

**JORNADA CIENTÍFICA XL ANIVERSARIO
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS
CIMEQ**

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y antígeno carbohidrato 19-9 en el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and carbohydrate antigen 19-9 in the differential diagnosis of biliary strictures.

Lisset Barroso Márquez,¹ Lisette Chao González,² Marcia Samada Suárez.³

¹. Especialista de Segundo grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Investigador agregado. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-3043-1763>

². Dr. Ciencias Médicas. Especialista de Segundo grado en Gastroenterología. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0001-0465-0022>

³. Dr. Ciencias Médicas. Especialista de Segundo grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Investigador agregado. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-3795-3801>

Correspondencia:

lisetbaromar77@gmail.com

lchao@infomed.sld.cu

samadamarcia@gmail.com

El trabajo ya ha sido publicado

RESUMEN

Introducción: Las estenosis de vías biliares incluyen un amplio espectro de enfermedades benignas o malignas. **Objetivo:** determinar la utilidad de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) en el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares. **Método:** Estudio observacional, prospectivo y transversal en 75 pacientes con estenosis biliar diagnosticada por CPRE entre octubre 2018-enero 2020, las variables fueron: tipo de estenosis biliar por CPRE, citología biliar y CA 19-9. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas descriptivas de resumen de acuerdo al tipo de variable. La relación entre ellas se realizó mediante los test estadísticos chi cuadrado de Pearson y probabilidad exacta de Fisher, denotando las diferencias como significativas cuando $p < 0,05$. Se calculó el punto de corte del CA 19-9 mediante la curva ROC y el índice de Kappa de Cohen para medir la concordancia entre los métodos diagnósticos. **Resultados:** La citología fue positiva en 51 (68%) pacientes con estenosis biliar. La edad media fue de 63 años. La colangitis aguda predominó en las estenosis malignas (93,7%). Existió concordancia entre la citología y el valor de corte calculado para el CA 19-9 de 85,4 U/ml, índice de concordancia Kappa = 0,332 ($p=0,004$); así como entre la CPRE y la citología índice de concordancia Kappa = 0,701 ($p < 0,001$). **Conclusiones:** Un valor sérico de CA 19-9 superior a 85,4 U/ml está altamente relacionado con estenosis biliar neoplásica.

Palabras claves: estenosis biliar, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, citología biliar, antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9)

ABSTRACT

Introduction: Bile duct strictures include a wide spectrum of benign or malignant diseases. Objective: to determine the usefulness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) in the differential diagnosis of biliary strictures. Method: Observational, prospective and cross-sectional study in 75 patients with biliary stricture diagnosed by ERCP. Between October 2018-January 2020, the variables were: type of biliary stricture due to ERCP, biliary cytology and CA 19-9. For the statistical analysis, descriptive summary measures were used according to the type of variable. The relationship between them was performed using Pearson's chi-square and Fisher's exact probability tests, denoting the differences as significant when $p < 0.05$. The cut-off point for CA 19-9 was calculated using the ROC curve and the Cohen's Kappa index to measure concordance between diagnostic methods. Results: Cytology was positive in 51 (68%) patients with biliary stenosis. The mean age was 63 years. Acute cholangitis predominated in malignant strictures (93.7%). There was agreement between the cytology and the cut-off value calculated for CA 19-9 of 85.4U / ml, agreement Kappa = 0.332 ($p = 0.004$); as well as between ERCP and cytology concordance index Kappa = 0.701 ($p < 0.001$). Conclusions: A serum CA 19-9 value higher than 85.4 U / ml is highly related to neoplastic biliary stenosis.

Key words: biliary stricture, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, biliary cytology, carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)

INTRODUCCIÓN

La estenosis de vías biliares son una indicación frecuente para realizar una Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Las estenosis benignas son principalmente de causa iatrogénica e inflamatoria mientras que las malignas se relacionan con los tumores biliopancreáticos(1).

Las estenosis biliares neoplásicas se deben principalmente a tumores de la cabeza pancreática y a colangiocarcinomas. El cáncer de páncreas es la segunda causa de enfermedad tumoral del aparato digestivo(1-2). Existe, actualmente un aumento del colangiocarcinoma intrahepático y un descenso del perihiliar y distal, aunque, globalmente, tienen un mal pronóstico (1, 3).

El diagnóstico diferencial de la estenosis biliar desde el punto de vista clínico no siempre es posible, pues no existen signos clínicos patognomónicos que lo definan. Se plantea que la ictericia, el dolor abdominal y la pérdida de peso pueden sugerir malignidad. Por el contrario, un curso clínico asintomático puede estar relacionado con estenosis benigna. Analíticamente puede encontrarse solo elevación de las enzimas de colestasis, aunque, frecuentemente, se encuentra también citolisis hepática(1,4-5).

El desarrollo alcanzado en los últimos años en las técnicas diagnósticas como la tomografía computarizada multifásica, la resonancia magnética y la ecoendoscopia ha contribuido a la diferenciación entre estenosis benignas y neoplásicas. Se recurre habitualmente a la CPRE como técnica mínimamente

invasiva para drenar la vía biliar mediante prótesis y para obtener una muestra anatomopatológica mediante el cepillado de la vía biliar (1,6-9).

Por otro lado, se ha reportado que la cuantificación sérica de marcadores tumorales puede contribuir al diagnóstico (7,10-11).

El antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) se utiliza para el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades biliopancreáticas neoplásicas, particularmente en el colangiocarcinoma y en el adenocarcinoma de páncreas. Los niveles en suero superiores a 37 U/ml tienen una sensibilidad del 74% para patología biliar maligna aunque presentan una baja especificidad. No obstante, se considera de elección el CA 19-9 frente a otros marcadores evaluados (11).

El objetivo de este trabajo fue determinar la utilidad de la CPRE y del CA 19-9 en el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal a un grupo de pacientes con estenosis biliar diagnosticada por CPRE en el "XXX", en el periodo comprendido entre octubre 2018 y enero de 2020.

Se incluyeron a todos los pacientes con estenosis biliar de etiología indeterminada diagnosticados mediante CPRE. Se excluyeron a los pacientes que presentaban una estenosis biliar con una muy probable etiología benigna como tras el trasplante hepático o tras colecistectomía. También se excluyeron aquellos que no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

La muestra quedó constituida por 75 pacientes con estenosis biliar, 34 (45,3%) mujeres y 41 (54,7%) varones, con una edad media de $63,7 \pm 12,8$ años, (rango 30-84).

Se realizó en todos los casos una CPRE con cepillado de la vía biliar para estudio citológico. Se recogieron de las historias clínicas de los pacientes las manifestaciones clínicas, los resultados de las enzimas hepáticas y del CA 19-9.

Todas las CPRE fueron realizadas por dos endoscopistas con más de 10 años de experiencia, las cuales informaron en conjunto las imágenes radiológicas. Las citologías fueron analizadas por dos patólogos con más de 30 años de experiencia.

Se conformaron dos grupos de estudio según el resultado de la citología biliar obtenida por CPRE, que se definieron en neoplásico los que presentaron citología positiva y benignos con citología negativa para malignidad

Tipos de estenosis biliar por CPRE:

- Estenosis biliar benigna: estenosis con una zona de transición larga, no abrupta con un estrechamiento liso, y concéntrico (12).
- Estenosis biliar maligna: estenosis con una longitud mayor de 14 mm, apariencia irregular o asimétrica (12).

Para estimar el tamaño de la muestra se utilizó OpenEpi versión 3 con los datos: tamaño de la población $n=75$, frecuencia del factor de respuesta $p=50\%$. Intervalo de confianza: $d=5\%$. El tamaño de muestra estimada fue de 72.

Los datos fueron procesados por el paquete estadístico SPSS. Versión 25.0 sobre Windows. Se utilizaron medidas descriptivas de resumen (porcentajes, medias y desviaciones estándar) de acuerdo al tipo de variable. La relación entre las variables se realizó mediante los test estadísticos chi cuadrado de Pearson y probabilidad exacta de Fisher, denotando las diferencias como significativas cuando $p < 0,05$. Se calculó el punto de corte en esta muestra mediante una curva ROC para comparar la concordancia del Ca 19-9 con la citología convencional.

La consistencia entre los resultados del diagnóstico por citología y CA 19-9 y citología y CPRE, se determinó mediante el índice de Kappa de Cohen. Se realizó la interpretación del mismo según Landis y Cosh, con el objetivo de medir la fuerza de concordancia entre los métodos.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética del centro donde se realizó el estudio y se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos correspondientes con la Declaración de Helsinki (13).

RESULTADOS

De los 75 pacientes a los que se les realizó CPRE con cepillado de la vía biliar, predominó el diagnóstico citológico de estenosis biliar maligna en 51(68,0%) pacientes (Fig.1).

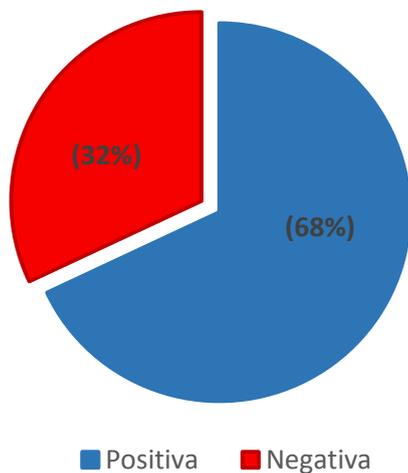


Figura 1. Incidencia de estenosis biliar según resultado de la citología.

La edad media y el género se comportaron de forma similar en ambos grupos sin diferencias significativas entre ellos, con ligero predominio de los pacientes varones (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes con estenosis biliar según resultado de la citología.

VARIABLES	Maligna	Benigna	p
Femenino/Masculino(n=75)	22/29	12/12	0,578
Edad (años, media±DS)	63,8 ± 12,2	63,6±14,3	0,966
Manifestaciones clínicas			
Ictero (n=25)	15(42,8%)	10(28,5%)	0,294
Ictero + dolor abdominal (n=32)	21(65,6%)	11(34,4%)	0,704
Colangitis aguda (n=16)	15(93,7%)	1(6,2%)	0,015
Enzimas hepáticas (n=75)			
ASAT(U/L)	125,0±101,3	109,1±69,4	0,489
ALAT(U/L)	154,2± 163,5	101,6±55,5	0,130
GGT(U/L)	723,7± 659,3	459,5±365,0	0,071
FAL(U/L)	1017,5± 1362,1	686,4±515,0	0,254

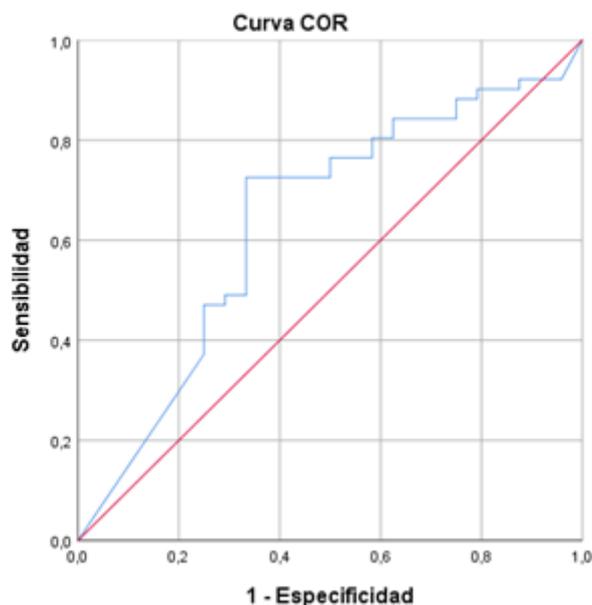
Bil T($\mu\text{mol/L}$)	191,2 \pm 138,8	177,2 \pm 153,9	0,694
Marcador tumoral			
CA 19,9 >37 U/ml (n=53)	39 (73,6%)	14(26,4%)	0,108
CA 19-9 >85, 4 U/ml (n=46)	37 (80,4%)	9(19,6%)	0,004

ASAT:aspartatoaminotransferasa, ALAT: alaninoaminotransferasa, GGT: gammaglutamiltranspeptidasa, FAL: fosfatasa alcalina, Bil T: bilirrubina total, CA 19-9: antígeno carcaborhidrato19-9

En relación a las manifestaciones clínicas, de los 75 pacientes evaluados, la combinación del dolor abdominal más ictericia fue la más frecuente en 32 pacientes, 11(34,4%)con estenosis biliar benigna y 21(65,6%)malignas. Se observó colangitis en 15pacientes (93,7%) con estenosis biliar maligna y fue la única variable de las manifestaciones clínicas que tuvo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,01$). Predominaron los valores medios de GGT (723,7U/L) y FAL (1017,5U/L) en el grupo de estenosis malignas sin diferencias significativas entre los valores de laboratorio evaluados. (Tabla 1)

El CA 19-9 mayor de 37U/ml fue más frecuente en el grupo de estenosis malignas (Tabla 1).

Se calculó el punto de corte del CA 19-9 con los datos obtenidos (Fig. 2), cuando se utilizó el valor de referencia de este marcador (> 37U/ml) el resultado no fue significativo y el índice de concordancia de Kappa fue bajo. Sin embargo, para el valor 85,47, el índice de Kappa fue de 0,332 con una significación de 0,004 (Tabla 2).



Área bajo la curva=0,630
Punto de corte=85,4750

Figura 2. Punto de corte del CA 19-9 por curva ROC

Tabla2. Relación entre la citología biliar y el CA 19-9 mayor de 85,4U/ml

Citología	CA 19-9 mayor de 85,4 U/ml			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
Positiva n=51	37	72,6	14	27,4
Negativa n=24	9	37,5	15	62,5

Índice de concordancia Kappa = 0,332 (p=0,004)

La relación entre el tipo de estenosis biliar por CPRE y la citología se muestra en la tabla 3. De los 51 pacientes con citología positiva, 50 (98%) tuvieron un aspecto endoscópico de estenosis maligna. Por lo tanto, se encontró que la imagen colangiográfica mediante CPRE y la citología son concordantes para el diagnóstico diferencial de estenosis biliar, el índice de Kappa fue de 0,701 con una significación de $p < 0,001$.

Tabla 3. Relación entre el tipo de estenosis biliar por CPRE y citología biliar

Citología biliar	Estenosis biliar			
	Maligna		Benigna	
	n	%	n	%
Positiva n=51	50	98,0	1	2,0
Negativa n=24	8	33,3	16	66,7

Índice de concordancia Kappa = 0,701 (p<0,001)

DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue determinar un posible punto de corte en la determinación sérica del marcador tumoral CA 19-9 para diferenciar entre estenosis biliares benignas y neoplásicas (14-15).

Los marcadores tumorales son moléculas (generalmente glucoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o como producto del propio tumor. Su concentración sérica depende de la variabilidad biológica del paciente y se detectan en diferentes fluidos corporales. Su existencia refleja el crecimiento o la actividad tumoral y permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno (16).

Diversos autores han evaluado la utilidad del marcador tumoral CA 19-9 en el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares. Hasta el momento, los resultados encontrados son desalentadores, pues se reportan tasas bajas de sensibilidad y especificidad para el valor de referencia estandarizado de 37U/ml. Es conocido que el CA 19-9 se eleva en las colestasis y la colangitis. Por este motivo, son varios los trabajos que se han centrado en esclarecer el uso de este marcador y buscar los valores de corte adecuados para cada población de estudio(16-18).

En este estudio se ha encontrado que un valor sérico de CA 19-9 superior a 85,4 U/ml está altamente relacionado con estenosis biliar neoplásica.

En nuestro trabajo hay una mayor proporción de estenosis neoplásicas porque se excluyeron a pacientes con estenosis postrasplante y posquirúrgica que son las causas fundamentales de estenosis benigna. Otros autores "XXX" reportan una mayor frecuencia de la estenosis biliar benigna(15, 17, 19-20).

En esta serie hubo un predominio de la colangitis aguda como forma de presentación de la estenosis biliar maligna. No hubo otras diferencias en otras manifestaciones clínicas ya conocidas como la ictericia o el dolor abdominal.

Los resultados de esta investigación son similares a lo reportado en la literatura, no existió concordancia entre la citología y el CA 19-9 con los valores estandarizados (más de 37 U/ml). Sin embargo, la citología fue concordante con el valor de corte calculado superior a 85,4 U/ml en el CA 19-9.

En "XXX", la CPRE junto al estudio citológico de la estenosis biliar, continúa siendo el método más utilizado para el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares.

El aspecto de la colangiografía por CPRE es insuficiente para realizar el diagnóstico definitivo de una estenosis biliar por lo que se requiere el estudio

de muestras de tejidos para confirmar el diagnóstico. El valor de CA 19-9 superior a 85,4 U/ml puede ayudar a diferenciar entre estenosis biliares benignas y neoplásicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arvanitakis V, Fernández M. Early diagnosis and management of malignant biliary obstruction: A review on current recommendations and guidelines. *Clinical and experimental gastroenterology* 2019;12:415-32.<https://doi.org/10.2147/CEG.S195714>
2. Saurí T, Taberero Caturla J (dir), Maraculla T (dir). Tesis caracterización molecular de los tumores de vías biliares. Tamara Saurí Nadal. [Tesis doctoral en Internet]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona;2019.
3. Banales J, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Gastroenterology & Hepatology*.[http:// doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z](http://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z).
4. Singh A, Gelrud A, Agarwal B, et al. Biliary strictures and approach. *Gastroenterol Rep* 2015; 3(1):22-31.[http:// doi: 10.1093/gastro/gou072](http://doi:10.1093/gastro/gou072). Epub 2014 Oct 28.
5. Dumonceau J, Delhaye M, Charette N and Farina A. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers- part 1. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2020; 13:1-27
6. Fairchild A, Eric J, Hohenwarter E, Gipson M, et al. Appropriateness criteria radiologic management of biliary obstruction. *Journal of the American College of Radiology* 2019;16:196-213.<https://doi:10.1016/j.jacr.2019.02.020>
7. Castrillón G y Gómez D. Obstrucción maligna de la vía biliar: hallazgos imagenológicos usuales y recientes. *Rev. Colomb. Radiol* 2015;26(4):4317-27.<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-987874>

8. Dorrell R, Pawa S, Zhou Y, et al. The Diagnostic Dilemma of Malignant Biliary Strictures. *Diagnostics* 2020;10:337.<https://doi:10.3390/diagnostics10050337>.
9. Moya E, Salmerón A, Medina P, et al. Estenosis biliares. Claves para el diagnóstico diferencial. *Radiología* 2016;58:786
10. Navaneethan U, Hasan M, Lourdasamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes R. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest. Endosc* 2015; 82(4): 608–14. <http://doi:10.1016/j.gie.2015.04.030>
11. Medina G, Saccá F, Louis C. Ictericia obstructiva benigna y maligna: utilidad del CA 19-9. *Rev Gen* 2016;70(2):54-60.
12. Zamalloa H, Valdivia M, Vargas G, et al. Experiencia con la colangiografía retrógrada endoscópica como procedimiento diagnóstico y terapéutico. Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima. 2004. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-484270>
13. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects adopted by the 59th WMA General Assembly. Seoul. October 2008.
14. Montes de Oca M, Laureano L, Noa G, et al. Tumores malignos biliopancreáticos: diagnóstico y terapéutica mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Archivo Médico de Camagüey* 2013;17(2):150-161. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211129316007>
15. Brizuela R, Ruiz J, Martínez R, et al. Tratamiento endoscópico de las afecciones obstructivas no litiasicas de la vía biliar principal; resultados en una serie de 1455 casos. *Endoscopia* 2010;22(4):171-7. <http://www.elsevier.es>
16. Hermida I, Sánchez E, Cordero R, et al. Marcadores tumorales. *Rev Clin Med Fam* 2016;9(1):31-42.
17. Jans B, Talma M, Almonacid M, et al. Rendimiento diagnóstico del marcador tumoral CA 19-9 en la diferenciación entre patología bilio-pancreática benigna y maligna. *Rev Chil Cir* 2013;65(4):307-314.

18. Tsen A, Barbara M, Rosenkranz L. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. *Pancreatology* 2018;18:862-867.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.004>
19. Chao L, Barroso L, Tusen Y, et al. Cirugía endoscópica biliopancreática. Resultados de 10 años en el CIMEQ. *Invest Medicoquirur* 2015;7(1):91-110.
20. Experiencia en el tratamiento endoscópico de la obstrucción de la Vía Biliar Principal. Brizuela Quintanilla RA y Fábregas Rodríguez C. *Rev Cubana Med Milit* 2003;32(2):81-7)

