



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en Ciencias de la
salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

TITULO

Utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico

Autor

Alexandra Maribel Panimboza Yanzapanta

Tutor

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi

Riobamba, Ecuador. 2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Alexandra Maribel Panimboza Yanzapanta, con cédula de ciudadanía 180425654-1, autora del trabajo de investigación titulado: Utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 08 de julio del 2022.



Alexandra Maribel Panimboza Yanzapanta

C.I: 180425654-1

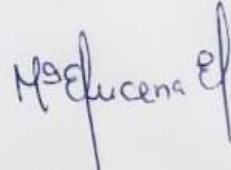
**DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE
TRIBUNAL;**

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico por Alexandra Maribel Panimboza Yanzapanta, con cédula de identidad número 180425654-1, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar. De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 08 de julio del 2022.


Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
**PRESIDENTA DEL TRIBUNAL DE
GRADO**


Firma

Dra. María Eugenia Lucena de Ustariz
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO**


Firma

MgS. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA


Firma

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico por Alexandra Maribel Panimboza Yanzapanta, con cédula de identidad número 180425654-1, bajo la tutoría de MgS. Yisela Carolina Ramos Campi; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

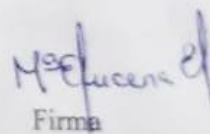
De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 08 de julio del 2022.

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
**PRESIDENTA DEL TRIBUNAL DE
GRADO**



Firma

Dra. María Eugenia Lucena de Ustariz
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO**



Firma



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 03 de junio del 2022
Oficio N° 170-URKUND-CU-CID-TELETRABAJO-2022

MSc. Ximena Robalino Flores
DIRECTORA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la MSc. Yisela Carolina Ramos Campi, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 138901619	Utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico	Panimboza Yanzapanta Alexandra Maribel	3	x	

Atentamente,

CARLOS
GAFAS
GONZALEZ
Prescrito digitalmente por CARLOS GAFAS GONZALEZ Fecha: 2022.06.03 10:40:10 -0500

Dr. Carlos Gafas González
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

Debido a que la respuesta del análisis de validación del porcentaje de similitud se realiza mediante el empleo de la modalidad de Teletrabajo, una vez que concluya la Emergencia Sanitaria por COVID-19 e inicie el trabajo de forma presencial, se procederá a recoger las firmas de recepción del documento en las Secretarías de Carreras y de Decanato.

DEDICATORIA

A Dios quién supo guiarme por el buen camino permitiéndome lograr esta meta profesional, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en cada intento.

A mis padres José Panimboza e Inés Yanzapanta, por su amor, cariño, dedicación y por su entrega abnegada durante todos estos años, por haberme formado y dado mis valores, principios, empeño, perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos, por prestarme sus alas para volar tan alto como me fuera posible, gracias a ustedes hoy puedo ver alcanzada mi meta, y sé que mis triunfos indudablemente se convierten en sus satisfacciones.

A mis hermanos Darío y Juan por su apoyo incondicional, por sus consejos, muestras de cariño, y ayuda, el cual fue trascendental en cada una de mis decisiones, por enseñarme que un ser humano es tan grande como sus sueños, tratando siempre de animarme y por creer en mí.

Panimboza Yanzapanta Alexandra Maribel

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento a la Universidad nacional de Chimborazo por haberme acogido en sus aulas, para ayudarme a cumplir este objetivo y permitirme conocer a grandes profesionales.

A mi familia por impartirme valores a lo largo de mi trayectoria, por enseñarme a ser mejor cada día, brindarme todo su amor y confianza, y por corregir mis faltas y celebrar junto a mis los triunfos obtenidos.

De igual manera mis agradecimientos a los Subcentros y a los Hospitales quienes me abrieron sus puertas ayudándome a mejorar profesionalmente demostrándome la realidad de la vida laboral y la importancia de nuestro empeño en el área.

A cada uno de los Docentes que formaron parte de mi vida Universitaria, que con paciencia compartieron y transmitieron sus conocimientos, por enseñarme la importancia del liderazgo y no solo limitarse a proporcionar conocimientos sino educar en valores.

Así también a la Mgs. Yisela Ramos por brindarme la orientación, guía y apoyo que han sido fundamentales para el desarrollo del trabajo investigativo.

Panimboza Yanzapanta Alexandra Maribel

ÍNDICE GENERAL:

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	19
Ginecología	19
CÁNCER GINECOLÓGICO	19
Cáncer de cuello uterino	19
Cáncer de vulva	19
Cáncer de trompas de Falopio	20
Cáncer de útero	20
Cáncer de ovario	20
Epidemiología:	21
MARCADORES TUMORALES.....	21
Principales marcadores tumorales:	21
Antígeno carbohidrato 125 (CA125)	21
Valores del CA 125.....	22
Importancia clínica de CA-125	22
Relación del CA-125 con otras pruebas	22
Proteína epididimal humana 4 (HE4).....	22
Valores del HE4	23
HE4 y CA125 combinados mejoran el seguimiento del cáncer de ovario	23
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	24
1.- Tipo de investigación:.....	24
2.- Población:	24
3.- Muestra:	24
Criterios de inclusión y exclusión	25
Criterios de exclusión:.....	25
Criterios de inclusión:	25
4.- Métodos de estudio:	25
5.- Técnicas y procedimientos:.....	26
Antígeno carbohidrato 125 (CA125)	26
Principio de la técnica	26
Proteína epididimal humana 4 (HE4).....	26

Principio de la técnica	26
6.-Procesamiento estadístico:	26
7.- Consideraciones éticas:	26
8.- Estrategia de búsqueda bibliográfica	27
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
RESULTADOS:	28
DISCUSIÓN:	33
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
CONCLUSIONES	38
RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	44

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Cáncer ginecológico: variables sociodemográficas.....	28
Tabla 2. Cáncer ginecológico: número de pacientes (número y porcentaje).....	29
Tabla 3. Cáncer ginecológico: rangos de edad.	29
Tabla 4. Cáncer ginecológico: frecuencia relativa en diferentes épocas.	29
Tabla 5. Cáncer ginecológico: relación estadio clínico y número de pacientes.	30
Tabla 6. Cáncer del ovario: histopatología	30
Tabla 7. Cáncer del ovario: relación del estadio clínico con los tipos histopatológicos. ...	30
Tabla 8. Cáncer de ovario: relación de los motivos de consulta de las pacientes.	31
Tabla 9. Cáncer de ovario: Localización, promedio y DE según hallazgos de TAC.	31
Tabla 10. Diagnóstico cáncer ovárico marcador CA125.....	31
Tabla 11. Diagnóstico cáncer ovárico marcador HE4.	32
Tabla 12. Niveles séricos de CA125 y HE4 según estadio.....	32
Tabla 13. Cáncer de ovario: Niveles séricos de CA125 y HE4 según tipo histológico.	32

ÍNDICE DE ANEXOS.

ANEXO 1. Anatomía reproductiva femenina, su irrigación e inervación.	44
ANEXO 2. Órganos genitales externos	45
ANEXO 3. Órganos genitales internos	45
ANEXO 4. Etapas o estadios del cáncer de ovario	46
ANEXO 5. Estadios de la FIGO	46
ANEXO 6. Estadios del Cáncer de Ovario	48
ANEXO 7. Estadios del Cáncer de Ovario	48
ANEXO 8. Marcadores tumorales: CA125	49
ANEXO 9. Técnicas de CA125	50
ANEXO 10. Técnicas de HE4	54
ANEXO 11. Proteína 4 del epidídimo humano (HE4)	55

RESUMEN

Los marcadores tumorales son sustancias o procesos emitidos por las células cancerosas u otras células del cuerpo que se produce en respuesta a un cáncer o a la vez ciertas afecciones o patologías benignas. La presente investigación tiene como objetivo investigar la utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico. La metodología empleada en este trabajo fue de enfoque cualitativo, nivel descriptivo, diseño documental, corte transversal y retrospectivo, utilizando una población de 50 fuentes bibliográficas útiles y relacionadas con el objeto de estudio, para el desarrollo se aplicó criterios de inclusión y exclusión tomando 40 fuentes bibliográficas, se utilizó información de sitios web, reportes epidemiológicos, manuales digitales y artículos científicos publicados en Elsevier, Scielo, Redalyc y Medigraphic, durante los últimos 10 años para llevar a cabo el criterio de actualidad. Para la obtención de datos se aplicó la estrategia de búsqueda en las bases de datos y buscadores web. Los resultados obtenidos fueron que, HE4 prueba de este estudio confirman la alta sensibilidad y especificidad de esta molécula sobre CA125 para cáncer de ovario presentando así una sensibilidad de 91 % frente a 83 % y una especificidad de 75 % frente a 67 %, lo que los hace factible para su uso como marcadores tumorales eficaces para la identificación de la presencia de cáncer de ovario, recomendado como un indicador de diagnóstico o pronóstico y seguimiento del tratamiento de la enfermedad después de la cirugía y la quimioterapia de cáncer de ovario.

Palabras claves: Cáncer ginecológico, Cáncer de ovario, Marcadores tumorales, Antígeno carbohidrato 125 (CA-125), Proteína epididimal humana 4 (HE4).

ABSTRACT

Tumor markers are substances or processes released by cancer cells or other cells in the body that are produced in response to cancer or certain benign conditions or pathologies. This research aims to investigate the diagnostic utility of CA125 and HE4 for the determination of gynecological cancer. The methodology used in this work was a qualitative approach, at descriptive level, documentary design, cross-sectional and retrospective, using a population of 50 useful bibliographic sources related to the study object, for the development of inclusion and exclusion criteria 40 bibliographic sources were taking and applied also information from websites, epidemiological reports, digital manuals and scientific articles published in Elsevier, Scielo, Redalyc and Medigraphic, published over the last 10 to carry out the current criteria. To obtain data, the search strategy was applied over databases and web search engines. The results obtained were that the HE4 test of this study confirm the high sensitivity and specificity of this molecule on CA125 for ovarian cancer, thus presenting a sensitivity of 91% versus 83% and a specificity of 75% versus 67%, which makes them feasible for use as effective tumor markers for the identification of the presence of ovarian cancer, recommended as a diagnostic or prognostic indicator and monitoring of disease treatment after ovarian cancer surgery and chemotherapy.

Keywords: Gynecological cancer, Ovarian cancer, Tumor markers, Carbohydrate antigen 125 (CA-125), Human epididymal protein 4 (HE4).



Formado a partir de edisonramiro@unl.edu.co
EDISON RAMIRO
DAMIAN ESCUDERO

Reviewed by:
MsC. Edison Damian Escudero
ENGLISH PROFESSOR
C.C.0601890593

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo esta referenciado en la presencia del Antígeno carbohidrato 125 (CA125) y Proteína epididimal humana 4 (HE4) en la determinación de cáncer ginecológico, tiene como objetivo principal investigar la utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico (cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de endometrio).

El aparato reproductor femenino también llamado sistema reproductor o aparato genital, es aquel conjunto de glándulas, tejidos, conductos y órganos los cuales participan en diversas funciones uno de ellos es la participación en la procreación (tener hijos)¹.

El cáncer es una de las enfermedades que ocasionan un crecimiento descontrolado de las células de cualquier parte del cuerpo los cuales se pueden propagar. En Estados Unidos mediante estudios realizados durante un período del 2007 al 2017 se conoce que el cáncer junto con las enfermedades del corazón son los causantes de la mayoría de muertes².

El cáncer ginecológico es aquel que se presenta en los órganos reproductores de la mujer ubicados en la zona pélvica, dentro de los cuales están el cáncer de ovario, cuello uterino, vulva, vagina y útero¹, todos estos tipos de cáncer presentan altas cifras de mortalidad³.

A nivel mundial el cáncer ginecológico constituye un gran problema dentro del área de salud, lo cual mediante investigaciones nos da a conocer que el con mayor frecuencia se presenta es el cáncer de ovario seguido del cáncer cervicouterino, estos tipos de cánceres son los más comunes que presentan la mujer y a la vez estos pueden llegar a producir hasta la muerte en el caso de no ser detectados a tiempo debido a que algunos cánceres se puede dar de manera silenciosa es decir sin presentar algún signo o síntoma visible⁴.

Se estima que cerca de 14 480 mujeres se les ha diagnosticado cáncer de cuello uterino invasivo se conoce mediante estudios que las mujeres hispanas y las mujeres de raza negra tienen más probabilidad de contraer este tipo de cáncer. Aunque se conoce que el cáncer de ovario es el que con mayor frecuencia se presenta se debe tomar en cuenta que el cual es con mayor frecuencia a nivel general mientras que el cáncer de cuello uterino es uno de los primeros con mayor frecuencia dentro de un intervalo de edad comprendido entre los 35 a 44 años⁴.

Las tasas de supervivencia pueden variar según factores dentro de los cuales está la raza, el origen étnico, la edad, el estadio tumoral grado de malignidad, volumen tumoral tras cirugía, cariotipo y tipo histológico, según la estadística se conoce que para las mujeres de raza blancas la tasa de supervivencia de 5 años se encuentra en un 71% mientras que para las mujeres de raza negra la tasa de supervivencia se encuentra en el 58%⁵.

En México al momento de ser diagnosticadas con cáncer ginecológico aproximadamente el 75% de las mujeres que lo presentan tienen un estado avanzado, a pesar de la cirugía y las

quimioterapias agresivas el pronóstico de estas mujeres es pobre debido a que ya es avanzado esta enfermedad, este resultado se debe en gran parte a la falta de una prevención eficaz y estrategias de detección temprana^{4,5}.

Cuando se diagnóstica en una etapa temprana la tasa de supervivencia es de aproximadamente un 95% con relación a cuando no hay un diagnóstico temprano va a variar lo que es la tasa de supervivencia en un 65% a 75%⁶.

En Estados Unidos el más agresivo es el cáncer de ovario el cual produce una alta mortalidad a pesar de mantener estable su incidencia en las últimas dos décadas se puede decir que es la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres en Estados Unidos. La edad promedio de diagnóstico está en los 65 años el cual presenta una tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 10% para el estadio IV mientras que para el estadio IA es de un 80%^{5,7}.

En Latinoamérica presenta una incidencia de un 9,2 y una tasa de mortalidad de un 7.3 por cada 100 000 mujeres a diferencia de lo que presenta Estados Unidos que va de 12,6 de incidencia y un 8,8 de tasa de mortalidad⁷.

Según estudios recientes en el Ecuador existe un aumento en los casos de cánceres ginecológicos dentro de los cuales el más diagnosticado está el cáncer de cervicouterino el cual se diagnostica un poco más de 1600 nuevos casos cada año (datos estimados para el 2018) y presenta la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres entre los 20 y 69 años de edad. En base a diferentes estudios se conoce que la cobertura del programa de detección oportuna de cáncer de cuello uterino vigente en Ecuador alcanzado en el sub centro “El Valle” ubicado en la ciudad de Cuenca provincia de Azuay fue de un 64,4% en un universo de 4 433 mujeres quedando el 35,6%⁵.

Reporte de 2012, El Instituto nacional de estadísticas y censo INEC dio a conocer que 364 ecuatorianas fallecieron por causa de un tipo de cáncer ginecológico lo cual ha obligado al Ministerio de Salud pública (MSP) y a Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) a trabajar en conjunto para reducir la incidencia y la tasa de mortalidad por esta enfermedad. En la subregión Andina, Ecuador es el sexto país con mayor riesgo de contraer algún tipo de cáncer ginecológico más comúnmente el cáncer de ovario en marzo del 2015 como estadística el cáncer de ovario es uno de los cánceres más frecuentes en la población femenina^{8,9}.

Un reporte de datos de SOLCA señala que 20 de cada 100 mujeres padecen de algún tipo de cáncer ginecológico. Se captó y se registró 500 casos nuevos, de los cuales 358 casos son de cáncer de ovario que se encuentra comprendidos en un rango de edad entre 26 hace 69 años, los 142 casos ocurrieron en un rango de edad de 21 a 83 años. Los diagnósticos son tardíos se puede decir con un 70% son estadios avanzados y el 77.6% tienen estudios histopatológicos la mitad de los casos son diagnosticados por SOLCA de Ambato⁹.

Los marcadores tumorales también llamados biomarcadores o marcadores biológicos que, son sustancias o procesos producidas por las células cancerosas u otras células del cuerpo que se produce en respuesta a un cáncer o a la vez ciertas afecciones o patologías benignas, pueden ser detectados en suero u otros líquidos biológicos. Los marcadores tumorales pueden ser producidos por células sanas como células cancerígenas, teniendo en claro que se producen en mayor cantidad cuando hay la presencia de un cáncer, cada marcador tumoral proporciona información sobre el cáncer y a la vez el grado de malignidad del mismo¹⁰.

El uso de los marcadores tumorales tiene algunas limitaciones dentro cómo: la mayoría de los marcadores tumorales no son específicos de un tipo de tumor, no todos los pacientes con un mismo tipo de cáncer muestran un nivel elevado de un determinado marcador asociado a ese tumor, y hay algunas situaciones no cancerosas en las que puede estar elevado alguno de los marcadores tumorales conocido¹⁰.

El marcador tumoral CA125 es una glucoproteína de alto peso molecular se encuentra en la superficie de las células del epitelio celómico y mülleriano. No está recomendada como un método fiable en mujeres asintomáticas debido a que éste puede estar elevado en otras situaciones u otras patologías. Los niveles de medición dependen de cada laboratorio por lo general, los niveles elevados son superior a 35 U/ml. La determinación de este marcador tumoral resulta de gran utilidad en la valoración de una masa pélvica en la mujer debido a que nos sirve para diferenciar entre un proceso benigno y un proceso maligno^{10, 11}.

El CA125 es útil en los casos de tumores precoces debido a que tiene el objetivo de ayudar en el diagnóstico de cáncer de ovario y en caso de tumores avanzados valorar el pronóstico de la enfermedad. Investigaciones ya desarrolladas nos dan a conocer que los niveles muy elevados de CA125 se suelen correlacionar con estadios avanzados de cáncer de ovario con valores > 65 U/ml en el 80% de las pacientes con cáncer de ovario, en ocasiones éste puede estar elevado en circunstancias benignas tales como endometriosis, menstruación, entre otras¹⁰.

El diagnóstico de cáncer ginecológico se inicia con distensión abdominal causada por la ascitis, masa pélvica, sangrado vaginal, abdomen agudo o por la presencia de adenopatías inguinal, axilar o supraclavicular. Actualmente se cuenta con un nuevo marcador llamado HE4 (proteína 4 de epidídimo), esta glicoproteína se expresa normalmente en tejido epitelial de ovario y se sobre expresa en carcinoma. Se conocen que la combinación del biomarcador HE4 con CA125 se obtiene un aumento significativo de la sensibilidad para un cáncer de ovario¹².

Los niveles CA125 o HE4 pueden llegar a elevarse en las pacientes durante el periodo de seguimiento del tratamiento. En el avance de la enfermedad, en ocasiones algunas pacientes presentan niveles elevaos de HE4 antes de un aumento en los niveles de CA125, en cambio otros presentan niveles de CA125 elevado antes que un aumento en los niveles de HE4, por lo que se llega a la conclusión de que el CA125 y el HE4 juntos pueden monitorear de manera eficaz la respuesta al tratamiento de cáncer de ovario^{10,12}.

Se pretende comprobar en qué medida se puede lograr la detección del cáncer ginecológico mediante la utilidad diagnóstica del CA125 combinado con el biomarcador HE4.

La incidencia de los cánceres ginecológicos aumenta con la edad, la mayoría de los cánceres ginecológico se encuentran en la posmenopausia; sólo del 10 al 15 % se presentan en la premenopausia, así en los Estados Unidos se detectan 23 300 casos anualmente de las cuales 13 900 fallecen.

Por otra parte, según datos de la OMS en la Unión Europea se estima que, en el año 2018, se diagnosticó cáncer cervicouterino a un total de 45 300 mujeres. La probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer cervicouterino en algún momento de su vida oscila entre un 0,64% y un 1,6%. Aproximadamente, la mitad de las mujeres a las que se les diagnostica cáncer de ovario tienen 60 años o más de edad. Actualmente, los marcadores tumorales CA125 y HE4, se utilizan como herramientas para diferenciar entre pacientes de bajo y alto riesgo con cáncer de ovario¹³.

Tras realizar un breve sondeo de los trabajos de investigación existentes logramos darnos cuenta que el tema de la presente investigación no se ha realizado por lo que nace la iniciativa de investigar la utilidad diagnóstica del marcador tumoral CA125 y el biomarcador HE4 en pacientes con algún tipo de cáncer ginecológico (cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de endometrio); así como las diferentes variables de estudio como, edad, procedencia, educación, actividad sexual, características socioeconómicas, y la relación directa con los marcadores tumorales CA125 y el biomarcador HE4.

Los marcadores tumorales CA125 y HE4 en combinación son eficaces, en ocasiones algunas pacientes presentan niveles elevados de HE4 antes de un aumento en los niveles de CA125, en cambio otros presentan niveles de CA125 elevado antes que un aumento en los niveles de HE4, por lo que se llega a la conclusión de que el CA125 y el HE4 juntos pueden monitorear de manera eficaz la respuesta al tratamiento de cáncer de ovario

En esta investigación se pretende destacar la importancia de la determinación del marcador tumoral CA125 y la combinación del biomarcador HE4 en un cáncer ginecológico (cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de endometrio), y evaluar la sensibilidad y especificidad que presentan los marcadores tumorales CA125 y HE4 ante la presencia de cáncer ginecológico, mediante la revisión bibliográfica de pruebas existentes para conocer de qué manera se produce el cáncer ginecológico.

Esta investigación fue factible realizarla ya que se contó con una base amplia de bibliografías con datos de resultados de laboratorio de pacientes que acuden a laboratorios clínicos. Este trabajo es novedoso ya que la determinación de HE4 es una prueba relativamente nueva dentro del laboratorio clínico, logrado demostrar que con la combinación del marcador tumoral CA125 son fiables ya que presentan mayor especificidad y sensibilidad con la

determinación de cánceres ginecológicos (cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de endometrio).

Por todo lo anteriormente expuesto se planteó la siguiente interrogante. ¿En qué medida se puede lograr la detección del cáncer ginecológico mediante la utilidad diagnóstica del CA125 combinado con el biomarcador HE4?

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Ginecología

Es aquella rama de la medicina que se encarga del estudio, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mujer dentro del cual engloba todos los aspectos de la salud femenina. El campo de ginecología se puede decir que no se limita a ninguna edad de la mujer, pueden presentar problemas en la esfera ginecológica que va a ameritar una previa evaluación y posterior tratamiento por parte de un especialista tanto en una mujer adulta, adolescente e incluso las niñas¹⁴.

CÁNCER GINECOLÓGICO

Es aquel cáncer que se encuentre presente en los órganos reproductores de la mujer ubicados en la zona pélvica, dentro de los cuales están el cáncer de ovario, cuello uterino, vulva, trompas de Falopio, endometrio o útero¹, es una de las enfermedades que ocasionan un crecimiento descontrolado de las células. Todos estos tipos de cáncer presentan altas cifras de mortalidad³.

Cáncer de cuello uterino

También conocido como cáncer de cérvix (CCU) es una neoplasia maligna que se forma en las células del cuello uterino, principalmente se origina en la zona de transformación donde confluyen tanto las células escamosas como las células glandulares. Este tipo de cáncer presenta un crecimiento lento guía a la vez no puede presentar síntomas, pero se puede detectar mediante una prueba de papanicolaou de rutina se puede decir que el cáncer de cuello uterino lo causa una infección por el virus del papiloma humano ^{15, 16}.

Se manifiesta a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución por lo que así se llega a que se den mediante etapas como es la displasia leve, la displasia moderada y la displasia severa¹⁵. Constituye la segunda causa más común de cáncer a nivel mundial, debido a que representa el 6% de todas las neoplasias malignas de mujeres, este 6% en número se representa con 471 000 casos anuales¹⁷. La mortalidad por cáncer de cuello uterino ha disminuido significativamente en muchos de los países desarrollados y algunos de estos estudios nos indican que esta disminución se debe a los programas de diagnóstico precoz que se han impartido^{18, 19, 20}.

Cáncer de vulva

Es una neoplasia poco frecuente forma células malignas en los tejidos de la vulva, este tipo de cáncer se forma en los órganos genitales externos de la mujer es decir en los labios mayores, labios menores, el clítoris, el monte de Venus, la abertura de la vagina y sus glándulas²¹. Este tipo de cáncer es del cuarto cáncer ginecológico más frecuente, representa el 5% ver los tumores malignos ginecológicos. La incidencia varía entre 0,5 a 3 por cada 100

000 mujeres por año. Éste aparece habitualmente después de la menopausia es decir en una edad promedio de 49 a 70 años^{22, 23}.

Cáncer de trompas de Falopio

Es un tipo de cáncer poco frecuente, es un crecimiento anormal de las células malignas en una o ambas trompas de Falopio. La gran mayoría son adenocarcinomas seroso papilar debido a que éstos se originan a partir de las células que recubren las trompas de Falopio^{24,25}.

Las manifestaciones clínicas se presentan de manera temprana permitiendo así diagnosticar la enfermedad en estadios precoces lo que va a mejorar la supervivencia y va a proporcionar la distinción entre cáncer de trompas de Falopio con el cáncer de ovario, este cáncer representa aproximadamente el 0,1 al 0,5% del total de los tumores malignos ginecológicos se presenta de manera frecuente en mujeres menopáusicas o posmenopáusicas, su diagnóstico se da alrededor de los 60 años²⁴.

Cáncer de útero

También conocido como cáncer de endometrio es la formación de células cancerosas en los tejidos del endometrio es decir en el revestimiento del útero, es un adenocarcinoma endometrio y se origina cuando las células en el endometrio comienzan a crecer en forma descontrolada¹⁸.

El cáncer de endometrio ocupa el séptimo lugar en frecuencia a nivel mundial y el primero de los cánceres ginecológicos en los países desarrollados, según investigaciones estadísticas la supervivencia global de 5 años es del 80% esto va a depender del estadio en que se encuentre el diagnóstico, siendo así que el 95% va a ser en estadios iniciales, mientras que el 69% va a ser en tumores avanzados y el 16.8% cuando se diagnostica una enfermedad con diseminación a distancia^{18,26}.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es una enfermedad en la que se produce células canceroso las cuales provocan un tipo de tumor que se forma en los tejidos de los ovarios, es una división y crecimiento descontrolado de las células que se encuentran presentes en el ovario que puede llegar a diseminarse a otros tejidos provocando así lo que es la metástasis²⁷.

El cáncer de ovario se origina de 3 tipos de células: células epiteliales, células germinales y células del estroma. La forma más frecuente dentro de los 3 tipos histológicos es de tipo epitelial que aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de ovario se produce por este tipo histológico. Entre el 5 y 6% son de tipo de estroma del cordón sexual y menos del 3% son tipo de células germinales. desafortunadamente este tipo de cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel femenino²⁸. Los 3 tipos de células a la vez origina un

tumor diferente: cáncer de ovario epitelial, cáncer de ovario germinal y cáncer de ovario estromal²⁹.

Epidemiología:

Tras investigaciones en los últimos años se ha registrado un 1.6% de nuevos casos y un 1.9% de nuevos fallecimientos como resultado del cáncer de ovario. A nivel mundial el cáncer de ovario es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes que su incidencia va de 10.1 por cada 100 000 mujeres de entre 20 y 74 años presentando así también una tasa de mortalidad estimada de 8.4 en cifra de mortalidad de alrededor de 168 752 mujeres^{7,30}.

El cáncer de ovario al igual que otros tumores malignos pueden producirse por alteraciones genéticas o hereditarias que ocasionan el crecimiento y proliferación incontrolada de células, pero aún no se conoce de manera certera el mecanismo que lo induce e incluso se ha denominado enfermedades silenciosas debido a que no presentan síntomas visibles es decir asintomáticas².

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales también llamados biomarcadores o marcadores biológicos que, son sustancias o procesos producidos por células cancerosas u otras células del cuerpo que se produce en respuesta o alteración cuantitativa o cualitativa a un cáncer o a la vez ciertas afecciones o patologías benignas, pueden ser detectados en suero u otros líquidos biológicos, es decir son aquellas sustancias resultando de la presencia de un tumor¹⁰.

Los marcadores tumorales pueden ser producidos por células sanas como células cancerígenas, teniendo en claro que se producen en mayor cantidad cuando hay la presencia de un cáncer, cada marcador tumoral proporciona información sobre el cáncer y a la vez el grado de malignidad del mismo¹⁰.

Principales marcadores tumorales:

Antígeno carbohidrato 125 (CA125)

Es una glicoproteína de alto peso molecular en la superficie de las células del epitelio celómico y mülleriano. El CA125 se presenta en condiciones fisiológicas en el endometrio de las trompas de Falopio endometrio y endocérvix del ovario, pleura, peritoneo y el pericardio. Presenta una vida media plasmática de 6 días, tras una intervención quirúrgica tarda un mínimo de 2 semanas en normalizarse mediante investigaciones realizadas se conoce que su elevación ocurre antes de los 18 meses de diagnóstico de cáncer de ovario¹¹.

No está recomendada como un método fiable en mujeres asintomáticas debido a que éste puede estar elevado en otras situaciones u otras patologías. La determinación de este

marcador tumoral resulta de gran utilidad en la valoración de una masa pélvica en la mujer debido a que nos sirve para diferenciar entre un proceso benigno y un proceso maligno^{10,11}.

El CA125 es útil en casos de tumores precoces debido a que sirve para el diagnóstico y seguimiento de cáncer de ovario y en caso de tumores avanzados valorar el pronóstico de la enfermedad. Investigaciones ya desarrolladas nos dan a conocer que los niveles elevados de CA125 suelen correlacionarse con estadios avanzados de cáncer de ovario con valores > 65 U/ml en el 80% de las pacientes con cáncer de ovario, en ocasiones éste puede estar elevado en circunstancias benignas tales como endometriosis, menstruación, entre otras^{10,11}.

Valores del CA 125

Los valores de referencia estimados van a depender de cada laboratorio por lo cual se ha determinado un punto de corte de 0 a 35 U/ml³¹.

Importancia clínica de CA-125

Se emplea en el manejo del tratamiento de cáncer de ovario, tratadas con quimioterapia, una disminución o un aumento en el nivel de CA125 generalmente indica que el cáncer está respondiendo durante o después del tratamiento³². También se utiliza los niveles de CA125 para dar seguimiento a la recaída de los pacientes con cáncer ovárico. El cáncer de ovario por lo general es difícil de detectar con radiografías debido a que está confinado al abdomen y a la pelvis, debido a esto el CA125 es generalmente la manera más fácil y eficaz de medir la respuesta al tratamiento o detectar la recurrencia de cáncer de ovario en una paciente³¹.

Relación del CA-125 con otras pruebas

Proteína epididimal humana 4 (HE4)

Mediante investigaciones recientes ha surgido un nuevo marcador o biomarcador el cual es conocido como proteína epididimal humana 4 tomando participación como complemento con el marcador tumoral CA125 en el diagnóstico de cáncer de ovario, el HE4 es específicamente para la detección de cáncer de ovario debido a que éste no va a presentar valores elevados en condiciones normales tales como es un embarazo, endometriosis, quistes benignos de ovario entre otras a diferencia del CA125 que esté en condiciones normales sí puede elevarse³³.

La proteína epididimal humana 4 (HE4) es una glicoproteína que normalmente se expresa en el tejido epitelial del ovario y que se va a elevar en presencia del cáncer de ovario. La HE4 es una proteína que se encuentra en bajos niveles de las células del revestimiento pulmonar al igual que en los órganos reproductores tanto masculinos como femeninos. Este biomarcador fue aprobado por la FDA como ayudante o complemento en el monitoreo de la aparición y progresión del cáncer de ovario epitelial este fue identificada por primera vez en el epitelio del epidídimo distrital¹¹.

Valores del HE4

Los resultados del análisis de HE4 se miden en unidades por mililitro (U/ml)³³. Premenopáusicas: <150 pmol/L.; Postmenopáusicas: <90 pmol/L.

Mediante grandes estudios han informado que el HE4 es un marcador tumoral putativo para lograr diferenciar entre tumores ginecológicos benignos y tumores ginecológicos malignos, afirmando así que el HE4 es tan bueno como el CA125 clínicamente aprobado el cual se usa en el manejo de riesgo de cáncer de ovario en todo el mundo³⁴.

Tras investigaciones en el año de 2018 el análisis de suero con el HE4 fue aprobado por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) de los Estados Unidos como una herramienta diagnóstica para la ayuda en el proceso de diagnóstico del cáncer de ovario. La determinación combinada de estos marcadores nos permite detectar la enfermedad en estadios tempranos dándonos así la posibilidad de instaurar la terapia correspondiente a tiempo y aumentar las sobre vida de la paciente^{33,34}.

HE4 y CA125 combinados mejoran el seguimiento del cáncer de ovario

Los niveles CA125 o HE4 pueden llegar a elevarse en las pacientes durante el periodo de seguimiento del tratamiento. En el avance de la enfermedad, en ocasiones algunas pacientes presentan niveles elevados de HE4 antes de un aumento en los niveles de CA125, en cambio otros presentan niveles de CA125 elevado antes que un aumento en los niveles de HE4, por lo que se llega a la conclusión de que el CA125 y el HE4 juntos pueden monitorear de manera eficaz la respuesta al tratamiento de cáncer de ovario^{35,36}.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

1.- Tipo de investigación:

- **Según el nivel** esta investigación fue de tipo descriptiva, debido a que se realizó una revisión bibliográfica sobre la utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico (cáncer de ovario), donde se describió los factores de riesgo, patogenicidad que están relacionados con la enfermedad tomando datos de otras investigaciones.
- **Según el diseño** esta investigación fue de tipo documental-no experimental, puesto que no se utilizó las variables de investigación, ya que se realizó una investigación basada en información presente en artículos, sitios web, revistas científicas y libros digitales.
- **Según la secuencia temporal** esta investigación fue de tipo transversal, debido a que se realizó durante un periodo de tiempo, sin corte y con un solo bloque de resultados, revisando bibliografías ya realizadas sobre CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico (cáncer de ovario).
- **Según la cronología de los hechos** la investigación fue de tipo retrospectivo ya que en un inicio no se estudió los hechos sino se aplicó la investigación bibliográfica de información específica mediante documentos, libros, revistas, archivos y publicaciones de gran relevancia sobre utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico (cáncer de ovario).

2.- Población:

La población de estudio fue conformada por la totalidad de 50 artículos científicos en los que se aborda la temática de la utilidad diagnóstica del CA125 y HE4 para la determinación de cáncer ginecológico publicados en revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican, Elsevier, Scielo, Revista Venezolana de Oncología Redalyc, páginas web como la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) y libros digitales divulgados durante el período comprendido entre el año 2012 y 2022. La literatura digital demostró información relacionada al tema investigativo.

3.- Muestra:

Para la selección de la muestra se siguió un muestreo, el cual declara, explica y cita el tipo de muestreo que se empleó, mediante el cual se escogieron 40 publicaciones, las cuales se ubicaron 9 en Revista Redalyc, 6 en Elsevier, 20 en Scielo, 1 en la página de la OMS, 1 en la página del MSP, 1 Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), 2 Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) selección que se realizó tomando en consideración los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de exclusión:

- Artículos científicos que no están directamente relacionados con la parte medular del tema.
- Fuentes bibliográficas que no cuentan con sustento ni evidencia investigativa.
- Temas que no se relacionan con las pruebas de laboratorio que están presentes en la investigación.

Criterios de inclusión:

- Artículos desde 2012 hasta 2022
- Página oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Ministerio de Salud Pública actualizada.
- Sitios web oficiales que tenga información relevante sobre el tema y subtemas de la investigación.

4.- Métodos de estudio:

En esta investigación, se adoptó por un método teórico para analizar y sintetizar documentos científicos como artículos científicos, sitios web y libros relacionados con el tema de la investigación, que brindo información más importante sobre el cáncer ginecológico (cáncer de ovario) y marcadores tumorales.

▪ Métodos empíricos:

• Análisis documental:

Análisis de las investigaciones que tuvo como finalidad conocer las características de los marcadores tumorales como el CA125 y HE4 y poder relacionar con la ausencia o presencia del cáncer ginecológico (cáncer de ovario).

▪ Métodos teóricos:

A partir de la revisión bibliográfica logramos comprender el pasado, el presente y la importancia del tema para un futuro. El indicativo de la presencia o ausencia del cáncer ginecológico en el análisis de laboratorio permitió hacer una relación con el análisis de los datos recolectados mediante las investigaciones y poder determinar la utilidad diagnóstica del CA125 y HE4.

▪ Métodos estadísticos:

Incluyo el análisis de datos, medidas de tendencia central, graficas estadísticas, media, porcentajes, promedios, entre otros.

5.- Técnicas y procedimientos:

Para el presente trabajo de revisión bibliográfica las técnicas y procedimientos, se basaron en el uso de buscadores como Google Académico, Elsevier, Scielo, páginas web como la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Salud Pública y libros digitales.

Antígeno carbohidrato 125 (CA125)

Principio de la técnica

Análisis Inmunoenzimométrico (Tipo 3). Los reactivos esenciales requeridos para este tipo de análisis incluyen mayor afinidad y especificidad de los anticuerpos con diferentes y distintos reconocimientos de epítopes, en exceso, un antígeno nativo. La inmovilización toma lugar durante el análisis en la superficie de una microplaca pozo a través de la interacción de estreptavidina revestida en el pozo y con el anticuerpo CA125 monoclonal marcado con biotina agregado exógenamente³⁷.

Proteína epididimal humana 4 (HE4)

Principio de la técnica

Inmunoensayo enzimático tipo sándwich cuantitativo. Un anticuerpo monoclonal específico para el HE4 humano se recubrió previamente en una microplaca. Los estándares y las muestras se pipetea en los pozos y cualquier HE4 presente se une al anticuerpo inmovilizado. Después de lavar cualquier sustancia no unida, se agrega a los pocillos un anticuerpo policlonal ligado a enzimas específico para HE4 humano³⁸.

Las técnicas del CA125 y HE4 se describen en el anexo 9 y anexo 10.

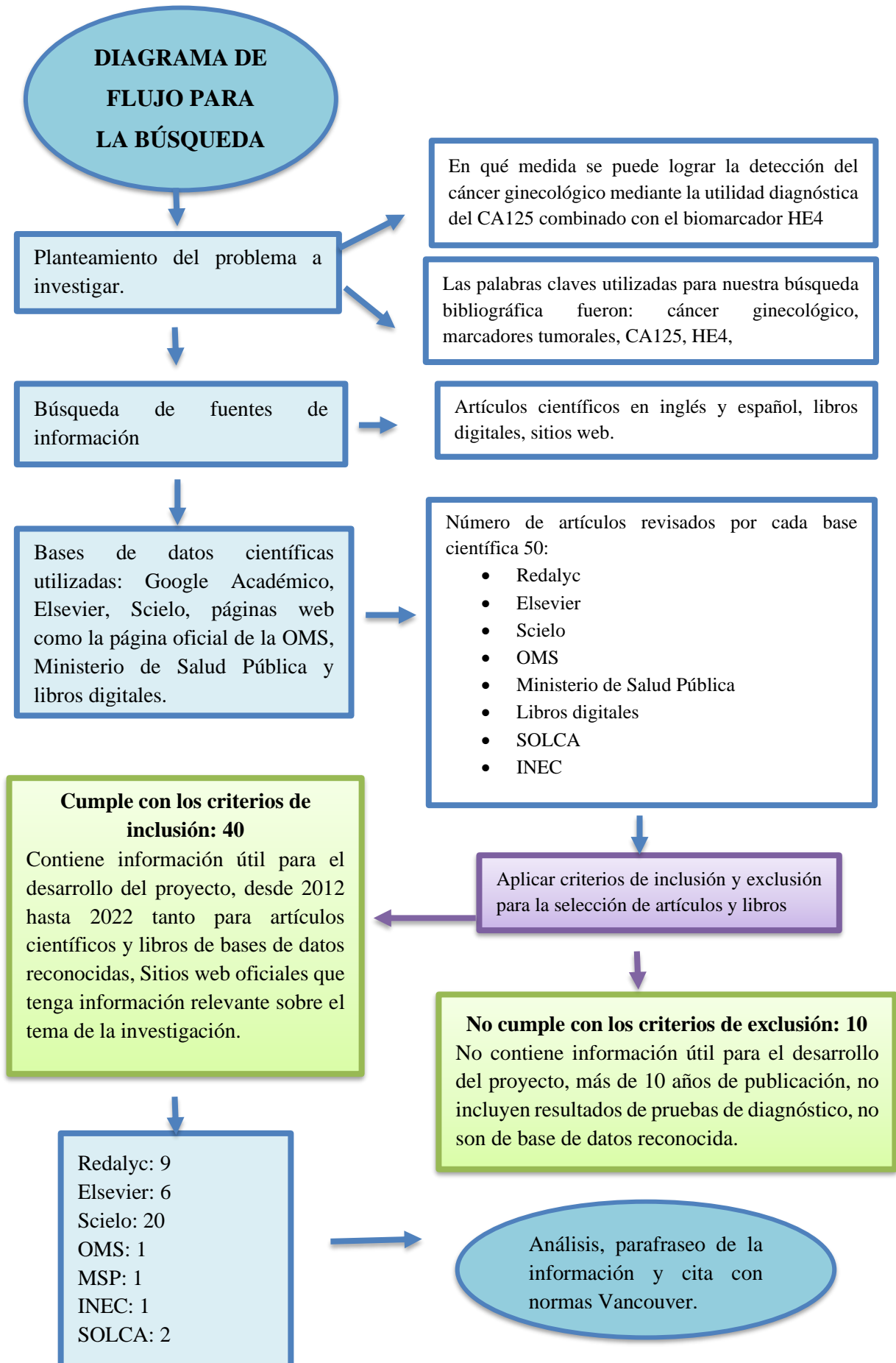
6.-Procesamiento estadístico:

El trabajo investigativo optó por recopilar datos cualitativos y cuantitativos de los documentos científicos, analizando sus contenidos para luego integrar solo la información de utilidad.

7.- Consideraciones éticas:

Al tratarse de un proyecto de revisión bibliográfica no fue necesario un comité de ética porque no se trabajó con seres humanos, muestras biológicas, animales o plantas.

8.- Estrategia de búsqueda bibliográfica



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS:

En este apartado se presenta la relación entre el marcador tumoral CA125 y el marcador tumoral HE4 ante la presencia del cáncer ginecológico (cáncer de ovario), y otros hallazgos relevantes de varios estudios que denotan que estos marcadores tumorales tienen una gran utilidad diagnóstica en el cáncer de ovario.

Tabla 1. Cáncer ginecológico: variables sociodemográficas.

Estrato Socioeconómico	N.º de pacientes	Porcentaje (%)
Uno	1	1,8
Dos	7	12,7
Tres	20	36,4
Cuarto	24	43,6
Cinco	3	5,5
Estado civil		
Soltera	14	25,5
Casada	22	40,0
Unión libre	10	18,2
Separada	7	12,7
Viuda	2	3,6
Escolaridad		
Primaria	2	3,6
Secundaria	17	30,9
Técnico	20	36,4
Pregrado	9	16,4
Posgrado	7	12,7
Familiares con cáncer		
Si	17	30,9
No	38	69,1
Atención psicológica		
No	37	67,3
Si	18	32,7

Fuente: Torres Lobatón A⁴, Miranda Saravia C¹⁸.

En la Tabla 1 se muestra el cáncer ginecológico y las variables sociodemográficas; como se puede observar el estrato cuatro se encuentra el que mayor número de casos 24 (43,6 %), con respecto al estado civil el mayor número de casos está en las pacientes casadas 22 (40,0%), con respecto a la escolaridad del mayor número de casos fue técnico 20 (36,4 %), con respecto a familiares con cáncer el mayor número de pacientes no presentan casos de cáncer de familiares 38 (69,1%) y con respecto a la atención psicológica predomina el no con un 37 (67,3 %).

Tabla 2. Cáncer ginecológico: número de pacientes (número y porcentaje)

Neoplasia	N.º de pacientes	Porcentaje (%)
Cáncer de ovario	213	24,12
Cáncer de cuello uterino (cérvix)	632	71,57
Cáncer de útero	22	2,49
Cáncer de vulva	16	1,81
Total	883	99,96

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴

En la Tabla 2 muestra el cáncer ginecológico en cuanto al número de pacientes se encuentra, cáncer de ovario 213(24.12%), cáncer de cérvix 632 (71,57%), cáncer de útero 22 (2,49%) y cáncer de vulva 16 (1,81%), revelándonos que la mayor incidencia se da el cáncer de cuello uterino con un 71.57% y el de menor incidencia es del cáncer de vulva con el 1.81%.

Tabla 3. Cáncer ginecológico: rangos de edad.

Neoplasia	Rangos de edad		
	Menor	Mayor	Promedio
Cáncer de ovario	14	74	44
Cáncer de cuello uterino (cérvix)	20	80	50
Cáncer de útero	46	81	64
Cáncer de vulva	24	84	54

Fuente: Torres Lobatón A⁴, Campoverde Merchán F⁹.

La Tabla 3 muestra los distintos tipos de cáncer ginecológico y su edad promedio, las pacientes con cáncer de ovario su edad promedio fue de 44 años, en los pacientes de cáncer de cuello uterino su edad promedio fue de 50 años, en las pacientes de cáncer de útero fue de 64 años de edad promedio y el cáncer de vulva fue de 54 años su edad promedio.

Tabla 4. Cáncer ginecológico: frecuencia relativa en diferentes épocas.

Neoplasia	1964		1983-1984		2010-2011	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Cáncer de ovario	27	6,54	52	6,51	213	24,12
Cáncer de cuello uterino (cérvix)	380	92,01	727	90,99	632	71,57
Cáncer de útero	6	1,45	16	2,00	22	2,49
Cáncer de vulva	-		4	0,50	16	1,81
TOTAL	413	100	799	100	883	99,99

Fuente: López Peláez J³, Dolores Velázquez R⁶, Martínez Ospina A⁷, Campoverde F⁹.

La Tabla 4 presenta los distintos tipos de cáncer ginecológico distribuidos por épocas, el descenso que ha tenido la frecuencia del cáncer de cuello uterino, pues en la época de 1964 llegó a presentar un 92.01% y en la época de 2010 al 2011 descendió presentando un 71.57%;

al igual se destaca el ascenso que ha tenido el cáncer de ovario debido a que en la época de 1964 presentaba un 6.57% el cual para la época del 2010 al 2011 aumentó significativamente presentando un 24.12%. Se observa que tanto el cáncer de ovario, el cáncer de vulva y el cáncer de útero presenta un ascenso notorio de acuerdo cada época presentada.

Tabla 5. Cáncer ginecológico: relación estadio clínico y número de pacientes.

Estadio clínico	Localización				Total
	Cérvix	Ovario	Vulva	Vagina	
I	219	59	2	2	282
II	190	2	1	4	195
III	144	78	8	4	234
IV	63	13	5	3	84
Total	616	152	16	13	795

Fuente: López J³, Torres A⁴, González A¹⁵, Gaona R²⁸, Gallardo D²⁹.

La Tabla 5 muestra en cuanto al número de pacientes con relación a los estadios clínicos, el cáncer de cuello uterino (cérvix) presenta en el estadio I, II, III y IV presentando mayor cantidad de casos el estadio I (219) y el de menor cantidad de casos el estadio IV (63), seguido del cáncer de ovario que presenta la mayor cantidad de casos en el estadio III (78) y el de menor cantidad en estadio II (2), el cáncer de vagina es el que menor número de casos presenta con referencia a los estadios clínicos.

Tabla 6. Cáncer del ovario: histopatología

Histopatología	N.º de casos	Porcentaje (%)
Epiteliales	152	77,95
Germinales	30	15,38
Del estroma	13	6,67
Total	195	100

Fuente: Torres Lobatón A⁴, Martínez Ospina A⁷

En la Tabla 6 se muestra la histopatología de cáncer de ovario dentro de los cuales están epiteliales 152(77,95%), germinales 30(15,38%), en la histopatología del estroma 13 (6,67%), siendo así que observamos que la patología de cáncer de ovario epitelial es la que presenta mayor número de casos y menor número de casos presenta la histopatología del estroma.

Tabla 7. Cáncer del ovario: relación del estadio clínico con los tipos histopatológicos.

Estadio clínico	Epiteliales	Germinales	Del estroma	Total
I	37	13	7	59
II	2	0	0	2

III	72	6	2	78
IV	13	0	0	13
Ninguno	-	-	-	43
Total	124	19	9	195

Fuente: Torres Lobatón A⁴, Gaona Estudillo R²⁸.

La Tabla 7 presenta el número de pacientes con relación a los estadios clínicos y los tipos histopatológicos, presenta la mayor cantidad de casos en el tipo histopatológico epiteliales (124), a la vez que presenta la menor cantidad de casos en el tipo histopatológico del estroma (9).

Tabla 8. Cáncer de ovario: relación de los motivos de consulta de las pacientes.

Motivos de consulta	Porcentaje (%)
Dolor abdominal y trastorno menstrual	13,33
Dolor abdominal y aumento circunferencial abdominal	33,33
Dolor abdominal y trastorno gastrointestinal	46,67
Dolor con la regla	6,67

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴, González-Martín A¹⁵.

En la Tabla 8 se muestra el principal motivo de consulta fue el dolor abdominal con trastornos gastrointestinales con un 46,67 % de los casos, y el de menor importancia fue dolor con la regla con un 6,67%.

Tabla 9. Cáncer de ovario: Localización, promedio y DE según hallazgos de TAC.

Ovario	Porcentaje (%)	Tamaño promedio	Desviación
Derecho	33,33	7,6	± 2,5
Izquierdo	60,00	7,2	± 3,7
Ambos	6,67	8,0	

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴, Cabrera J³⁴

En la Tabla 9 se destaca que la mayor cantidad de casos presenta las tumoraciones de ovario izquierdo con un 60% seguido de las tumoraciones de ovario derecho con un 33.33% y en menor relevancia se presenta las tumoraciones en ambos ovarios con un 6.67%. El promedio del tamaño de los ovarios fue de 7,4 cm (De±3,1).

Tabla 10. Diagnóstico cáncer ovárico marcador CA125.

CA125	Enfermo	Sano	Totales
Positivo	8	3	12
Negativo	3	1	3
Total	11	4	15
Sensibilidad 83%		Especificidad 67%	

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴, Cabrera J³⁴

En la Tabla 10 se encuentra los valores de sensibilidad y especificidad para el marcador CA125, de acuerdo a los resultados de laboratorio aplicados a las pacientes, obtenido mayor sensibilidad (83%) frente a especificidad (67%).

Tabla 11. Diagnóstico cáncer ovárico marcador HE4.

HE4	Enfermo	Sano	Totales
Positivo	10	1	11
Negativo	1	3	4
Total	11	4	15
Sensibilidad 91%		Especificidad 75%	

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴, Cabrera J³⁴

En la Tabla 11 se encuentra los valores de sensibilidad y especificidad para el marcador HE4, de acuerdo a los resultados de laboratorio aplicados a las pacientes, obtenido mayor sensibilidad (91%) frente a especificidad (75%).

Tabla 12. Niveles séricos de CA125 y HE4 según estadio.

Estadio clínico	Nº de pacientes	Porcentaje (%)	Promedio	
			CA-125	HE4
Patología Benigna	4	26,67	89,25	60,75
I	5	33,33	64,6	228,8
II	2	13,33	209	262,5
III	4	26,67	810,75	351,2

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴, Cabrera J³⁴

En la Tabla 12 se observa la mayor cantidad de casos se encuentra en el estadio I, los niveles séricos del CA125 se presenta en mayor cantidad en el estadio III y en menor cantidad en el estadio I, los niveles séricos del HE4 se encuentran en mayor cantidad y en menor cantidad se presenta en patologías benigna, concluyendo que los niveles séricos del CA125 y HE4, se encuentran en mayor cantidad en el estadio III.

Tabla 13. Cáncer de ovario: Niveles séricos de CA125 y HE4 según tipo histológico.

Tipo histológico	N.º de pacientes	Porcentaje (%)	Promedio	
			CA125	HE4
Seroso	9	60,00	394,44	213,22
Mucinoso	1	6,66	50	355
Endometroide	1	6,66	350	450
Endometrioma	3	20,00	105,66	64,33
Teratoma maduro	1	6,66	40	75

Total	15	99,98
--------------	----	-------

Fuente: López Peláez J³, Torres Lobatón A⁴, Cabrera J³⁴

En la Tabla 13 se representa de las 15 pacientes que conforman el estudio, el 60 % presentaron diagnóstico para cáncer de ovario seroso papilar, 6,66 % cáncer de ovario mucinoso e igual porcentaje de cáncer endometroide. Un 26,67 % de las pacientes fueron casos benignos siendo la tumoración de mayor presencia en esta muestra el endometrioma.

DISCUSIÓN:

Esta investigación fue realizada para evaluar en qué medida se puede lograr la detección del cáncer ginecológico mediante la utilidad diagnóstica del CA125 combinado con el biomarcador HE4.

Miranda S Camila, Torres L Alonso indica que en el cáncer ginecológico es aquel que se presenta en los órganos reproductores de la mujer ubicados en la zona pélvica, es un importante problema de salud global y en especial relevancia en la práctica ginecológica puesto que dentro de esto se podrá encontrar diferentes tipos de cánceres que afectan a la mujer dentro de los cuales se presentan el cáncer de ovario, el cáncer de trompas de Falopio, el cáncer de útero, el cáncer de vagina, y el cáncer de cuello uterino, el estudio se basó en diferentes variables sociodemográficas dentro de los cuales se encuentran el estrato socioeconómico, el estado civil, la escolaridad, presencia en familiares con cáncer y atención psicológica, así concordando con el estudio bibliográfico que nos da a conocer quién es el estado civil de las pacientes las que mayor número presentan son las casadas las cuales están en una edad representativa en las cuales se puede decir que se encuentran en procesos reproductivos en donde se pueden presentar problemas de fertilidad, procesos menopáusicos o postmenopáusicos, favoreciendo de ésta manera el crecimiento descontrolado de células anormales en uno o dos ovarios^{4,18}.

Amorettia Carolina, Ortiz Fred y López Jessica indica que cada tipo de cáncer ginecológico es diferente y debido a esto presenta signos y síntomas específicos, a la vez presenta distintos factores de riesgo y requiere de estrategias de prevención diferente. Todas las mujeres están propensas al riesgo de contraer algún tipo de cáncer ginecológico y el riesgo aumenta de acuerdo a la edad, otros autores nos dan a conocer que los cánceres ginecológicos si fueran detectados a una etapa temprana el tratamiento sería más eficaz pero como se sabe los tipos de cánceres ginecológicos se presentan de manera silenciosa que por lo general se los diagnostica en estadios avanzados. Investigaciones nos indica que a nivel mundial el que mayor prevalencia presenta es el cáncer de cuello uterino seguido del cáncer de ovario lo cual haciendo referencia a nuestro estudio bibliográfico concordamos con estos estudios debido a que el cáncer de cérvix presenta el mayor número de pacientes seguido del cáncer de ovario, el cáncer de útero y el cáncer de vulva^{3,4}.

Torres Lobatón A y Campoverde Merchán F nos dan a conocer que el riesgo de padecer cáncer ginecológico (cáncer de ovario) aumenta con la edad, algunas mujeres de 20 o 30

años de edad pueden tener cáncer de ovario, la gran mayoría de los casos se diagnostican por encima de los 45 años. La distribución de la población por edad es importante para el diagnóstico de la enfermedad, este estudio comprende edades desde 14 a 74 años, los resultados que se obtuvieron son las pacientes que se encuentran entre las edades de 44 años, observando de esta manera que la edad es un factor de afectación de cáncer de ovario, lo que coincide con nuestro estudio bibliográfico ya que tenemos la mayor parte de los casos de pacientes entre las edades de 40 a 49 años, debido a que se encuentran en procesos reproductivos, en donde se pueden presentar problemas de fertilidad, procesos menopáusicos o postmenopáusicos, favoreciendo de esta manera el crecimiento descontrolado de células anormales en uno o dos ovarios^{4,9}.

Según Ignacio Barneto Aranda, médico de la superintendencia de servicios de salud de Argentina, se describía que más del 70% de pacientes de su investigación habían sido diagnosticadas cuando el estadio del cáncer estaba avanzado y se había desarrollado más allá del ovario. Si bien en los resultados obtenidos también había un porcentaje considerable de pacientes entre 20-40 años sin embargo en este rango de edad el pronóstico de la enfermedad es mejor en mujeres jóvenes, esto debido a que presentan con frecuencia tumores en estadios iniciales con grado histológico bajo y menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial con lo cual la respuesta por parte del organismo ante la enfermedad es mejor. El cáncer de ovario es una afectación que no discrimina edades, según MsC Laura María Pons en su artículo Cáncer de ovario revela alta incidencia en la etapa del climaterio entre las edades de 35 y 65 años, su evolución silente entorpece el diagnóstico temprano lo que hace que el 60% de los casos se detecte en etapa avanzada^{4,9}.

Según Aguirre L Haney, Ortiz Arturo, y Caballo Vicente nos indica que las neoplasias del tracto genital femenino constituyen un importante problema de salud a nivel mundial. El cáncer cervicouterino (CaCu), el segundo en frecuencia entre los cánceres de la mujer y el más común en países en vías de desarrollo, ocasiona en estas regiones, el mayor número de muertes por neoplasias del tracto genital; mientras que el cáncer de ovario cuya incidencia es mayor en países altamente industrializados, es responsable en esas áreas del mayor número de fallecimientos por neoplasias ginecológicas, la frecuencia relativa de los cánceres ginecológicos en 3 diferentes épocas (1964, 1983-1984 y 2010-2011), se muestra en la tabla 4. Se destaca el descenso que ha tenido el CaCu entre los cánceres invasores, la que llegó a representar en la época de 1964 llegó a presentar un 92.01% y en la época de 2010 al 2011 descendió presentando un 71.57%; al igual se destaca el ascenso que ha tenido el cáncer de ovario debido a que en la época de 1964 presentaba un 6.57% y en la época del 2010 al 2011 aumentó significativamente presentando un 24.12%. Se observa que tanto el cáncer de ovario, el cáncer de vulva y el cáncer de vagina presenta un ascenso notorio de acuerdo cada época presentada^{3,6,7,9}.

A pesar del desarrollo de nuevos tratamientos y terapias diseñadas para mejorar la tasa de supervivencia global, el cáncer de ovario sigue siendo el más mortal del tracto reproductor femenino. Según Valladares Macarena, Corsini Gino, y Romero Carmen la tasa de supervivencia a 5 años es del 90 % cuando la enfermedad se limita a los ovarios, pero esta

supervivencia general es escasa, porque solo el 25 % de los casos se encuentran en etapa temprana. Desafortunadamente, la mayoría de los casos son diagnosticados en las etapas tardías, además contribuye a empeorar el pronóstico. La falta de señales precisas de alerta temprana, es uno de los factores que contribuyen más al hecho de que solo 25 % de los tumores de ovario se identifican en el estadio I^{3,6}. En cuanto al número de pacientes con relación a los estadios clínicos tenemos que el cáncer de cuello uterino (cérvix) presenta en el estadio I, II, III y IV presentando mayor cantidad de casos el estadio I y el de menor cantidad de casos el estadio IV, el cáncer de vagina es el que menor número de casos presenta con referencia a los estadios clínicos^{15,28,29}.

Gaona Estudillo Rubí indica que el cáncer de ovario se origina principalmente de 3 tipos de células, células epiteliales, células germinales y células del estroma, la forma más frecuente es de tipo epitelial. Por lo que mediante investigaciones, análisis y ensayos realizados por Cabrera Joaquín, Calderaro Franco, Escalona Sunangela y Sáez Heribert nos dan a conocer en cuanto a la histopatología de cáncer de ovario tenemos epiteliales 77,95% casos, germinales 15,8%, en la histopatología del estroma 6,67%, siendo así que se afirma la teoría dada por Gaona Estudillo Rubí concluyendo así que la patología de cáncer de ovario epitelial es la que presenta mayor número de casos y menor número de casos presenta la histopatología del estroma^{28,34}.

Martínez Adriana, Porras Alexandra, Rico Alejandro indica que la estadificación de un tipo de cáncer se lo utiliza para describir su tamaño y si se ha diseminado fuera del área donde se inició, al igual es un sistema que se va actualizando constantemente con lo cual sirve de ayuda a los médicos para que logren planificar un mejor tratamiento y dar un seguimiento e idea de un posible resultado. Al igual que la forma más frecuente dentro de los 3 tipos histológicos es de tipo epitelial que aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de ovario se produce por este tipo histológico. Entre el 5 y 6% son de tipo de estroma del cordón sexual y menos del 3% son tipo de células germinales. desafortunadamente este tipo de cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel femenino, llegando así dar relevancia a este estudio en el cual concordamos con datos estadísticos que el mayor número presenta la mayor cantidad de casos es el tipo histopatológico epiteliales (124), a la vez que presenta la menor cantidad de casos en el tipo histopatológico del estroma (9), confirmando así nuevamente con la teoría de Martínez Adriana que la forma más frecuente es del cáncer de tipo epitelial⁷.

Según López Jessica, Torres Alonso, González A, existen diversos motivos de consulta por los que acuden las pacientes dentro de los cuales se encuentra sangrado o secreción vaginal, dolor o presión en el área pélvica, dolor abdominal o de espalda, sensación de hinchazón, sensación de llenura muy rápida o dificultar al comer presentándose con mayor frecuencia el dolor abdominal y problemas gastrointestinales los cuales requieren de mayor atención ante la presencia de cáncer de ovario. Por lo que correlacionan con los artículos científicos “Cáncer ginecológico: evolución de su frecuencia relativa en una institución de alta especialidad” (2014) y “ Calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer ginecológico” (2021) los motivos de consulta de las pacientes con cáncer de ovario,

fueron dolor abdominal y trastorno menstrual, dolor abdominal y aumento circunferencial abdominal, dolor abdominal y trastorno gastrointestinal y dolor con la regla, demostrando que el principal motivo de consulta fue el dolor abdominal con trastornos y el de menor importancia fue dolor con la regla^{3, 4, 15}.

Núñez Mónica, Morey Gabriel, y Vega Patricio, dan a conocer que el CA125 es aún el único marcador tumoral recomendado como un indicador de diagnóstico o pronóstico y seguimiento del tratamiento de la enfermedad después de la cirugía y la quimioterapia, el principal inconveniente del CA125 es la falta documentada de especificidad, por lo que ha habido muchos esfuerzos para mejorar el rendimiento diagnóstico del CA125. Entre ellos, una relevancia importante se ha atribuido recientemente al HE4, que es uno de los biomarcadores más prometedor para la mejora de la sensibilidad y especificidad^{33,34}. En este trabajo, se investigó la utilidad de HE4 en combinación con CA125 en la evaluación de pacientes con cáncer de ovario, sin importar el estado hormonal (pre o posmenopáusica). Los resultados iniciales en HE4 pruebas de este estudio confirman la alta sensibilidad y especificidad de esta molécula sobre CA125 para cáncer de ovario presentando así una sensibilidad de 91 % frente a 83 % y una especificidad de 75 % frente a 67 %, lo que los haría factible para su uso como marcadores tumorales eficaces para ya identificación de la presencia de cáncer de ovario^{3,4,34}.

Eduardo Gómez, Karla Ocampo y Alfonso Dueñas indican que el HE4 tiene una ventaja clara sobre la especificidad del CA125 y también una mayor sensibilidad para el cáncer de ovario epitelial en general y en las etapas tempranas de la enfermedad, el HE4 y CA125 no solo se encuentran en el cáncer de ovario, los niveles anormales también se pueden encontrar en algunas condiciones benignas o de otros tumores malignos ginecológicos y no ginecológicos, por ejemplo, de mama, de páncreas y cáncer de endometrio^{6,31}.

Según datos del artículo científico “Correlación de biomarcadores (HE4 y CA125), clínica, imagenología e histología en cáncer de ovario” (2015) da a conocer que los niveles séricos del CA125 se presenta en mayor cantidad en el estadio III y en menor cantidad en el estadio I, mientras que los niveles séricos del HE4 se encuentran en mayor cantidad en el estadio III y en menor cantidad en patologías benigna concluyendo que los niveles séricos del CA125 y HE4, se encuentran en mayor cantidad en el estadio III³⁴.

López Jessica, Torres Alfonso, Cabrera Joaquín, indican que el cáncer de ovario comprende un conjunto de canceres de acuerdo a distintos tipos histológicos, dándonos a si a conocer que la mayoría es de origen epitelial el 70-80% de los casos son carcinomas serosos de alto grado mientras que los tipos más raros son el cáncer de células claras (3%), el cáncer endometriode (<5%) y el cáncer mucinoso (<3%). Llegando a dar relevancia a este estudio bibliográfico en el cual obtuvimos que el tipo histológico predominante observado fue el seroso, seguido por el endometriode y mucinoso; asimismo, ambos marcadores tumorales CA125 y HE4 estaban relacionados con el estadio tumoral y el tipo histológico, con la

concentración más baja en el subtipo mucinoso y la elevación de HE4 o CA125 era evidente en los subtipos serosos^{3, 4, 34}.

Martín Suárez A, Alonso Díaz L, Ordiz Álvarez I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F, sugiere que el HE4 es un buen indicador para la remisión de la enfermedad, se debe considerar que la sensibilidad y especificidad del HE4 y CA125 para la detección del cáncer de ovario, son elevadas, por lo que se puede considerar el uso combinado de estos biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de esta patología mejorando la utilidad de CA125 como un marcador tumoral en el cáncer de ovario, lo que podría permitir mejorar la detección de cáncer de ovario en comparación con el uso de cualquiera de marcador solo, para la discriminación de lesiones benignas de las malignas ováricas ³¹.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- La recopilación de información bibliográfica permitió establecer la relación entre el comportamiento de CA125 y el comportamiento de HE4 para la determinación de cáncer ginecológico (cáncer ovario) concluyendo que el rango en el que aumenta el marcador CA125 es mucho mayor que HE4, a pesar de tener un intervalo de valores no patológicos notablemente menor. La elevación de éstos, confirma la rápida y nefasta evolución de esta neoplasia, el incremento en el valor de CA125 y HE4 tras una cirugía, es gradual y proporcional a las mediciones trimestrales. Por lo tanto, la determinación conjunta de ambos marcadores, aportar una mayor eficacia en la confirmación del estado de una paciente con cáncer de ovario.
- Mediante la investigación se logró relacionar los resultados de cáncer ginecológico con las diferentes variables, el estudio se basó en diferentes variables sociodemográficas, partiendo de que el cáncer de ovario es una patología que afecta 1 de cada 10 mujeres a nivel mundial, presentándose en edades tempranas y avanzadas comprendidas desde los 30 a 65 años, en el estrato socioeconómico el mayor número de pacientes fue en el estrato cuatro con 24 (43,6 %), en el estado civil el mayor número de casos fue en las pacientes casadas con 22 (40,0%), escolaridad el mayor número de casos se encontró en técnico con 20 (36,4 %), en familiares con cáncer el mayor número de pacientes no presentan casos de cáncer de familiares 38 (69,1%) y atención psicológica no 37 (67,3 %)).
- Tras la investigación realizada se logró evaluar la sensibilidad y especificidad que presenta los marcadores tumorales CA125 y HE4 ante la presencia de cáncer ginecológico (cáncer de ovario), concluyendo que el CA125 es un marcador tumoral específico para el diagnóstico de cáncer de ovario, ya que CA125 tiene una sensibilidad de 83% y una especificidad de 67% mientras que el HE4 tiene una sensibilidad de 91% y 75% de especificidad de acuerdo con los datos estadísticos obtenidos en la investigación, el HE4 se viene considerando como el biomarcador más sensible y específico para cáncer de endometrio en el momento, siendo superior al CA125, sin embargo la unión de los dos marcadores es de vital importancia, puesto el estudio en conjunto da mayor sensibilidad y especificidad de los resultado ante la presencia de cáncer de ovario.

RECOMENDACIONES

- La principal recomendación es que se debe concientizar a la población sobre los síntomas y signos que presenta el cáncer de ovario, así mismo, en el diagnóstico, tratamiento y charlas más activas a la población con antecedentes y que sea más susceptible, desarrollando alternativas más específicas, prácticas y sensibles para este tipo de cáncer.

- Acudir a realizarse análisis en el Laboratorio Clínico de preferencia cada 6 meses en los cuales debe incluirse como rutina de Marcadores Tumorales, en caso de dolor abdominal o sangrados vaginales anormales acudir al médico o al centro de salud más cercano para evitar cualquier patología.
- Informar sobre las nuevas investigaciones que se realizan en el campo de Laboratorio Clínico a los profesionales médicos, con un mayor énfasis a los marcadores tumorales específicos ya que son el punto inicial para el diagnóstico de cada patología, como es el caso del HE4 que es un biomarcador específico para cáncer de ovario.
- Aplicar el uso de HE4 como biomarcador en conjunto con el CA125, en pacientes que cursen con masas pélvicas, se sugiere incluir el biomarcador HE4, como marcador alternativo en el diagnóstico y seguimiento de masas pélvicas con altas sospechas de cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI; [consultado el 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/aparato-reproductor>
2. Oviedo AA, Paizano Vanega G. Cáncer de ovario. Revista Médica Sinergia [Internet]. Julio de 2021 [consultado el 31 de enero de 2022];6(7). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/690/1251>
3. López Peláez J, Aguirre-Loaiza H, Ortiz A, Caballo VE, Núñez C. Calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer ginecológico. Suma Psicológica [Internet]. 30 de agosto de 2020 [consultado el 15 de abril de 2022];28(2). Disponible en: <https://doi.org/10.14349/sumapsi.2021.v28.n2.3>
4. Torres A, Amoretti C, Morgan Ortiz F. Cáncer ginecológico: evolución de su frecuencia relativa en una institución de alta especialidad, Elsevier.es. 2022, pp 222-228; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114579041>
5. Instituto Nacional de Cáncer [Internet] Incidencia. [Citado 2022 Ene 29]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/>
6. Dolores Velázquez R, Bustamante Montes LP, Romero Fierro JR, Gómez Plata E, Ocampo García KG, Dueñas González A. Relación entre niveles de CA-125 y características clínicas e histopatológicas en el cáncer epitelial de ovario. Elsevier. [Internet]. 2014;13(4):207-14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114579025>
7. Martínez-Ospina AP, Porrás-Ramírez A, Rico-Mendoza A. Epidemiología de cáncer de ovario Colombia 2009- 2016. Revista chilena de obstetricia y ginecología [Internet]. Diciembre de 2019 [consultado el 15 de abril de 2022];84(6):480-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0717-752620190006000480>
8. Sociedad Ecuatoriana de Oncología - SEO [Internet]. Primer Boletín epidemiológico de SOLCA Quito - Sociedad Ecuatoriana de Oncología - SEO; Mayo de 2021 [consultado el 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://seo.com.ec/2021/05/11/primer-boletin-epidemiologico-de-solca-quito/#:~:text=El%20riesgo%20de%20desarrollar%20cáncer,mayor%20índice%20de%20desarrollo%20humano.>
9. Campoverde Merchán F, Campoverde Arévalo N, García Matamoros EK. La tasa de Mortalidad General del Ecuador del INEC subestima erróneamente al Cáncer. Oncología (Ecuador) [Internet]. 31 de diciembre de 2020 [consultado el 15 de abril de 2022];30(3):178-91. Disponible en: <https://doi.org/10.33821/488>
10. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. Scielo [Internet]. Febrero de 2016;9(1):31-42. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006
11. Olivares A, Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. Ciencia y Salud [Internet]. 3 de marzo de 2020 [consultado el 15 de abril de 2022];4(1):27-47. Disponible en: <https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47>
12. Cáncer ginecológico. Seor. España. Disponible en: <http://www.seor.es/wpcontent/uploads/Tumores-ginecol%C3%B3gicos.-Medicos.pdf>

13. Orellana H Ricardo, Saavedra Y Fernando, Montero D Juan Carlos, Cisterna C Patricio, Olguín C Francisco, Torretti F Macarena et al. Cáncer de endometrio: experiencia de 10 años en el hospital San Juan de Dios. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2013 [citado 2022 Feb 06]; 78(6): 441-446. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000600007&lng=es.
14. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI; [consultado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/obstetricia-y-ginecologia>
15. González-Martín A. El cáncer ginecológico. Arbor [Internet]. 30 de junio de 2015 [consultado el 15 de abril de 2022];191(773):a237. Disponible en: <https://doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3007>
16. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI; [consultado el 11 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-de-cuello-uterino>
17. Pérez Pérez A, Gonzáles Moreno IZ, Rodríguez Larralde RL, Terrero Quiala L. Agregación familiar para cáncer de cuello uterino. Scielo [Internet]. Diciembre de 2019;35(4):1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252019000400001
18. Miranda Saravia C. Perfil Epidemiológico del Cáncer Ginecológico Diagnosticado en el Hospital Público Materno Infantil de Salta en un Período de 6 años. Revista Fasgo [Internet]. Marzo de 2019;18(1):1. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/numeros/volumen-18-n-1-marzo-de-2019/101-revista-fasgo/n-1-2019/1718-perfil-epidemiologico-del-cancer-ginecologico-diagnosticado-en-el-hospital-publico-materno-infantil-de-salta-en-un-periodo-de-6-anos>
19. Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Flores Barroso Y, Vaillant Lora L, Landazuri Llagó S. Prevención y control del cáncer de cuello uterino. Revista Scielo [Internet]. Marzo de 2017;21(1):187-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100015
20. Espín Falcón JC, Cardona Almeida A, Acosta Gómez Y, Valdés Mora M, Olano Rivera M. Acerca del cáncer cervicouterino como un importante problema de salud pública. Revista Scielo [Internet]. Diciembre de 2012;28(4):735-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400016
21. Torres Lobatón A, Vázquez Tinajero A, Jiménez Arroyo EP, Barra Martínez R, Oliva Posada JC, Morgan Ortiz F. Cáncer de vulva. Repercusiones del tratamiento quirúrgico: experiencia con 151 pacientes. Revista Scielo [Internet]. Julio de 2018;86(7):423-33. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000700423
22. Sánchez Gutiérrez L, Rodríguez Ingelmo JM. Cáncer de vulva y su tratamiento en Alicante, España (2000-2013). Revista Scielo [Internet]. 2016;42(2):180-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000200004

23. Durán Bornot R. Diez años de experiencia en el tratamiento del cáncer de vulva en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Revista Cubana de Oncología [Internet]. 2021;19(2):1-15. Disponible en: <http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/109/62>
24. Vapiwala N, Hill-Kayser C. Cáncer de la Trompa de Falopio: Los Fundamentos. OncoLink Team [Internet]. Enero de 2018. Disponible en: https://es.oncolink.org/print/pdf/1917?print_1917.pdf
25. Larraburo Brenes MI. Cáncer de trompas de falopio. Revista médica de costa rica y centroamerica [Internet]. 2013;605:121-3. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131v.pdf>
26. Franco G, Odetto D. “Cáncer de Endometrio”. Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia F.A.S.G.O. [Internet]. 2019:1-41. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_2019_Cancer_de_Endometrio.pdf
27. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI; [consultado el 18 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-de-ovario>
28. Gaona Estudillo R. El cáncer de ovario, el asalto del homicida invisible. Revista Scielo [Internet]. 2013:24-30. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v57n1/v57n1a4.pdf>
29. Gallardo Rincón D, Bahena González A, Ruvalcaba Limón E. Cáncer de ovario. Una enfermedad poco reconocida, un problema de salud pública. Revista Ciencia [Internet]. 2018;69(1):8-15. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/69_1/PDF/ProblemaSalud%20.pdf
30. Cortés Morera A, Ibáñez Morera M, Hernández Lara A, García Carranza MA. Cáncer de Ovario: Tamizaje y diagnóstico imagenológico. Revista Scielo-Revista medicina legal de costa rica [Internet]. 2020;37(1):54-61. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100054
31. Martín Suárez A, Alonso Díaz L, Ordiz Álvarez I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. Atención Primaria [Internet]. 2003 [consultado el 16 de abril de 2022];32(4):227-39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(03\)79257-9](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(03)79257-9)
32. Howland Álvarez I, Cruz Gómez Y, Fonseca Torres N, Hidalgo Martínez BD, Pérez Ortiz V, Acosta Pérez R. Valor diagnóstico de la combinación de nueve marcadores tumorales en neoplasias. Revista de Ciencias de la Salud Qhalikay [Internet]. 2017:19-28. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/123>
33. Núñez Nájera M, Morey León G, Nicola Salas E, Vega-Luzuriaga P. Utilidad de la Proteína Epididimal Humana 4 (HE4) en la detección de Cáncer de ovario. Oncología (Ecuador) [Internet]. 30 de abril de 2018 [consultado el 16 de abril de 2022]:22-33. Disponible en: <https://doi.org/10.33821/260>
34. Cabrera J, Calderero FJ, Carrillo R, Sáez H. Correlación de biomarcadores (he4 y ca 125), clínica, imagenología e histología en cáncer de ovario. Revista Venezolana de Oncología Redalyc.org [Internet]. Diciembre de 2015;27(4):207-17. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375641011003.pdf>

35. Diagnostics [Internet]. Elecsys® HE4 - Human epididymal protein 4; [consultado el 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-he4-human-epididymal-protein-4.html>
36. Puentes Puentes LO, Amaya Pino JP. Rendimiento del he4 en el diagnóstico, pronóstico y predicción de recidiva en cáncer de endometrio. Revista ciencias biomédicas [Internet]. 2016;7(2):274-84. Disponible en: <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/2856/2399>
37. Monobind Inc. ReactLab [Internet]. AccuBind ELISA Microwells; [consultado el 9 de abril de 2022]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2020/01/Inserto-CA-125-AccuLite-CLIA-3075-300.pdf>
38. Quantikine®ELISA [Internet]. Inmunoensayo humano HE4/WFDC2; [consultado el 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dhe400.pdf>
39. UAM. Universidad Autónoma Metropolitana. Licenciatura. Posgrado. Investigación. Cultura. [Internet]. Línea UAM - Anatomía y fisiología femeninas; [consultado el 26 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uam.mx/lineauam/lineauam_uni15.htm
40. M^a del Campo J. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Espa [Internet]. Cáncer de ovario - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019; [consultado el 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=6>
41. Vélez J. Kenhub [Internet]. Aparato reproductor femenino; 26 de mayo de 2021 [consultado el 26 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/organos-del-aparato-reproductor-femenino>

ANEXOS

ANEXO 1. Anatomía reproductiva femenina, su irrigación e inervación.

TABLA 1: Anatomía reproductiva femenina, su irrigación e inervación.

Genitales internos	<ul style="list-style-type: none"> • Vagina, • Útero, • Ovarios, • Trompas de Falopio
Genitales externos	<ul style="list-style-type: none"> • Monte de Venus, • Labios mayores, • Labios menores • Clítoris, • Vestíbulo de la vagina • Bulbo del vestíbulo • Glándulas vestibulares
Irrigación sanguínea	Genitales internos: arteria ovárica vaginal íliaca interna y uterina
	Genitales externos: arteria pudenda interna arteria pudenda externa
Inervación	Genitales internos: nervios esplácnicos menores, nervios toracolumbares, nervios esplácnicos pélvicos, nervio vago.
	Genitales externos: nervio genitofemoral, nervio ilioinguinal, nervio cutáneo posterior del muslo, plexo nervioso útero vaginal, nervio pudendo
Drenaje linfático	Genitales internos: ganglios linfáticos, paraaórticos, ilíacos, inguinales superficiales, lumbares y sacros
	Genitales externos: ganglios linfáticos inguinales superficiales y profundos, ganglios linfáticos ilíacos internos.
Correlaciones clínicas	Hermafroditismo verdadero, pseudohermafroditismo

ANEXO 2. Órganos genitales externos

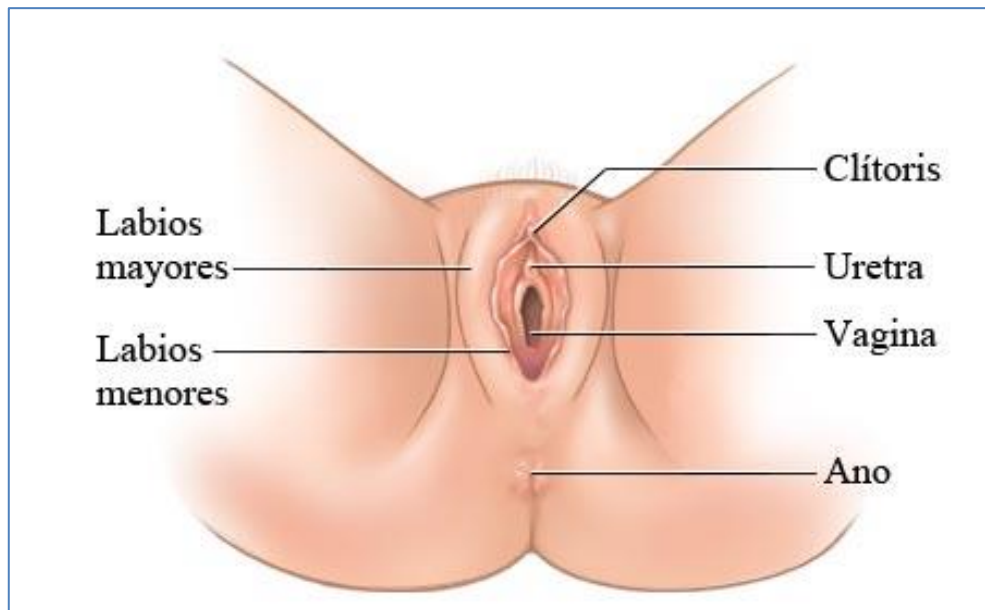


Imagen 1. Órganos genitales externos +

ANEXO 3. Órganos genitales internos

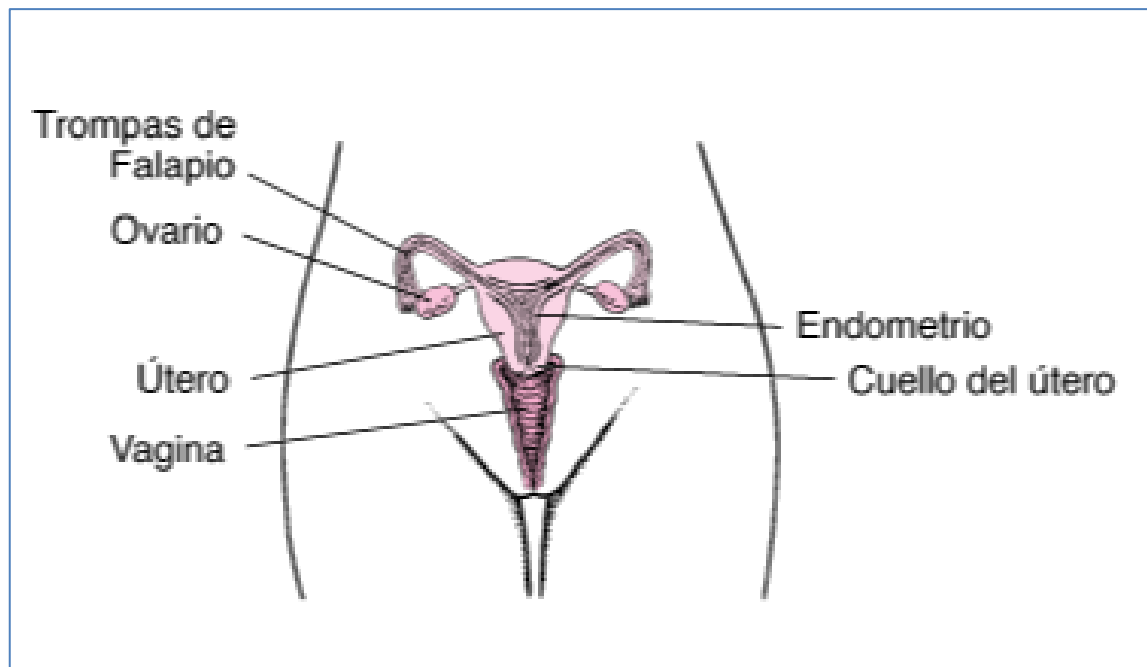


Imagen 2. Órganos genitales internos

ANEXO 4. Etapas o estadios del cáncer de ovario

Tabla 2. En función del grado de extensión de la enfermedad se distinguen cuatro estadios.

Fases iniciales	I	Tumor está localizado en el ovario.
	II	Tumor afecta a uno o ambos ovarios y se ha extendido a los órganos de la pelvis.
Fases avanzadas	III	Tumor se ha diseminado más allá de la pelvis y ha podido afectar los ganglios linfáticos regionales.
	IV	Tumor se ha extendido a órganos como el pulmón, el hígado o ganglios del cuello.

ANEXO 5. Estadios de la FIGO

Tabla 3. Estadificación quirúrgica del cáncer de ovario (Estadios de la FIGO)

Etapa FIGO	Descripción de la etapa
I	El tumor está localizado en el ovario, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, ni a sitios distantes.
Ia	El tumor afecta a un solo ovario y no hay presencia de células cancerosas en el líquido, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes
Ib	El tumor afecta a ambos ovarios no hay presencia de células cancerosas en el líquido, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, ni a sitios distantes.
Ic	El tumor afecta a uno o ambos ovarios, presenta un tumor en la superficie o cápsula rota, al igual que presenta, hay células cancerosas en el líquido (ascitis), no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, ni a sitios distantes.
II	El tumor se ha extendido a órganos de la pelvis (como el útero) pero no ha salido de esta zona, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, ni a sitios distantes.

IIa	Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, ni a sitios distantes.
IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, ni a sitios distantes.
IIc	Tumor IIa o IIb con tumor en la superficie, o con cápsula rota o con ascitis conteniendo células malignas o con lavado peritoneal positivo.
III	El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios, el tumor ha podido afectar los ganglios linfáticos regionales o ha pasado al abdomen. no se ha propagado a sitios distantes.
IIIa	El cáncer está en uno o ambos ovarios, tumor limitado a la pelvis menor con ganglios negativos, pero con afectación microscópica de las superficies peritoneales abdominales, El tumor pudo o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales, pero no se ha propagado a partes distantes
IIIb	Hay cáncer en uno o ambos, Tumor en uno o ambos ovarios con implantes neoplásicos en la superficie peritoneal que no excedan de 2 cm, puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales, pero no se ha extendido al interior del hígado o al bazo ni a sitios distantes.
IIIc	El cáncer está en uno o ambos implantes en abdomen de más de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, ppuede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales, pero no se ha extendido al interior del hígado o al bazo ni a sitios distantes.
IV	Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia se ha extendido a otros órganos como el pulmón, el hígado o ganglios del cuello. La mayoría de pacientes se diagnostican en etapas III y IV por la ausencia de técnicas eficaces de diagnóstico precoz.

ANEXO 6. Estadíos del Cáncer de Ovario

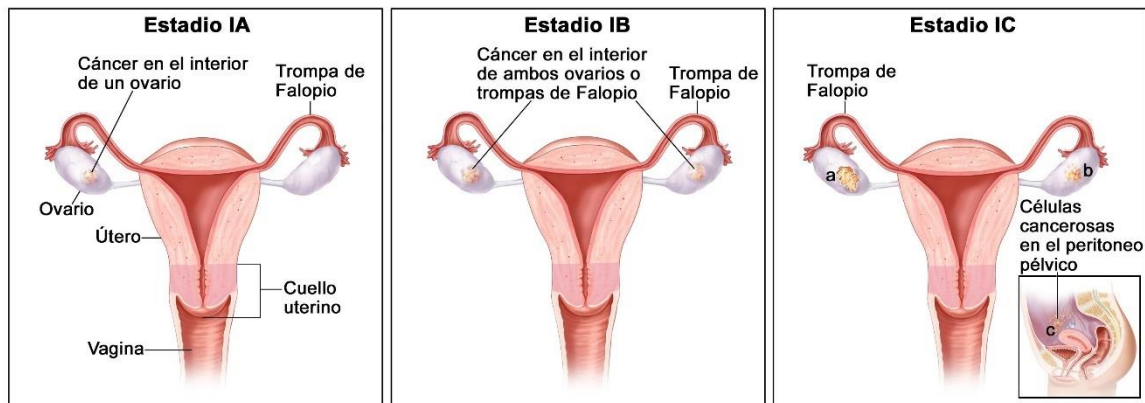


Imagen 3. Estatificación según la FIGO. Estadio I: Cáncer limitado de los ovarios

ANEXO 7. Estadíos del Cáncer de Ovario

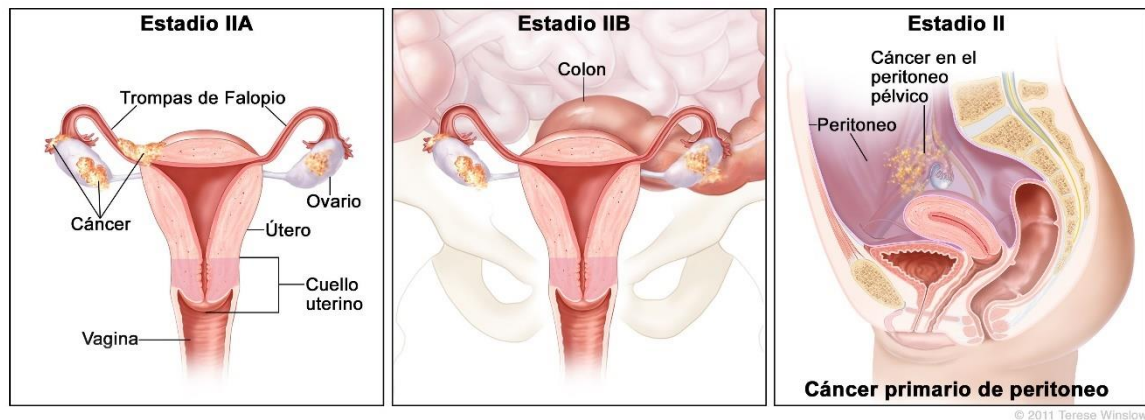


Imagen 4. Estatificación según la FIGO. Estadio II: Tumor en uno o dos ovarios, con extensión pélvico.

ANEXO 8. Marcadores tumorales: CA125

Tabla 4. CA125

Marcador tumoral	Valor normal	Tumores Primarios	Otras neoplasias	Patología benigna	Baja probabilidad de benignidad	Sensibilidad	Utilidad	Utilidad en el seguimiento tras tratamiento	
								Cribado	Diagnóstico
CA125	< 35 U/ml	Cáncer de ovario	Endometrio, Trompas de Falopio, mama, pulmón, esófago, estómago, hígado, páncreas	Menstruación, embarazo, quistes ováricos, inflamación pélvica, ascitis cirrótica, derrame pleural y pericárdico, endometriosis	>200 U/ml	Elevado en 85 % cáncer de ovario (solo 50 % en estadios iniciales)	No	Masa pélvica, ascitis maligna en cáncer de origen desconocido	Sí. Cada tres meses durante dos años, y con menos frecuencia a partir de entonces

ANEXO 9. Técnicas de CA125



Sistema de Prueba CA – 125
Código de Prueba: 3025-300

1.0 INTRODUCCION

Uso Provisto: Determinación cuantitativa de concentración de Antígeno Carcinogénico 125 (CA 125) en suero humano mediante el análisis inmunoenzimométrico en microplaca. (Únicamente para Uso en Investigación)

2.0 RESUMEN Y EXPLICACION DE LA PRUEBA

El antígeno carcínico 125 (CA-125) es una glicoproteína que se presenta en la sangre como un ente de alto peso molecular (M_r = 200.000). Las altas concentraciones de este antígeno están asociadas con cáncer de ovario y con un número de enfermedades benignas y malignas. Aunque la especificidad y sensibilidad de los análisis de CA-125 son limitados, especialmente en los comienzos de la diagnosis de cáncer de ovario, se ha encontrado en el análisis un gran uso en la diagnosis diferencial de masas anexiales, en la progresión controlada de enfermedad y respuestas a terapias de cáncer de ovario, y al comienzo de la detección de recurrencia luego de una intervención quirúrgica o quimioterapia para cáncer de ovario. Los documentos publicados demuestran que los niveles elevados de suero CA-125 se pueden observar en pacientes con endometrioides serios, células limpias y carcinoma de ovario relativo. Se presentan niveles elevados de CA-125 en el 1% de las mujeres con salud normal, 3% de mujeres saludables con condiciones no neoplásicas (incluidas pero no limitadas a embarazo de primer trimestre, menstruación, fibrosis uterina de endometriosis, salpingitis aguda, enfermedades hepáticas e inflamación de peritoneo o pericardio).

En este método primero se adicionan el calibrador CA-125, y el control o espécimen paciente a la pozo revestida con estreptavidina. Anticuerpos monoclonales enzimáticos marcado con biotina (dirigido en contra de epítopos de CA-125) se adicionan y se mezclan los reactivos. La reacción entre los varios anticuerpos CA-125 y los CA-125 nativos forma un complejo sándwich que se une con la estreptavidina revestida al pozo.

Luego de haberse completado el periodo de incubación necesario, el conjugado con enlace de enzima-anticuerpo de CA-125 se separa del conjugado sin enlace de enzima-anticuerpo de CA-125 mediante aspiración o decantación. La actividad de la enzima presente en la superficie del pozo es calculable mediante la reacción con un sustrato para producir color.

El uso de varias referencias de suero de concentraciones desconocidas de Antígeno carcínico 125 (CA-125) permite la construcción de una grafica de actividad y concentración. Al compararse con la curva de respuesta a la dosis, una actividad de espécimen desconocido puede estar correlacionada con la concentración de CA-125.

3.0 PRINCIPIO

Análisis Inmunoenzimométrico (Tipo 3)

Los reactivos esenciales requeridos para un análisis

los anticuerpos (enzima conjugada e inmobilizada), con diferentes y distintos reconocimientos de epítopos, en exceso, un antígeno nativo. En este procedimiento, la inmobilización toma lugar durante el análisis en la superficie de una microplaca pozo a través de la interacción de estreptavidina revestida en el pozo y con el anticuerpo CA-125 monoclonal marcado con biotina agregado exógenamente.

Después de la mezcla del anticuerpo monoclonal marcado con biotina, el anticuerpo enzimático y un suero que contiene antígeno nativo, la reacción resulta entre el antígeno nativo y los anticuerpos, formando un complejo de sándwich soluble. La interacción es ilustrada por la siguiente ecuación:



${}^{En}Ac_{(m)}$ = Anticuerpo Monoclonal marcado con Biotina (Cantidad excesiva)

Ag_{CA-125} = Antígeno nativo (Cantidad variable)

${}^{En}Ac$ = Anticuerpo marcado con enzima (Cantidad excesiva)

${}^{En}Ac-Ag_{CA-125}-{}^{Bio}Ac_{(m)}$ = complejo de sándwich antígeno-anticuerpo

k_1 = Tasa Constante de Asociación

k_{-1} = Tasa Constante de Disociación

Simultáneamente, el complejo es depositado en el pozo a través de la mayor reacción de afinidad de la estreptavidina y el anticuerpo marcado con biotina. Esta reacción es ilustrada a continuación:



Complejo Inmobilizado = Complejo de sándwich unido a la superficie sólida.

Luego de que se adquiere el equilibrio, la fracción enlaca de anticuerpo es separada del antígeno sin enlaca mediante decantación o aspiración. La actividad de la enzima en la fracción con enlace de anticuerpo es inversamente proporcional a la concentración nativa del antígeno. Mediante el uso de diversas referencias de suero de concentración antigéna conocida, se puede generar una curva de respuesta de dosis, de la cual se puede deducir la concentración de antígeno desconocida.

4.0 REACTIVOS

Material suministrado

A. Calibradores de CA-125 - 1ml/vial - Iconos A-F

Seta (8) viales de referencias para el Antígeno CA-125 a niveles de 0 (A), 15 (B), 50 (C), 100 (D), 200 (E), y 400 (F) U/ml. Almacenar a 2-8°C. Un preservante ha sido adicionado.

Nota: Los estándares basados en suero humano se tomaron utilizando una preparación purificada de >99% de AC-125. La preparación se calibró en contra de la prueba Centocor CA-125 IRMA.

B. Reactivo enzimático CA-125 - 13 ml/vial - Icono

Un (1) vial que contiene anticuerpo enzimático, IgG de ratón monoclonal marcado con biotina en buffer, colorante y preservante. Almacenar a 2-8°C.

C. Placa de revestimiento de estreptavidina-96 pozos - Icono

Una microplaca de 96 pozos revestida con estreptavidina y empaquetada en una bolsa de aluminio con un agente de secado. Almacenar a 2-8°C.

D. Solución de Lavado - 20 ml - Icono

Un vial que contiene un surfactante en suero salino tamponado. Un preservante ha sido adicionado. Almacenar a 2-30°C.

E. Sustrato A - 7.0 ml/vial - Icono

Una (1) botella que contiene tetrametilbenzidina (TMB) en buffer. Almacenar a 2-8°C.

F. Sustrato B - 7 ml/vial - Icono

Una (1) botella que contiene peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en buffer. Almacenar a 2-8°C.

G. Solución stop - 8ml/vial - Icono

Una (1) botella que contiene un ácido fuerte (HCl 1N). Almacenar a 2-30°C.

H. Instrucciones del Producto

Nota 1: No use reactivos que hayan pasado la fecha de expiración.

Nota 2: Los reactivos una vez abiertos son estables durante sesenta (60) días al almacenar a 2-8°C.

Nota 3: Los anteriores reactivos son para microplaca simple de 96 pozos.

Requeridos pero no proporcionados:

1. Pipeta(s) de 25µl y 50µl con una precisión superior al 1.5%.
2. Dispensador(es) para las distribuciones repetidas de 0.100 ml y 0.350ml con una precisión superior al 1.5% (opcional)
3. Lavador de microplaca o una botella de lavado (opcional).
4. Lector de microplaca con capacidad de absorbancia de longitud de onda de 450nm a 620nm
5. Papel absorbente para borrar los pozos de la microplaca.
6. Cubierta plástica o de microplaca para los pasos de incubación.
7. Aspirador al vacío o vacío (opcional) para los pasos del lavado.
8. Cronómetro
9. Materiales de control de calidad.

5.0 PRECAUCIONES

**Para el uso Diagnóstico In Vitro
No para el Uso Interno ni Externo en Humanos o Animales**

Todos los productos que contienen suero humano se encontraron no reactivos para el Antígeno de Superficie de la Hepatitis B, VIH 1 y 2 y anticuerpos para VHC por los reactivos licenciados por la FDA. Incluso no se ha conocido prueba que pueda ofrecer seguridad a pesar que los agentes infecciosos estén ausentes, todos los productos séricos de humanos serán manejados como potencialmente peligrosos y capaces de transmitir enfermedades. Los procedimientos de laboratorio excelentes para el manejo de productos sanguíneos pueden ser encontrados en el Centro de Control de Enfermedades/ Instituto Nacional de Salud, "Biosseguridad en Laboratorios Microbiológicos y Biomédicos", 2da Edición, 1988, HHS

6.0 PREPARACIÓN Y RECOLECCIÓN DE ESPECIMENES

Los especímenes sean suero de sangre en tpo y las precauciones en la recolección de muestras por punción venosa serán observadas. Para establecer valores normales de una comparación mas exacta, se debe obtener muestra de suero en ayunas. La sangre será recogida en un tubo de punción venosa con línea roja superior sin aditivos o anti-coagulantes. Permitir que la sangre coagule. Centrifugar el espécimen para separar el suero de las células.

Las muestras pueden ser refrigeradas a 2-8°C por un periodo máximo de cinco (5) días. Si el espécimen no puede ser ensayado dentro de este tiempo, la muestra puede ser almacenada a temperatura de -20°C por hasta 30 días. Evitar el congelamiento rápido y el descongelamiento. Cuando se analicen en duplicado, se requieren de 0.050ml del espécimen.

7.0 PREPARACIÓN DE REACTIVOS

1. Buffer para Lavado

Diluir los contenidos de la solución de Lavado a 1000 ml con agua desionada o desionizada en un contenedor de almacenaje adecuado. Almacenar a temperatura ambiente de 20-27°C hasta 60 días.

2. Solución de Substrato Activo

Vierta los contenidos de los viales de solución marcada con "A" en los viales de solución marcada con "B". Ubique la cubierta amarilla en los viales para una fácil identificación. Mezclar y marcar respectivamente. Almacenar a 2-8°C.

Nota: No usar el substrato Activo si se ve azul.

8.0 PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

Antes del procedimiento con el análisis lleve todos los reactivos, las referencias séricas y los controles a temperatura ambiente (20-27°C).

1. Formatear los pozos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de paciente para que sean ensayadas en duplicado. **Reemplazar cualquier tira de la micropozo no usado dentro de la bolsa de aluminio, sellarla y almacenarla a 2-8°C.**
2. Pipetear 0.025 ml (25µl) del suero de referencia apropiado, control o espécimen dentro del pozo asignada.
3. Adicionar 0.100ml (100µl) de Reactivo Enzimático de CA-125 a cada pozo. **Es muy importante dispensar todos los reactivos cercanos al fondo del pozo revestido.**
4. Mezclar la microplaca ligeramente por 20-30 segundos para mezclar. Cubrir con envoltura plástica.
5. Incubar 60 minutos a temperatura ambiente.
6. Decantar los contenidos de la microplaca por decantación o aspiración. Si se realiza decantación, golpee y seque la placa con papel absorbente.
7. Adicionar 350µl de buffer de lavado (ver Sección Preparación de Reactivos), decantar (con golpe o con mancha) o aspirar. Repetir dos (2) veces adicionales para un total de tres (3) lavados. **Un lavador de placa automático o manual puede ser adicionado. Seguir las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si se usa un exprimidor de botella, llene cada pozo descomprimiendo los contenedores (evitar las burbujas de aire) para dispensar el lavado. Decantar el lavado y repetir dos (2) veces adicionales.**
8. Adicionar 0.100 ml (100µl) de solución sustrato Activo a todos los pozos. (Ver Sección de Preparación de Reactivos). Siempre los reactivos deben adicionarse en el mismo orden para minimizar la diferencia de los tiempos de reacción entre los pozos. **NO AGITAR LA MICROPLACA DESPUES DE LA ADICIÓN DEL SUSTRATO.**
9. Incubar a temperatura ambiente por quince (15) minutos.
10. Adicionar 0.050 ml (50µl) de solución de paralización para cada pocillo y mezclar ligeramente por 15-20 segundos. **Siempre adicione reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias del tiempo de reacción en los pozos.**
11. Leer la absorbancia en cada pozo a 450nm (usando una longitud de onda de referencia de 620-630nm para minimizar las imperfecciones de las pozos) en un lector de microplacas. **Los resultados deben ser leídos luego de treinta (30) minutos de haber adicionado la solución de paralización.**

9.0 CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio ensayará los controles a niveles de inferior, medio y mayor nivel para el monitoreo del rendimiento del análisis. Estos controles serán tratados como desconocidos y los valores determinados en cada procedimiento de prueba realizado. Las tarjetas de control de calidad serán mantenidas en seguir el rendimiento de los reactivos suministrados. Los métodos estadísticos pertinentes serán empleados para acortar en las tendencias. La desviación significativa del rendimiento establecido puede indicar cambio no notificado en las condiciones experimentales o degradación de los reactivos del kit. Los reactivos frescos serán usados para determinar la razón para las variaciones.

Nota: El software de reducción de datos diseñado para análisis EMA puede ser usado para la reducción de datos.

10.0 CALCULO DE RESULTADOS

Una curva de respuesta a la dosis es usada para asegurar la concentración de CA-125 en especímenes desconocidos.

1. Registrar la absorbancia obtenida del listado del lector de microplacas como se muestra en el Ejemplo 1
2. Graficar la absorbancia para cada referencia de suero duplicado versus la concentración de CA-125 correspondiente en µU/ml en el papel de gráfica lineal (no promediar los duplicados de las referencias de sueros antes de graficar)

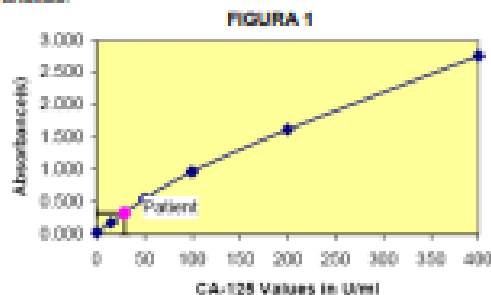
3. Sacar la mejor curva fija a través de los puntos de la grafica.
4. Para determinar la concentración de CA-125 para un desconocido, localizar la absorbancia promedio de los duplicados para cada desconocido en el eje vertical del gráfico, encontrar el punto de intersección de la curva y leer la concentración (en U/ml) del eje horizontal del gráfico (los duplicados de los desconocidos pueden ser promediados como se indica). En el siguiente ejemplo, la absorbancia promedio (0.331) intersecta la curva de respuesta a la dosis en una concentración de CA-125 de 29.3 U/ml (Ver Figura 1).

Nota: El programa de reducción de datos para ensayos IEMA (ELISA) puede usarse para la reducción de datos.

EJEMPLO 1

Muestra	Numero duplicado	Abs (A ₄₁₅)	Media Abs (A ₄₁₅)	Valor (U/ml)
Cal A	A1	0.035	0.029	0
	B1	0.022		
Cal B	C1	0.186	0.182	15
	D1	0.178		
Cal C	E1	0.538	0.545	50
	F1	0.554		
Cal D	G1	0.985	0.987	100
	H1	0.949		
Cal E	A2	1.813	1.815	200
	B2	1.818		
Cal F	C2	2.749	2.753	400
	D2	2.758		
Paciente	A3	0.338	0.331	29.3
	B3	0.325		

* Los datos presentados en el Ejemplo 1 y Figura 1 son únicamente para ilustración y no deben ser usados en busca de una curva de respuesta a la dosis preparada con cada análisis.



11.0 PARAMETROS DE C. C.

Para que los resultados del análisis sean considerados válidos se deben cumplir los siguientes criterios:

1. La absorbancia (OD) del calibrador F debe ser ≥ 1.3
2. 4 de 6 grupos de control de calidad estarán dentro de los rangos establecidos

12.0 ANALISIS DE RIESGOS

A. Desempeño de la prueba

1. Es importante que el tiempo de reacción en cada pozo sea sostenido en forma constante para resultados reproducibles.
2. El pipeteo de las muestras no se extenderá más de 10 minutos para evitar derivaciones.
3. No se deben emplear muestras altamente lipémicas, hemolizadas o contaminadas
4. Si más de 1 placa es usada, se recomienda repetir la curva dosis respuesta.
5. La adición de la solución sustrato inicia una reacción cinética, la cual es terminada por la adición de la solución de paralización. Por tanto, la adición de los sustratos y la solución de detención serán adicionadas en la misma secuencia para eliminar cualquier derivación durante la reacción.

6. Los lectores de placa miden verticalmente. No tocar el fondo de los pozos.
7. La falta en remover la solución adherente adecuadamente en los pasos de aspiración o lavado por decantación puede resultar en una pobre replicación y resultados falsos.
8. Usar componentes del mismo lote. No mezclar los reactivos de diferentes lotes.
9. Muestras pacientes con concentraciones de CA-125 mayores a 250 U/ml pueden ser diluidas (ejemplo 1/10 o más) de suero de hombre (CA-125 ≤ 50 U/ml) ensayadas nuevamente. Las concentraciones de muestras se obtienen multiplicando el resultado por el factor de dilución (10).
10. Es esencial un pipeteo preciso y exacto así como seguir el tiempo exacto y la temperatura requerida. Cualquier derivación de las instrucciones de uso puede arrojar resultados inexactos.
11. Se deben seguir las buenas prácticas de laboratorio todos los estándares nacionales aplicables, regulaciones y leyes de manera estricta para asegurar el cumplimiento y uso adecuado del dispositivo.
12. Es importante calibrar todos los equipos, por ejemplo: pipetas, lectores, lavadores y/o instrumentos automatizados con este reactivo y realizar un mantenimiento preventivo rutinario
13. El análisis de riesgo – como lo requiere la directiva IVDD 86/79/EEC de la marca CE- para estos y otros dispositivos elaborados por Monobind, pueden ser solicitados vía e-mail: Monobind@monobind.com

B. Interpretación

1. Los resultados de laboratorio por sí solos son únicamente un aspecto para determinar el cuidado del paciente y no deben ser la única base para una terapia, particularmente si los resultados están en conflicto con otros determinantes.
2. Para resultados de pruebas válidas, los controles adecuados y otros parámetros deben estar dentro de los rangos listados y requerimientos del ensayo.
3. Si los kits de prueba están alterados, ya sea por mezcla de partes de diferente kit, lo cual puede producir resultados de prueba falsos o si los resultados son interpretados incorrectamente. Monobind no tendrá responsabilidad.
4. Si se utiliza el sistema de reducción de datos controlados por Computador para interpretar los resultados del ensayo, es necesario que los valores de predicción para los calibradores se ubiquen dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
5. El CA-125 tiene una sensibilidad y especificidad clínica baja usada como indicador de tumor. A manera clínica el valor elevado de CA-125 no es de valor de diagnóstico como una prueba de cáncer y no debe ser usado en unión con otras manifestaciones clínicas (observaciones) y parámetros de diagnóstico.

13.0 RANGOS DE VALORES ESPERADOS

Se presentan niveles elevados de suero CA-125 en el 1% de las mujeres con salud normal, 3% de mujeres normales con enfermedades de ovario benignas y 8% de pacientes con condiciones no neoplásicas (incluidas pero no limitadas al primer trimestre de embarazo, menstruación, endometriosis, fibrosis, sepulchro agudo, enfermedades hepáticas e inflamación de peritoneo o pericardio).

Tabla 1
Valores esperados para Sistema de Prueba CA-125
AccuBind™ ELISA.

Personas saludables y no embarazadas ≤ 25 U/ml

Es importante guardar en mente que el establecimiento de un rango de valores encontrados en un método dado para una población de personas "normales" es dependiente bajo una multiplicidad de factores tales como la especificidad del método, la población probada y la precisión del método en las manos del analista. Por estas razones cada laboratorio dependerá bajo el rango de valores esperados establecidos por el fabricante solamente hasta un rango local pueden ser determinados por los analistas usando el método con una población indígena al área en la cual el laboratorio está localizado.

14.0 CARACTERÍSTICAS DEL DESEMPEÑO

A. Precisión

Las precisiones dentro y entre los análisis del sistema de pruebas CA-125 AccuBind™ ELISA fueron determinadas por análisis en 3 diferentes niveles de suero de control. El número, valor medio, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada uno de estos sueros controles son presentados en la Tabla 2 y Tabla 3.

TABLA 2

Precisión dentro del Análisis (Valores en U/ml)				
MUESTRA	N	X	σ	C.V.
Nivel 1	20	3.1	0.22	7.1%
Nivel 2	20	28.0	1.42	5.0%
Nivel 3	20	181.2	4.21	2.6%

TABLA 3

Precisión Entre Análisis* (Valores en U/ml)				
MUESTRA	N	X	σ	C.V.
Nivel 1	10	3.7	0.44	11.8%
Nivel 2	10	25.3	1.81	7.1%
Nivel 3	10	154.0	5.11	3.4%

* Medido en 10 experimentos en duplicado.

B. Sensibilidad

El sistema de pruebas CA-125 AccuBind™ ELISA presenta una sensibilidad de 1.0 U/ml.

C. Exactitud

El sistema de pruebas CA-125 AccuBind™ ELISA fue comparado con un método Elisa de referencia. Se utilizaron especímenes biológicos de concentraciones bajas, medias y elevadas. El número total de los especímenes fue de 121. La ecuación de regresión cuadrática y el coeficiente de correlación se calcularon para los CA-125 en comparación con el método referencia. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 4.

TABLA 4

Método	Media (X)	Último Análisis De regresión Cuadrada	Coefficiente de Correlación
Este método (X)	5.67	$y = -0.116 + 1.032(X)$	0.998
Referencia (Y)	5.75		

D. Especificidad

Para probar la especificidad de anticuerpo se adicionaron concentraciones masivas de posibles reactivos cruzados a grupos conocidos de suero y luego se analizaron en paralelo con los sueros base. Además se analizaron algunas drogas usadas y otras citotóxicas (10 veces mayor a la dosis normal) no se presentaron reacción cruzada. Los porcentajes de recuperación de estas adiciones se encuentran en la tabla 5.

TABLA 5

Análisis	Cantidad adicionada	% de Recuperación
Bilirrubina	1 mMol/L	98 - 103%
Hemoglobina	1 mMol/L	100 - 105%
Triglicéridos	10 mMol/L	98 - 110 %
HP ²	1000 kU/L	97 - 107%
Biotina	25 µg/L	99 - 103%

15.0 REFERENCIAS

- Zarnchack N, Adv Intern Med, 19, 413 (1974).
- Raynao G, Chu TM, JAMA , 220, 381 (1972).
- Harrison, Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Book Company, New York, 12th Ed.
- Wild D, The Immunoassay Handbook, Stockton Press, p-444 (1984).
- Haeholzer U, Steiber P, Baumgartner L, Pahl H, Meier W, Fateh-Moghadam A, "Methodological and clinical evaluation of three automated CA-125 assays compared with CA-125 II RIA (Cantocor)", Tumor Diagnosis & Ther, 15, 114-117 (1994).
- Haeholzer U, Steiber P, Baumgartner L, Pahl H, Meier W,

Fateh-Moghadam A, "Clinical significance of the tumor markers CA-125 II and CA 72-4 in ovarian carcinoma", Int J Cancer, 69, 329-34 (1998).

- Ovarian Cancer - NIH Consensus Conference, JAMA, 273, 491-497 (1995).
- Dacud E, Bodor G, Weaver C, Landerson JH and Scott MG, "CA-125 concentrations in malignant and non-malignant disease", Washington University Case Conference, Clin Chem, 37, 1988-74 (1991).
- De Bruijn HWA, Van Der Zee AGJ & Alders JG, "The value of Cancer Antigen 125 (CA-125) during treatment and follow up of patients with ovarian cancer", Cur Opin Gynecol, 9, 8-13 (1997).
- Sikorska H, Schuster J, Gold P, "Clinical applications of Cancer Antigen 125", Cancer Detection Preview, 12, 321-355 (1988).
- National Institute of Health, "Cancer Antigen 125: Its role as a marker in the management of cancer. A national Institute of Health Consensus Development Conference", Ann Intern Med, 94, 407-409 (1981).

Revisión: 3 Fecha: 2013-ABR-15 DCO-0841
Cat #: 3025-300

Tamaño	95(A)	152(B)	
Reactivos (tubos)	A)	1 ml set	1 ml set
	B)	1 (13 ml)	2 (13 ml)
	C)	1 placa	2 placas
	D)	1 (20 ml)	1(20 ml)
	E)	1 (7 ml)	2 (7 ml)
	F)	1 (7 ml)	2 (7 ml)
	G)	1 (8 ml)	2 (8 ml)

Para Órdenes y Consultas, por favor contáctese



Tel: 949-951-2955
Fax: 949-951-3539
Email: info@monobind.com
On the Web: www.monobind.com

Por favor visite nuestra página web para conocer más acerca de nuestros interesantes productos y servicios



EC REP CEpartner4U, 3951 DB; 13 NL
Tel: +31 (0) 6-516 536 26

ANEXO 10. Técnicas de HE4

Principio

Inmunoensayo enzimático tipo sándwich cuantitativo. Un anticuerpo monoclonal específico para el HE4 humano se recubrió previamente en una microplaca. Los estándares y las muestras se pipetea en los pozos y cualquier HE4 presente se une al anticuerpo inmovilizado. Después de lavar cualquier sustancia no unida, se agrega a los pocillos un anticuerpo policlonal ligado a enzimas específico para HE4 humano. Después de un lavado para eliminar cualquier anticuerpo reactivo enzimático no unido, se agrega una solución de sustrato a los pocillos y se desarrolla un color en proporción a la cantidad de HE4 unido en el paso inicial. Se detiene el desarrollo del color y se mide la intensidad del color.

Técnica

1. Prepare todos los reactivos, estándares de trabajo y muestras como se indica en las secciones anteriores.
2. Retire el exceso de tiras de microplacas del marco de la placa, devuélvalos a la bolsa de aluminio que contiene el paquete desecante y vuelva a sellar.
3. Agregue 100 μL de diluyente de ensayo RD1W (para muestras de sobrenadante de cultivo celular, suero, plasma y saliva) o diluyente de ensayo RD1-62 (para muestras de orina) a cada pozo.
4. Agregue 50 μL de estándar, control o muestra por pocillo. Cubrir con la tira adhesiva suministrada. Incubar durante 2 horas a temperatura ambiente. Se proporciona un diseño de placa para registrar los estándares y las muestras analizadas.
5. Aspire cada pozo y lave, repitiendo el proceso tres veces para un total de cuatro lavados. Lave llenando cada pocillo con tampón de lavado (400 μL) utilizando una botella atomizadora, un dispensador múltiple o un autolavador. La eliminación completa de líquido en cada paso es esencial para un buen rendimiento. Después del último lavado, elimine cualquier resto de tampón de lavado aspirando o decantando. Invierta la placa y séquela contra toallas de papel limpias.
6. Agregue 200 μL de conjugado humano HE4 a cada pocillo. Cubra con una nueva tira adhesiva. Incubar durante 2 horas a temperatura ambiente.
7. Repita la aspiración/lavado como en el paso 5.
8. Agregue 200 μL de solución de sustrato a cada pocillo. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente en la mesa de trabajo. Proteger de la luz.
9. Agregue 50 μL de solución de parada a cada pocillo. El color de los pozos debe cambiar de azul a amarillo. Si el color de los pocillos es verde o el cambio de color no parece uniforme, golpee suavemente la placa para asegurar una mezcla completa.
10. Determine la densidad óptica de cada pozo dentro de los 30 minutos, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450 nm.

ANEXO 11. Proteína 4 del epidídimo humano (HE4)

Proteína 4 del epidídimo humano (HE4) 081700

Información relacionada Antígeno del cáncer (CA) 125, suero (002303)

Sinónimos HE4; WFDC2

instrucciones especiales Valores obtenidos con diferentes métodos de ensayo no debe utilizarse indistintamente en las pruebas en serie. Se recomienda que solo se use un método de ensayo de manera consistente para monitorear el curso de la terapia de cada paciente. Este procedimiento no proporciona monitoreo en serie; está diseñado para un solo uso. Si se requiere monitoreo en serie, solicite la prueba 481700.

Muestra Suero

Volumen 0,5 ml

Volumen mínimo 0,2 ml (**Nota:** Este volumen hacen tener en cuenta repetir la prueba).

Envase Tubo con tapa roja o tubo con barrera de gel

Recopilación Si se usa un tubo de tapa roja, transfiera el suero separado a un recipiente de plástico tubo de transporte

Instrucciones de almacenamiento Refrigerar. Estable refrigerado o congelado para 72 horas

Preparación del paciente No se requieren preparaciones especiales del paciente. **Causas de rechazo** Muestra sin suero recibida

Intervalo de referencia ver la tabla, **Distribución de los valores del ensayo HE4** abajo.

Usar El HE4 es un ensayo inmunométrico enzimático para la determinación cuantitativa de HE4 en suero humano. El ensayo se utilizará como ayuda para controlar la recurrencia o la progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma epitelial de ovario. Las pruebas en serie para los valores de ensayo de HE4 del paciente deben usarse junto con otros métodos clínicos utilizados para monitorear el cáncer de ovario.

Limitaciones Los niveles de HE4 tienden a ser más altos en mujeres mayores y en mujeres que comenzaron a menstruar a una edad más avanzada, pero estos efectos son pequeños. «Se pueden producir valores falsamente elevados o reducidos de HE4 en muestras que contienen anticuerpos anti-ratón humanos. «Los niveles de HE4 dentro del rango de referencia no excluyen la presencia de cáncer, ni los resultados elevados son una indicación absoluta de malignidad; por lo tanto, HE4 no debe usarse para la detección del cáncer. «HE4 no debe utilizarse para el seguimiento de pacientes con cáncer de ovario mucinoso o de células germinales. Los resultados deben interpretarse junto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio.»

Metodología Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)