

ARTÍCULO ORIGINAL

Predictores colangiográficos y bioquímicos de malignidad en estenosis biliares

Cholangiographic and biochemical predictors of malignancy in biliary stenosis

Carlos Alberto Cerda-Galomo, Yolanda Zamorano-Orozco, Clara Luz Martínez-García, Nashiely Gil-Rojas, César Antonio Rivera-Nava, Luis Álvaro Mejía-Cuan, Claudia Martínez-Camacho, Miguel Ángel Ramírez-Ramírez, Desales-Iturbe

Resumen

Las estenosis biliares (EB) son consecuencia de patologías malignas como benignas, y la distinción entre éstas es de vital importancia. Sin embargo, la diferenciación entre las causas benignas o malignas de ictericia obstructiva llegar a convertirse en un reto y en algunos casos hasta no ser posible, aún con un buen abordaje y a pesar de las técnicas avanzadas de imagen.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el método endoscópico más ampliamente usado en la evaluación de las estenosis biliares. Algunos autores han determinado que estenosis con una longitud ≥ 14 mm, la apariencia de los bordes y la simetría de la estenosis predecía malignidad. Otros sugieren el uso de marcadores bioquímicos (bilirrubina total, Ca 19-9) o la edad, como predictores de malignidad. El objetivo del estudio es identificar los marcadores diagnósticos que serían de utilidad para identificar una estenosis maligna. Estudio ambispectivo de 35 pacientes, 20 estenosis malignas (EM), 15

Abstract

Biliary strictures (BS) are a consequence of malignant and benign pathologies, and the distinction between these is vital. However, the differentiation between benign (BeS) and malignant (MS) causes of obstructive jaundice eventually become challenging and in some cases not possible, even with a good approach and despite advanced imaging techniques.

ERCP is the method most widely used in endoscopic evaluation of biliary strictures. Some authors have determined that stenosis with a length ≥ 14 mm, the appearance of the edges and the symmetry of the stenosis predicting malignancy. Others suggest the use of biochemical markers (total bilirubin, CA 19-9) or age, as predictors of malignancy. The aim of the study is to identify diagnostic markers that would be useful to identify a malignant stricture. Ambispective study of 35 patients, 20 MS, 15 BeS was descriptive and inferential statistics, as well as association analysis and logistic regression. There were differences in most biochemical variables on age and cholangiographic features. However, to perform regression analysis of association was found that age, TP, albumin, intrahepatic dilation and characteristics of the

estenosis benignas (EB); se realizó estadística descriptiva e inferencial, así como análisis de asociación y de regresión logística. Hubo diferencias en la mayoría de las variables bioquímicas, en la edad y en las características colangiográficas. Sin embargo, al realizar análisis de asociación y regresión se encontró que la edad, el TP, la albúmina, la dilatación intrahepática y las características de los bordes (irregularidad, simetría) son predictores independientes de malignidad.

Palabras clave: Predictores malignidad, diferenciación, estenosis biliares, México.

edges (irregularity symmetry) are independent predictors of malignancy.

Keywords: Predictors malignancy, differentiation, biliary strictures, Mexico.

Introducción

Las estenosis biliares (EB) son consecuencia de patologías malignas como benignas, y la distinción entre éstas es de vital importancia. Sin embargo, la diferenciación entre las causas benignas o malignas de ictericia obstructiva llegar a convertirse en un reto y en algunos casos hasta no ser posible, aún con un buen abordaje y a pesar de las técnicas avanzadas de imagen y endoscópicas disponibles.¹

La historia clínica, los exámenes de laboratorio, los marcadores de colestasis, el uso de marcadores tumorales y las técnicas de imagen pueden ayudarnos a diferenciar entre las estenosis benignas (EB) o malignas (EM) con cierto grado de certeza.

Actualmente con el advenimiento del ultrasonido endoscópico (USE), las sondas de ultrasonido biliares intraductales, la colangioscopia o con el uso, aún más novedoso, de endomicroscopia láser confocal o de tomografía de coherencia óptica, se ha mejorado de manera sustancial la certeza diagnóstica y la precisión al evaluar una EB de causa no conocida. El uso de USE permite la evaluación de los conductos biliares, sobretudo del conducto biliar común, la etapificación ganglionar, la predicción de invasión portal y la biopsias por aspiración con aguja fina.² El uso de sondas ultrasonográficas intraductales guiadas por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), proveen visualización detallada de la pared de la estenosis dentro de un radio de 2 cm alrededor de la sonda. El diagnóstico de malignidad mediante el uso de este dispositivo puede sugerirse por la presencia de disrupción de la estructura ductal normal, lesiones evidentes infiltrantes hipoecogénicas, neoplasias

hipoecogénicas con márgenes irregulares y áreas con poca ecogenicidad heterogéneas.³⁻⁵ La colangioscopia ya sea mediante abordaje oral o percutáneo, permite la visualización de las EB de forma directa, pudiendo ser tomadas biopsias de forma dirigida con una sensibilidad diagnóstica del 96%.⁶ Algunos autores incluso han detallado descripciones endoscópicas de colangiocarcinoma (tipo nodular, papilar e infiltrativo), y se ha evaluado el patrón vascular (vasos dilatados y tortuosos) como indicativos de malignidad.⁷

Pese a estos avances, los cuales sin duda muestran un rendimiento diagnóstico mayor a los métodos convencionales, la disponibilidad de estos recursos es limitada en nuestro medio, teniendo que buscar alternativas para tratar de determinar, con cierto grado de precisión, la presencia o no de malignidad. A este respecto, la CPRE es el método endoscópico más ampliamente usado en la evaluación de las EB, ya que permite obtener imágenes de los conductos biliares de alta calidad y la toma de muestras de tejido,⁸ además de proporcionar terapéutica por medio de drenaje biliar y, en determinados centros, tratamiento ablativo como la terapia fotodinámica o la radiofrecuencia.^{8,9} La apariencia colangiográfica de la EB, por sí sola, no es adecuada para la diferenciación entre EBe y EM, sin embargo, algunas características de la CPRE sugieren malignidad, éstas incluyen una estenosis larga y de apariencia irregular o asimétrica.¹⁰ Bain y colaboradores determinaron que una estenosis con una longitud ≥ 14 mm predecía malignidad con una sensibilidad de 78%, especificidad de 75% y odds ratio (OR) de 11.23.¹¹ Las zonas de transición de las EM son habitualmente abruptas (< 1 cm), con márgenes nodulares o

irregulares,¹⁰ a diferencia de las EB, las cuales tienden a presentar una zona de transición larga, no abrupta, con un estrechamiento liso y concéntrico. Por tanto, se ha determinado que la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de las imágenes de CPRE para malignidad es de 74%-85%, 70%-75% y 72%-80%, respectivamente.¹¹⁻¹³ La CPRE permite además la toma de muestras tisulares a través de citología por cepillado, por aspiración por aguja fina y toma de biopsias endobiliares con pinza. La combinación de la impresión colangiográfica con la citología y/o biopsia endobiliar puede ofrecer una sensibilidad de 85% y especificidad del 100%.¹⁴

Aunado a las imágenes colangiográficas, se han propuesto por distintos autores, el uso de parámetros bioquímicos para predecir malignidad en pacientes con EB. En varios estudios se ha demostrado que el nivel de bilirrubina sérica es útil en predecir EM,^{15,16} aunque los niveles de corte (*cut-off*) varían entre 4.3-8.4 mg/dL (75-145 micromol/L) como resultado de las características clínicas de los pacientes incluidos en cada estudio. El valor del Ca 19-9 como predictor de malignidad es pobre, ya que puede incrementarse tanto en enfermedades benignas como malignas e incluso en patologías extradigestivas; sin embargo, se ha postulado que un nivel > 90 U/mL que persista después del drenaje biliar es fuertemente indicativo de una causa maligna de obstrucción.¹⁷ El uso de otros parámetros de laboratorio no han probado ser de utilidad. En un estudio americano reciente de 357 pacientes, se demostró que una edad avanzada al diagnóstico, la longitud de la estenosis y la presencia de dilatación biliar proximal fueron predictores independientes de malignidad en pacientes con EB de reciente diagnóstico.¹⁸

El objetivo del presente estudio fue identificar los marcadores diagnósticos que serían de utilidad para diferenciar una EBe de una EM, usando parámetros clínico-demográficos, exámenes de laboratorio (pruebas funcionales hepáticas y Ca 19-9) y CPRE.

Material y métodos

Estudio ambispectivo, de casos y controles de los pacientes con EB diagnosticados desde enero de 2012 a mayo de 2013, agrupados en dos grupos, EBe y EM. El diagnóstico se realizó en base a resultado de cepillado biliar, imagen (tomografía computada o resonancia) y el curso clínico del paciente. Se analizaron variables demográficas (edad, género, presencia o no de colangitis al ingreso) y se observó su perfil

bioquímico previo a la CPRE, analizando variables tales como: hemoglobina, tiempo de protrombina (TP), bilirrubina total (BT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), ALT, AST, deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina y Ca 19-9. La CPRE se realizó bajo sedación y control fluoroscópico y con medio de contraste yodado al 50%. Durante el procedimiento se clasificaron las estenosis de acuerdo a la apariencia de sus bordes (regulares o irregulares), la simetría y la longitud de la misma. Se utilizó estadística descriptiva mediante el uso de tablas de frecuencia, media aritmética como medida de tendencia central y desviación estándar; se usaron gráficas de caja-bigote y gráficas ANOVA para la comparación de promedios. Además, se realizó estadística inferencial con análisis de varianza de un factor de Fisher (ANOVA paramétrico), pruebas de independencia *ji cuadrada* y análisis de riesgo (razón de momios). Se utilizó análisis de correlación de Pearson y análisis de regresión logística binaria, para determinar los predictores de malignidad mediante el software Statistica versión 8.0.

Resultados

Se analizaron los datos de 35 pacientes, los cuales se agruparon en EBe (n=15; 8 mujeres, 7 hombres), y EM (n=20; 10 mujeres, 10 hombres). Las causas de las EBe se distribuyeron de la siguiente manera: 53.3% de origen inflamatorio, 40% post-quirúrgicas y 6.6% por conglomerado ganglionar. Asimismo, dentro de la etiología de las EM se encontró: 60% cáncer de páncreas, 35% colangiocarcinoma y 5% carcinoma de vesícula biliar (**Tabla 1**).

Se encontraron diferencias significativas entre EBe y EM lo que se refiere a edad, 48.3 vs. 67.8 años, $p=0.001$, no así en lo referente a género o la presencia de colangitis al ingreso. En cuanto a las variables bioquímicas, se encontró diferencia entre EBe y EM en TP, 14.3 vs. 17.4 seg, $p=0.01$; BT 8.6 vs. 16.2, $p=0.004$; FA 288.4 vs. 646.8, $p=0.01$; GGT 320.3 vs. 611.8, $p=0.02$; albúmina 3.0 vs. 2.5, $p=0.02$; y Ca19-9 42.0 vs. 490.4, $p=0.06$ (**Tabla 2**) (**Figuras 1, 2 y 3**). Respecto a las variables analizadas de la CPRE se obtuvo diferencia en cuanto a la presencia de dilatación de vía intrahepática (46% vs. 100%, $p=0.0002$) y en relación a la longitud de la estenosis (16.8 vs. 22.9 mm, $p=0.008$), no así respecto a la dilatación de vía biliar extrahepática (**Figura 4**). Acerca de los bordes de las EB, se observó que las EM tuvieron bordes irregulares en el 55% de los pacientes, $p=0.0005$,

○ **Tabla 1.** Características de las estenosis biliares.

	Estenosis benignas	Estenosis malignas
Número de pacientes	15 (42.8%)	20 (57.1%)
Hombre: Mujer	7:8	10:10
Causas	53.3 % Inflamatorias 40% Posquirúrgicas 6.6% Ganglionar	60% Cáncer de páncreas 35% Colangiocarcinoma 5% Cáncer de vesícula biliar
Sitio de estenosis	93.3% Colédoco distal 6.6 % Hepático común	55% Colédoco distal 15% Hepático común 10% Confluencia 5% Hepático derecho 5% Hepático izquierdo 5% Hepático derecho e izquierdo y confluencia 5% Colédoco medio

○ **Tabla 2.** Diferencias estadísticas en las variables bioquímicas en estenosis biliares benignas y malignas.

	Estenosis benigna (media \pm DE)	Estenosis maligna (media \pm DE)	Valor <i>p</i>
Edad (años)	48.3 (20.3)	67.8 (11.9)	0.001
Género, % mujer	53.3	50	NS
Hemoglobina, g/dL	13.8 (2.0)	12.6 (1.9)	NS
Bilirrubina total, mg/dL	8.6 (6.4)	16.2 (7.9)	0.004
ALT, U/L	214.8 (208.5)	176.2 (175.2)	NS
AST, U/L	153.4 (155.9)	163.0 (150.3)	NS
Fosfatasa alcalina, U/L	288.4 (168.3)	646.8 (543.6)	0.01
Gammaglutamiltranspeptidasa, UI/L	320.3 (172.4)	611.8 (469.3)	0.02
Deshidrogenasa láctica, U/L	222.8 (83.3)	277.0 (137.3)	NS
Albúmina, g/dL	3.0 (0.65)	2.5 (0.5)	0.02
Tiempo de protrombina, seg	14.3 (0.9)	17.4 (4.3)	0.01
Antígeno Ca 19-9, U/mL	42.0 (64.1)	490.4 (643.1)	0.06

NS: no significativa.

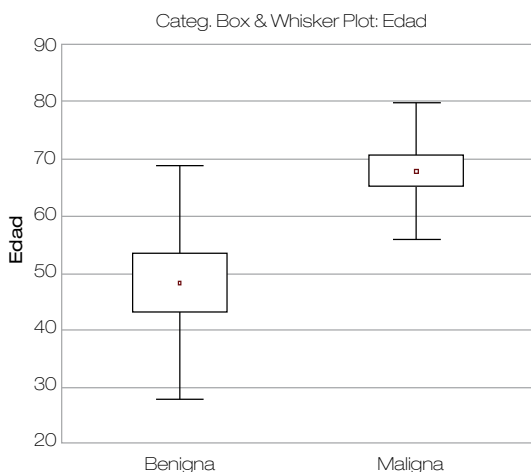
mientras que en el 86% de las EBe se encontró simetría de la estenosis *vs.* 45% de las EM, $p=0.01$ (**Tabla 3**). Al realizar análisis de riesgo, se encontró que el OR para desarrollar dilatación de la vía biliar intrahepática es de 5.08, cuando se tiene EM. Los que desarrollan EM tienen un OR de 5.1 de desarrollar bordes irregulares y de 7.9 de tener una morfología asimétrica (IC95%=1.1-85.4).

Además, se realiza análisis de correlación a través de la prueba de *ji cuadrada* (Pearson), observando asociación entre el tipo de estenosis y la alteración del TP ($p=0.008$), ya que el 81% de los casos de TP alterado corresponden a EM. También se encontró asociación con el nivel disminuido de albúmina ($p=0.01$)

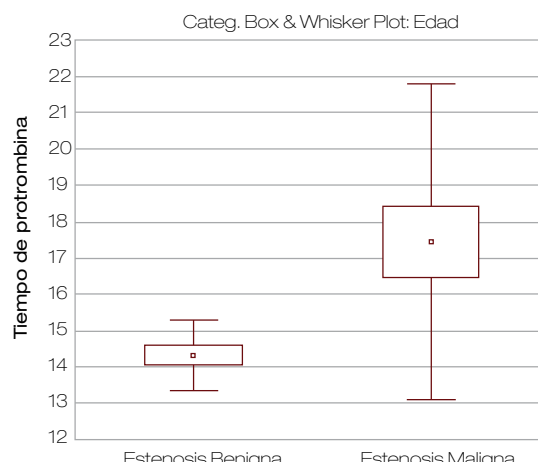
y EM, ya que el 64.5% de los pacientes con albúmina baja (< 3.5 g/dL) corresponden a EM. En las variables de CPRE, se encontró que hay asociación de la dilatación de la vía intrahepática, bordes irregulares y morfología asimétrica de la estenosis con EM, con $p<0.001$. Se realizó además análisis de regresión logística binaria, observando que son factores de riesgo para malignidad: edad mayor, un nivel de TP prolongado, albúmina disminuida, dilatación de la vía biliar intrahepática y el tener bordes irregulares y asimetría de la estenosis, lo cual indica que al estar presentes son factores de riesgo independientes para predecir malignidad, es decir, una edad mayor, la alteración en el TP, un nivel de albúmina bajo son



○ **Figura 1.** Diferencias en estenosis biliares respecto a la edad.



○ **Figura 2.** Diferencias en estenosis biliares respecto a tiempo de protrombina.



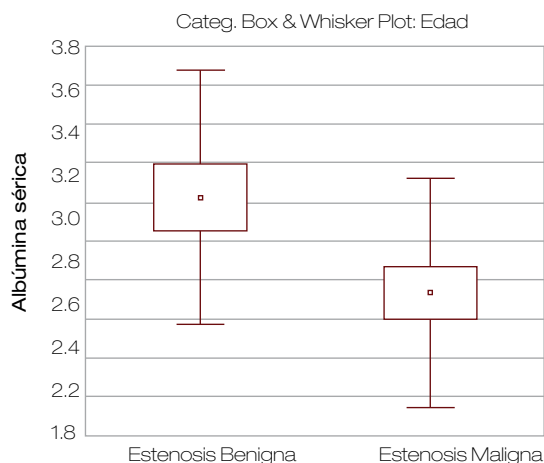
factores importante para predecir que se diagnostique EM (OR=11.8; IC95%=0.35-395).

Discusión

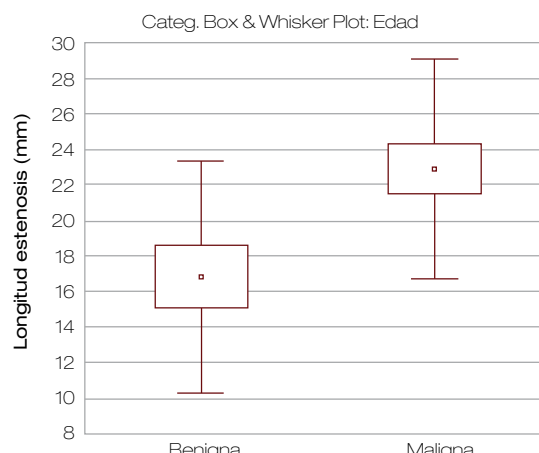
Reportamos un estudio ambispectivo pequeño de 35 pacientes con diagnóstico de EB de nuevo diagnóstico, durante el periodo de enero de 2012 a mayo de 2013. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables de laboratorio, sobretodo con mayor elevación en las enzimas colestásicas en las EM, esto debido principalmente a

que las EM presentan un mayor grado de obstrucción (longitud), así como el sitio, ya que es más frecuente que hayan estenosis más proximales; sin embargo estas diferencias, no fueron suficientes para predecir malignidad. De forma general se afirma que las EBe se presentan predominantemente en el sexo femenino, debido a la mayor frecuencia de colecistectomía y el riesgo de lesión posquirúrgica que esto conlleva, no obstante no se encontraron diferencias significativas en nuestro estudio respecto a género o a la presencia de colangitis durante el ingreso del enfermo al hospital. Las variables donde se encontró una correlación

○ **Figura 3.** Diferencias en estenosis biliares respecto a nivel de albúmina sérica.



○ **Figura 4.** Diferencias en estenosis biliares respecto a la longitud de la estenosis.



○ **Tabla 3.** Características colangiográficas en estenosis malignas y benignas.

	Estenosis benigna	Estenosis maligna	Valor <i>p</i>
Dilatación vía intrahepática, % pacientes	46.6	100	0.0002
Dilatación vía extrahepática, % pacientes	80	60	NS
Longitud estenosis, (mm, ± DE)	16.8 ± 6.5	22.9 ± 6.2	0.008
Bordes regulares, % pacientes	100	45	0.0005
Bordes irregulares, % pacientes	0	55	0.0005
Estenosis simétrica, % pacientes	86.6	45	0.01
Estenosis asimétrica, % pacientes	13.3	55	0.01

NS: no significativa.

estrecha con el diagnóstico de EM, fueron la edad del paciente (EBE 48.3 años *vs.* EM 67.8, $p=0.001$), TP ($p=0.008$), y la albúmina ($p=0.01$).

Respecto a las imágenes de CPRE, se encontró una longitud promedio mayor tanto en EBe como EM, respecto al nivel de corte propuesto (> 14 mm) por Park y colaboradores¹³ para predecir malignidad, sin embargo nuestras longitudes (EBE 16.8 mm *vs.* 22.9 mm, $p=0.008$) concuerdan con las encontradas en un estudio reciente (EBE 16.4 mm *vs.* EM 24.4 mm).¹⁸ La dilatación de la vía biliar intrahepática sirve como buen discriminador entre EM y EBe, como se ha reportado en otros estudios,^{11,13} ya que en el 100% de las EM se presentó este hallazgo ($p=0.0002$) y hubo fuerte asociación entre ésta y el tipo de EB. El categorizar la morfología de los bordes y la simetría de la estenosis, pueden ser también de utilidad pronóstica como se ha encontrado en estudios previos,^{11,13,15} sin embargo, pueden estar influenciados por variabilidad inter o intraobservador y la experiencia del endoscopista ya que no dejan de ser apreciaciones hasta cierto punto subjetivas.

En conclusión, en pacientes en los cuales se diagnóstica una EB reciente y en donde no se tiene el acceso a medios de diagnóstico tales como USE o la colangioscopia, el empleo de ciertos marcadores tanto clínicos (edad), bioquímicos (TP, albúmina), las imágenes de CPRE (dilatación intrahepática, características de los bordes y simetría) pueden servir, si bien no como identificadores francos de malignidad, sí como adyuvantes al diagnóstico de malignidad en pacientes con EB. Además, el identificar estos factores de riesgo puede llevar a una evaluación más detallada del enfermo para excluir malignidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Yoon WJ, Brugge WR. Endoscopic evaluation of bile duct strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23:277-293.
2. Topazian M. Endoscopy ultrasonography in the evaluation of indeterminate biliary strictures. *Clin Endosc* 2012;45:328-330.
3. Tamada K, Ueno N, Tomiyama T, et al. Characterization of biliary strictures using intraductal ultrasonography: comparison with percutaneous cholangioscopic biopsy. *Gastrointest Endosc* 1998;47:341-349.
4. Tamada K, Tomiyama T, Wada S, et al. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut* 2002;50:326-331.
5. Vazquez-Sequeiros E, Baron TH, Clain JE, et al. Evaluation of indeterminate bile duct strictures by intraductal US. *Gastrointest Endosc* 2002;56:372-379.
6. Chin MW, Byrne MF. Update of cholangioscopy and biliary strictures. *World J Gastroenterol* 2011;17:3864-3869.
7. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, et al. Tumor vessel: a valuable cholangioscopic clue of malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2000;52:635-638.
8. Petersen BT. Indeterminate biliary stricture. En: Baron TH, Kozarek R, Carr-Locke DL (editors). *ERCP*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 313-325.
9. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;73:149-153.
10. Taylor AJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. En: Gore RM, Levine MS (editors). *Textbook of gastrointestinal radiology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 1357-1381.
11. Bain VG, Abraham N, Jhangri GS, et al. Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:397-402.
12. Rosh T, Meining A, Fruhmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:870-876.
13. Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology* 2004;233:234-240.
14. Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1615-1620.
15. Garcea G, Ngu W, Neal CP, et al. Bilirubin levels predict malignancy in patients with obstructive jaundice. *HPB (International Hepato-Pancreato-Biliary Association)* 2011;13:426-430.
16. Al-Mofleh I, Aljebreen AM, Al-Amri SM. Biochemical and radiological predictors of malignant biliary strictures. *World J Gastroenterol* 2004;10(10):1504-1507.
17. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C. Ca 19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198(3):333-339.
18. Ming-Ming X, Jorgensen J, Kwon RS. Clinical Predictors of Malignant Biliary Strictures. *Gastrointest Endosc* 2012, 75:4S;AB393.