

Ictericia obstructiva benigna y maligna: utilidad clínica del CA 19-9

Autores Gustavo Medina,¹ Fabio Saccá,¹ César Louis²

Afiliación ¹Médico Gastroenterólogo, especialista en CPRE y endoscopia terapéutica. Servicio y Cátedra de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela ²Médico Gastroenterólogo. Neurogastroenterología. Servicio y Cátedra de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(2):54-60. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Fabio Saccá. Servicio y Cátedra de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. doctorfabiosacca@yahoo.com

Correos Autores: erbestogeml19@hotmail.com; doctorfabiosacca@yahoo.com; cesarlouismd@gmail.com

Fecha de recepción: 20 de febrero de 2016. Fecha de revisión: 05 de abril de 2016. Fecha de Aprobación: 09 de mayo de 2016.

Resumen

Introducción: Se estableció como 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. **Pacientes y métodos:** 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.

BENIGN AND MALIGNANT OBSTRUCTIVE JAUNDICE: CLINICAL UTILITY OF CA 19-9

Summary

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. **Patients and methods:** was establish 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, Bilirubin.

Introducción

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 diagnóstico totalmente fiable.

Análíticamente, 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.

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.

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.

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

El objetivo principal de la presente investigación fue 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.

Para lograr dicho objetivo, se midieron 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 retrógrada endoscópica (CPRE), se determinó 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.

Si este valor permite diferenciar entre ambas etiologías, se relacionaron los niveles de bilirrubina sérica en enfermedad obstructiva biliar benigna y maligna y su relación con el valor del CA 19 – 9, el diámetro del colédoco medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19 – 9, y la presencia o no de colangitis y los valores de CA 19 – 9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna.

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 realizó únicamente en aquellos pacientes que cumplieron con las indicaciones establecidas para la ejecución del procedimiento, además el mismo se practicó luego de la autorización por escrito por parte del paciente.

Pacientes y Métodos

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

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.

De acuerdo a lo anterior, la muestra debería estar constituida por 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%.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes adultos mayores de 18 años con ictericia obstructiva de cualquier etiología y que desearon 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).

No se incluyeron en el estudio los pacientes con antecedente de patología biliar previa y aquellos con manipulación de las vías biliares ya 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.

Se procedió a realizar ultrasonido abdominal para lo cual se utilizó un equipo ultrasonido ALOKA, Prosaund \approx 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.

Se determinaron los siguientes parámetros ultrasonográficos:¹³

- * 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.¹⁴⁻¹⁶

Para el análisis estadístico, en primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos recolectados. Para resumir las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias por clases y diagramas de barras para la representación gráfica. Para el tratamiento de las variables cuantitativas 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.

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 se ejecutaron con el paquete estadístico R Project. R 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.¹⁷

El p-valor o nivel de significancia se fijó en 0.05.

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.

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 (**Figura 1**).

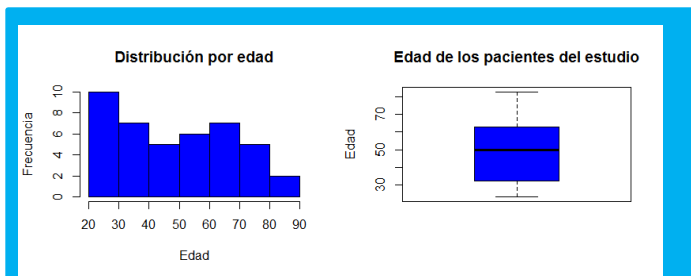


Figura 1. Frecuencia y distribución por edad. Edad expresada en años

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

Al evaluar el diámetro del colédoco evidenciamos que el 88,10% presentó el colédoco dilatado (anormal) y 11,9% normal, con una media, entre los catalogados anormales de 10,86mm y una mediana de 10mm.

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 (**Cuadro 1**).

Cuadro 1 Distribución estadística de la bilirrubina expresada en mg/dl

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

En el caso del tamaño del conducto de Wirsung, evidenciamos que el 92,86% presentaba tamaño normal y 7,14% presentaron aumento del diámetro.

El 73,81% presentaron patología biliopancreática benigna y 26,19% presentaron patología maligna de las vías biliares y páncreas.

El grupo benigno estuvo conformado por 10 pacientes masculinos y 21 femeninos 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 maligno estuvo conformado por 5 pacientes masculinos y 6 femeninos con una edad promedio de 60 años, una mediana de 61 años y un rango de edad entre 26-81 años.

Solo el 19,05% presentó colangitis.

Los niveles séricos de CA19-9, de acuerdo al tipo de patología, están reportados en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2 Valores de CA 19-9 expresados en UI/L

| | Mínimo | 1Quartil | Mediana | Media | 3Quartil | Máximo | DE | Rango intercuartil |
|----------------|--------|----------|---------|-------|----------|--------|----------|--------------------|
| 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 |

Al realizar los cruces de variables, podemos observar que en la comparación del CA19-9 en enfermedad benigna pre y post CPRE, no parece haber diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Sin embargo, se observan valores atípicos con cambios post-CPRE que pudieran hacer una diferencia en análisis posterior.

Como el p-valor fue de 0.089, los niveles promedio de CA 19-9 pre y post CPRE son iguales, con un nivel de significancia del 5% (**Figura 2**).

Al igual que en los pacientes con enfermedad benigna no hay diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje, en los pacientes con enfermedad maligna. (p=0,3846) (**Figura 3**).

Cuando se analiza la interacción entre la bilirrubina y el CA 19-9, si se observan cambios importantes (**Figura 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 (caja roja vs. amarilla).

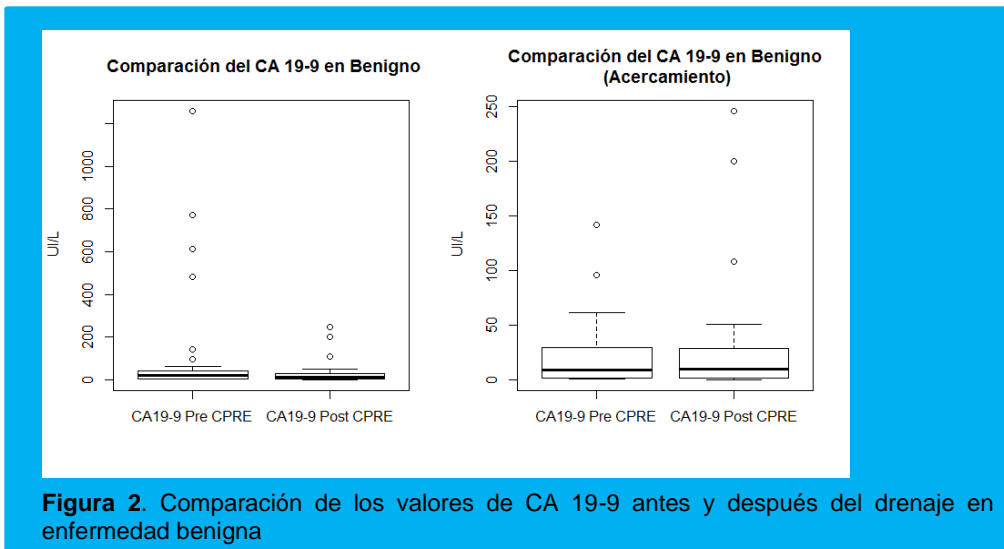


Figura 2. Comparación de los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje en enfermedad benigna

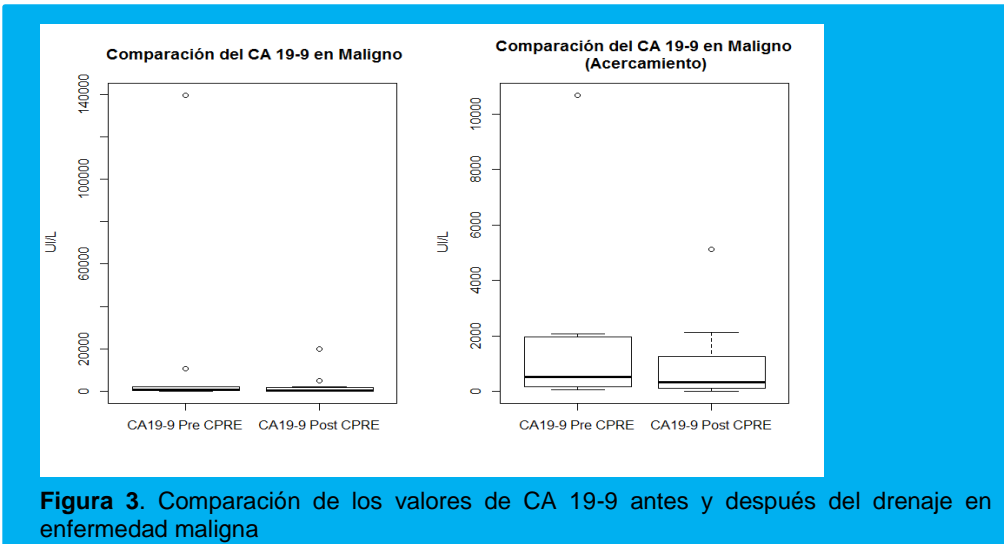


Figura 3. Comparación de los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje en enfermedad maligna

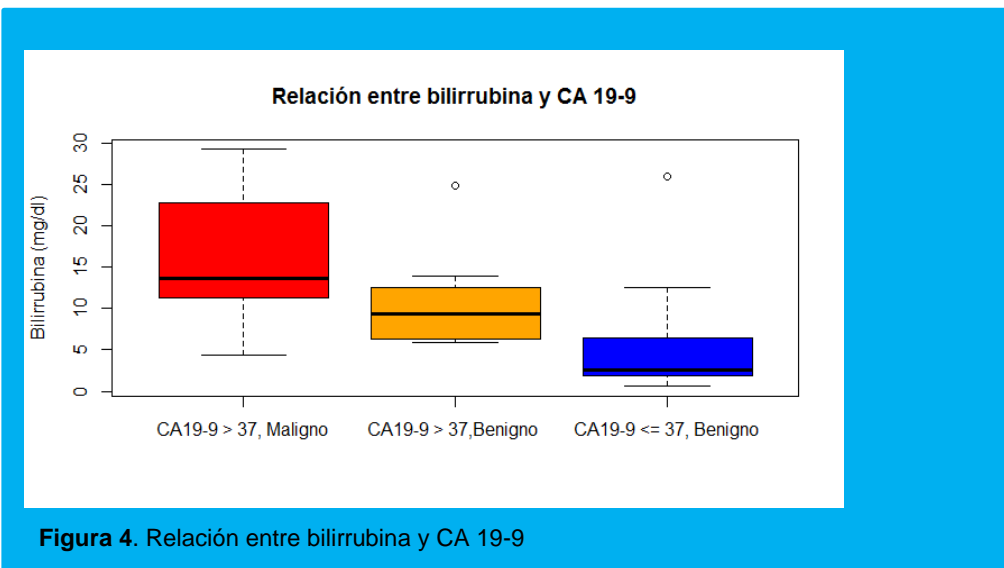


Figura 4. Relación entre bilirrubina y CA 19-9

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 que los niveles medianos del diámetro del colédoco no cambian entre los grupos estudiados. (p =0.69).

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 evidencia 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).

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 2), resaltando que si utilizamos 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%, pero 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 aumento de la especificidad en un 2,22%.

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.¹⁸

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.^{3,16,19-20}

Las mayores tasas de falsos positivos de CA 19-9 han sido reportados en ictericia obstructiva en varias series.^{16,19,21-22}

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 en base a como se explicó 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.

A diferencia 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, lo que evidencia una influencia significativa estadísticamente de los niveles de bilirrubina sobre el valor 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%, se obtendría 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.

Conclusiones

La edad de presentación de las enfermedades malignas, fue significativamente más alta que la de los pacientes con enfermedad benigna. El 100% de los pacientes con enfermedad maligna de la vía biliar presentaron niveles séricos de CA 19-9 anormales. En enfermedad benigna no hay diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Se evidencia una influencia significativa estadísticamente de los niveles de bilirrubina sobre el valor de CA 19-9. Al drenar la vía biliar y mejorar la colangitis, se observaron niveles de CA 19-9 máximos más bajos, sin significancia estadística. Un valor de CA 19-9 con la misma sensibilidad, pero con mayor especificidad sería de 45 UI/L.

Clasificación del Trabajo

AREA: Endoscopia, CPRE.

TIPO: Clínico

TEMA: CA 19-9 antes y después del drenaje biliar.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

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):620-626.
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):461-463.
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? *Dig Liver Dis.* 2009 May; 41(5):364-369.
6. Vertruccia M, Pozzato P, Cipolla A, Uomo G. Persistent elevation of serum CA 19-9 with no evidence of malignant disease. *Dig Liver Dis.* 2009 May;41(5):357-363.
7. Pavia S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia.*2003;58(5):667-672.
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):620-626.
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):474-479.
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):3213-3217.
11. Koroglu M, Koroglu BK, Akhan O, Coskun HS, Yildiz 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):491-496.
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):333-339.
13. Cerri G, De Oliveira I. *Ultrasonografía abdominal.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Amolca; 2002. Cap 5 y 6 p. 201-260.
14. 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.
15. 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; 181:16-19.
16. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1941-1946.
17. R Development Core Team. 2015: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, Disponible en: <http://www.R-project.org>. Versión 3.2.1
18. 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;33:266-270.
19. 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.
20. 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.
21. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988;61:2100-2108.
22. 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;6:505-508.

