

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL
ANTÍGENO

CARCINOEMBRIÓNARIO

LEVEMENTE ELEVADO

Antonio Cerezo Ruiz

Granada, 2014

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA
DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO
LEVEMENTE ELEVADO**

Antonio Cerezo Ruiz

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Antonio Cerezo Ruiz
D.L.: GR 1997-2014
ISBN: 978-84-9083-197-7



D. Francisco de Paula Rosa Jiménez, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada

CERTIFICA:

Que D. Antonio Cerezo Ruiz ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral **“Precisión diagnóstica del Antígeno Carcinoembrionario levemente elevado”**, dentro del programa de doctorado “Avances en Medicina y Cirugía” (114 89 2). El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su aprobación, por lo que autoriza la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada, a 14 de mayo de 2014

Fdo.: D. Francisco de Paula Rosa Jiménez



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. Francisco Javier Gómez Jiménez, Profesor Titular y Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

CERTIFICA:

Que D. Antonio Cerezo Ruiz ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral **“Precisión diagnóstica del Antígeno Carcinoembrionario levemente elevado”**, dentro del programa de doctorado “Avances en Medicina y Cirugía” (114 89 2). El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su aprobación, por lo que autoriza la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada, a 14 de mayo de 2014

Fdo.: D. Francisco Javier Gómez Jiménez



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. José Antonio Lobón Hernández, Profesor Titular y Secretario del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

CERTIFICA:

Que D. Antonio Cerezo Ruiz ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral **“Precisión diagnóstica del Antígeno Carcinoembrionario levemente elevado”**, dentro del programa de doctorado “Avances en Medicina y Cirugía” (114 89 2). El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su aprobación, por lo que autoriza la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada, a 14 de mayo de 2014

Fdo.: D. José Antonio Lobón Hernández

Esta tesis doctoral está dedicada por entero a mi mujer,

Encarna Mari: « $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$ »

Agradecimientos

Muchas han sido las personas que, de una forma u otra, han colaborado en la realización de este proyecto. Aunque soy consciente de la omisión de algunas, reciban todas ellas mi más sincero agradecimiento.

A los doctores **D. Francisco de Paula Rosa Jiménez, D. Francisco Javier Gómez Jiménez y D. José Antonio Lobón Hernández**, verdaderas fuerzas motrices y guías en la confección de este trabajo.

A **Dña. María Dolores Ortega Rodríguez**, responsable de Laboratorio del Hospital de Alcaudete (Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, Junta de Andalucía), pues con su esfuerzo y dedicación ha posibilitado la realización de este proyecto.

A los compañeros del **Área de Sistemas de Información e Informática** de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, les agradezco su celeridad para allanarme una carretera que se tornaba impracticable.

Quisiera agradecer además las facilidades ofrecidas por el Área de Control de Gestión de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, personificadas en su responsable, **Dña. Sonia Hernández Valverde**.

Por último, a mi paisano **D. Juan Carlos Ramírez Chacón (Signo®)** por el magnífico diseño de la portada y contraportada.

Abreviaturas

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------|--|
| AFP | α -feto proteína |
| β-hCG | Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana |
| Ca 125 | Antígeno carbohidratado 125 |
| Ca 15.3 | Antígeno carbohidratado 15.3 |
| Ca 19.9 | Antígeno carbohidratado 19.9 |
| CCR | Cáncer colorrectal |
| CEA | Antígeno carcinoembrionario |
| kD | KiloDalton |
| QT | Quimioterapia |
| RM | Resonancia magnética |
| SAOC | Sociedad Americana de Oncología Clínica |
| TAC | Tomografía axial computadorizada |

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCCIÓN | 7 |
| I.1 LOS MARCADORES TUMORALES | 9 |
| I.2 CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES | 11 |
| I.3 EL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA) | 14 |
| I.3.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA | 14 |
| I.3.2 ESTRUCTURA DEL CEA | 16 |
| I.3.3 EL CÁNCER COLORRECTAL Y EL CEA | 16 |
| I.4 CONSIDERACIONES PARA OPTIMIZAR EL USO DE LOS MARCADORES TUMORALES | 21 |
| | |
| II. JUSTIFICACIÓN | 25 |
| II.1 LIMITACIONES DEL CEA | 27 |
| II.2 ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS PETICIONES DEL CEA | 28 |
| II.3 ¿QUÉ ACTITUD ADOPTAR ANTE PACIENTES CON ELEVACIONES POCO SIGNIFICATIVAS DEL CEA? | 29 |
| | |
| III. OBJETIVOS | 33 |
| III.1 OBJETIVO PRINCIPAL | 35 |
| III.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS | 35 |
| | |
| IV. PACIENTES Y MÉTODO | 37 |
| IV.1 PACIENTES | 39 |
| IV.1.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO | 39 |
| IV.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 39 |

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| IV.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 40 |
| IV.2 MÉTODO | 40 |
| IV.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO | 40 |
| IV.2.2 RECOGIDA DE LOS DATOS | 40 |
| IV.2.3 VARIABLES | 41 |
| IV.2.4 TÉCNICA DE DETERMINACIÓN | 43 |
| IV.2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 45 |
| IV.2.6 ASPECTOS ÉTICOS | 47 |
| IV.2.7 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA | 47 |
| IV.2.8 MÉTODO DE REDACCIÓN Y ESTILO | 49 |
| | |
| V. RESULTADOS | 51 |
| V.1 POBLACIÓN | 53 |
| V.1.1 GÉNERO | 53 |
| V.1.2 EDAD | 53 |
| V.1.3 EDAD-GÉNERO | 54 |
| V.2 EL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO | 54 |
| V.2.1 CEA-GÉNERO | 54 |
| V.2.2 CEA-EDAD | 55 |
| V.2.3 SEGUIMIENTO DEL CEA | 55 |
| V.3 MOTIVO DE CONSULTA | 56 |
| V.4 TÉCNICAS REALIZADAS | 59 |
| V.5 DIAGNÓSTICOS TRAS EL ESTUDIO | 60 |

| | |
|--|-----------|
| V.5.1 DIAGNÓSTICOS ONCOLÓGICOS | 60 |
| V.5.2 PATOLOGÍA NO ONCOLÓGICA | 61 |
| V.6 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES NO ONCOLÓGICOS | 63 |
| V.6.1 REVISIONES CLÍNICAS | 63 |
| V.6.2 EVOLUCIÓN DEL CEA: GRUPOS DE PACIENTES | 64 |
| V.6.2.1 PACIENTES CON NORMALIZACIÓN DEL CEA | 64 |
| V.6.2.2 PACIENTES CON DESCENSO DEL CEA SIN NORMALIZACIÓN | 65 |
| V.6.2.3 PACIENTES CON NIVELES ESTABLES DEL CEA | 66 |
| V.6.2.4 PACIENTES CON INCREMENTO DEL CEA | 66 |
| V.6.3 RELACIÓN CEA-CÁNCER | 69 |
| V.7 EL CEA EN LA PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL | 69 |
| v.8 ESTUDIO ECONÓMICO | 72 |
| VI. DISCUSIÓN | 73 |
| VI.1 PATOLOGÍA TUMORAL | 75 |
| VI.2 PROCESOS NO ONCOLÓGICOS | 77 |
| VI.3 TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DEL CEA | 81 |
| VI.4 CEA Y PATOLOGÍA GASTROENTEROLÓGICA | 81 |
| VI.5 COSTE ECONÓMICO-PETICIONES INADECUADAS | 82 |
| VI.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 83 |
| VII. CONCLUSIONES | 87 |
| VIII. BIBLIOGRAFÍA | 91 |

I. INTRODUCCIÓN

I.1. LOS MARCADORES TUMORALES

En los inicios del siglo XXI, el cáncer es la tercera causa de muerte en los países desarrollados. Según estudios realizados por el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Instituto de Salud Carlos III, se estima que cada año se diagnostican en España unos 150.000 casos, de los que 90.000 aparecen en hombres y 60.000 en mujeres. Además es, en términos absolutos, la primera causa de muerte por enfermedad en hombres y la segunda en mujeres. Dentro de la Unión Europea, España ocupa un lugar intermedio en cuanto a la incidencia de cáncer (décimo en hombres, decimocuarto en mujeres), aunque por lo que hace referencia a tumores laríngeos y vesicales, presenta las tasas más altas de todo el continente¹.

El término “cáncer” agrupa a más de un centenar de enfermedades que se caracterizan por la aparición en un tejido de una serie de células que poseen, como característica primordial, una capacidad proliferativa anormalmente elevada. En su evolución natural, las células cancerosas son capaces de invadir los tejidos vecinos, diseminarse y colonizar a distancia, lo que lleva, a la postre, a la muerte del paciente. Los genes que regulan los procesos de proliferación y diferenciación celular se denominan proto-oncogenes. La activación o sobreexpresión de sus formas mutadas (los oncogenes) junto a la inactivación de los genes supresores (antioncogenes) son los responsables del inicio de la oncogénesis. Además, en las células cancerosas se detectan con frecuencia alteraciones en las vías de transmisión de las señales que regulan el crecimiento y la proliferación celular. Otros genes

igualmente importantes en la carcinogénesis son aquéllos que regulan la apoptosis, inducen la inestabilidad genética o promueven la angiogénesis².

Las diferencias entre las células normales y las neoplásicas pueden ser utilizadas para el diagnóstico del cáncer, especialmente en etapas precoces de la enfermedad. Estas diferencias, desde el punto de vista morfológico y estructural, han sido empleadas clásicamente por los patólogos para establecer el diagnóstico de neoplasia. Más recientemente se ha podido demostrar que dichas diferencias van acompañadas de cambios bioquímicos, inmunológicos y genéticos, algunos de los cuales pueden ser detectados a nivel sanguíneo³. Su detección es uno de los fines primordiales de la investigación oncológica. Los avances en este campo han dado lugar a lo que hoy se conoce, genéricamente, como marcadores tumorales⁴.

De forma clásica, el término “marcador tumoral” se aplica a toda sustancia producida por las células tumorales o por el huésped cuya presencia puede ser detectada en el suero u otros líquidos biológicos y que es susceptible de utilizarse en: la detección precoz, el diagnóstico, el establecimiento de un pronóstico, el diagnóstico precoz de las recidivas, control evolutivo del tumor tras terapéutica e incluso, la investigación farmacológica. Los marcadores tumorales se comportan como indicadores o señales a distancia de la presencia de una neoplasia⁴, por lo que representan una plataforma estratégica esencial para el desarrollo de una medicina más personalizada. Aunque es probable que los nuevos biomarcadores aparezcan de la mano de la genómica y de la proteómica de alto rendimiento, sólo unos pocos están aprobados actualmente por la *Food and Drug Administration* (FDA).

El marcador tumoral ideal⁵ sería aquel que:

1. Tuviera una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica.
2. Presentase una relación fuerte y directa con el tamaño tumoral.
3. Su determinación fuese simple, reproducible y económica.

Desgraciadamente, los marcadores tumorales no son específicos de las neoplasias⁶, pudiendo encontrarse concentraciones apreciables en gran número de situaciones fisiológicas, tumores benignos y patologías no oncológicas. Por este motivo, es importante destacar que la trascendencia clínica de un determinado marcador tumoral no es cualitativa (presencia o ausencia) sino que es cuantitativa. Es decir, la señal de alarma aparece cuando existen incrementos anormales en las concentraciones del mismo.

I.2. CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales⁴ se podrían agrupar siguiendo dos criterios: uno basado en su origen y otro, quizás más interesante, basado en su utilidad clínica, expresada en términos de sensibilidad y especificidad.

En base a su origen, los marcadores se clasifican en dos grupos:

1. Los **“derivados del tumor”**, esto es, producidos por las células tumorales.
2. Los **“asociados al tumor”**, es decir, inducidos por la presencia del mismo pero producidos por el huésped.

Esta categorización inicial, basada principalmente en los tejidos o situaciones fisiológicas donde se describieron los marcadores, tiene escaso interés, ya que hay algunos marcadores (por ejemplo las citocinas) que según dichos criterios podrían incorporarse en más de un grupo.

La aplicación clínica correcta de los marcadores tumorales requiere el conocimiento preciso de los conceptos de “sensibilidad” y “especificidad” de la capacidad diagnóstica de una prueba. Se considera “sensibilidad” al porcentaje de pacientes con un determinado tumor que presentan valores elevados de un marcador tumoral concreto. En cambio, “especificidad” se refiere al porcentaje de pacientes sin dicho tumor que presentan valores en el rango de la normalidad de ese marcador. Pues bien, en base a su utilidad clínica, el marcador tumoral ideal sería aquel que sólo pudiese ser detectado en los pacientes con un determinado cáncer y que descartase a todos los pacientes sanos (“sensibilidad” y “especificidad” del 100% respectivamente), cumpliendo estos requisitos en estadios precoces. Desde esta concepción podríamos establecer tres grandes grupos de marcadores tumorales:

1. Marcadores tumorales de muy elevada especificidad y sensibilidad:

son aquéllos que a pesar de que pueden ser medidos en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de éstas o ante incrementos importantes, indican siempre la existencia de tumor maligno. Los máximos exponentes de este grupo son la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la calcitonina. La detección de concentraciones séricas elevadas de la primera en ausencia de gestación, o la escasa o nula disminución de sus concentraciones tras un aborto o embarazo a término, son sugestivos de la existencia de un

coriocarcinoma. También su detección en el suero de un varón es un signo muy sugerente de la existencia de un tumor testicular. Un caso similar lo constituye la calcitonina, cuyas concentraciones elevadas son un signo de gran utilidad para el diagnóstico precoz del cáncer medular de tiroides.

2. Marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable: son marcadores con una sensibilidad y especificidad baja en los estadios iniciales, con valores séricos en la mayoría de casos indistinguibles de los hallados en sujetos sanos o en pacientes con algunas enfermedades de curso benigno. Por el contrario, en los estadios avanzados, sus concentraciones permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. Responden a esta definición el PSA y la tiroglobulina, empleados en el cáncer de próstata y en el de tiroides, respectivamente. En pacientes tratados con una prostatectomía radical o una tiroidectomía total estos marcadores se comportan con una elevada especificidad, por lo que su detección en el seguimiento define la existencia de una recidiva. Este grupo incluye, además, a un amplio grupo de marcadores tumorales usados en la práctica clínica, entre ellos: la α -feto proteína (AFP), el antígeno carcinoembrionario (CEA), los antígenos carbohidratados (Ca) 19.9, 125, 15.3 y 72.4, la proteína S-100, el péptido asociado a la gastrina (Pro-GRP), la enolasa neuronal específica (NSE) y el antígeno asociado a células escamosas (SCC).

3. Marcadores tumorales de baja especificidad: se incluirían en este grupo un conjunto de marcadores con una sensibilidad dependiente del estadio, pero cuya especificidad es baja, incluso en las fases avanzadas

de la enfermedad. Es el caso de la mayoría de enzimas glucolíticas como la fosfohexosaisomerasa (PHI) o la lactato deshidrogenasa (LDH), que presentan una elevada actividad en fases avanzadas, pero indistinguibles de las que pueden encontrarse en diversas enfermedades, como la hepatitis aguda o el infarto agudo de miocardio. También podrían incluirse aquí los antígenos asociados a citoqueratinas, como el antígeno peptídico tisular (TPA), el antígeno polipeptídico tisular específico (TPS) o la citoqueratina 19 (CYFRA 21-1).

I.3. EL ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

I.3.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El estudio de las células malignas y transformadas ha conducido a la identificación de una serie de marcadores que pueden ser útiles para la detección y el diagnóstico tempranos de los cánceres del tracto gastrointestinal. Los enfoques más eficaces se han basado en la antigenicidad de glucoconjugados de superficie celular distintivos a fin de preparar antisueros convencionales o anticuerpos monoclonales dirigidos contra determinantes asociados con el tumor. El primero de los marcadores útiles descubierto con este enfoque fue el CEA, identificado por Gold y col. en 1.978 después de la inmunización de conejos con tejido procedente de cáncer colorrectal (CCR)⁷. El antisuero resultante reconocía a un determinante presente en los tejidos tumorales y virtualmente ausente en la mucosa colónica normal. Los estudios mostraron que este mismo determinante se encontraba presente en abundante

cantidad en el intestino fetal, lo que permitió llegar a la conclusión de que el CEA era un antígeno oncofetal. Más importante aún, poco tiempo después se observó que el antígeno reconocido por el antisuero estaba presente en el suero de muchos pacientes con CCR, generalmente en cantidades directamente proporcionales a la malignidad del tumor. El análisis posterior mostró que los determinantes asociados con tumores residían en glicoproteínas con elevado peso molecular.

Los estudios posteriores establecieron el valor de este marcador para el manejo de algunos pacientes con CCR, pero también resaltaron varias de las limitaciones inherentes a este tipo de marcadores tumorales derivados de la superficie celular. Así, diferentes trabajos mostraron que este determinante oncofetal se expresaba en la mucosa no maligna en estado de hiperproliferación. Ello supone que, desde una perspectiva práctica, el nivel del CEA se encuentra “artificialmente” elevado en una diversidad de afecciones inflamatorias asociadas con aceleración del recambio celular, y en otras condiciones patológicas benignas, como: diabetes, poliposis, colecistitis, ictericia obstructiva, hepatopatía crónica, cirrosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, úlcera péptica, insuficiencia renal, hipotiroidismo o infecciones pulmonares. Además, el CEA puede ser producido por neoplasias epiteliales en general, así como por tumores originados en otros órganos (mama, aparato genitourinario, pulmón, laringe y tiroides), además de en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal y en páncreas^{4,6,8-10}. Incluso se han apreciado disminuciones de este marcador tumoral en pacientes con obesidad por el fenómeno de hemodilución¹¹.

I.3.2. ESTRUCTURA DEL CEA

Estructuralmente, el CEA es un monómero que presenta un peso molecular de 180 kD, y con un contenido de carbohidratos de entre el 45 y 60%¹². Está implicado en los mecanismos de adhesión celular, y se metaboliza y elimina por vía hepática^{12,13}. Sus niveles sanguíneos desaparecen o son muy bajos después del nacimiento, de modo que en el suero de adultos sanos se encuentra en cantidades apenas medibles.

Como se comentó con anterioridad, el CEA pertenece al grupo de los antígenos carcinofetales que se producen durante el periodo embrionario y fetal. La familia genética del CEA consiste en unos 17 genes activos que se dividen en dos subgrupos¹⁴. El CEA pertenece al primer subgrupo, junto a los antígenos no específicos de reacción cruzada (NCA). Además, se han caracterizado los epítomos reactivos del CEA, dividiéndose los anticuerpos monoclonales disponibles en seis grupos de epítomos^{15,16}.

Desde un punto de vista fisiopatológico se pueden distinguir tres factores que se asocian al incremento del CEA: primero, una síntesis incrementada; segundo, una degradación disminuida; tercero, la existencia de sustancias similares al CEA circulantes con reacción cruzada (*CEA-like*)¹².

I.3.3. EL CÁNCER COLORRECTAL Y EL CEA

El CCR es el segundo tumor en frecuencia en hombres y mujeres en los países desarrollados así como en España. A causa de esta alta prevalencia, su larga fase asintomática y la presencia de lesiones premalignas, el CCR cumple

la mayoría de los criterios para realizar su cribado poblacional. Desde un punto de vista teórico, un marcador tumoral que tuviera una aceptable precisión sería más útil como método de cribado que los actuales: la determinación de sangre oculta fecal o la realización de una endoscopia.

El primer estudio que describió que la cuantificación del CEA en el suero estaba elevada en pacientes con CCR y raramente en sujetos sanos no fue refrendada en estudios posteriores¹⁷. Por ejemplo, con el uso de un punto de corte de 2,5 µg/l, la sensibilidad para un diagnóstico de CCR en fase precoz (estadios de Dukes A o B) fue sólo del 30-40%. La especificidad, usando controles, es de un 87%¹⁸. Basándose en una prevalencia de 1/1.000 casos de CCR en población no seleccionada, una sensibilidad del 40% (Dukes A y B) y una especificidad del 90%, Fletcher¹⁸ calculó que habrían 250 falsos positivos por cada paciente con cáncer. Además, el 60% de los tumores no se detectarían.

Aunque se han asociado otros biomarcadores con el CCR, como por ejemplo en el Ca 19.9, el CEA es el único marcador ampliamente aceptado para el uso clínico en dicha enfermedad. Las guías clínicas actuales recomiendan que, aunque niveles mayores a 20 ng/ml pueden indicar enfermedad metastásica antes del tratamiento, la sensibilidad y la especificidad relativamente bajas del CEA otorgan una especial inadecuación para el cribado en grandes poblaciones asintomáticas. Tampoco otros marcadores, como el Ca 19.9, se recomiendan para el cribado poblacional¹⁹⁻²¹.

Como en el cribado, la inadecuada precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) limita de forma grave el valor de este marcador para el diagnóstico de CCR en estadios precoces, sobre todo ante pacientes con

síntomas inespecíficos. Por ejemplo, la proporción de pacientes con estadio precoz de CCR (Dukes A) que presenta un valor de CEA >5 $\mu\text{g/l}$ es sólo del 3%, comparado con el 25, 45 y 65% para estadios de Dukes B, C y D respectivamente^{22,23}. Así, se presenta dificultosa tanto la identificación como la exclusión de una lesión maligna. Sin embargo, se estima que niveles cinco veces por encima de lo considerado como normal, junto a una clínica sugestiva, podría indicar la existencia de un CCR²⁴ subyacente.

Los programas de vigilancia intensiva postquirúrgicos, que se han justificado con la esperanza de la detección precoz de las recurrencias asintomáticas, incrementarán la proporción de pacientes que son potencialmente elegibles para un tratamiento curativo. El beneficio en términos de supervivencia de esta aproximación se ha demostrado, de hecho, en tres metaanálisis separados²⁵⁻²⁷.

En 1.999, la Conferencia de Consenso de los Factores Pronósticos del Colegio Americano de Patólogos, evaluó el papel de los factores biológicos, genéticos, moleculares y tisulares en el CCR. Estos factores se agruparon en categorías dependiendo del grado de evidencia científica existente para demostrar su valor pronóstico. Así, la determinación preoperatoria del CEA se emplaza en la categoría I, el grado más alto de evidencia científica que determina que debe ser usado en el manejo clínico de estos pacientes²⁸.

El papel del CEA como componente de la vigilancia postratamiento en pacientes con resección de un CCR se ha estudiado de forma extensa²⁹. La sensibilidad estimada del CEA para detectar la recurrencia en pacientes con CCR completamente resecados varía del 58 al 89%³⁰⁻³¹. Las mediciones seriadas del CEA pueden detectar recurrencia incluso entre pacientes con un

CEA normal inicial, aunque la sensibilidad es menor (27-50% en cuatro estudios diferentes)³¹⁻³⁴. Así, una elevación postquirúrgica del CEA indica una recurrencia con una alta probabilidad, pero un CEA normal (incluso siendo inicialmente elevado) no es útil para excluirla. La guía clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC)²⁰ recomienda que los niveles séricos del CEA deben ser solicitados de forma rutinaria antes de la cirugía en pacientes a los que se les va a realizar una resección curativa, por dos razones. La primera: los valores elevados que no se normalizan tras la operación implican la presencia de enfermedad persistente o residual y la necesidad de nueva valoración. La segunda: los valores del CEA presentan un significado pronóstico, pues valores ≥ 5 ng/ml presentan un impacto adverso en la supervivencia, dependiente del estadio tumoral^{32,35-39}. Como ejemplo, en una serie de 572 pacientes con cáncer de colon ganglio negativo, la supervivencia a los cinco años fue significativamente menor en pacientes con un CEA >5 ng/ml⁴⁰. De esta forma, los pacientes con ganglio negativo y con elevación del CEA han de ser considerados como de alto riesgo para la recurrencia tras la cirugía, y esto podría influenciar en la decisión de administrar quimioterapia (QT) adyuvante, particularmente si existen otros factores de riesgo (como obstrucción o perforación, por ejemplo). Sin embargo, no existen datos que apoyen directamente el beneficio de la aplicación de QT en este escenario. Un panel de expertos reunidos por la SAOC concluyeron que los datos actuales son insuficientes para apoyar el uso del CEA para determinar si tratar o no a un paciente con tratamiento adyuvante²⁰.

Por otro lado, no existe un claro consenso en la definición de qué es un incremento significativo del CEA en estos pacientes. Los criterios actuales

otorgan un incremento superior o igual al 30% en al menos dos determinaciones consecutivas. A causa de que no se aprecia una elevación del CEA en el 20-30% de las recurrencias, incluso con la existencia de metástasis, el CEA no debería ser el único método en la monitorización de la recurrencia.

Aunque la frecuencia de la medición del CEA no está consensuada, debido al potencial de identificar pacientes que pueden ser intervenidos para resección curativa, las guías clínicas de la SAOC contemplan la monitorización seriada de los niveles del CEA. Así, se puede medir cada dos o tres meses en los primeros tres años tras el tratamiento inicial en los pacientes con estadio II y III de enfermedad, si el paciente es un candidato potencial para cirugía o tratamiento sistémico^{20,41,42}. Las guías de práctica clínica en Oncología de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugieren la realización del CEA cada tres-seis meses en los primeros dos años, y después cada seis meses un total de cinco años⁴³. La realización seriada debería limitarse a pacientes que presenten T2 o estadio superior y que fuesen candidatos potenciales a resección de metástasis aisladas.

Las mediciones del CEA con intervalos de 2-3 meses pueden conducir a una detección precoz de un fracaso terapéutico, con el beneficio de cambio de tratamiento, reducción de efectos secundarios y costes. En el CCR metastásico, la elevación del CEA sobre la línea basal en las mediciones seriadas sugiere con firmeza el fracaso terapéutico y la progresión de la enfermedad.

I.4. CONSIDERACIONES PARA OPTIMIZAR EL USO DE LOS MARCADORES TUMORALES

Para conseguir la máxima utilidad clínica de un marcador tumoral en la detección de un determinado tumor, es preciso disponer de información sobre las características del tumor, del marcador, de su metabolismo y de las prestaciones del método empleado para su determinación. Por ello, es imprescindible la realización de estudios en el seno de grupos multidisciplinares para poder estandarizar el procedimiento de utilización en forma de protocolo.

Ante la detección de un valor elevado de cualquier marcador, es necesario discriminar si dicha elevación es debida o no a la presencia de una neoplasia. Para ello suelen utilizarse tres criterios^{9,44}:

1. Concentraciones séricas: por regla general, las concentraciones séricas de la mayoría de los marcadores, que se pueden observar en ausencia de neoplasia, suelen ser moderadas, y en cualquier caso, muy inferiores a las que se detectan en pacientes con metástasis. Cuanto mayor es la concentración del marcador detectado, mayor es la posibilidad de tratarse de un tumor maligno. Por ejemplo, valores de la NSE inferiores a 40 ng/ml pueden detectarse en numerosas enfermedades benignas, pero es muy infrecuente que valores superiores se hallen en pacientes sin cáncer. Igual ocurre con concentraciones del Ca 125 y del Ca 19.9 superiores a 500 UI/ml, o del CEA superiores a 20 ng/ml, que indicarían una posibilidad muy elevada de tumor maligno.

2. Descartar patología benigna: para mejorar la especificidad es necesario conocer otras causas que pueden producir elevación de la concentración sérica del marcador (falsos positivos) y tenerlas en cuenta. Las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal son dos de las principales causas en este sentido que producen elevaciones moderadas del marcador. Además, otros procesos son una fuente especial de falsos positivos, como ocurre en las enfermedades dermatológicas y el SCC, la colestasis y el Ca 19.9, o la existencia de derrames en relación al Ca 125^{10,45}.

3. Control evolutivo: el hallazgo de concentraciones elevadas de forma aislada tiene un valor limitado. Es necesaria la realización de dos o tres determinaciones seriadas con un intervalo de tiempo superior al de la semivida plasmática del marcador (tiempo que tarda una sustancia en descender su concentración plasmática a la mitad) y estudiar la evolución de los resultados en el tiempo. En general, el plazo mínimo a transcurrir entre las determinaciones ha de ser de unos 15 días, y los incrementos o disminuciones han de superar el 20% para ser significativos. Si las cifras del marcador sufren un incremento continuo, se puede afirmar con relativa seguridad un origen tumoral, y por el contrario, si los valores séricos no se modifican o tienen tendencia a descender, el origen habrá que buscarlo en otra patología. En este sentido conviene tener en cuenta además la tasa de variabilidad propia del marcador según lo especificado en la ficha técnica del producto en cuestión.

La sensibilidad de un marcador varía no sólo en relación al estadio tumoral, sino también con otros factores asociados al propio tumor y al paciente. Puesto que el marcador se sintetiza y se libera por la célula neoplásica, y posteriormente se cataboliza y elimina finalmente de organismo, es lógico esperar que todos los mecanismos implicados en este proceso influyan en el valor sérico del marcador. Alteraciones de la función biliar o urinaria pueden generar elevaciones de la concentración en aquellos marcadores eliminados por dichas vías. Por último, también es necesario considerar las modificaciones provocadas de las patologías por los tratamientos existentes y que pueden modular o eliminar más o menos selectivamente las células productoras de un determinado marcador.

La mayoría de los marcadores no pueden ser empleados con fines diagnósticos. Sin embargo, tras el diagnóstico de un cáncer se inicia una nueva fase en la patocronia, en la que es necesario obtener la máxima información posible para establecer el pronóstico, fijar el tipo de terapia adecuada, controlar la evolución clínica y valorar la eficacia terapéutica. En estas etapas es donde los marcadores son de indudable utilidad, para suministrar al clínico una información fiable que le ayude en la toma de decisiones⁴.

II. JUSTIFICACIÓN

II.1. LIMITACIONES DEL CEA

Como se ha referido anteriormente, los marcadores tumorales contribuyen de forma útil, en un contexto clínico adecuado, al manejo del paciente con diagnóstico de cáncer. Sin embargo, es necesario y crucial tomar conciencia de sus limitaciones, no solo por las implicaciones económicas de las peticiones indebidas, sino por la inducción de estrés y ansiedad en el paciente. Es trascendental, en este aspecto, resaltar que los marcadores tumorales no tienen la suficiente precisión como para confirmar o excluir un diagnóstico de cáncer. Además la realización de exploraciones o técnicas innecesarias se priorizan, como biopsias o endoscopias, lo que podría producir graves complicaciones y retrasar un diagnóstico y tratamiento correspondiente⁸.

En la actualidad es frecuente la derivación a la consulta externa de Aparato Digestivo o de Medicina Interna de pacientes con elevaciones leves de uno o varios marcadores tumorales. Estos pacientes, en general, suelen presentar síntomas inespecíficos o, incluso, están asintomáticos.

Son numerosos los estudios que señalan de forma evidente un uso inapropiado de los marcadores tumorales. En 1.999 se realizó en Belfast una auditoría para la investigación de la posible inadecuación de las peticiones de los marcadores tumorales. Las encuestas realizadas a Atención Primaria, médicos de hospital, centros oncológicos y servicios de oncología mostraron que un 54% de las peticiones fueron realizadas para el cribado de cáncer, con un índice de sospecha del 35%. Posteriormente se remitieron a los participantes las principales guías existentes de utilización de los marcadores tumorales, y se realizó una auditoría postintervención 3 años después, que no mostró

diferencias con los resultados previos⁴⁶. En un estudio realizado en Italia se evaluaron de forma retrospectiva las peticiones de los marcadores tumorales solicitados entre los años 2.001 y 2.003. Tan solo un 5% de las peticiones fueron apropiadas según señalaban las guías clínicas existentes en aquella época. Además, los marcadores tumorales mostraron un bajo valor predictivo positivo⁴⁷. Una encuesta realizada en Grecia entre 2.001 y 2.002 a médicos de Atención Primaria griegos estableció que el 46% utilizaba el CEA como método de cribado del CCR⁴⁸. Otro estudio realizado en Turquía en 2.004 valoró de forma retrospectiva el número de peticiones inapropiadas de varios marcadores tumorales. EL 90% de las peticiones del CEA fueron para cribado, y el 5% para el diagnóstico de CCR⁴⁹. Por último, otra encuesta realizada en Grecia en 2.008 con el fin de examinar las recomendaciones seguidas en Atención Primaria para el cribado de cáncer, en función de las técnicas más coste-efectivas y aquéllas no recomendadas, señaló que el 50,8% solicita al menos un marcador tumoral con actitud de cribado, el 34,4% más de un marcador, y que sólo el 14,7% no solicitaba marcadores tumorales en esta cuestión⁵⁰.

II.2. ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS PETICIONES

DEL CEA

Otro aspecto a debate importante es que el uso inadecuado de la petición del CEA genera un gasto económico innecesario. Un estudio descriptivo retrospectivo se llevó a cabo en un hospital de Tesalónica (Grecia) sobre la adecuación de las peticiones de algunos de los marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9, Ca 125, Ca 15.3, AFP, NSE y CYFRA 21-1) entre los años

2.006 y 2.007. La apropiación de las peticiones se llevó a cabo mediante las guías de práctica clínica existentes^{20,21,51}. Se realizaron un total de 10.921 peticiones para 1.944 pacientes. De estos, un 20,1% (391) padecieron cáncer. Se solicitaron una media de 5,6 peticiones por paciente. En general, los marcadores fueron apropiados en un bajo porcentaje de pacientes (10,4%), siendo el CEA la petición que más lo fue (25,8%). En el grupo de los pacientes a los que se les diagnosticaron procesos oncológicos, el CEA fue también la petición más apropiada (53,8%). El coste total de las peticiones del CEA inapropiadas fue de 23.299 €, sin considerar los costes indirectos ni las exploraciones posteriormente realizadas⁵². Los otros costes de las peticiones inapropiadas de los restantes marcadores fueron: AFP 17.024 €, Ca 125 58.994 €, Ca 19.9 88.132 €, CYFRA 21-1 12.922 €, NSE 10.743 € y Ca 15.3 28.631 €.

Llama la atención la escasez de datos en la literatura sobre este aspecto, lo que nos ha llevado a estudiar este punto concreto en nuestro estudio ante la sospecha de un gasto económico no desdeñable realizado para el estudio concreto de la elevación de un marcador tumoral.

II.3. ¿QUÉ ACTITUD ADOPTAR ANTE PACIENTES CON ELEVACIONES POCO SIGNIFICATIVAS DEL CEA?

Existen pocos datos acerca de cuál es la actitud más prudente a seguir en pacientes con valores anormalmente elevados del CEA cuando están

asintomáticos, oligosintomáticos o con síntomas inespecíficos. Un estudio español analizó de forma descriptiva los niveles de algunos marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9, Ca 72.4, AFP, PSA y Ca 15.3) en una población geriátrica institucionalizada. Se realizaron mediciones de estos marcadores a un total de 228 pacientes no seleccionados, con una edad media de 82,4 años (66-99), y a 52 controles, con una edad media de 23,1 años (18-35). Se excluyeron a los pacientes con una enfermedad aguda o neoplásica ya conocida. Un 40% de los pacientes presentaban al menos un marcador elevado. Por otro lado, en un 5,6% de los controles apareció únicamente elevación de uno de los marcadores, en concreto Ca 72.4. Se consideró como CEA elevado niveles mayores de 6,7 UI/ml (según lo recomendado por el método utilizado). Los pacientes presentaron valores medios de CEA de 2,85 UI/ml. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio de los marcadores CEA, Ca 19.9, PSA y Ca 15.3, con la conclusión de que, aparte del PSA, la elevación de los marcadores en esta población podría estar relacionada con la edad⁵³. Otro estudio realizado en Grecia para determinar el valor diagnóstico del CEA, AFP y Ca 19.9 en 12 sujetos completamente asintomáticos, mostró que 8 de ellos presentaron elevación leve del CEA. A uno de los pacientes se le resecó un pólipo maligno 5 años antes del estudio, y permanecía asintomático. Tras exploraciones meticulosas y exhaustivas que incluían endoscopias digestivas, analíticas, ecografía abdominal, tomografía axial computadorizada (TAC) o resonancia magnética (RM), y exploraciones urológicas o ginecológicas, no se halló patología específica que pudiera explicar la elevación del marcador. A dos de los pacientes se les diagnosticaron dos pólipos en la colonoscopia, aunque a los 3

meses de su resección el CEA permanecía en el límite alto de la normalidad. Se realizó un seguimiento durante 3 años, en el que todos los pacientes permanecieron asintomáticos. El estudio concluye que el marcador tumoral es un factor de confusión, llevando a la realización de pruebas innecesarias y conduciendo a situaciones de estrés al paciente⁵⁴.

De forma curiosa, y que sirve para hacer mayor hincapié en la inespecificidad del marcador, existe un trabajo en el que se realizó la determinación del CEA y Ca 19.9 en pacientes a los que se les iba a someter a la realización de una colonoscopia, antes y después de la misma. Dado que el CEA es un importante factor pronóstico preoperatorio en el CCR, es asimismo de interés conocer si la colonoscopia produciría cambios significativos en los niveles de estos marcadores. Se estudiaron un total de 52 pacientes, agrupados en 3 grupos. En el primer grupo se incluyeron los pacientes con CCR (20 casos), en el segundo a los pacientes con pólipos ≥ 1 cm (17 casos), y en el tercero a los pacientes sin patología en el colon (16 casos). Los niveles de CEA fueron menores en los tres grupos tras la endoscopia de forma estadísticamente significativa. Los autores no formularon una hipótesis clara sobre estos hallazgos al no explicarse el fenómeno intrínseco producido *per se*⁵⁵.

En este sentido, en la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado algoritmos de decisión acerca de cuál es la mejor actitud clínica o diagnóstica a adoptar ante pacientes que presentan una elevación leve del CEA pero que clínicamente cursan de forma asintomática, oligosintomática o con síntomas inespecíficos.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es la determinación de la prevalencia de procesos oncológicos subyacentes en pacientes que consultan por una elevación leve del CEA.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar cuáles son los procesos relevantes no oncológicos asociados con mayor frecuencia a la elevación leve del CEA en nuestra población.
2. Realizar un análisis económico del coste medio por paciente derivado del estudio por dicho hallazgo analítico.
3. Analizar si existen diferencias en los valores del CEA en los pacientes con patología gastroenterológica benigna frente a aquellos sin hallazgos patológicos tras la realización de pruebas de imagen del tubo digestivo.

IV. PACIENTES Y MÉTODO

IV.1. PACIENTES

IV.1.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado en dos hospitales pertenecientes a la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir (Consejería de Salud, Junta de Andalucía): el Hospital Alto Guadalquivir y el Hospital Sierra de Segura, ambos en la provincia de Jaén. El primero es un hospital comarcal situado en la localidad de Andújar y ofrece cobertura a los 66.208 habitantes de su área de influencia. El segundo, que es un Hospital de Alta Resolución situado en la citada sierra segureña, la ofrece a 26.594 habitantes.

IV.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la inclusión de un paciente en nuestro estudio se debían de cumplir todos y cada uno de los siguientes criterios:

1. Edad \geq 18 años.
2. Derivación a la consulta especializada de Digestivo o Medicina Interna para el despistaje de un proceso tumoral en base a elevación del CEA entre 3 y 10 ng/ml.
3. Realización a los pacientes de anamnesis, exploración física y pruebas complementarias que permitiesen elaborar un diagnóstico final.
4. Ausencia de antecedente oncológico en la historia personal, independientemente del tipo, localización, grado de extensión y tratamiento realizado.
5. Seguimiento clínico documentado de al menos 12 meses.

IV.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes fumadores que presentaron niveles de CEA en el rango de 3 a 5 ng/ml⁵⁶.

IV.2. MÉTODO

IV.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se han revisado las historias clínicas de los pacientes estudiados en base a los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

Para ello se evaluaron a todos los pacientes durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2.001 hasta el 31 de Diciembre de 2.007 en Andújar, y desde el 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2.007 en Sierra de Segura.

IV.2.2. RECOGIDA DE LOS DATOS

Se analizaron las historias clínicas de todos los pacientes incluidos en el estudio, con la preceptiva recogida de las variables epidemiológicas, clínicas y de técnicas complementarias existentes en el periodo de tiempo analizado. Asimismo, el seguimiento de los pacientes se efectuó también mediante su historia clínica.

A fin de limitar los sesgos, las variables fueron recogidas por un único investigador (el doctorando).

A fin de adaptar la base de datos realizada, para el procesamiento de los mismos y posterior análisis estadístico a la Ley 15/1.999 Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/2.002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, se utilizaron siempre datos disociados.

IV.2.3. VARIABLES

➤ Demográficas

- Edad
- Género

➤ Mediciones analíticas y derivados

- CEA basal y subsiguientes determinaciones (en el caso de más de una petición)
- Meses desde la petición del CEA basal hasta la última petición (en el caso de más de una petición)

➤ Variables clínicas

- Motivo de consulta
- Síntoma principal que genera el estudio
- Meses de seguimiento del proceso diagnóstico-evolutivo: Existieron dos tipos de seguimiento: primero, el clínico realizado por el especialista que estudió al paciente por elevación del marcador; segundo, mediante la valoración histórica-evolutiva del paciente.

- Número de revisiones precisadas para completar el diagnóstico y/o evolución del caso
- Técnicas complementarias realizadas:
 - Estudio digestivo del tracto superior: endoscopia digestiva alta y/o estudio baritado
 - Estudio digestivo del tracto inferior: colonoscopia, enema opaco y/o colonografía por TAC
 - Técnicas de imagen (radiológicas): ecografía abdominal, TAC y/o RM
 - Técnicas invasivas: laparoscopia diagnóstica, biopsia hepática y/o paracentesis diagnóstica-evacuadora
- Diagnóstico final del proceso
- Existencia de proceso oncológico a lo largo de la evolución

➤ **Coste económico**

Cuánta económica generada por paciente en virtud de las técnicas solicitadas y número de consultas realizadas.

En la tabla 1 se detallan los costes de los actos médicos (primera visita y consulta sucesiva/revisión) y de las técnicas empleadas utilizadas en el presente estudio⁵⁷, ordenadas cuantitativamente de modo decreciente.

Tabla 1: DIFERENTES COSTES DE LOS ACTOS MÉDICOS REALIZADOS Y TÉCNICAS EMPLEADAS

| CONCEPTO | GASTO (€) |
|---------------------------------------|-----------|
| Laparotomía exploradora | 1.304 |
| Paracentesis/biopsia hepática | 358,8 |
| Primera consulta | 247 |
| Endoscopia digestiva alta/baja | 204,1 |
| ColonoTAC | 178 |
| Resonancia magnética con contraste IV | 170 |
| TAC con contraste IV | 160,2 |
| Consulta de revisión | 93 |
| Prueba baritada oral/enema opaco | 80,1 |
| Ecografía abdominal | 35,6 |
| Bioquímica* | 24,8 |
| Estudio de coagulación | 9 |
| CEA | 5,6 |
| Hemograma | 1,7 |

* **Bioquímica:** glucosa, urea, creatinina, bilirrubina, transaminasas, enzimas de colestasis, albúmina, hierro, ferritina, sodio, potasio y TSH.

IV.2.4. TÉCNICA DE DETERMINACIÓN

Para la medición del CEA en la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir se utiliza el Inmunoanalizador Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Sanfhofer

Strasse 116, D-68305 Mannheim, Alemania), basado en un test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa del CEA en suero principalmente.

Los reactivos utilizados emplean tres soluciones de trabajo: M: micropartículas recubiertas de estreptavidina; R1: anticuerpo anti-CEA~biotina (monoclonal ratón/humano); R2: anticuerpo anti-CEA~Ru(bpy)₃²⁺ (monoclonal de ratón marcado con quelato de rutenio). El principio del test se basa en una técnica sándwich con una duración total de 18 minutos por cada prueba. En primer lugar se realiza incubación de 10 µl de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-CEA y un anticuerpo específico monoclonal anti-CEA marcado con quelato de rutenio formando un complejo sándwich. Tras esto se realiza una segunda incubación por la que después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de la reacción se traslada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan a posteriori con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración de 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

El test, por otra parte, no se ve afectado por ictericia, hemólisis, lipemia ni biotina. No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 1.500 UI/ml. No se ha registrado efecto prozona (*high dose hook*) con concentraciones del CEA de hasta 200.000 ng/ml. Se

analizaron *in vitro* 26 fármacos de uso extendido sin hallar interferencias. En casos aislados pueden encontrarse interferencias por títulos muy elevados de anticuerpos específicos contra el analito, rutenio y estreptavidina. Estos efectos se han minimizado gracias a una concepción analítica adecuada⁵⁶.

El rango normal de medición por este método es de 0,2 a 3 ng/ml. Por otro lado, en fumadores se considera normal un rango de 0,2 a 5 ng/ml. Se estableció como valor de corte para la selección de los pacientes más del triple de los valores considerados como normales por el método utilizado para la determinación del CEA (3-10 ng/ml) para no fumadores, y el doble para fumadores (5-10 ng/ml)⁵⁶. No se ha encontrado en la literatura médica ninguna referencia en relación al carácter cualitativo de la elevación del CEA.

Se ha de prestar atención en cuanto a la comparación de dos determinaciones que la tasa de variabilidad individual es de un 4,7% según el fabricante. Asimismo se considera importante que el plazo mínimo a transcurrir dichas determinaciones ha de ser de 15 días al menos, y que los incrementos o descensos han de superar el 20% para ser significativos, fuera del intervalo de referencia⁴.

IV.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cualitativos fueron codificados como variables dicotómicas (presencia, positivo o patológico = 1; ausencia, negativo o normal = 0). Los datos cuantitativos fueron tratados como variables continuas. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (número de pacientes) y frecuencia relativa (porcentaje de pacientes). Para las variables continuas se calcularon la media \pm la desviación típica como medidas de posición y de

forma, respectivamente.

La comparación entre dos medias procedentes de muestras independientes se realizó utilizando el test de la *t* de Student, previa comprobación del ajuste de la población a una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra). En caso de que la muestra no se ajustase a una distribución normal se utilizó, como test no paramétrico, la prueba de Mann-Whitney. Para la comparación de medias procedentes de tres o más muestras independientes se utilizó la ANOVA de un factor o la prueba de Kruskal-Wallis, en caso de que la muestra no se ajustara a una distribución normal.

Para el contraste de dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Se calculó el coeficiente de determinación (R^2) como indicador del porcentaje de la variabilidad de los datos que se explica por la asociación entre las dos variables.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la comparación de proporciones mediante la prueba de la χ^2 de Pearson, modificada en caso necesario mediante la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplían los criterios de aplicación (muestras excesivamente pequeñas).

En todos los test utilizados, el nivel de significación estadística se estableció para todo valor de $p < 0,05$. Para el procesamiento de los datos y su posterior análisis estadístico, se utilizó el paquete informático SPSS® versión 20.0 (licencia original SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos).

IV.2.6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo se ha atendido a las recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki (Finlandia, 1.964) y sus posteriores enmiendas, la última de ellas realizada por la 59ª Asamblea General en Seúl (Corea del Sur, 2.008), así como por el convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio de Oviedo, 1.997).

El estudio fue aprobado para su realización por el Comité de Ética e Investigación Sanitaria de la Empresa Pública Hospital Alto Guadalquivir el 7 de Julio de 2.010.

IV.2.7. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando las Bases de Datos:

- **Medline a través de Pubmed** (1956-2014): Medline es una base de datos bibliográfica que recopila 10 millones de referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 5.000 revistas médicas (mayoritariamente anglosajonas).
- **Embase** (1980-2014): es la versión automatizada del Excerpta Médica y tiene una mayor cobertura de revistas médicas europeas y asiáticas que Medline.
- **Índice Médico Español** (1971-2014): base de datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas que recoge referencias bibliográficas de revistas médicas españolas.

- **The Cochrane Library:** la colaboración Cochrane es una organización internacional que tiene como objetivo preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Se inició formalmente en 1992. Elabora un conjunto de bases de datos denominada “*The Cochrane Library*” que agrupa a las siguientes:
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR)
 - *Database of abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE)
 - *The Cochrane Controlled Trials Register* (CCTR)
 - *The Cochrane Review Methodology Database* (CRMD)
- **BEST EVIDENCE:** medicina basada en la evidencia del ACP Journal Club. Incluye 150 revistas médicas.
- **Otras bases de datos:** además se usaron como la consulta otras bases como Proquest, Ovid, Blackwell para la búsqueda de determinados artículos completos.

Se han introducido las siguientes palabras clave como estrategia de búsqueda:

1. *Serum tumor markers:* marcadores tumorales.

“AND”

2. *CEA/Carcinoembryonic Antigen:* CEA o Antígeno Carcinoembrionario.

Se ha centrado la búsqueda en los ensayos clínicos, revisiones bibliográficas, guías de práctica clínica y metanálisis de los últimos 5 años (2.010-2.014), aunque también en otros estudios referenciados que se han considerado de interés en los documentos analizados.

Para las citas bibliográficas expuestas en este manuscrito se han consultado las fuentes primarias originales, bien en formato papel o en electrónico. No se ha referenciado información procedente de resúmenes de artículos no examinados en su totalidad.

Las citas bibliográficas se han referenciado según las actuales normas de publicación del estilo Vancouver^{58,59}.

IV.2.8. MÉTODO DE REDACCIÓN Y ESTILO

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia de la Lengua⁶⁰, María Moliner⁶¹ y Doyma Masson⁶², para el uso adecuado del español.

Para la terminología médica se ha utilizado el diccionario Mosby de la Salud⁶³, el Diccionario Terminológico Roche⁶⁴ y el Diccionario de la Editorial Masson⁶⁵.

En la estructuración del Trabajo de Investigación y Tesis Doctoral se ha seguido las normativas recomendadas por Sierra Bravo⁶⁶, Senra Varela⁶⁷, Hernández Vaquero⁶⁸ y García Román⁶⁹, siguiendo las normas uniformes adoptadas por Revistas Médicas⁷⁰.

V. RESULTADOS

V.1. POBLACIÓN

Inicialmente se revisaron un total de 187 historias de pacientes. Se excluyeron 87 pacientes (46,5%) en relación con:

- Desconocimiento del proceso diagnóstico motivo de estudio: No se realizó un estudio diagnóstico que permitiese establecer un diagnóstico final en 49 pacientes, lo que supone un 26,2%.
- Estudio evolutivo inferior a 12 meses en 28 pacientes, lo que supone un 14,9%.
- Fumador y CEA 3-5 ng/ml en 10 pacientes, lo que supone un 5,3%.

Finalmente, se incluyeron en el análisis estadístico 100 pacientes.

V.1.1 GÉNERO

De los pacientes incluidos en el presente estudio, 60 eran hombres (60%) y 40 mujeres (40%), figura 1.

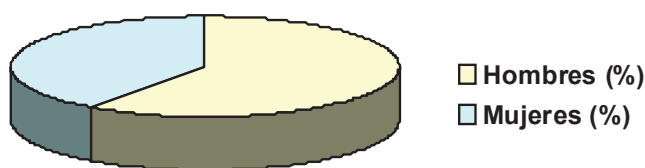


Figura 1: distribución de la población en relación con el género

V.1.2 EDAD

La edad media fue de $67,4 \pm 14,2$ años, con un rango de edades comprendido entre 23 y 95 años. En la figura 2 se distribuyen los pacientes en relación con grupos de edad, siendo el grupo más numeroso el mayor a 60 años.

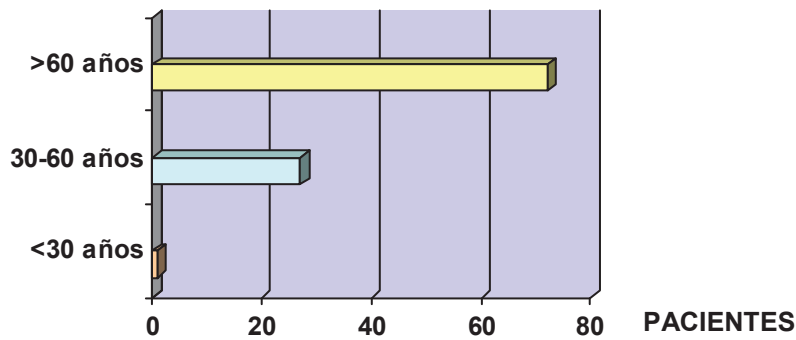


Figura 2: distribución de los pacientes en relación con los grupos de edad

V.1.3 EDAD-GÉNERO

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo femenino y del masculino ($67,6 \pm 14,4$ vs $67,2 \pm 14,2$ años; $p=0,9$).

V.2. EL ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO

Al comienzo del estudio diagnóstico, el nivel medio del CEA fue de $5,8 \pm 1,7$ ng/ml, con un mínimo de 3,1 y un máximo de 10.

V.2.1 CEA-GÉNERO

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel medio del CEA de las mujeres y el de los hombres ($5,8 \pm 1,8$ vs $5,8 \pm 1,7$ ng/ml; $p=0,8$).

V.2.2 CEA-EDAD

Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel basal del CEA y la edad de los pacientes ($R^2=0,025$; $p=0,1$), figura 3.

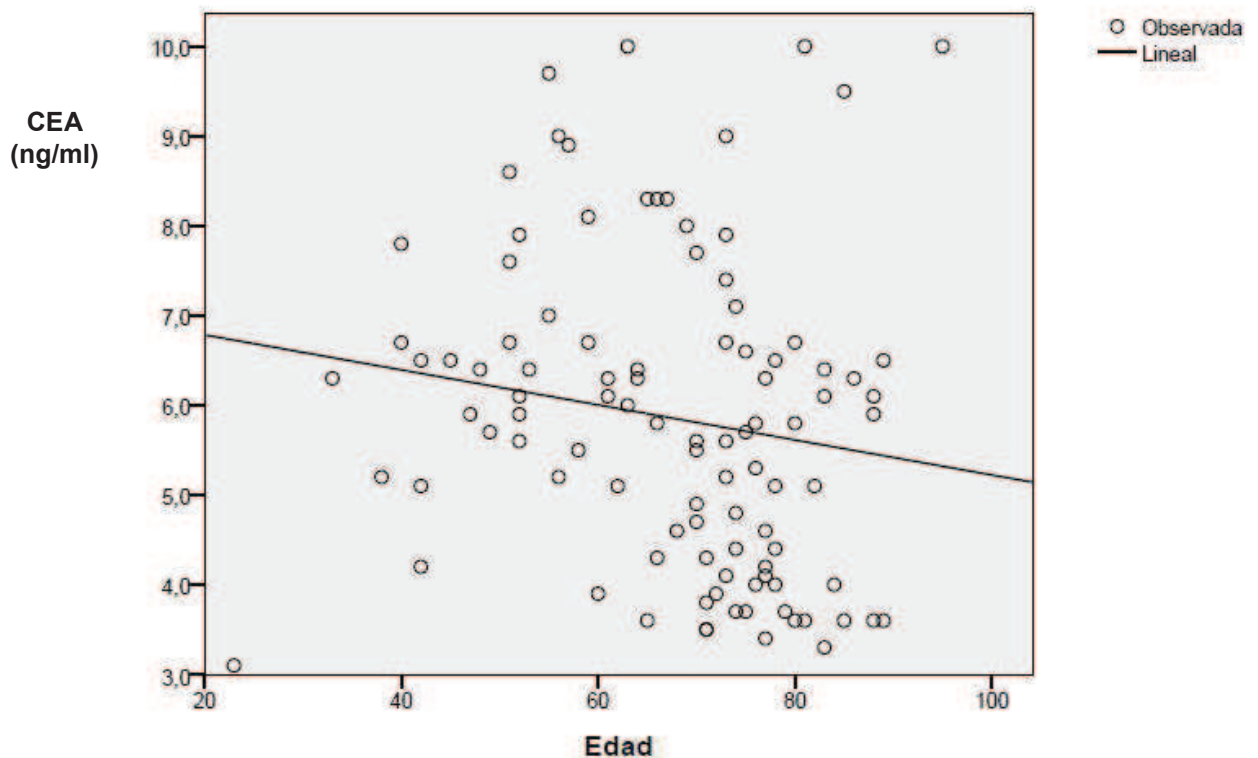


Figura 3: correlación edad-CEA

V.2.3 SEGUIMIENTO DEL CEA

En 32 pacientes (32%) se realizaron al menos dos mediciones del nivel del CEA, y en 21 (21%) tres. El tiempo medio transcurrido desde la primera medición del CEA (basal) hasta la final (segunda o tercera) fue de $20,6 \pm 21,3$ meses, con un rango entre 2 y 70 meses. En la figura 4 se propone una distribución de la población en relación con el número de determinaciones del CEA solicitadas.

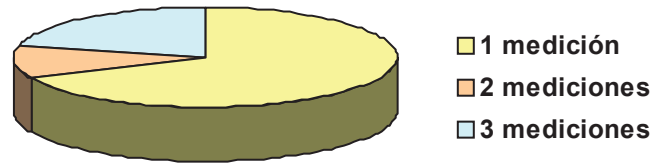


Figura 4: número de mediciones del GEA

V.3. MOTIVO DE CONSULTA

Todos los pacientes fueron remitidos a la consulta externa para estudio por sospecha de proceso oncológico subyacente. Desde un punto de vista clínico, los síntomas o signos que sirvieron como sospecha para iniciar el proceso diagnóstico se reflejan en la tabla 2, ordenados de modo decreciente.

Tabla 2: SÍNTOMAS/SIGNOS DE SOSPECHA EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO

| | |
|---|-------------|
| Alteraciones analíticas | 19% |
| Disnea | 13% |
| Dolor abdominal | 13% |
| Otros síntomas de alarma digestivos | 13% |
| Síndrome constitucional | 10% |
| Deterioro cognitivo | 10% |
| Ascitis | 6% |
| Imágenes patológicas radiológicas abdominales | 6% |
| Lesiones dérmicas | 4% |
| Trombosis venosa profunda | 3% |
| Neuropatía sensitivo-motora | 3% |
| TOTAL | 100% |

El grupo más frecuente (19%) estaba compuesto por pacientes con alteraciones analíticas relevantes, tales como: colestasis disociada (8%), hipertransaminasemia (6%) o anemia ferropénica (5%).

De los pacientes con síntomas y signos de alarma digestivos (13%), ocho pacientes (8%) presentaban alteración del tránsito intestinal, tres (3%) hemorragia digestiva (2 bajas y 1 alta), un paciente (1%) con disfagia a sólidos y líquidos, y un paciente (1%) con síndrome emético.

Otro porcentaje de pacientes también numeroso (10; 10%) es el conformado por aquéllos con deterioro cognitivo rápidamente progresivo, de $2,6\pm 1$ meses de evolución (con mínimo de 1 y máximo de 4 meses), en el que se realizan técnicas radiológicas (TAC) para descartar un tumor cerebral.

El mismo número de pacientes (10; 10%) presentan síndrome constitucional, basado en la existencia de astenia, anorexia y pérdida ponderal.

Notable importancia tiene también el que motiva un estudio por hallazgo de imágenes patológicas desde el punto de vista radiológico en la región abdominal, representadas en la figura 5 (6; 6%), ante la presencia de lesiones en TAC [quistes hepáticos (2%), pseudotumor inflamatorio (1%), suboclusión intestinal (1%), y pseudoquiste pancreático tras episodio de pancreatitis (1%)], o en ecografía abdominal [adenopatías (1%)].

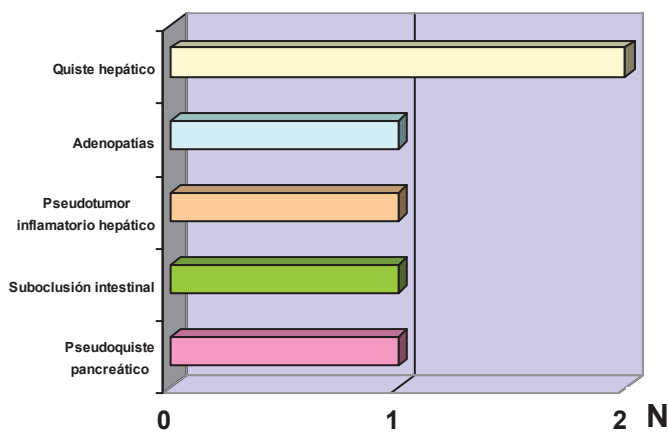


Figura 5: imágenes radiológicas patológicas

Por otro lado, otro grupo de pacientes (4, 4%) lo constituyen aquellos con lesiones dérmicas sugestivas de ser paraneoplásicas. Son dos pacientes con acantosis nigricans (2%) y otros dos con dermatomiositis.

Por último, tres pacientes (3%) presentaron neuropatía periférica sensitivo-motora como componente paraneoplásico en un cuadro clínico sugerente de cáncer de pulmón.

V.4. TÉCNICAS REALIZADAS

En la tabla 3 se resumen las técnicas realizadas durante el estudio de todos los pacientes analizados, ordenadas en modo decreciente.

Tabla 3: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS PRECISADAS

| | |
|----------------------------------|------|
| ANALÍTICA | 100% |
| ECOGRAFÍA ABDOMINAL | 41% |
| TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA | 31% |
| COLONOSCOPIA | 29% |
| ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA | 20% |
| ENEMA OPACO | 12% |
| PRUEBAS BARITADAS ORALES | 12% |
| RESONANCIA MAGNÉTICA | 5% |
| OTRAS TÉCNICAS INVASIVAS | 3% |

Es interesante destacar en estas técnicas el grupo conformado por las TAC realizadas. En total se han realizado un total de 30 TAC, distribuidas de la manera siguiente: 18 abdomen-pelvis, 7 torácicos y 5 craneales, estas últimas sin contraste intravenoso. Por otro lado se realizó además 1 colonoTAC,

prueba novedosa que sirve para el estudio del colon mediante la realización de tomografía. De las 5 resonancias magnéticas realizadas, 4 eran craneales y 1 abdominal, con contraste intravenoso.

El grupo de las “pruebas baritadas orales”, hace referencia a la realización de una seriada esófago-gastro-duodenal y/o de un tránsito intestinal, mientras que las “otras técnicas invasivas” incluyen la realización de una laparoscopia (1), una paracentesis diagnóstico-evacuadora sin necesidad de guía ecográfica (1) y una biopsia hepática percutánea que sí la precisó (1).

V.5. DIAGNÓSTICOS TRAS EL ESTUDIO

V.5.1. DIAGNÓSTICOS ONCOLÓGICOS

En el estudio realizado se hallaron un total de 4 procesos oncológicos (4%) que se exponen y detallan a continuación:

- 1. Neoplasia gástrica “probable”:** se trataba de una mujer de 88 años de edad estudiada por anemia en consulta externa, no fumadora, con una determinación basal del CEA de 3,6 ng/ml en la que la seriada gastroduodenal fue informada como probable neoplásica gástrica y que no fue comprobada posteriormente con biopsia dado que la paciente falleció.
- 2. Cáncer de pulmón:** varón fumador de 52 años de edad estudiado por un síndrome constitucional, y con una determinación basal del CEA de 7,9 ng/ml.

3. **Cáncer de colon:** mujer de 73 años de edad no fumadora estudiada por anemia, con una determinación basal del CEA 9 ng/ml. La biopsia fue informada como adenocarcinoma intestinal.
4. **Neoplasia pulmonar “probable”:** varón de 95 años de edad, no fumador, estudiado por disnea progresiva en consulta externa, y con una determinación basal de CEA de 10 ng/ml. La radiología simple de tórax fue informada como posible tumor pulmonar que no fue comprobado posteriormente con biopsia, dado que el paciente falleció.

V.5.2. PATOLOGÍA NO ONCOLÓGICA

En 49 pacientes de los 96 restantes (49%), tras la finalización del estudio, no se detectó ninguna patología en relación con la elevación del CEA.

En la tabla 4 se explican los diagnósticos definitivos del resto de pacientes (47, 47%) en los que la patología detectada sí está descrita como causa no neoplásica de elevación del CEA, ordenadas en modo decreciente.

Tabla 4: DIAGNÓSTICOS DEFINITIVOS NO ONCOLÓGICOS

| | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----|
| No relación con la elevación del CEA | 49% | |
| Relación con la elevación del CEA | Descompensación neumopatía crónica | 16% |
| | Insuficiencia renal crónica | 13% |
| | Cirrosis hepática | 6% |
| | Pancreatitis | 3% |
| | Adenomas colon | 3% |
| | Hipotiroidismo primario | 2% |
| | Pseudotumor inflamatorio hepático | 1% |
| | Colecistitis aguda litiásica | 1% |
| | Brote enfermedad de Crohn | 1% |
| | Úlcera péptica | 1% |
| TOTAL | 96% | |

Agrupando por especialidades (representado en la figura 6), el grupo más numeroso lo constituyen los pacientes con patologías del aparato digestivo, junto a las del aparato respiratorio (ambas con 16; 16%). Los pacientes con cirrosis hepática con descompensación hidrópica fueron un total de seis (6%). Se trata de procesos hepatológicos conocidos. Asimismo el grupo de pancreatitis contó con tres pacientes (3%), en el que se hallan dos pacientes con proceso inflamatorio en fase aguda (2%) y uno en crónica con la existencia de un pseudoquiste (1%). Los adenomas de colon se presentan como pólipos

hallados en colonoscopia y resecaos consecuentemente. Todos ellos fueron subcentimétricos (3, 3%). Por último cabe reseñar a un paciente con brote de enfermedad inflamatoria intestinal tipo enfermedad de Crohn proceso conocido en dicho paciente con anterioridad.

En cuanto a los pacientes con descompensación de una neumopatía subyacente crónica (16; 16%), se hallan once pacientes con descompensación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (11,4%) por infección respiratoria no condensante (10; 10%) y neumonía (1; 1%); además cabe destacar a cinco pacientes con descompensación de neumopatía intersticial (5%).

Otro grupo a destacar es el de la insuficiencia renal crónica (13; 13%) ya conocida.

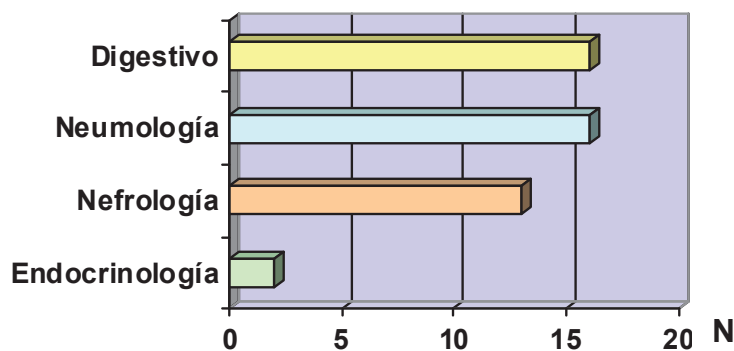


Figura 6: diagnósticos definitivos no oncológicos agrupados según especialidades médicas

V.6. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES NO ONCOLÓGICOS

V.6.1 REVISIONES CLÍNICAS

El diagnóstico final de los 96 pacientes con patología no oncológica se estableció en $2,3 \pm 0,7$ visitas, con un mínimo de 2 y un máximo de 6 visitas.

Una vez establecido el diagnóstico final, se realizó un seguimiento del paciente durante $54,3 \pm 24,6$ meses, con un mínimo de 12 y máximo de 132 meses.

V.6.2. EVOLUCIÓN DEL CEA: GRUPOS DE PACIENTES

Se efectuó más de una petición de CEA en 32 pacientes (32%), $2,6 \pm 0,4$ peticiones con un mínimo de 2 y un máximo de 3 peticiones, y durante $20,6 \pm 21,3$ meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 70 meses. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media del nivel basal del CEA y la media del nivel final del CEA ($5,9 \pm 1,7$ vs $6,8 \pm 5,5$ ng/ml; $p=0,5$).

En ellos, la evolución del CEA fue a decrecer en 14 pacientes (43,7%), de los que 6 pacientes (18,7%) normalizaron los valores del CEA, mientras que los otros 8 restantes (25%) permanecieron patológicos. Por otro lado existió un aumento del CEA en 10 pacientes (31,2%), y un mantenimiento de las cifras del CEA en 8 pacientes (25%).

V.6.2.1. PACIENTES CON NORMALIZACIÓN DEL CEA

Los pacientes con decrecimiento del CEA hacia la normalización (6; 18,7%) presentaron un nivel basal de CEA de $4,6 \pm 1,1$ ng/ml, con un mínimo de 3,6 y un máximo de 6,7 ng/ml. El CEA final fue de $2,6 \pm 1,2$ ng/ml, con un mínimo de 1,2 y un máximo de 4,9 ng/ml. En estos pacientes se realizaron un total de $2,5 \pm 0,5$ peticiones, con un mínimo de 2 y un máximo de 3 peticiones. Estas peticiones se realizaron durante un periodo de $11,3 \pm 5,4$ meses, con un mínimo de 5 y un máximo de 21 meses.

Se efectuó un seguimiento de estos pacientes durante $54\pm 6,5$ meses, con un mínimo de 48 y un máximo de 60 meses. Aunque no se detectaron tumores en el diagnóstico, un paciente desarrolló un cáncer laríngeo durante la evolución (16,7%). Se trataba de un varón de 59 años de edad, fumador, estudiado por hemorragia digestiva alta, con CEA basal de 6,7 y final de 4,9 ng/ml tras 21 meses, y sin hallazgo de causa de la hemorragia en las técnicas realizadas (endoscopia digestiva alta y baja). La elevación del CEA se consideró relacionada con adenomas de colon, que se resecaron. A los 48 meses el paciente presentó el cáncer en cuestión.

Por lo demás, durante dicho periodo, no se establecieron cambios relevantes en el diagnóstico que pudieran estar en relación con las elevaciones del CEA.

V.6.2.2. PACIENTES CON DESCENSO DEL CEA SIN NORMALIZACIÓN

Se trata de 8 pacientes con disminución del CEA pero sin normalización del mismo (25%). El nivel basal del CEA fue de $7,4\pm 1,4$ ng/ml, con un mínimo de 5,1 y un máximo de 9 ng/ml. El CEA final fue de $5,3\pm 0,8$ ng/ml, con un mínimo de 3,9 y un máximo de 6,9 ng/ml. En estos pacientes se realizaron $2,6\pm 0,5$ peticiones, con un mínimo de 2 y un máximo de 3 peticiones. Estas peticiones se efectuaron durante un periodo de $11\pm 9,4$ meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 31 meses.

Se efectuó un seguimiento de estos pacientes durante $58,5\pm 30,3$ meses, con un mínimo de 24 y un máximo de 96 meses.

Durante el periodo de estudio se diagnosticó un cáncer de colon (12,5%), y durante el seguimiento se detectó una Leucemia Aguda Mieloide

(12,5%) en una mujer de 82 años de edad, no fumadora. Esta paciente fue estudiada por estreñimiento, con CEA basal de 5,1 y final de 3,9 ng/ml tras 31 meses. Tras la realización de un enema opaco y una endoscopia digestiva alta, no se halló patología relevante, salvo insuficiencia renal crónica como explicación de la elevación de los CEA. A los 48 meses la paciente presentó la leucemia. Ningún dato analítico previo hizo sospechar la existencia de tal proceso.

Por lo demás no se apreciaron otros cambios relevantes en los diagnósticos que estuviesen en relación con las elevaciones del CEA.

V.6.2.3. PACIENTES CON NIVELES ESTABLES DEL CEA

Son los 8 pacientes que han mantenido estables sus niveles del CEA en las sucesivas mediciones (25%). El nivel basal del CEA fue de $5,4 \pm 1,3$ ng/ml, con un mínimo de 3,6 y un máximo de 7,9 ng/ml. El CEA final fue de $5,2 \pm 1,5$ ng/ml, con un periodo comprendido entre los 3,4 y 7,8 meses. En estos pacientes se realizaron $2,6 \pm 0,5$ peticiones, con un mínimo de 2 y un máximo de 3 peticiones. Estas peticiones se efectuaron durante un periodo de $28,7 \pm 26,9$ meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 70 meses.

Se efectuó un seguimiento de estos pacientes durante $67,5 \pm 40$ meses, con un mínimo de 24 y un máximo de 132. No existieron nuevos procesos diagnósticos durante la evolución que estuviesen en relación con las elevaciones del CEA, ni tampoco se hallaron neoplasias durante el estudio ni en el seguimiento.

V.6.2.4. PACIENTES CON INCREMENTO DEL CEA

A tenor de un incremento mínimo relevante en la evolución del nivel basal del CEA de al menos un 20%⁴, 10 pacientes (31,2%) mostraron un

aumento significativo del CEA. El nivel basal del CEA fue de $6\pm 1,7$ ng/ml, con un mínimo de 4,1 y un máximo de 10 ng/ml. El CEA final fue de $11,7\pm 7,8$ ng/ml, con un mínimo de 7 y un máximo de 30,2 ng/ml. En estos pacientes se realizaron $2,8\pm 0,4$ peticiones, con un mínimo de 2 y un máximo de 3 peticiones. Estas peticiones se efectuaron durante un periodo de $27,4\pm 26$ meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 60 meses.

Se efectuó un seguimiento de estos pacientes durante $58,8\pm 26,8$ meses, con un mínimo de 24 y un máximo de 96 meses.

De estos 10 pacientes, 3 sobrepasaron el nivel establecido de 10 ng/ml (9,3%). Se trataban de:

1. Un varón de 77 años de edad, no fumador, estudiado por deterioro cognitivo, con 3 mediciones del CEA (basal 4,2, segunda medición 2,3, y la final de 21,5 ng/ml), 15 meses más tarde de la medición basal. El paciente fue revisado durante 24 meses, y tras la finalización del estudio no se halló patología neoplásica subyacente. Se consideró una insuficiencia renal crónica como la circunstancia que aumentó el nivel del CEA.
2. Un varón de 45 años de edad, fumador, estudiado por ascitis, con dos mediciones del CEA (6,5 la basal y 11,6 ng/ml la final, 60 meses más tarde). El paciente se revisó 72 meses. Esta elevación del CEA se explicó por la propia cirrosis hepática conocida.
3. Una mujer de 81 años estudiada por dolor abdominal, no fumadora, con tres mediciones de CEA (10, 8,9 y final de 30,2 ng/ml, 53 meses tras la basal), sin hallazgo de patología justificativa, tampoco

oncológica, de la elevación del marcador. La paciente se revisó durante 72 meses.

Los siete pacientes restantes que mostraron elevación del CEA en la evolución (21,8%) presentaron un nivel basal del CEA de $5,6\pm 1$ ng/ml, con un mínimo de 4,1 y un máximo de 6,7 ng/ml. El CEA final fue de $7,7\pm 0,7$ ng/ml, con un mínimo de 7 y un máximo de 9 ng/ml. En estos pacientes se realizaron $2,8\pm 0,3$ peticiones, con un mínimo de 2 y un máximo de 3 peticiones. Estas peticiones se efectuaron durante un periodo de $20,8\pm 25,5$ meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 60 meses.

Se efectuó un seguimiento de estos pacientes durante $60\pm 28,5$ meses, con un mínimo de 24 y un máximo de 96 meses.

Estos pacientes presentaron en el proceso diagnóstico los siguientes hallazgos en relación con el CEA:

1. No patología o irrelevancia: 3 pacientes (9,3%).
2. Cirrosis hepática descompensada (ascitis): 2 pacientes (6,2%).
3. Insuficiencia renal crónica: 1 paciente (3,1%).
4. Brote de enfermedad de Crohn (patología conocida): 1 paciente (3,1%).

A destacar que en uno de los pacientes (10%) en los que no se halló patología o fue irrelevante en el diagnóstico, se halló un cáncer de colon en la evolución. Se trató de un varón de 71 años de edad, no fumador, estudiado por dolor abdominal, con CEA basal de 4,3 y final de 9 ng/ml con 11 meses de

diferencia. Durante el proceso diagnóstico se le practicó un estudio digestivo baritado alto y una colonoTAC, sin que se le hallara patología relevante que justificara la clínica. Dada la persistencia en la clínica se le practicó una TAC que orientó a la realización de colonoscopia al diagnosticar una imagen patológica en colon. A los 48 meses el paciente fue diagnosticado de cáncer de colon por colonoscopia.

En el resto de pacientes no existieron nuevos diagnósticos de relevancia en la evolución en relación con la elevación del CEA.

V.6.3. RELACION CEA – CÁNCER

En los siete pacientes diagnosticados de cáncer durante el estudio inicial o durante la evolución clínica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre sus niveles del CEA basal respecto a aquellos 93 sin patologías oncológicas ($6,6 \pm 2,4$ vs $5,8 \pm 1,7$ ng/ml; $p=0,2$).

De los 32 pacientes en los que disponemos de un CEA evolutivo, observamos que los valores medios del CEA final de los 4 pacientes con cáncer no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a los 28 pacientes sin patología oncológica ($6,2 \pm 2,2$ vs $6,9 \pm 5,9$ ng/ml; $p=0,8$).

V.7. EL CEA EN LA PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL

En el presente estudio se ha constituido un subgrupo de pacientes en el que se pretende estudiar de forma comparativa el nivel del CEA basal en tres situaciones diferentes:

1. Pacientes con neoplasias (posibles o confirmadas durante el estudio inicial, o en el seguimiento) a nivel gastrointestinal.
2. Pacientes a los que se les ha detectado patología benigna gastroenterológica (tras la realización de técnicas diagnósticas y/o terapéuticas específicas).
3. Pacientes a los que, tras las mismas, no se ha detectado ninguna patología.

En este sentido se consideran pruebas gastroenterológicas la endoscopia digestiva alta, colonoscopia, prueba baritada oral (esófago-estómago-duodeno y/o tránsito intestinal), enema opaco y colonoTAC. Los pacientes que fueron diagnosticados o desarrollaron un tumor no digestivo no se incluyeron en este subgrupo de pacientes.

De los 100 pacientes, 42 (42%) fueron estudiados con una o más técnicas de las anteriormente mencionadas. Dos pacientes fueron diagnosticados de un cáncer gástrico probable y de un cáncer de colon durante el estudio diagnóstico. Además, a un paciente se le realizó una colonoTAC que, aunque fue informada como normal, fue diagnosticado de una neoplasia de colon mediante la realización de una colonoscopia 48 meses después, durante la evolución.

Conviene detallar los aspectos más importantes de las patologías benignas halladas:

1. **Adenomas de colon:** tres pacientes presentaron adenomas de colon en el estudio. Se trataron de pólipos subcentimétricos, todos ellos resecados convenientemente. Es importante denotar que 1 de los pacientes que presentaron adenomas de colon se diagnosticó en la evolución de cáncer de laringe, por lo cual no se debe contabilizar dentro del subgrupo de pacientes que actualmente ocupa, por lo que en realidad se han de valorar únicamente a 2 pacientes.
2. **Divertículos de colon:** dos pacientes presentaron divertículos en el colon sin datos de complicación, y 1 de ellos también adenomas, por lo cual únicamente se valora en este subgrupo a 1 paciente.
3. **Brote de enfermedad de Crohn:** un paciente.
4. **Úlcera péptica benigna:** un paciente.
5. **Angiodisplasia de colon:** en un paciente se observó la existencia de una angiodisplasia de colon milimétrica que no precisó intervención dado que en el momento del diagnóstico no existió complicación hemorrágica.

Con ello, seis pacientes (16,2%) presentaron patología benigna, y en cambio treinta y un pacientes (83,7%) no presentaron ninguna patología. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel del CEA basal en los pacientes que no presentaron patología gastroenterológica en el estudio y en los que sí presentaron patología benigna ($5,5 \pm 1,5$ vs $5,4 \pm 1,1$ ng/ml; $p=0,7$).

V.8. ESTUDIO ECONÓMICO

El gasto medio por paciente que generó el despistaje de un tumor oculto en función de la elevación del marcador tumoral fue de $503,6 \pm 257,6$ € con un mínimo de 288,3 y un máximo de 1.923,2.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el gasto medio de los pacientes con cáncer (en el estudio inicial y durante el seguimiento) y los que no lo presentaron ($664,4 \pm 277$ vs $491,5 \pm 253,6$ €; $p=0,09$), figura 7.

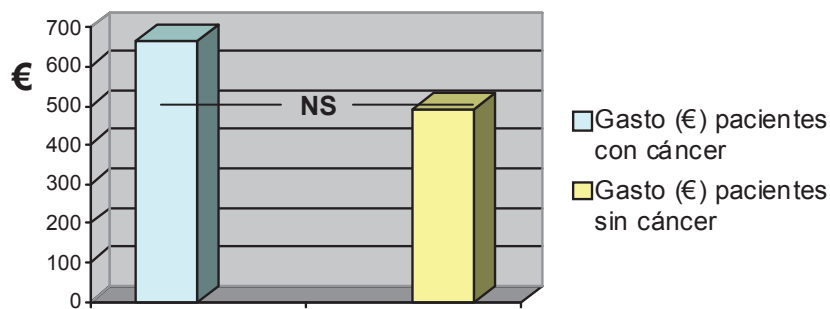


Figura 7: comparativa gasto pacientes con cáncer y sin cáncer

VI. DISCUSIÓN

VI.1. PATOLOGÍA TUMORAL

En nuestro estudio hemos detectado un total de 7 pacientes (7%) con procesos oncológicos asociados a una elevación leve del CEA: 4 durante el proceso diagnóstico y los 3 restantes durante amplio seguimiento de más de 4 años.

A priori casi todos los casos podrían guardar relación con la elevación del CEA. Está demostrado que los cánceres de colon, de pulmón y de laringe, además del gástrico y pulmonar cursan con niveles elevados de dicho marcador, debido a que son neoplasias malignas de origen epiteliales en general, y la proliferación aberrante de este epitelio refleja la elevación de dicho marcador^{4,6,8-10}.

Durante la evolución se diagnosticó un cáncer laríngeo en un paciente que presentó hemorragia digestiva sin hallazgo del foco del sangrado tras la realización de pruebas endoscópicas. En su seguimiento presentó decrecimiento del CEA, y dicha elevación primaria y decrecimiento posterior se relacionó con la existencia de adenomas de colon que se resecaron convenientemente durante la colonoscopia.

En cuanto a la Leucemia Aguda Mieloide, en teoría, al tratarse de una neoplasia maligna hematológica no produciría crecimiento del CEA. Únicamente se ha hallado en la literatura médica un artículo que correlaciona de modo descriptivo la elevación del CEA entre otros marcadores en el plasma de niños con leucemia aguda. En concreto, en un total 44 niños se apreció una elevación del CEA en el 64% (28). Además se objetivó que en siete de doce pacientes (58,3%) que presentaron recidiva en la médula ósea desarrollaron elevación del marcador, y en cuatro de ellos la elevación apareció 3-4 meses

antes de que existiese cualquier evidencia de recidiva. Además en seis de trece pacientes (46,1%) con recidiva extramedular se halló una elevación del CEA⁷¹. A favor de que la elevación del CEA no se correlacione con esta neoplasia es la cuestión de que existe un decrecimiento del nivel del marcador a lo largo de la evolución, y de que se explicó su aumento por la existencia de insuficiencia renal. El motivo del estudio en este paciente fue por alteración del tránsito intestinal tipo estreñimiento que finalmente fue funcional.

Quizás el caso más expresivo de la relación entre elevación del CEA y existencia de cáncer es el del cáncer de colon diagnosticado durante la evolución de un paciente estudiado por dolor abdominal, sin hallazgo etiológico en las técnicas practicadas, entre ellas una colonoTAC.

La primera referencia en la literatura médica que existe sobre la colonoTAC (también llamada colonografía por TAC o colonoscopia virtual) fue en 1994 por Vining⁷² en el que ofrece una perspectiva endoluminal simulada por ordenador mediante la distensión del colon con aire. La técnica utiliza TAC convencional o helicoidal (o incluso imágenes de RM) y un procesamiento posterior mediante un software sofisticado que genera las imágenes que permiten al operador la visualización o “navegación” intracolónica en cualquier dirección elegida en un colon previamente “limpio”⁷³. Aunque a priori no utiliza la administración de contraste yodado intravenoso ofrece una valoración correcta del colon y de las diferentes estructuras abdominales, por lo que es una técnica que, sin ser invasiva, tiene un buen rendimiento diagnóstico^{74,75}. Únicamente destacar dos limitaciones: primera, que al ser una prueba diagnóstica meramente no permite la toma de biopsias ni la terapéutica endoscópica; segunda, que la precisión diagnóstica de la técnica disminuye

sobre todo para la detección de pólipos inferiores a 6 mm⁷⁶. El diagnóstico se realizó a los 48 meses del estudio al practicar una colonoscopia por persistencia del dolor abdominal, con un crecimiento del nivel del CEA. Es preciso mencionar que el paciente presentó una preparación idónea para la realización de la técnica y a posteriori, tras el diagnóstico de la lesión tumoral, se efectuó por parte del Servicio de Radiodiagnóstico una nueva valoración de la colonoTAC realizada sin hallar lesión alguna en la zona donde se asentó el tumor. La causa que explicaría la no visualización en primer término en la colonoTAC de ningún hallazgo patológico en colon sería porque muy probablemente el cáncer se originara de un adenoma mediante la secuencia progresiva adenoma-carcinoma, y cuando se realizó la técnica no se visualizara el adenoma por su tamaño milimétrico. En la actualidad se conoce que casi todos los cánceres colorrectales surgen de adenomas, pero sólo una minoría de los adenomas progresan a cáncer ($\leq 5\%$). En los estudios disponibles se informa que por término medio el tiempo necesario para el desarrollo de cáncer desde un adenoma es de 7 a 10 años, y que el riesgo es mayor en los llamados adenomas avanzados (esto es, aquellos > 1 cm, con componente histológico vellosos o con displasia de alto grado⁷⁷).

VI.2. PROCESOS NO ONCOLÓGICOS

En el presente estudio, en casi la mitad de los pacientes no se encontró una patología o estado fisiológico en relación con la elevación del CEA, lo cual supone el mayor porcentaje de pacientes con ausencia de patología oncológica. En estos casos, convendría barajar la posibilidad hipotética de que

existan otros factores que en determinados pacientes no se deban obviar, como por ejemplo la presencia de sustancias circulantes similares al CEA (*CEA-like*), esto es, autoanticuerpos e inmunocomplejos que puedan elevar levemente este marcador⁷⁸. Por otro lado, se ha apuntado en diferentes estudios la posibilidad de que la propia añosidad e incluso la realización de una colonoscopia pueda elevar la concentración del CEA^{53,55}. En nuestro estudio no hemos hallado relación entre la edad y los niveles elevados del CEA. Para finalizar, ninguno de los pacientes se realizó una colonoscopia previa a la determinación del CEA.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes con procesos no oncológicos que sí explicarían la elevación del CEA representa un porcentaje relevante (47%). Es preciso denotar que la mucosa no maligna en estado de hiperproliferación tiene la capacidad de expresar el CEA, así desde una perspectiva práctica el nivel del CEA se encuentra elevado en una diversidad de afecciones inflamatorias asociadas con aceleración del recambio celular, y en otras condiciones patológicas benignas encontradas en nuestros pacientes, como infección pulmonar, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, adenomas de colon, colecistitis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y úlcera^{4,6,8-10}. Conviene, en este sentido y por otro lado, considerar algunas patologías que tendrían una explicación menos clara según esta cuestión. En primer lugar, la elevación del CEA en relación con insuficiencia renal crónica (13%): esta es una de las causas más frecuentes halladas de las patologías benignas en relación con la elevación del CEA. La disminución de la tasa de filtración glomerular de este marcador implica una elevación en el mismo en su nivel sanguíneo. Esta circunstancia hace que este marcador, entre otros, no

sea fiable en la monitorización de tumores en pacientes urémicos debido a la alta tasa de falsos positivos⁷⁹. En segundo lugar, la cirrosis hepática con descompensación hidrópica (6%): no es la ascitis como tal la que puede provocar la elevación del marcador, sino más bien el estado de inflamación permanente asociado a la cirrosis hepática. Se estima que existe un incremento leve del nivel del CEA en pacientes con esta patología debido probablemente a una alteración en el procesamiento metabólico causado por la disfunción celular, en mayor o menor medida, existente⁸⁰. En tercer lugar, el hipotiroidismo primario (2%): existen varias publicaciones que asocian la existencia de rabdomiolisis y elevación extrema de creatinquinasa con el hipotiroidismo⁸¹. Esta circunstancia podría favorecer, según la hipótesis principal en cuanto a la elevación del CEA en estos procesos benignos, el incremento de este marcador, aunque si bien es verdad, la causa real de la elevación en este proceso permanece incierta⁸². Existen varios estudios que implican además en la causalidad una disminución en la degradación o excreción hepática del CEA circulante^{12,83} de igual manera que el comportamiento de otras enzimas tales como la aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa, así como del colesterol⁸⁴. Por otro lado, existen también otras publicaciones que nos indican que en ocasiones ignoramos el diagnóstico de hipotiroidismo como causa de la elevación del marcador, por lo cual se debiera siempre de barajar en el diagnóstico diferencial como circunstancia no maligna que puede elevar el CEA⁸⁵. De hecho, estas alteraciones normalmente son transitorias una vez que se controla el proceso tiroideo⁸⁶. En estos dos casos sólo tenemos una medición del CEA (4 y 4,6

ng/ml, pacientes no fumadores), por lo que no sabemos si estos valores regresaron a la normalidad una vez controlado el proceso tiroideo.

Nos ha llamado la atención el caso de un paciente con pseudotumor inflamatorio hepático (1%). Éste es un tumor benigno raro de etiología desconocida compuesto por tejido fibroso con infiltración de células inflamatorias^{87,88}. Forman lesiones visibles en las técnicas de imagen que pueden considerarse a priori como malignas, por lo cual en ocasiones precisa de técnicas con mayor invasividad como por ejemplo biopsia hepática percutánea (este caso en concreto) o por laparoscopia para poder realizar un estudio histopatológico. Etiopatológicamente se podría especular con que la elevación del CEA en este caso se debiera a la inflamación producida por la lesión. Sin embargo, no se ha hallado en la literatura médica ninguna mención a la relación entre estas lesiones y la elevación del CEA, por lo cual no deja de ser una hipótesis.

En nuestro estudio no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles del CEA de los pacientes que han presentado un tumor, tanto en el proceso diagnóstico como en la evolución, y en los que no lo presentaron. Esta circunstancia no hace más que resaltar el carácter inespecífico de este marcador cuando se encuentra levemente elevado en el diagnóstico de sendos procesos, en consonancia con la literatura actual disponible⁵³⁻⁵⁵.

VI.3. TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DEL CEA

La técnica utilizada para la medición del marcador es esencial para una correcta interpretación de la muestra, dado que los resultados obtenidos con el uso de diferentes métodos no son necesariamente comparables. De forma ideal, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica escocesa recomienda que los laboratorios indiquen el método utilizado cuando se emitan resultados analíticos, además de informar de los resultados acumulativos en ese paciente (idealmente mediante gráficos) y la adición de comentarios de interpretación⁸⁹. Una inexistente concordancia clínica-analítica de cualquier resultado facilitará una detección precoz de cualquier error. A su vez, estas identificaciones erróneas se ayudarán de la información clínica provista por el clínico. Probablemente, la implementación de estas recomendaciones, adaptadas siempre a la práctica local, optimiza el uso clínico de este parámetro analítico.

VI.4. CEA Y PATOLOGÍA GASTROENTEROLÓGICA

No ha existido relación entre el nivel del CEA basal en los pacientes que no presentaron patología gastroenterológica y en los que sí presentaron patología benigna, lo que viene de nuevo a manifestar el carácter inespecífico de este marcador. No hemos hallado en la literatura médica estudios que correlacionen los niveles del CEA alterado en pacientes de estos grupos mencionados.

VI.5.COSTE ECONÓMICO-PETICIONES INADECUADAS

El gasto medio por paciente generado por cada estudio ha sido de $503,6 \pm 257,6$ €. En la literatura médica existe escasez de estudios que comuniquen el gasto realizado en relación con la elevación de marcadores tumorales solicitados de manera inadecuada, de manera directa y también indirecta. Ntaios y col. cifraron en su estudio un gasto económico de 23.299 € en cuanto a todas las peticiones del CEA, sin considerar los costes indirectos ni las exploraciones posteriormente realizadas⁵². Se podría estimar pues, a la luz de la inadecuación de las peticiones de este marcador, que se produjo un gasto inadecuado de un montante aproximado de 17.500 €.

Las peticiones de los marcadores tumorales de nuestros pacientes han sido inadecuadas a tenor de las recomendaciones de las guías de práctica clínica existentes^{20,21}, pues en ellas se afirma que estos marcadores tienen un sentido eminentemente pronóstico y no diagnóstico, que era lo que principalmente se perseguía. Por ello es lógico que la frecuencia de diagnósticos oncológicos ha sido notablemente baja (7%) en relación con la elevación del CEA. Sin embargo, el hecho de que cada paciente haya sido seguido únicamente por un especialista hace que, muy probablemente y en relación con la equiparidad de criterios mantenida por el propio especialista, el gasto económico haya sido más reducido que si estos pacientes hubieran sido seguidos por múltiples especialistas.

Estos resultados económicos deben ser interpretados con cautela en cuanto a la comparación de esta serie de pacientes con pacientes paradigmáticos en estudio y seguimiento del CEA levemente elevado como

único signo existente en la consulta y con ausencia de síntomas. En este sentido, y con los datos disponibles, únicamente se podría realizar una estimación del gasto económico que supondría este paciente “tipo” en la consulta: una primera visita, con la realización de una analítica general, ecografía abdominal, determinación de un CEA de control y por último con una revisión, tendría todo un coste de 420 € aproximadamente, lo que es menor aparentemente que el gasto generado en los pacientes de nuestra serie con tumor y en los que no lo tuvieron.

En otro orden conviene comentar el efecto estresante y preocupante que provoca la elevación de un marcador tumoral sin haber diagnosticado un proceso oncológico, palpable en la práctica clínica diaria, además de que algunas de las técnicas complementarias derivadas son invasivas y por ello no están exentas de riesgos, algunos graves⁸.

VI.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones que plantea este trabajo es su carácter retrospectivo, concretamente en relación a la validez y fiabilidad de las variables incluidas. La variabilidad inherente a la distinta interpretación de las mismas (sesgo interobservador) se ha limitado con su recogida por un único revisor (el doctorando).

Nuestro trabajo ha sido enfocado para que los pacientes tuviesen los menores factores de confusión posibles en cuanto a la elevación del CEA, por ello esencialmente se excluyeron aquéllos con patología oncológica previa, lo cual es una de las diferencias con respecto al estudio de Ntaios y col.⁵² En

dicho estudio se incluyeron todos los pacientes, oncológicos y no, y con elevación de los niveles o con normalidad, a los cuales se les solicitó alguno de los marcadores citados.

En cuanto a la sintomatología existente que ha motivado en parte el estudio, es posible encontrar otros factores de confusión pues se ha intentado encuadrar al paciente en torno a un único signo o síntoma (principal). Lo más frecuente en la práctica clínica diaria normal es que encontremos a pacientes con varios síntomas solapados.

Por otro lado, no se puede estimar que se trata de diagnósticos de seguridad puesto que no se ha observado un decrecimiento del marcador una vez que se ha solventado la patología benigna productora, pues no se ha visto evolucionar al marcador, pero sí al paciente, con la valoración de la patología existente al final del seguimiento. Así se podría hablar de diagnósticos probables o sugestivos.

Además el subgrupo de pacientes estudiado para efectuar la comparativa entre la elevación del CEA en relación con la patología benigna gastroenterológica detectada y la ausencia de la misma no se puede tener la certeza de que los pacientes con pruebas radiológicas no presenten patología benigna milimétrica no detectada u otras patologías, además de que el índice de falsos positivos y negativos es mayor que el existente en las técnicas endoscópicas. Aún así y siguiendo la estela marcada por este estudio en otro orden comparativo, no existen diferencias significativas entre ambos CEA, lo que subraya la inespecificidad de este marcador.

Es justo también decir que no se ha hallado en la literatura médica un estudio similar ni tan solo aproximado a este diseño, sí únicamente varios informes de casos aislados.

Para finalizar se considera necesaria la realización de algoritmos diagnósticos en relación con el estudio del paciente con elevación leve de este marcador para poder protocolizar las técnicas complementarias y el seguimiento.

VII. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, hemos encontrado una baja proporción (7%) de pacientes que presentan un proceso oncológico en un grupo de pacientes con una elevación leve del CEA, tanto en el proceso diagnóstico como durante el periodo de seguimiento.

2. En nuestra serie, el CEA levemente elevado presenta una notable inespecificidad ya que se produce un incremento en relación con numerosas patologías benignas, e incluso en otros pacientes donde finalmente no se llega a una causalidad.

3. No existe una clara relación entre el diagnóstico de un cáncer y el comportamiento evolutivo de los niveles del CEA.

4. Existe un gasto económico no desdeñable asociado directa e indirectamente al estudio derivado de la alteración del CEA, aunque es complicado discriminar qué parte se origina por el aumento del marcador y cuál por la sintomatología.

5. No se observa diferencia entre el CEA levemente elevado en pacientes con patología benigna gastroenterológica y los que no la tienen, lo que de nuevo expresa el grado de inespecificidad de este marcador.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. [Internet]. 2003 [acceso 15 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://193.146.50.13Q/cancer/salud-cancer-2003.pdf>
2. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle; A critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:222-31
3. Ballesta A. Marcadores tumorales en el cáncer de mama [tesis doctoral]. Universidad de Cádiz; 1991
4. Fernández Suárez A, Martínez Peinado A, Gaspar MJ, Filella X, Molina R et al. Marcadores tumorales serológicos. *Química Clínica*. 2007;26:77-8
5. Lai LC, Cheong SK, Goh KL, Leong CF, Lopez JB, Nawawi H et al. Clinical usefulness of tumour markers. *Malays J Pathol*. 2003;25:83-105
6. Barker AD. Cancer biomarkers. En: Goldman L, Ausiello D, editores. Cecil Medicine. 23^a ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007;cap 190
7. Gold P, Shuster J, Freedman SO. Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine: Historical perspectives, pitfalls, and projections. *Cancer*. 1978;42:1399-405
8. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *BMJ*. 2009;339:b3527
9. Molina R, Filella X, Ballesta AM. Marcadores tumorales, teoría o realidad. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:189-95
10. Sturgeon C. Practice guidelines for tumour marker use in the clinic. *Clin Chem*. 2002;48:1151-9

11. Chen W, Liu Q, Tan SY and Jiang YH. Association between carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and body mass index in colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2013;1:879-86
12. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigen in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med*. 1965;121:439-62
13. Shuster J, Silverman M, Gold P. Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogeneic animals. *Cancer Res*. 1973;33:65-8
14. Thompson JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. *Tumor Biol*. 1995;16:10-6
15. Hammarstöm S, Shively JE, Paxton RJ, Beatty BG, Larsson A, Ghosh R *et al*. Antigenic sites in carcinoembryonic antigen. *Cancer Res*. 1989;49:4852-8
16. Borner OP, Thrane-Steen K. Epitope group specificity of six immunoassays for carcinoembryonic-antigen. *Tumor Biol*. 1991;12:9-15
17. Thomson DM, Kuprey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1969;64:161-7
18. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73
19. Bresalier RS. Neoplasias malignas del intestino grueso. En: Sleisenger & Fordtran Enfermedades Gastrointestinales. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 2004, 7ª ed. Panamericana;cap. 115, p. 2400
20. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, McDonald JS *et al*. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5313-27

21. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hanson L, Klapdor R, Lamerz R *et al.* Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM guidelines). *Eur J Cancer.* 2003;39:718-27
22. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Steams M, Schwartz MK *et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1978;299:448-51
23. Ahnen DJ, Macrae FA, Bendell J. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2005 [acceso 20 de Mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
24. Anonymous. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. Summary of an NIH consensus statement. *Lancet.* 1981;282:373-5
25. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD 002200
26. Renehan AC, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002;324:813
27. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, Mcleod R *et al.* Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer.* 2003;3:26

28. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:979-94
29. Polat E, Duman U, Duman M, Atici AE, Reyhan E *et al.* Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen Ca 19-9 in colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2014;21:e1-7
30. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol.* 2003;30:349-60
31. Hara M, Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato K. Negative serum carcinoembryonic antigen has insufficient accuracy for excluding recurrence from patients with Dukes C colorectal cancer: analysis with likelihood ratio and posttest probability in a follow-up study. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1675-80
32. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3087-93
33. Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:1063-8
34. Bhattacharjya S, Aggarwal R, Davidson BR. Intensive follow-up after liver resection for colorectal liver metastases: results of combined serial tumour marker estimations and computed tomography of the chest and abdomen-a prospective study. *Br J Cancer.* 2006;95:21-6

35. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:33-41
36. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S *et al*. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg*. 1984;199:375-82
37. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg*. 1999;23:721-6
38. Meling GI, Rognum TO, Clausen OP, Børmer O, Lunde OC, Schlichting E *et al*. Serum carcinoembryonic antigen in relation to survival, DNA ploidy pattern, and recurrent disease in 406 colorectal carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:1061-8
39. Lindmark G, Bergstrom R, Pahlman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumor markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:1090-4
40. Harrison RE, Guillem JG, Paty P, Cochem AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node-negative colon cancer patients: A multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185:55-9
41. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-4

42. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL *et al.* Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline: *J Clin Oncol.* 2005;23:8512-9
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. [Acceso 15 de mayo de 2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp/
44. Molina R, Filella X, Ballesta AM. Los marcadores tumorales. *Medicina Integral.* 1998;31:80-90
45. European Group o Tumour Markers (EGTM): Consensus Recommendations Quality requirements and control. Tumour markers in germ cell cancer, prostate cancer, breast cancer, gynaecological cancers, gastrointestinal cancers and lung cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:2785-820
46. McDonnell M. An audit of tumor marker requests in Northern Ireland. *Ann Clin Biochem.* 2004;41:378-84
47. Arioli D, Pipino M, Boldrini E, Amateis E, Cristani A, Ventura P *et al.* Tumour markers in internal medicine: a low-cost test or an unnecessary expense? A retrospective study based on appropriateness. *Intern Emerg Med.* 2007;2:88-94
48. Vittoraki A, Alexiou G, Karakatsanis A, Mauri D, Xilomenos A, Zacharias G *et al.* Tumour marker prescriptions for cancer screening in the Hellenic primary care. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16:86-9
49. Yilmaz G, Yilmaz FM, Senes M, Yucel D. Tumor marker request in a general teaching turkish hospital. *Indian J Clin Biochem.* 2007;22:52-6

50. Kamposioras K, Mauri D, Alevizaki P, Ferentinos G, Karampoiki V, Kouroukidou P *et al.* Cancer screening in Greece. Guideline awareness and prescription behaviour among Hellenic physicians. *Eur J Intern Med.* 2008;19:452-60
51. Witliff JL, Kaplan LA, editors. Guidelines for the analytical performance and clinical utility of tumor markers (Draft). *Rye Brook, NY:NACB;1998*
52. Ntaios G, Hatzitolios A, Chatzinikolaou A, Karalazou P, Savopoulos C, Karamouzis M *et al.* An audit of tumour marker utilization in Greece. *Eur J Intern Med.* 2009;20:e66-9
53. Lopez LA, Del Villar V, Ulla M, Fernandez F, Fernandez LA, Santos I *et al.* Prevalence of abnormal levels of serum tumor markers in elderly people. *Age ageing* 1996;25:45-50
54. Eleftheriadis N, Papaloukas C, Pistevou-Gompaki K. Diagnostic value of serum tumor markers in asymptomatic individuals. *J BUON.* 2009;14:707-10
55. Scapa E, Broide E, Pinhasov I. The effect of colonoscopy on tumor markers. *Surg Laparoscop Endosc* 1997;7:477-9
56. Ficha técnica CEA para inmunoanalizador cobas[®] modelo e 411 de Roche[®] (2014, Roche Diagnostics GMBH, Sanfhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim (Alemania).
57. Datos financieros gentileza del Área de Control de Gestión de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, 2014. Dirección Económico-Financiera. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía.
58. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing

- and Editing for Biomedical Publication. Updated October 2005. [Internet].
CMJE; 2005 [acceso 17 de diciembre de 2005]. Disponible en:
<http://www.icmje.org/>
- 59.** Estilo de Vancouver. Requisitos de Uniformidad para manuscritos enviados a Revistas Biomédicas. Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [sede Web]. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada en enero de 2006; acceso 15 de mayo de 2014]. Disponible en:
<http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver>
- 60.** Diccionario de la Real Academia de la Lengua. 22^o edición. Madrid: Espasa Calpe; 2001
- 61.** Moliner M. Diccionario del uso del español. (2 vols.). 3^a edición. Madrid: Gredos; 2007
- 62.** Ciril Rozman Borstnar. Medicina Clínica. Manual de estilo. Barcelona: Doyma; 1993
- 63.** Diccionario Mosby pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud. Madrid. Elsevier España; 2004
- 64.** Norbert Boss; C Soler Argilaga; Diccionario médico Roche. Roche, Doyma, Barcelona 1993
- 65.** Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 13^a edición. Barcelona: Masson; 1992
- 66.** Sierra Bravo R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. 5^a edición (2^a reimpresión) Madrid: Ediciones Paraninfo, S.A.; 2002
- 67.** Senra Varela A, Senra Varela MP. La tesis doctoral en medicina. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2008

68. Hernández Vaquero D. El artículo científico en biomedicina. Normas para la publicación de trabajos. [Internet]. [Acceso 15 de mayo de 2014]. Disponible en: http://www.dhvaquero.es/index.php/cat_view/1-documentos.html
69. García Román JL. Cómo elaborar un proyecto de investigación. Murcia: Universidad de Alicante; 1995
70. Internacional Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J*. 1977;1:532-5
71. Wysocki M, Domaniewski J, Balcar-Borón A, Cetnarowski L, Czerwionka-Szaflarska M *et al*. Carcinoembryonic antigen, alphafetoprotein and alpha and beta subunits of human chorionic gonadotropin in plasma of children with acute leukaemia. *Acta Paediatr Hung*. 1987;28:119-25
72. Vining DJ. Virtual endoscopy: is it really? *Radiology* 1996;200:30-1
73. Kay CL, Evangelou HA. A review of the technical and clinical aspects of virtual endoscopy. *Endoscopy*. 1996;28:768-5
74. Hong N, Park SH. CT colonography in the diagnosis and Management of colorectal cancer: emphasis on pre- and postsurgical evaluation. *World J Gastroenterol*. 2014 28;20:2014-22
75. Gandon Y. Screening for colorectal cancer: The role of CT colonography. *Diag Interv Imaging*. En prensa 2014
76. Kruskal JB. Computed tomographic colonography. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2005 [acceso 20 de Mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
77. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A *et al*. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk

- individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1272-8
78. Ruibal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers.* 1992;7:160-6
79. Bertolini L, Meschi M, Detrenis S, Maggiore U, Savazzi G. Serum concentration of some tumor markers in renal failure. *Resenti Prog Med.* 2005;96:221-5
80. Collazos J, Genollà J, Rubial A. Evaluation of the behaviour of carcinoembryonic antigen in cirrhotic patients. *Int Biol Markers.* 1992;7:244-8
81. Sekine N, Yamamoto M, Michikawa M, Enomoto T, Hayashi M *et al.* Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. *Intern Med.* 1993;32:269-71
82. Kawaguchi G, Abe E, Sasamoto R, Sasai K. Elevation of serum carcinoembryonic antigen level in a patient with hypothyroidism after radiation therapy for cervical esophageal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010;15:104-8
83. Kawashima M, Amino N, Kuro R, Yabu Y, Ichihara K *et al.* Increase of serum carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *Rinsho Byori.* 1982;30:903-6
84. Fleisher GA, McConahey WM, Pankow M. Serum creatine kinase, lactic dehydrogenase, and glutamic-oxalacetic transaminase in thyroid diseases and pregnancy. *Mayo Clin Proc.* 1965;40:300-11

- 85.** Bertola G, Balza G, Oriani A, Morganti D, Sironi C *et al.* Elevated concentration of serum carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *Recenti Prog Med.* 2004;95:204-6
- 86.** Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Oyake N, Murakami Y. Transient elevation of serum tumor markers in a patient with hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 2007;333:387-9
- 87.** Park JY, Choi MS, Lim YS, Park JW, Kim SU *et al.* Clinical features, image findings, and prognosis of inflammatory pseudotumor of the liver: a multicenter experience of 45 cases. *Gut Liver.* 2014;8: 58-63
- 88.** Yoshiya S, Ikegami T, Yoshizumi T, Wang H, Harada N *et al.* Fairly Rare De Novo Inflammatory Pseudotumor in a Graft After Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:616-8.
- 89.** Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem.* 2008;54:e1-e10



NOSTRICA DEL
GENIO
BRIONARIO
ENTE ELEVADO