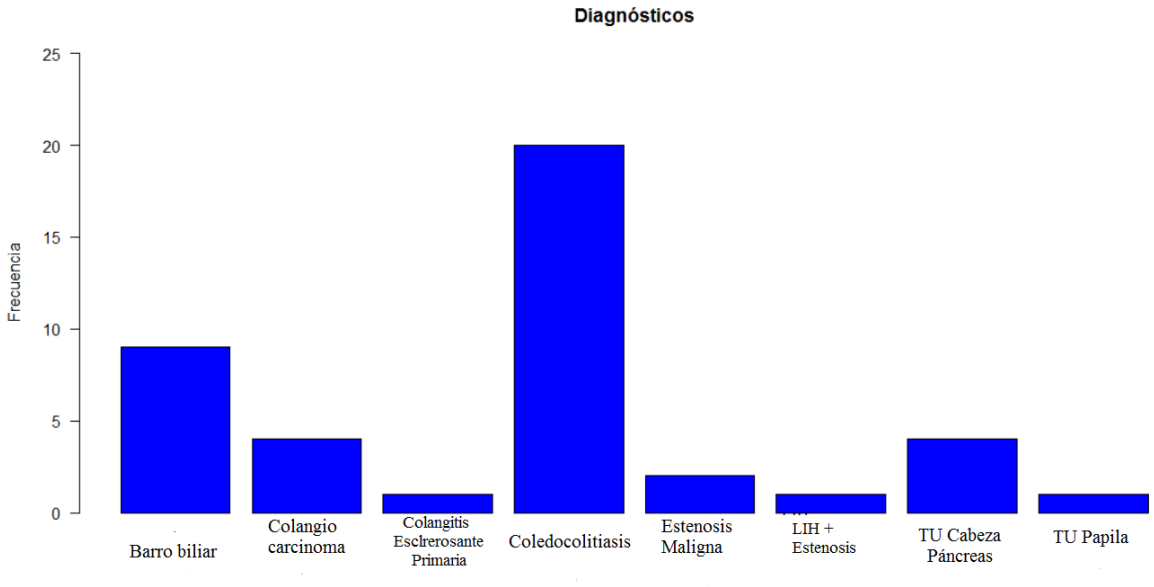
Gráfica 5: Tamaño del Wirsung. Cualitativo.



Gráfica 6: Tipo de diagnóstico.



Gráfica 7: Distribución por diagnóstico.



Gráfica 8: Presencia de colangitis.

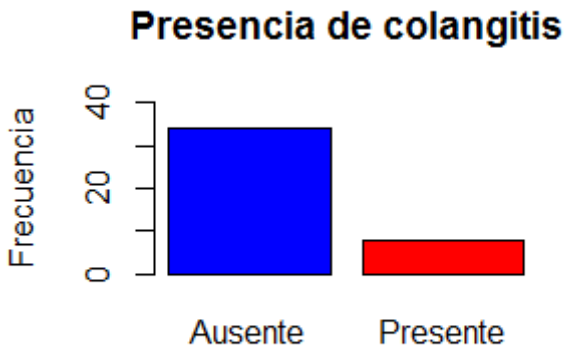
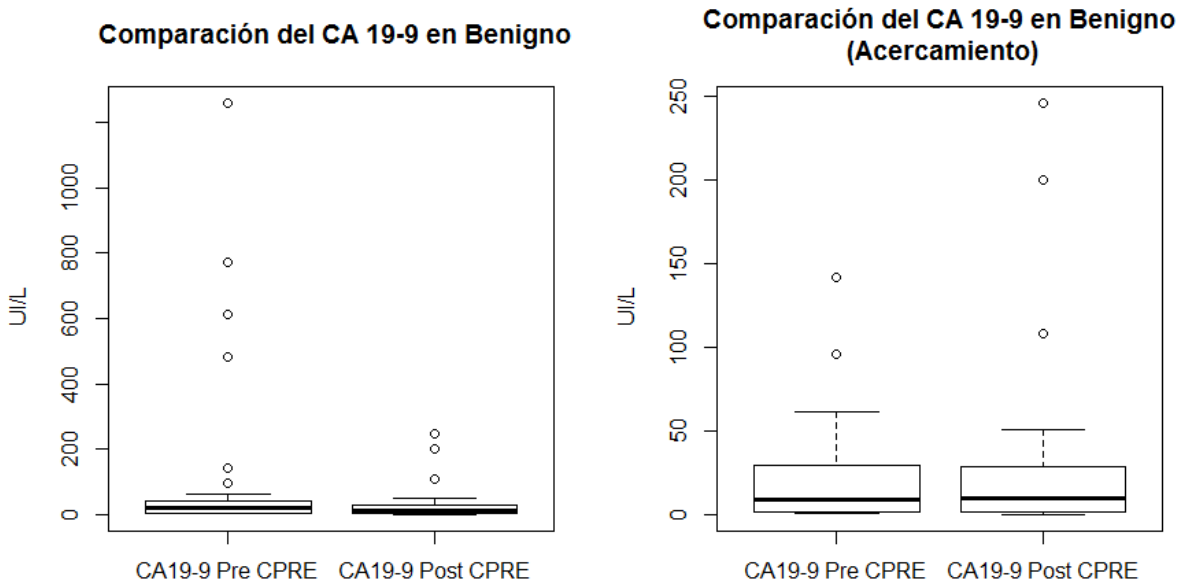


Tabla 4: Valores de CA 19-9 expresados en UI/L.

	Mínimo	1Quartil	Mediana	Media	3Quartil	Máximo	Desviación Estándar	Rango interquartil
Benigno	0,8	3,15	18,6	120,8	39,9	1260	281,53	36,75
Maligno	45,2	215,8	550	14270	2027	139600	41688,98	1811,2

Diagrama 1: Comparación de los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje en enfermedad benigna.



“Acercamiento” significa que se eliminaron valores atípicos con propósitos de mejorar la visualización del diagrama.

Diagrama 2: Comparación de los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje en enfermedad maligna.

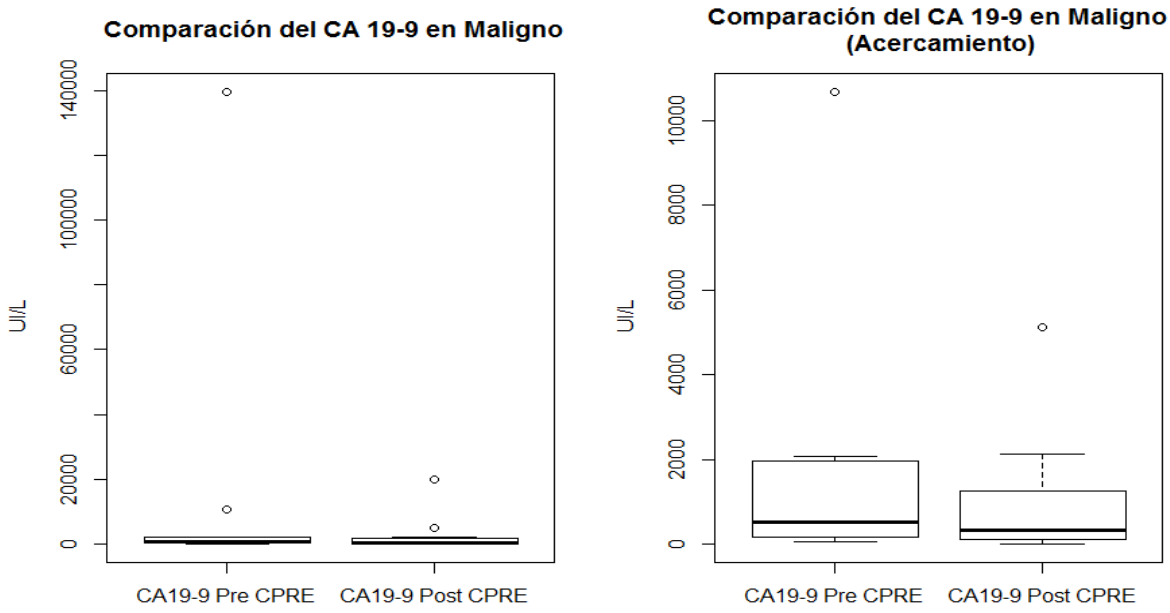


Diagrama 3: Cambios en los niveles de CA 19-9 antes y después del drenaje biliar en patología benigna y maligna.

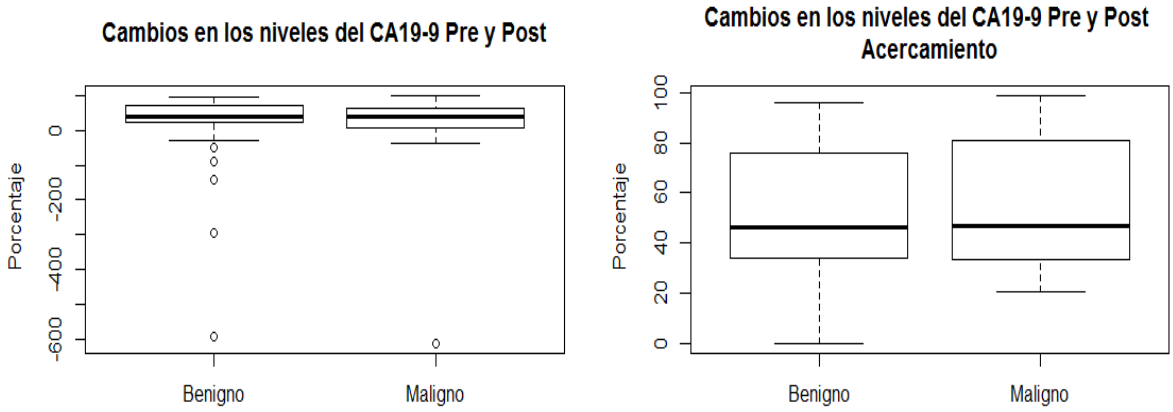


Diagrama 4: Relación entre bilirrubina y CA 19-9.

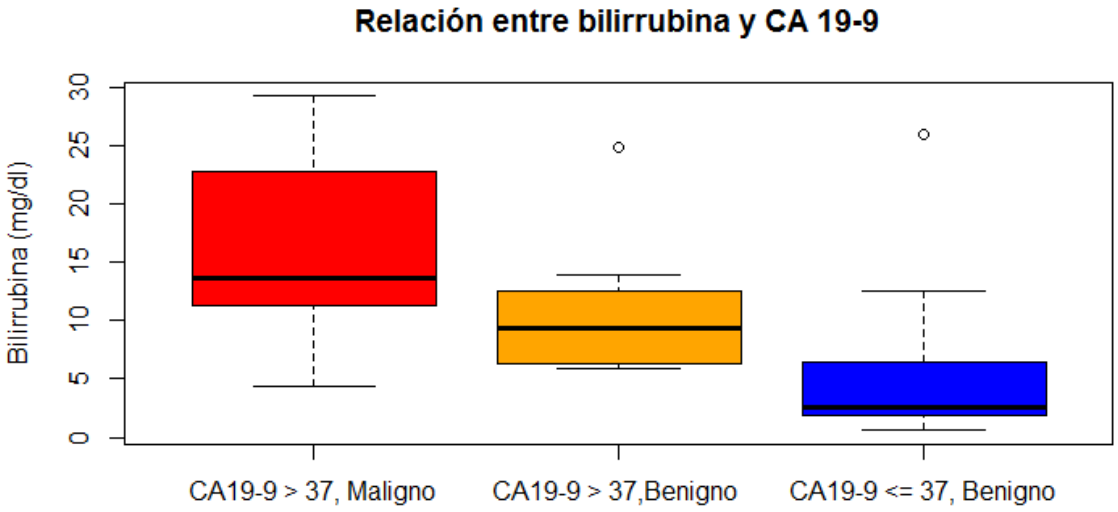


Diagrama 5: Relación entre diámetro del colédoco y el CA 19-9.

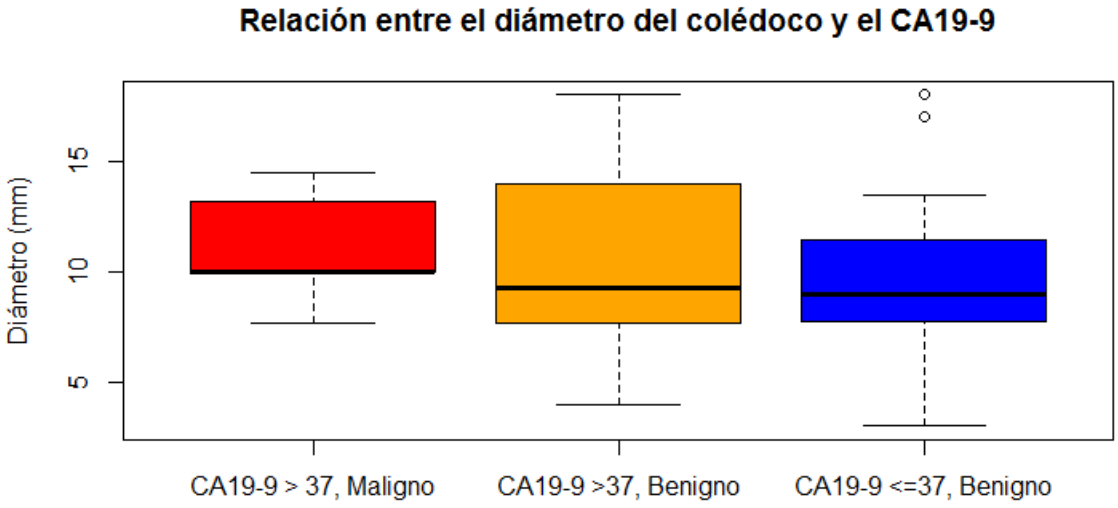


Diagrama 6: Comparación del CA 19-9 sin colangitis antes y después del drenaje biliar.

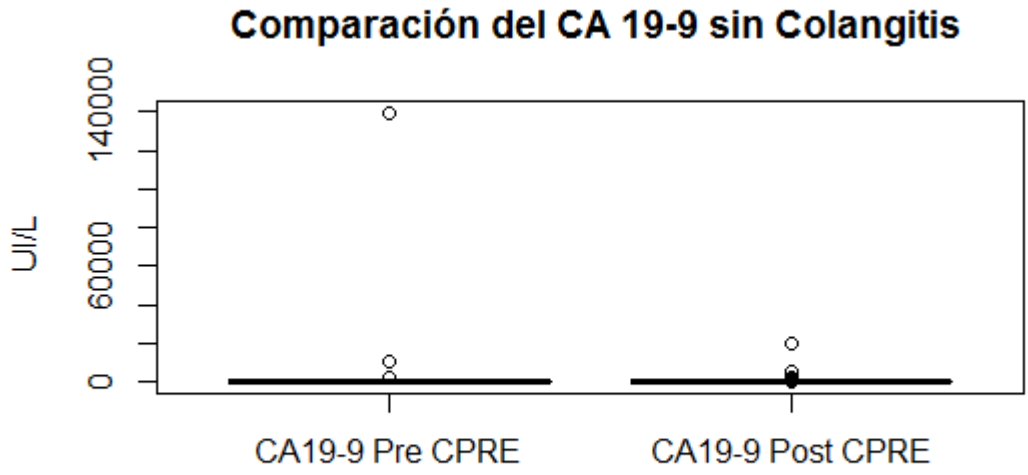
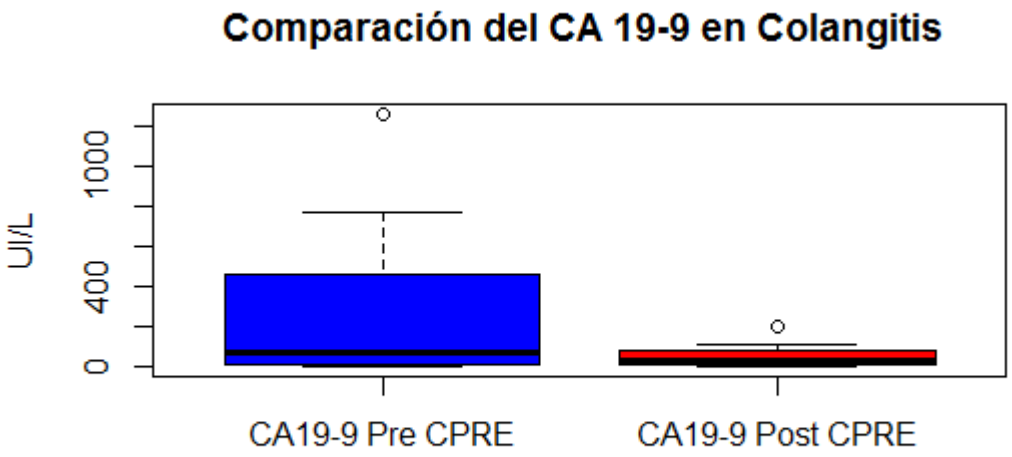


Diagrama 7: Comparación del CA 19-9 en colangitis antes y después del drenaje biliar.



Gráfica 9: Curva ROC para CA 19-9.

