



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:**

“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON  
EL CÁNCER DE OVARIO”

**Autora:** Paucar Arcos, Wendy Lisbeth

**Tutor:** Dr. Mg. Carrasco Perrazo, Hugo Heriberto

Ambato – Ecuador

Junio 2016

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Investigación sobre el tema: “DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE OVARIO” de Wendy Lisbeth Paucar Arcos estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos suficientes para ser sometido a la evaluación del Jurado Examinador designado por H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Abril del 2016

EL TUTOR

---

Dr. Mg. Carrasco Perrazo, Hugo Heriberto

## **AUTORÍA DEL TRABAJO**

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación: “DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE OVARIO”, como los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, recomendaciones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autora de este trabajo de investigación.

Ambato, Abril del 2016

LA AUTORA

---

Paucar Arcos, Wendy Lisbeth

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Trabajo de Investigación o parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los Derechos de línea patrimoniales de mi Trabajo de Investigación con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, Abril del 2016

LA AUTORA

---

Paucar Arcos, Wendy Lisbeth

## **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban el Informe de Investigación sobre el tema: “DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE OVARIO”, de, Wendy Lisbeth Paucar Arcos estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Junio del 2016

Para constancia firman

---

Presidente

---

Primer vocal

---

Segundo vocal

## DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo está dedicado a dos personas muy especiales en mi vida mi padre y mi madre, quienes me han apoyado incondicionalmente de manera económica, moral y sobre todo me han brindado su amor incondicional sabiendo guiar cada uno de mis pasos papitos de mi vida mis héroes verdaderos que tan solo con una palabra logran llenar mi vida.

Quienes sin tener excusas están siempre ahí levantando mis caídas, secando mis lágrimas y tratando de dar lo mejor, siempre impulsándome a seguir adelante.

Mi padre Héctor quien es el motor de mi vida mi primer amor, que a pesar de no encontrarse junto a mí me ha brindado su apoyo incondicional, guiando mi camino, llenando de seguridad con cada palabra dicha.

Mi madre Azucena la mujer más maravillosa de este mundo la cual me ha levantado en mis tropiezos, siendo mí amiga, confidente y concejera de vida la cual ha estado conmigo curando mis heridas y enfermedades sin excusa alguna.

De manera especial a mi novio David Mayorga por ser la persona que comparte conmigo mis triunfos y fracasos, por ser mi impulso para lograr mis sueños y por brindarme su apoyo sin condiciones, siendo mi complemento perfecto llenando mi corazón de amor y alegría.

Wendy Lisbeth Paucar Arcos

## AGRADECIMIENTO

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a Dios por ser mi guía y protector espiritual por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, por hacer realidad este sueño tan anhelado.

A mi adorado padre un pilar fundamental en mi vida siendo mi motivación y consejero llenando de seguridad mi camino.

Mi agradecimiento profundo a mi hermosa madre que siempre ha estado conmigo acompañándome en mis mejores y peores momentos.

Al Lic. Andrés Recalde Ríos por brindarme su amistad, paciencia y por compartir sus conocimientos y experiencia para lograr el progreso del proyecto de investigación.

Al Dr. Mg. Hugo Carrasco por ser el soporte científico en la guía profesional del desarrollo del presente proyecto de investigación.

Al Dr. MsC. Marcelo Ochoa por permitirme realizar mi investigación en el LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICAS “LEM OCHOA & OCHOA” de la ciudad de Ambato, brindándome las facilidades necesarias para culminar el proyecto con éxito.

Wendy Paucar Arcos

## ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO .....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR .....	v
DEDICATORIA .....	vi
AGRADECIMIENTO.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS .....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
RESUMEN.....	xiii
SUMMARY .....	xv
INTRODUCCIÓN .....	1
<b>CAPÍTULO I</b> .....	2
EL PROBLEMA .....	2
1.1. TEMA.....	2
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2.1 CONTEXTO .....	2
1.2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.2.3 PREGUNTAS DIRECTRICES .....	4
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	4
1.4. OBJETIVOS.....	5
1.4.1 OBJETIVO GENERAL.....	5
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
<b>CAPÍTULO II</b> .....	6
MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. ESTADO DEL ARTE .....	6
2.2. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	8



2.3. HIPÓTESIS .....	31
<b>CAPÍTULO III</b> .....	32
MARCO METODOLÓGICO .....	32
3.1. NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	32
3.2. SELECCIÓN DEL ÁREA O ÁMBITO DE ESTUDIO .....	32
3.3. POBLACIÓN .....	33
3.4. CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	33
3.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	33
3.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	33
3.5. DISEÑO MUESTRAL .....	34
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	35
3.7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	37
3.7.1 RECOLECCIÓN DE MUESTRAS.....	38
3.7.2. PREPARACIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS .....	38
3.7.3. TÉCNICAS .....	40
3.8. ASPECTOS ÉTICOS .....	44
3.8.1. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES BIOÉTICOS.....	44
3.8.2. PROCESO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	44
3.8.3. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN .....	45
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	46
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
4.1 RESULTADOS DE LA ENCUESTA .....	46
4.2 RESULTADOS DE ANÁLISIS DE LABORATORIO .....	51
CONCLUSIONES .....	61
RECOMENDACIONES .....	62
BIBLIOGRAFÍA.....	63
ANEXOS.....	67

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Población.....	33
Tabla 2 Operacionalización Variable Independiente .....	35
Tabla 3 Operacionalización Variable Dependiente.....	36
Tabla 4 Descripción de la intervención y procedimientos para la recolección de información .....	37
Tabla 5 Resultados cuantitativos: Cuántos embarazos ha tenido.....	46
Tabla 6 Resultados cuantitativos: Ha presentado dolor abdominal, sangrados vaginales recurrentes o anormales .....	47
Tabla 7 Resultados cuantitativos: En su familia tiene antecedentes de cáncer de ovario.....	48
Tabla 8 Resultados cuantitativos: Se considera una persona fumadora.....	49
Tabla 9 Resultados cuantitativos: Se realiza exámenes preventivos de marcadores tumorales de ovario cada año.....	50
Tabla 10 Resultados cuantitativos de análisis de laboratorio.....	51
Tabla 11 Valores cuantitativos de CA 125 .....	53
Tabla 12 Valores cuantitativos de HE4.....	55
Tabla 13 Valores cuantitativos de Índice Roma en mujeres Pre y Post menopáusicas .....	57
Tabla 14 Pacientes predisponentes a desarrollar cáncer de ovario .....	58

## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Órganos sexuales femeninos externos .....	10
Fig. 2 Porciones de la Trompa de Falopio .....	11
Fig. 3 Órganos sexuales femeninos internos .....	12
Fig. 4 Fases del ciclo menstrual .....	15
Fig. 5 Quiste de Bartolino .....	16
Fig. 6 Imperforación del himen.....	16
Fig. 7 Infecciones Vaginales por Hongos .....	17
Fig. 8 Resequedad vaginal .....	18
Fig. 9 Endometriosis .....	18
Fig. 10 Ovario Poli quístico .....	19
Fig. 11 Quiste de Ovario .....	20
Fig. 12 Etapas del cáncer de Ovario.....	22
Fig. 13 Gráfico Estadístico: Cuántos embarazos ha tenido.....	46
Fig. 14 Gráfico Estadístico: Ha presentado dolor abdominal, sangrados vaginales recurrentes o anormales.....	47
Fig. 15 Gráfico Estadístico: En su familia tiene antecedentes de cáncer de ovario ...	48
Fig. 16 Gráfico Estadístico: Se considera una persona fumadora.....	49
Fig. 17 Gráfico Estadístico: Se realiza exámenes preventivos de marcadores tumorales de ovario cada año.....	50
Fig. 18 Grafico relación entre CA125 e Índice Roma .....	54
Fig. 19 Grafico relación entre HE4 e Índice Roma.....	56
Fig. 20 Estadística Grafica Índice Roma.....	58

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 AVAL DEL TEMA.....	68
ANEXO 2 CERTIFICADO DE EJECUCIÓN .....	69
ANEXO 3 INSERTO CA125 (PRIMERA PARTE) .....	70
ANEXO 4 INSERTO CA125 (SEGUNDA PARTE).....	71
ANEXO 5 INSERTO HE4 (PRIMERA PARTE) .....	72
ANEXO 6 INSERTO HE4 (SEGUNDA PARTE) .....	73
ANEXO 7 CÁLCULO ÍNDICE ROMA .....	74
ANEXO 8 CONCENTIMIENTO INFORMADO.....	75
ANEXO 9 ENCUESTA.....	76
ANEXO 10 FOTOGRAFÍAS .....	77

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON  
EL CÁNCER DE OVARIO”

Autora: Paucar Arcos, Wendy Lisbeth

Tutor: Dr. Mg. Carrasco Perrazo, Hugo Heriberto

Fecha: Abril del 2016

**RESUMEN**

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 años hasta los 65 años.

Debido a la falta de conocimiento de los pacientes sobre los marcadores tumorales más del 60% de los casos de cáncer de ovario se los detecta en etapas avanzadas, provocando una incidencia de 205.000 defunciones al año a nivel mundial.

Dentro de los métodos de diagnóstico en exámenes de laboratorio podemos mencionar el CA 125 como marcador inicial y el HE4 (proteína epididimal humana) como marcador específico, siendo este último el marcador tumoral con mayor precisión para el diagnóstico eficaz en etapas iniciales.

Con los datos de los marcadores tumorales anteriormente mencionados se puede determinar el INDICE ROMA, (Algoritmo del Riesgo de Malignidad Ovárica), el

cual es un cálculo que nos indicará la probabilidad de desarrollar cáncer de ovario, clasificando a las pacientes en categorías de alto y bajo riesgo.

La presente investigación tiene como objetivo establecer la realización de marcadores tumorales CA125, HE4 e Índice Roma como patrón preventivo de cáncer de ovario en mujeres pre menopaúsicas y post menopaúsicas

**PALABRAS CLAVES: CÁNCER, OVARIO, CA125, HE4, ÍNDICE\_ROMA.**

**TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO**  
**FACULTY OF HEALTH SCIENCES**  
**CLINICAL LABORATORY CAREER**

“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE OVARIO”

Author: Paucar Arcos, Wendy Lisbeth

Tutor: Dr. Mg. Carrasco Perrazo, Hugo Heriberto

Date: Abril del 2016

**SUMMARY**

Ovarian cancer is a disease that affects every October 1 women worldwide, occurring in early and advanced ages ranging from 30 years to 65 years.

Due to lack of patient knowledge about tumor markers more than 60 % of cases of ovarian cancer are detected in advanced stages, resulting in an incidence of 205,000 deaths a year worldwide

Within diagnostic methods in laboratory tests we can mention as early marker CA 125 and HE4 (human epididymal protein) as a specific marker, the latter being marked tumor more precisely for the effective diagnosis in early stages.

With the data of the above tumor markers can be determined INDEX ROME (Algorithm Ovarian Malignancy Risk), which is a calculation that tells us the

probability of developing ovarian cancer, classifying patients into categories of high, low risk.

This research aims to establish performing tumor marker CA125, HE4 and Index Rome as a preventive pattern of ovarian cancer in women pre-menopausal and post-menopausal

KEYWORDS: OVARIAN, CÁNCER, CA125, HE4, ÍNDEX\_ROME.



## INTRODUCCIÓN

**“Muchos de nuestros sueños parecen al principio imposibles,  
Luego pueden parecer improbables, y luego,  
Cuando nos comprometemos firmemente, se vuelven inevitables”**

-Wendy Paucar Arcos-

El cáncer de ovario es una neoplasia común y así representa el 4 % de todos los cánceres que afectan a la mujer y el 20 % de los cánceres genitales. El diagnóstico 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. La supervivencia está relacionada con: la edad, el estadio tumoral, grado de malignidad, volumen tumoral tras cirugía, cariotipo, tipo histológico. El diagnóstico precoz se podría realizar mediante screening de las mujeres de menos de 20 años que presenten antecedentes familiares o a las mayores de 35 años, tras observar anormalidad en el resultado de la medición de CA-125. Actualmente, el marcador tumoral más utilizado para Cáncer Ovárico Epitelial (COE) es el CA-125 pero sólo se encuentra elevado en aproximadamente la mitad de los tumores epiteliales; esto hace que disminuya la sensibilidad y a la vez también se lo puede encontrar aumentado en procesos benignos, lo que provoca una baja en la especificidad para diagnosticar tempranamente un COE.

Ahora contamos 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.

Combinando el biomarcador HE4 con CA-125 se obtiene un aumento significativo de la sensibilidad para una enfermedad maligna de ovario.

Utilizando el algoritmo llamado ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que surge de la combinación de los valores de HE4 y CA-125 séricos más al estado pre menopáusico o posmenopáusico de la paciente, nos ayuda junto con criterios clínicos y de imágenes a distinguir masas tumorales ováricas malignas.

# **CAPÍTULO I**

## **EL PROBLEMA**

### **1.1. TEMA**

**“DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE ROMA CA125-HE4 Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE OVARIO”**

### **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.2.1 CONTEXTO**

El ovario es un órgano compuesto por varios tipos de células predisponentes a desarrollar varios tipos de tumores, las cuales se han convertido en un factor pre disponible para la manifestación de patologías como cáncer de ovario teniendo un alto índice mundial, diagnosticándose en etapas iniciales y tardías.

La incidencia aumenta con la edad, la mayoría de los cánceres de ovario se encuentran en la posmenopausia; sólo del 10 al 15 % se presentan en la pre menopausia, así en los Estados Unidos se detectan 23.300 casos anualmente de las cuales 13900 fallecen.

Por otra parte según datos de la OMS En la Unión Europea se estima que, en el año 2008, se diagnosticó cáncer de ovario a un total de 45.300 mujeres. La probabilidad general de una mujer de desarrollar cáncer de ovario 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.

Un reporte de 2012, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), dio a conocer que 364 ecuatorianas fallecieron por causa del cáncer de ovario, lo cual ha obligado al Ministerio de Salud Pública (MSP) y a Solca a trabajar mancomunadamente 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 cáncer de ovario.

En Ecuador en Marzo del 2015 como estadística, el cáncer de ovario es uno de los cánceres más frecuentes en la población femenina. Datos del Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) señalan que 20 de cada 100.00 mujeres padecen esta enfermedad. Se captó y registró 500 casos nuevos, 358 (71,6%) son cáncer de ovario, edad promedio 57 años (rango: 26 - 96 años). Los 142 (28,4%) ocurrieron en promedio a los 44 años (rango: 21 - 83 años). Los diagnósticos son tardíos (con 70% son estadio avanzados). 77,6% tienen estudio histopatológico. La mitad de los casos son diagnosticados por SOLCA Ambato.

Actualmente, los marcadores tumorales CA125 y HE4 (proteínas epidídimo humana 4), así como el algoritmo de malignidad ovárica riesgo (ROMA) se utilizan como herramientas para diferenciar entre pacientes de bajo y alto riesgo con cáncer de ovario.

En la ciudad de Ambato Provincia de Tungurahua no se ha realizado hasta la presente fecha ningún tipo de estudio relacionado a la determinación del índice roma CA125 - HE4 y su relación con el cáncer de ovario, convirtiéndose en una causa principal para llevar a cabo la realización de la presente investigación en el Laboratorio de Especialidades Médicas Ochoa & Ochoa el cual fue inaugurado en el año 1988, para atender las necesidades de salud de la población de la provincia de Tungurahua.

Son 27 años de continua labor atendiendo las necesidades de los pacientes con entrega, profesionalismo y abnegación, tiempo durante el cual se fueron incorporando nuevas técnicas en los procesamientos de muestras.

En el año 2007 el Laboratorio de Especialidades Médicas, después de un estudio estadístico debido al alto índice de determinaciones de CA125 y la nulidad de laboratorios que realicen esta prueba, decide incrementar dentro de los marcadores tumorales la cuantificación de este analito, proporcionando una excelente acogida en los pacientes locales y provinciales en general.

A finales del año 2014, con la finalidad de satisfacer las necesidades médicas diagnósticas el Laboratorio de Especialidades Médicas implementa la realización del marcador tumoral HE4 (proteínas epidídimo humana 4), convirtiéndose en el único laboratorio de la provincia de Tungurahua en realizar dicha prueba.

### **1.2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Qué relación diagnóstica existe entre INDICE ROMA (CA125, HE4) y el Cáncer de Ovario?

### **1.2.3 PREGUNTAS DIRECTRICES**

- ✓ ¿Podemos Valorar la relación del Ca125 con el Cáncer de Ovario?
- ✓ ¿Podemos valorar la relación del HE4 con el Cáncer de Ovario?
- ✓ ¿Cuáles son los exámenes de Laboratorio que ayudan al diagnóstico de Cáncer de Ovario?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

Un breve sondeo de los trabajos de investigación realizados anteriormente muestran que el tema de la presente no se ha realizado por lo que nace la iniciativa de investigar si los altos índices de pacientes con cáncer de ovario mantienen una relación directa con los marcadores Ca125 y HE4.

El presente trabajo de investigación es importante realizarlo ya que si se valora los niveles de Ca125, HE4 en la sangre como exámenes de rutina, lograremos encontrar de manera inmediata la patología y a la vez su origen.

Se realiza el presente trabajo investigativo con la finalidad de lograr un impacto social en la mujeres de 20 años en adelante para la prevención de cáncer de ovario mediante la valoración de marcadores tumorales.

Después de realizar la presente investigación se beneficiará a todas aquellas personas que se realizan exámenes ya sea de prevención o como control, tal es el caso de los pacientes que acuden al Laboratorio de Especialidades Médicas LEM Ochoa & Ochoa.

Esta investigación es factible realizarla ya que se cuenta con una base amplia de datos de resultados de laboratorio de pacientes de distintos lugares que acuden al laboratorio de Especialidades Médicas, son de fácil accesibilidad y costos moderados.

Este trabajo es novedoso ya que la determinación de HE4 así como el algoritmo INDICE ROMA son pruebas relativamente nuevas dentro del Laboratorio, logrado demostrar con los resultados posteriores la validación de dichas pruebas.

## **1.4. OBJETIVOS**

### **1.4.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la relación entre el Índice Roma Ca125, HE4 y el cáncer de ovario.

### **1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar a todas las pacientes con cáncer de ovario.
- Valorar las causas del cáncer de ovario.
- Analizar los exámenes de laboratorio el Índice Roma Ca125, HE4.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. ESTADO DEL ARTE**

Estudios sobre el cáncer de ovario nos indica que es el sexto cáncer más común y constituye la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos después del cáncer de cérvix uterino. Para esto se ha determinado como objetivo principal determinar el número de posibles pacientes que padecen esta afección, también se han planteado objetivos específicos encaminados a saber con mayor exactitud el número de casos, los antecedentes patológicos familiares, el principal motivo de consulta y la sintomatología que presentan.

Se han realizados importantes esfuerzos por mejorar el desempeño del CA125 en el despistaje y diagnóstico diferencial de diversas masas pélvicas. A pesar de diversos biomarcadores investigados, el CA125 sigue siendo el más considerado para la detección de Cáncer de Ovario. (1)

En un estudio con una población de 118 mujeres, que habían sido diagnosticadas de Cáncer de Ovario seis meses antes y 951 controles de mujeres ajustadas por edad, se demostró que el CA125 tuvo una sensibilidad (86%), por el contrario la Proteína 4 del Epidídimo (HE4) mostró una sensibilidad del 93%.

El algoritmo ROMA lo utilizan en combinación del CA125 y HE4, para la selección de pacientes pre menopaúsicas y pos menopaúsicas identificando el grado de predisposición para desarrollar cáncer de ovario.

Están en curso estudios para evaluar el desempeño del Retinol y Carotenos con muestras ya existentes, un panel de CA125 con HE4 y mesotelinas, pueden arrojar resultados alentadores en 3 años para el diagnóstico de Cáncer de Ovario. En Reino

Unido se reportó un aumento de factor plaquetario y del péptido III activador del tejido conectivo de 11 y 15 meses, con un aumento del CA125 y HE4 respectivamente previos al diagnóstico de Cáncer de Ovario.

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas, puso las bases para postular la hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario. Dicha teoría fue descrita por Fatallah en 1971 en donde defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación, y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia. Esta teoría estaría apoyada por el efecto protector que presentan los anovulatorios y las gestaciones sobre el cáncer de ovario; efecto protector relacionado con el estado de anovulación que producen. (2)

En los estadios más avanzados del cáncer de ovario la tasa de pacientes que presentan una elevación sérica del marcador CA 125 es del 90% en el estadio II , del 92% en estadio III y del 94% en estadio IV. Los niveles negativos de CA125 no excluyen la presencia de la enfermedad. La especificidad es del 99% en la primera determinación.

La sensibilidad y especificidad en el diagnóstico preoperatorio de cáncer de ovario fue un 81,3% según el criterio emitido por el médico, el 71,5% mediante la valoración del marcador tumoral CA125 y el 91,2% corresponde al HE4. (3)

Mediante el Algoritmo ROMA se logra una sensibilidad del 95,4% y una especificidad del 79,8%. Todos los métodos anteriormente mencionados alcanzaron una sensibilidad del 100%. (4)

## **2.2. FUNDAMENTO TEÓRICO**

### **APARATO REPRODUCTOR FEMENINO**

Los órganos femeninos de la reproducción se dividen en externos e interno. Los externos y la vagina que sirven para el coito y los órganos internos para el desarrollo y expulsión del feto. (5)

#### **Genitales Externos:**

Están compuestos por las siguientes formaciones:

#### **Monte de Venus**

Se da este nombre a la almohadilla adiposa que descansa en la cara anterior de la sínfisis púbica, tiene una forma triangular con base superior que se relaciona con el hipogastrio y con un vértice que termina en los labios mayores, está constituido por piel, provista de vello a partir de la pubertad y con glándulas sebáceas y sudoríparas.

#### **Labios Mayores**

Son dos Pliegues redondeados de tejido adiposo cubierto de piel que se extienden hacia abajo y atrás a partir de Monte de Venus, los ligamentos redondos terminan en sus bordes superiores.

Miden aproximadamente de 7 a 8 centímetros de longitud, de 2 a 3 centímetros de ancho y de 1.0 a 1.5 centímetros de espesor.

Contiene gran abundancia de glándulas sebáceas. Por debajo de la piel hay una capa de tejido conjuntivo denso, rica en fibras elásticas y en tejido adiposo, pero sin elementos musculares.



## **Labios Menores**

Al separarse los labios mayores muestran dos pliegues planos rojizos, los labios menores o ninfas, que se juntan en el extremo superior de la vulva, cada labio menor consta de un delgado pliegue de tejido, que cuando está cubierto por los labios mayores, presenta un aspecto húmedo y rojizo, similar al de una mucosa.

Los labios menores convergen hacia adelante y cada uno se divide, cerca de su extremidad superior, en dos lamillas, de las que las inferiores se unen y forman el frenillo del clítoris y las superiores se desvanecen hacia atrás de manera casi imperceptible. (6)

## **Clítoris**

Es una estructura pequeña, cilíndrica y eréctil, situada en el extremo anterior de la vulva y que sobresale entre las extremidades ramificadas de los labios menores las cuales forman su prepucio y su frenillo. Consta de glande, cuerpo y dos pilares, mide aproximadamente de 0.5 a 1.0 centímetros, permanece más doblado a causa de la fuerte tracción que ejercen los labios menores sobre él; el clítoris es la principal zona erógena de la mujer.

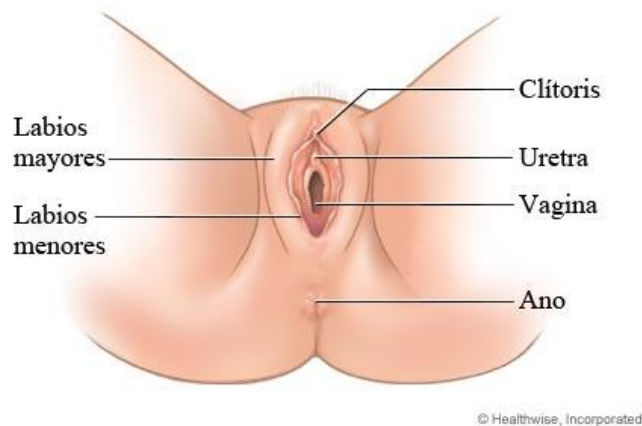
## **Vagina**

Es un tubo muscular hueco que se extiende desde la abertura vaginal hasta el útero, la vagina de una mujer madura mide aproximadamente de 8 a 13 centímetros, dado que posee paredes musculares, puede expandirse y contraerse, estas paredes musculares están recubiertas por membranas mucosas que mantienen húmeda y protegida la vagina.

Podemos distinguir dos caras, anterior y posterior; dos bordes laterales, y dos extremidades, superior e inferior.

En ambas caras y en su línea media se aprecian unos engrosamientos longitudinales que se denominan columnas de la vagina. La extremidad superior de la vagina se inserta en el cuello uterino y tiene un diámetro mayor que su resto.

La mucosa de la vagina está formada por epitelio escamoso estratificado, no cornificado, por debajo del epitelio hay una delgada capa de tejido conjuntivo, rica en vasos sanguíneos y con algunos pequeños nódulos linfoides. (7)



**Fig. 1** Órganos sexuales femeninos externos

### **Genitales Internos:**

Están compuestos por las siguientes formaciones:

#### **Trompas de Falopio**

Son dos estructuras anatómicas huecas, cada una de ellas unida a un lado del útero, miden aproximadamente 10 cm de largo y 2 mm de ancho, la cual poseen bordes irregulares que tienen aspecto de embudo.

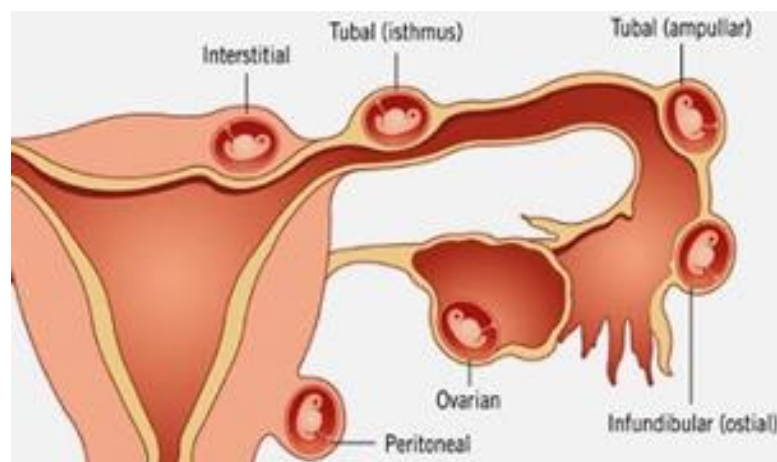
Desde el punto de vista anatómico está dividido en tres porciones:

**Porción intramural.** Llamada así porque la mayor parte de ella está incluida dentro del músculo uterino y atraviesa el miometrio de los cuernos uterinos, mide

aproximadamente de 1 a 2 cm. Es la porción intrauterina más estrecha de la trompa y la cual se comunica con la cavidad del útero.

**Porción ístmica.** Constituye la porción extrauterina más estrecha del oviducto, mide de 2 a 4 cm de longitud y 2 a 4 milímetros de diámetro interno

**Porción ampular.** Se considera la porción más ancha y larga de la trompa, termina formando una serie de lengüetas, franjas o fimbrias, que se han comparado a la corola de una flor, esta zona se denomina pabellón y pone en relación la trompa con el ovario, mide 4 a 6 cm de largo y su diámetro va aumentando progresivamente hasta llegar al infundíbulo.



**Fig. 2** Porciones de la Trompa de Falopio

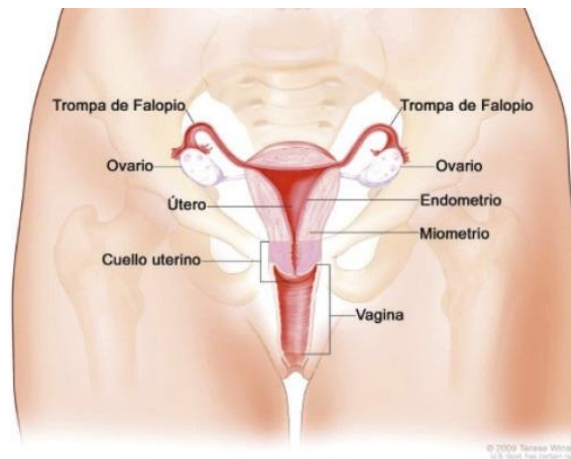
## Útero

El útero es un órgano muscular hueco que se ubica en la pelvis femenina, entre la vejiga y el recto, está revestido de paredes fuertes y gruesas, mide entre 6 a 9 centímetros, su anchura entre 3 y 4 centímetros y su espesor entre los 2 y 3 centímetros, el peso varía entre 70 y 100 gramos. (8)

El útero se compone de dos porciones anatómicas y funcionalmente distintas, el cuerpo y el cuello, que están separadas por una zona, el istmo, que fuera del periodo de embarazo tiene escasa importancia.

Está formado por tres capas bien diferenciadas de dentro a fuera denominadas: peritoneo uterino, miometrio y endometrio.

La función principal de este órgano es albergar el óvulo fecundado y ofrecerle las condiciones óptimas para que se desarrolle el feto en su interior, por lo tanto, es el órgano encargado de la gestación.



**Fig. 3** Órganos sexuales femeninos internos

## Ovario

Son estructuras pares con forma de almendra que constituyen la gónada u órgano reproductor femenino, miden aproximadamente de 2.5 a 5.0 centímetros de longitud, de 1.5 a 3.0 centímetros de ancho y de 0.6 a 1.5 centímetros de grosor, su peso varía entre 6 y 7 gramos.

Es de color blanco grisáceo, fijados a ambos lados del útero por los ligamentos útero ováricos y a la pared pelviana por los infundíbulos pelvianos.

Se localizan uno a cada lado del útero. Son aquellos que producen hormonas femeninas, cada ovario tiene aproximadamente el tamaño y la forma de una almendra. (9)

Este importante órgano cumple las siguientes funciones:

### **1. Producir hormonas sexuales**

**Estrógenos.** El ovario produce tres estrógenos (estradiol, estrona y estriol), el más importante es el estradiol, responsable del crecimiento de los genitales internos, la maduración de los genitales externos, el depósito de grasa en sitios adecuados para resaltar la feminidad y el desarrollo de las mamas. En el proceso de reproducción, los estrógenos son responsables del crecimiento del endometrio y la producción del moco del cuello uterino, que favorece la penetración de los espermatozoides.

**Progesterona.** Es producida en grandes cantidades después de la ovulación por el cuerpo lúteo, también llamado "cuerpo amarillo" por su color característico. Esta estructura se forma después de la ruptura del folículo y liberación del óvulo. La progesterona es la responsable del mantenimiento de la segunda fase del ciclo menstrual y del embarazo. Si no ocurre la implantación del embrión, el "cuerpo amarillo" se atrofia y viene la regla. Si hay embarazo continúa sus funciones hasta el tercer mes de gestación en que la placenta se encarga de la producción de progesterona. (10)

### **2. Producir los óvulos.**

Los óvulos son células sexuales femeninas producidas por los ovarios. Su cubierta consiste en una membrana vitelina o plasmática, que contiene glucoproteínas que ayudan a la unión de las células sexuales. Aproximadamente cada 28 días se desprende un ovulo y permanece fértil durante las 24 horas posteriores en su descenso al útero en las trompas de Falopio. Si este óvulo es fecundado por un espermatozoide se convierte en cigoto, dando comienzo el embarazo. (11)

## **FASES DEL CICLO MENSTRUAL**

### **La fase menstrual (menstruación)**

Es el sangrado mensual de la mujer, que suele denominarse periodo o regla. Este sangrado menstrual (también conocido como menstruación) se produce por el desprendimiento del endometrio. La sangre menstrual fluye del útero, pasa por el cuello uterino y la vagina, y sale por el orificio vaginal. Este líquido puede ser rojo brillante, rosa claro o incluso color café. Por lo general, el periodo dura entre tres y siete días.

### **La fase folicular**

Durante esta fase, la hormona del estrógeno provoca el crecimiento o proliferación de la pared interna del útero. Esta pared interna, llamada endometrio, comienza a desarrollarse para recibir un óvulo fecundado, en caso de que estés embarazada. El aumento de otra hormona, denominada hormona folículo estimulante (FSH), a su vez estimula el crecimiento de los folículos ováricos. En la fase folicular tardía del ciclo menstrual sólo un folículo permanecerá activo.

La pared interna del útero comienza a hacerse más gruesa en respuesta al aumento del estrógeno. Los niveles de estrógeno aumentan drásticamente durante los días previos a la ovulación y alcanzan su nivel máximo un día antes de ésta.

### **La fase ovulatoria**

La ovulación se da cuando un óvulo maduro se libera del folículo ovárico y se desliza hacia la trompa de Falopio más cercana durante el ciclo menstrual. En ocasiones, dos óvulos se pueden madurar en el mismo mes, el aumento de la Hormona Luteinizante provoca la ovulación el óvulo luego se desplaza al útero.

El óvulo tarda alrededor de tres o cuatro días para llegar el útero. La fecundación

debe ocurrir dentro de las 24 horas siguientes a la ovulación, de lo contrario, el óvulo se descompone.

### La fase lútea

Después de la ovulación, el folículo se convierte en una estructura productora de hormonas llamada cuerpo lúteo. Las células del cuerpo lúteo producen estrógeno y grandes cantidades de progesterona, la cual estimula el desarrollo de la pared uterina y la prepara para la implantación de un óvulo fecundado. Si no quedas embarazada, el cuerpo lúteo se descompone aproximadamente dos semanas después de la ovulación. Debido a esto, los niveles de progesterona disminuyen y la estimulación del endometrio se pierde. Esto provoca el desprendimiento del endometrio y marca el comienzo de un nuevo ciclo menstrual. (12)



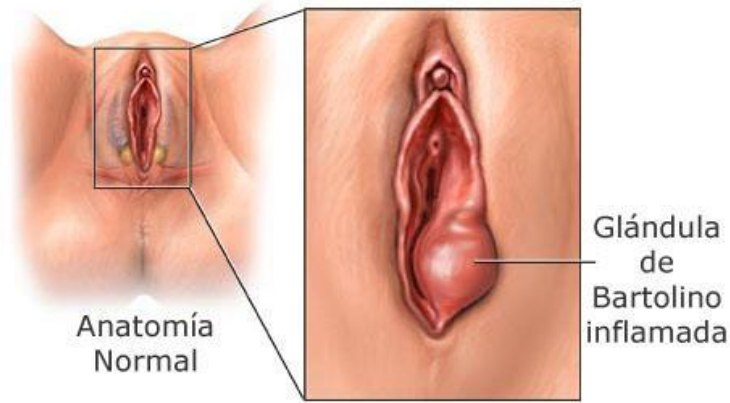
**Fig. 4** Fases del ciclo menstrual

## PATOLOGIAS DEL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

### Absceso o quiste de Bartolino

Es una acumulación de pus que forma una protuberancia en una de las glándulas de Bartolino, las cuales están localizadas a cada lado de la abertura vaginal. Se forma cuando se presenta una obstrucción de la pequeña abertura (conducto) de la glándula. El líquido se acumula en la glándula y puede infectarse. Con frecuencia,

el absceso aparece rápidamente durante algunos días. El área se torna muy caliente e inflamada. La actividad que ejerza presión sobre la vulva, al igual que caminar y sentarse, puede causar un dolor intenso. (13)



**Fig. 5** Quiste de Bartolino

### **Imperforación del himen**

El himen es una membrana delgada que generalmente cubre parte de la abertura de la vagina. La imperforación del himen es cuando éste cubre toda la abertura de la vagina, es el tipo más común de obstrucción de la vagina.

En el nacimiento o en la infancia, el médico puede observar que no hay ninguna abertura en el himen durante un examen físico, la imperforación del himen bloquea la salida del flujo de sangre. (14)



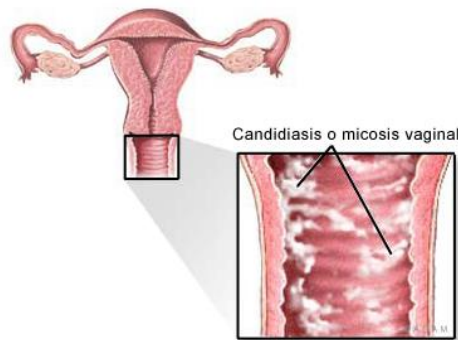
**Fig. 6** Imperforación del himen



## **Infecciones Vaginales por Hongos**

Cuando la infección se produce en la zona de la vagina, esta afección se denomina candidiasis vulvo vaginal. Las infecciones vaginales por hongos abundan en las niñas en proceso de crecimiento. Aproximadamente el 75% de todas las mujeres tienen una infección vaginal por hongos en algún momento de su vida.

Las infecciones vaginales por hongos pueden cursar con dolor, picor, enrojecimiento, flujo vaginal blanco y espeso, escozor o molestias al orinar y a veces áreas blanquecinas en la piel de la zona vaginal. (15)



**Fig. 7** Infecciones Vaginales por Hongos

## **Resequedad vaginal**

La resequedad vaginal se presenta cuando los tejidos de la vagina no están bien lubricados, cuando estos síntomas son causados por una disminución en la cantidad de estrógenos en el cuerpo de una mujer, este problema se denomina vaginitis atrófica.

Los estrógenos mantienen los tejidos de la vagina lubricados y saludables. Normalmente, el revestimiento de la vagina produce un líquido lubricante transparente, el cual hace que las relaciones sexuales sean más cómodas. También ayuda a disminuir la resequedad vaginal.

Si los niveles de estrógenos disminuyen, el tejido vaginal se encoge y se vuelve más grueso. Esto causa resequedad e inflamación.

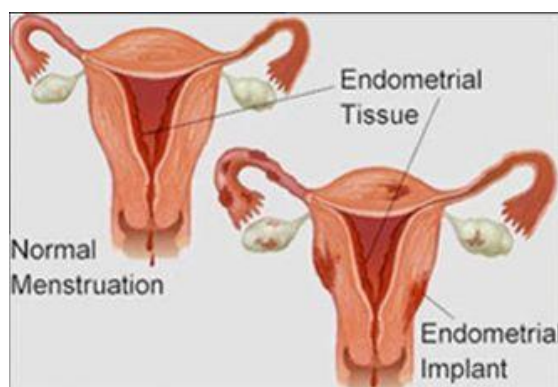


**Fig. 8** Resequedad vaginal

### **Endometriosis**

La endometriosis es una enfermedad benigna que afecta a las mujeres durante su vida reproductiva, el endometrio se puede ubicar fuera del útero, desarrollarse incorrectamente, puede asentarse en cualquier lugar del abdomen provocando nódulos y endometriomas.

La endometriosis es un proceso de evolución imprevisible. Algunas mujeres presentan pequeños implantes que no se modifican, mientras que en otras puede desarrollarse extensamente dentro de la pelvis. Es una enfermedad inflamatoria, lo que a su vez ocasiona adherencias entre órganos. (16)



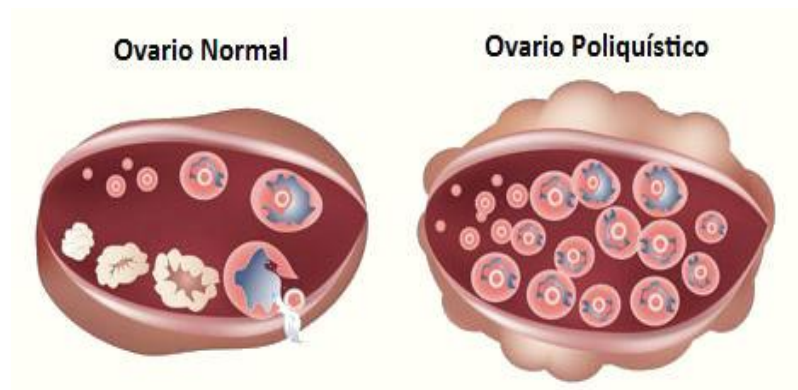
**Fig. 9** Endometriosis

## Ovario Poliquístico

Es una enfermedad en la cual una mujer tiene un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas. Lo cual puede provocar cambios en el ciclo menstrual, quistes en los ovarios, dificultad para quedar en embarazo y otros cambios en la salud.

En el síndrome del ovario poliquístico, los óvulos maduros no se liberan. En lugar de esto, permanecen en los ovarios circundados por una pequeña cantidad de líquido. Estos problemas con la liberación de los óvulos pueden contribuir a la esterilidad. Los otros síntomas de este trastorno se deben a los desequilibrios hormonales.

La mayoría de las veces, el síndrome del ovario poli quístico se diagnostica en mujeres a los 20 o 30 años; sin embargo, también puede afectar a las niñas adolescentes. Los síntomas a menudo empiezan cuando se inician los periodos de una niña. Las mujeres con este trastorno con frecuencia tienen una madre o hermana con síntomas similares. (17)



**Fig. 10** Ovario Poli quístico

## Quiste de Ovario

Bolsas no cancerosas llenas de líquido, estas pueden causar problemas si adquieren un tamaño grande.

Cada mes, durante el ciclo menstrual, crece un folículo en el ovario. La mayoría de los meses, se libera un óvulo de este folículo, lo cual se denomina ovulación. Si el folículo no logra abrirse y liberar un óvulo, el líquido permanece dentro del folículo y forma un quiste, el cual se denomina quiste folicular.

Otro tipo de quiste, llamado quiste del cuerpo lúteo, se presenta después de que un óvulo ha sido liberado de un folículo. Este tipo de quiste a menudo contiene una pequeña cantidad de sangre.

Los quistes ováricos funcionales son diferentes de tumores de ovario o quistes debido a afecciones relacionadas con las hormonas, como el síndrome de ovario poli quístico. Por lo general, los quistes desaparecen después del período de una mujer o después de un embarazo. (18)



**Fig. 11** Quiste de Ovario

### **Cáncer de Ovario**

El cáncer ovárico es una enfermedad en la cual las células malignas provocan un tipo de tumor que se forman en los tejidos de los ovarios.

El riesgo de padecer cáncer de ovario se correlaciona directamente con anomalías en los genes BRCA1 y BRCA2. Por lo general, el cáncer de ovario no produce síntomas. Es por esto que, la mayoría de los casos se detectan cuando la

enfermedad ya está avanzada, pero si se detecta en etapa temprana puede mejorar el pronóstico.

### **Etapas del Cáncer de Ovario**

La mayoría de los cánceres de ovario cuya propagación no es evidente clínicamente se clasifican durante la cirugía, lo cual determinan la extensión del tumor primario (a menudo descrito por la letra T), la ausencia o presencia de metástasis a los ganglios o nódulos linfáticos cercanos (lo que se identifica con la letra N) y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (descrito por la letra M), esta información se combina para determinar la etapa final.

Una vez que se han determinado las categorías T, N y M de una paciente, esta información nos ayuda para la determinación de cada etapa.

#### **Etapa I**

El cáncer está creciendo solamente dentro del ovario (u ovarios) o en las trompas de Falopio. No se ha propagado a órganos ni tejidos en el abdomen o la pelvis, ganglios linfáticos ni a lugares distantes.

Es decir está restringido al interior del ovario o el cáncer se ha desarrollado en una trompa de Falopio, y solo se encuentran dentro de la trompa de Falopio. No hay cáncer en la superficie externa del ovario o de la trompa de Falopio.

#### **Etapa II**

En esta etapa se ha propagado a otros órganos en la pelvis (como el útero, las trompas de Falopio, la vejiga, el colon sigmoide o el recto). No se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

### Etapa III

Se observa una o ambas de las siguientes características:

El cáncer se ha propagado más allá de la pelvis hasta la membrana que recubre al abdomen.

El cáncer se propagó a los ganglios linfáticos en la parte trasera del abdomen (ganglios linfáticos retroperitoneales), las áreas de propagación del cáncer en los ganglios linfáticos miden 10 mm (milímetros) de ancho o menos.

### Etapa IV

Esta etapa es la más avanzada del cáncer de ovario. En esta etapa, el cáncer se ha propagado al interior del bazo, el hígado, los pulmones u otros órganos que están fuera de la cavidad peritoneal.

Etapa IVA: Se encuentran células cancerosas en el líquido que rodea a los pulmones (a esto se le llama un derrame pleural maligno) sin ninguna otra área de propagación del cáncer fuera de la pelvis o la cavidad peritoneal.

Etapa IVB: El cáncer se propagó al interior del bazo o el hígado, a los ganglios linfáticos próximos a los ganglios linfáticos retroperitoneales, y/o a otros órganos o tejidos fuera de la cavidad peritoneal. Esto incluye a los pulmones, el cerebro, y la piel. (19)



**Fig. 12** Etapas del cáncer de Ovario

## **Factores de riesgo predisponentes para el Cáncer de Ovario**

Se han identificado series de factores hormonales, ambientales, edad, antecedentes que pueden influir de forma significativa en el desarrollo de cáncer de ovario.

### **Factor Edad**

El riesgo de padecer cáncer de ovario aumenta con la edad es poco común en mujeres menores de 40 años, la mayoría se origina después de la menopausia.

### **Factores Hormonales**

El cáncer de ovario es predominante en mujer pos menopáusicas y pre menopáusicas, podríamos decir que en el embarazo disminuye los riesgos de padecer esta enfermedad ya que parecen tener un efecto protector, por el contrario la nuliparidad es un factor de riesgo aumentando la probabilidad de padecer tumores.

Las mujeres con embarazos múltiples (mellizos, trillizos) podrían tener un riesgo incrementado debido a los altos niveles de gonadotropinas que poseen ya que tienen mayor incidencia de ovulaciones dobles.

En estudios de la Organización Mundial de la Salud se ha observado entre los factores hormonales que el riesgo de cáncer de ovario, apoyan a la hipótesis de la ovulación que está en relación directa con el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida.

El epitelio superficial del ovario requiere una proliferación y reparación después de cada ovulación, a mayor número de ovulación mayor es el riesgo potencial de errores en la reparación lo cual induce una transformación maligna. (20)

### **Factores Ambientales**

Existe una mayor incidencia en los países industrializados, por lo que se asociaría con la dieta y la exposición industrial a carcinógenos. Algunos estudios han

demostrado una asociación con una dieta rica en carnes y grasas animales al consumo de alcohol y tabaco relacionándose estos con el aumento de tumores mucinosos. La obesidad muestra una asociación positiva con un mayor riesgo. (21)

### **Factores Genéticos**

Una historia hereditaria de cáncer de ovario es el factor de riesgo más importante para su desarrollo. La mayoría de los cánceres de ovario son esporádicos y menos de un 5% pueden definirse como hereditarios. La predisposición genética seguirá un patrón de transmisión autosómico dominante con un alto grado de presentar la patología.

**Cáncer de Ovario Familiar:** Es el riesgo de padecer cáncer de ovario con historia familiar en primer o segundo grado. Familias con parientes de primer grado y otro de segundo presentan una incidencia relativa de 3 a 10 veces mayor que la población normal. (22)

### **Síntomas y Signos**

En estadios iniciales suelen ser asintomáticos o con clínica inespecífica como molestias digestivas o genitourinarias, dolor de espalda, estreñimiento o irregularidades menstruales, por lo que la mayoría de los casos se diagnostican en fases avanzadas. Ocasionalmente se percibirá distensión abdominal en hipogastrio o dispauremia. Los síntomas agudos de rotura o torsión del ovario son raros.

En fases más avanzadas se puede apreciar una masa abdominal, anorexia o saciedad precoz. Esta clínica está relacionada con la presencia de ascitis o masas que compriman intestino, la disnea se presenta ocasionalmente y es debida a la presencia de derrame pleural. El 75%, 80% de los casos se diagnostican en fases avanzadas. (23)



## **Diagnóstico**

Se debe realizar una exploración ginecológica manual y una ecografía la cual nos ayuda a un diagnóstico correcto.

## **Técnicas de imagen**

### **Ecografía vaginal**

Es la técnica de imagen más efectiva en el diagnóstico del cáncer de ovario, y permite evaluar si una masa detectada es sólida o se trata de un quiste lleno de líquido.

Se sospecha malignidad cuando en la ecografía se detectan, entre otras, alguna de las siguientes características:

- ✓ Localización bilateral.
- ✓ Aspecto sólido y quístico.
- ✓ Presencia de tabiques gruesos, partes sólidas en su interior.
- ✓ Tamaño mayor de 10 cm en mujeres en edad fértil, o mayor de 5 cm en postmenopáusicas.
- ✓ Presencia de ascitis (líquido en el abdomen).
- ✓ Detección de nuevas formaciones vasculares. (24)

### **Tomografía computarizada**

Su principal utilidad es determinar si el cáncer de ovario se ha diseminado hacia otros órganos. Además sirve para comprobar el tamaño del tumor y si los ganglios linfáticos están agrandados.

## **Resonancia magnética**

Las imágenes que se obtienen con esta técnica son más completas que las conseguidas con la tomografía computarizada, en cuanto a la definición de las lesiones y la evaluación de la diseminación del tumor.

## **Técnicas de Laboratorio**

Los marcadores tumorales (sustancias segregadas por el tumor) que se han asociado al cáncer de ovario son:

- ✓ **Ca 125:** Puede estar elevado hasta en un 80% de los tumores ováricos, pero puede asociarse a procesos benignos, como por ejemplo la gestación, por lo que suele ser más específico en pacientes postmenopáusicas.
- ✓ **HE4:** Biomarcador tumoral precoz de ovario. (25)

## **Tratamiento**

Habitualmente, el tratamiento del cáncer de ovario se aborda mediante las siguientes técnicas:

### **Cirugía**

El tratamiento básico del cáncer de ovario es quirúrgico, y suele consistir en una cirugía, en la que se extirpan el útero y los ovarios, se explora el peritoneo (y se toman biopsias si hay lesiones sospechosas), se eliminan los ganglios de la zona, y puede ser incluso necesario quitar segmentos intestinales, con el fin de eliminar todas las posibles localizaciones del tumor.

En estadios avanzados se extirpa la mayor parte posible del tumor, de manera que lo que quede pueda intentar tratarse tras la cirugía con quimioterapia.

## **Quimioterapia**

Se emplea en función de los estadios y el éxito de la cirugía, como terapia coadyuvante para eliminar las posibles células malignas que hayan sobrevivido a la operación. El número de ciclos de tratamiento que recibirá la paciente de cáncer de ovario dependerá de la etapa de su enfermedad en la que se encuentre.

Recientemente los expertos han incorporado al tratamiento con quimioterapia una terapia antiangiogénica con un anticuerpo monoclonal frente a VEGF que mejora significativamente el pronóstico del cáncer de ovario. (26)

## **Marcadores Tumorales**

Son sustancias producidas por células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer y ciertas afecciones benignas (no cancerosas), sin embargo se producen en concentraciones más altas en enfermedades cancerosas. Estas sustancias pueden encontrarse en la sangre, en la orina, en la materia fecal, en tejido de tumores o en otros tejidos y líquidos del cuerpo de pacientes con cáncer.

Muchos marcadores tumorales se han caracterizado y se usan en la clínica médica algunos están asociados con un solo tipo de cáncer, mientras que otros están asociados con dos o más tipos de cáncer. No se ha encontrado un marcador de tumores "universal" que pueda detectar cualquier tipo de cáncer. (27)

## **Utilización de los Marcadores Tumorales**

Los marcadores tumorales se usan para ayudar a detectar, a diagnosticar y a controlar algunos tipos de cáncer. Aunque una concentración elevada de un marcador de tumores puede sugerir la presencia de cáncer, este hecho solo no es suficiente para diagnosticar cáncer. Por lo tanto, las mediciones de los marcadores tumorales se combinan en general con otras pruebas como con biopsias, para diagnosticar el cáncer. (28)

## **Tipos de Marcadores Tumorales**

### **Alfa-feto proteína (AFP)**

Ayuda a diagnosticar cáncer de hígado y vigilar la reacción al tratamiento; para evaluar el estadio, el pronóstico y la reacción al tratamiento de tumores de células germinativas

### **Antígeno carcino embrionario (CEA)**

Permite vigilar la respuesta al tratamiento y luego verificar el retorno del cáncer de colon y otros cánceres, como el cáncer tiroideo medular y cánceres del recto, el pulmón, las mamas, el hígado, el páncreas, el estómago y los ovarios.

### **Antígeno prostático específico (PSA)**

Ayuda al diagnóstico y evaluación del tratamiento y busca la recurrencia (recidiva), del cáncer de próstata

### **CA15-3/CA27.29**

Nos ayuda al diagnóstico del cáncer de seno.

### **CA19-9**

Diagnostica el cáncer de páncreas, cáncer de vesícula biliar, cáncer de conducto biliar y cáncer gástrico al igual que evalúa si el tratamiento está funcionando. (29)

### **CA-125**

Es un determinante antigénico en una glicoproteína de alto peso molecular que puede ser producida por diferentes estructuras como los mesotelios (pleura, peritoneo y pericardio), trompa de Falopio, endocérvix y fondo vaginal reconocido por un anticuerpo monoclonal que se planteó el uso de una línea celular de cáncer de ovario como un inmunógeno.

Los niveles séricos elevados de CA 125 se encuentran en pacientes con cáncer de ovario, pero la elevación de suero de CA 125 también puede estar asociados con

otros tumores malignos y benignos y estados fisiológicos, como el embarazo, la endometriosis y menstruación. A pesar de las limitaciones de sensibilidad y sérica específica CA 125 de estimación es de valor clínico en el diagnóstico pre-operatorio y el seguimiento de tumores malignos de ovario y puede ser un indicador de pronóstico para esta enfermedad.

### **Valores de Referencia del CA-125**

Se considera valor de referencia, menos de 35 unidades por mililitro (U/ml). (30)

### **HE4 (Proteína Epididimal Humana 4)**

También conocida como WFDC2 que pertenece a la familia de proteínas ácidas séricas nucleares de cuatro enlaces disulfuro las cuales presentan características propias de los inhibidores de la tripsina.

El correspondiente gen codifica una proteína de un peso molecular de 13 kD. En su forma glucosilada madura la proteína tiene un peso de entre 20 y 25 kD la cual consta de una monocadena polipeptídica con dos dominios.

La Proteína Epididimal Humana 4 fue identificada por vez primera en el epitelio del epidídimo distal. Se expresa en bajas dosis los niveles de HE4 en los epitelios de los tejidos respiratorio y reproductivo incluyendo el de ovario, la cual fue aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) como ayuda en el monitoreo de la reaparición y progresión del cáncer ovárico epitelial

Por otro lado en el tejido del cáncer ovárico produce altos niveles de HE4, es por ello que se espera que la HE4 sea de gran ayuda al evaluar el riesgo de padecer de cáncer epitelial del ovario, utilizado como marcador único, el HE4 es el marcador tumoral más sensible para detectar el cáncer ovárico especialmente en la fase I de la enfermedad que es la fase asintomática.

A su vez el HE4 es considerado entonces como un importante marcador precoz de recidivas.

#### **Valores de referencia de HE4:**

Menor a 40 años hasta: 60.5 pmol/L

De 40 a 49 años hasta: 76,2 pmol/L

De 50 a 59 años hasta: 74,3 pmol/L

De 60 a 69 años hasta: 82,9 pmol/L

Mayor o igual a 71 años hasta: 104 pmol/L. (31)

#### **ÍNDICE ROMA**

El uso de CA- 125+HE4 con el algoritmo de malignidad ovárica (**ROMA**) nos ayuda a estimar el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con una masa pélvica, ya que mejora significativamente la capacidad para identificar a las mujeres pre y post menopáusicas que se encuentran en alta o baja probabilidad de cáncer de ovario que se presentan con un quiste ovárico o masa. La determinación normales de CA125, pero elevados los niveles séricos de HE4, sugiere la presencia de otro cáncer ovárico o de un cáncer de otro tipo, como lo es por ejemplo el de endometrio.

La combinación de los marcadores CA125 y HE4 permite predecir con mayor precisión la malignidad del tumor. Estudios efectuados han descubierto que aplicando el Algoritmo Roma puede distinguir entre carcinomas ováricos y quistes del endometrio, éstos alcanzaron juntos una sensibilidad del 78,6% con una especificidad del 95%. Ya que, en mujeres con un carcinoma ovárico diagnosticado por topografía computarizada, las concentraciones de HE4 se encuentran correlacionadas con la respuesta clínica al tratamiento y con la gravedad de las mismas.

El algoritmo ROMA, HE4+CA125 resultó ser muy específico en la asignación de pacientes a grupos de riesgo, con 95% de los cánceres ováricos epiteliales correctamente clasificados como de alto riesgo. La combinación de estos marcadores

permite detectar la enfermedad en estadios tempranos, con la finalidad de establecer la terapia correspondiente a tiempo y aumentar la sobrevivencia del paciente. Por lo tanto la medición de estos marcadores son útiles para conocer el estado y la respuesta del paciente.

Los valores de CA125, HE4 y el estado menstrual (PRE/POSTMENOPAUSICO) son utilizados en el cálculo de un índice de riesgo llamado ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM). Este algoritmo diagnóstico permite hallar el cáncer epitelial de ovario en mujeres distinguiéndolo de procesos benignos. Es importante destacar que este índice no tiene por objetivo reemplazar los procedimientos diagnósticos complementarios, no se recomienda su uso como screening ni es de utilidad en tumores mucinosos o de células germinales. (32)

**Para realizar el cálculo se involucran los siguientes datos:**

- ✓ Los valores séricos de CA125 y HE4 (U/ml).
- ✓ La edad de la mujer
- ✓ El estatus menstrual (PRE/POSTMENOPAUSICO)

**Valores de referencia del algoritmo roma**

**Premenopáusica:**

Valor Roma  $\geq 11,4\%$  Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor Roma  $< 11,4\%$  Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

**Postmenopáusica:**

Valor Roma  $\geq 29,9\%$  Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor Roma  $< 29,9\%$  Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial. (33)

### **2.3. HIPÓTESIS**

El Índice Roma (Ca125, He4) influye con el diagnóstico de cáncer de ovario.

## CAPÍTULO III

### MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1. NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación tiene un enfoque cuali-cuantitativa con predominancia cualitativa sustentada en un amplio campo teórico- científico y enriquecido con técnicas cuantitativas que serán de gran importancia en busca de la comprensión de fenómeno social que viven las personas que padecen problemas con cáncer de ovario y las circunstancias que esto produce, teniendo una extensa perspectiva basada en el origen del problema hacia la solución de la misma, relacionar de una manera directa los análisis de laboratorio como es la determinación del Índice Roma que ayuden a detectar el problema rápidamente.

#### 3.2. SELECCIÓN DEL ÁREA O ÁMBITO DE ESTUDIO

Esta investigación está guiada por las siguientes modalidades básicas de investigación:

**-Investigación de Campo:** El estudio sistemático de los hechos se realizará en el Laboratorio de Especialidades Médicas LEM Ochoa & Ochoa de la ciudad de Ambato, permitiendo el conocimiento más a fondo del investigador, consintiendo plenamente a la fuente de información ya establecida en la base de datos del laboratorio antes mencionado.

**-Investigación Documental-Bibliográfica:** Esta investigación se basará en diferentes documentos bibliográficos como: libros, artículos y publicaciones de internet, revistas científicas, leyes y otras que permiten clarificar, ampliar, comparar y llegar a establecer conclusiones.



### 3.3. POBLACIÓN

La presente investigación será realizada en el Laboratorio de Especialidades Médicas LEM Ochoa & Ochoa y la principal población estará formada por:

<b>Población / Ocupación</b>	<b>Cantidad</b>
<b>Pacientes a investigar</b>	<b>50</b>
<b>Laboratorista</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>

**Tabla 1** Población  
Elaborado por: Wendy Paucar

### 3.4. CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### 3.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Otorgar el consentimiento informado diseñado para la investigación en donde constan los datos de la persona, los riesgos y aspectos éticos que se abordan.
- ✓ Que la Unidad Operativa se encuentre en la Provincia de Tungurahua.
- ✓ Pacientes con diagnóstico previo a cáncer de ovario.
- ✓ Pacientes que presenten masas anexiales pre menopaúsicas y pos menopaúsicas

#### 3.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Pacientes inestables clínicamente, con infecciones o enfermedades intercurrentes al momento del estudio, o en el mes previo.
- ✓ Pacientes que reciban medicamento que alteren los resultados.

- ✓ Pacientes que no deseen participar con la investigación y no firmen el consentimiento informado.

### **3.5. DISEÑO MUESTRAL**

El tamaño de la muestra como el tamaño de la población es de 50 pacientes que acudieron a realizarse los exámenes en el Laboratorio de Especialidades Médicas LEM Ochoa & Ochoa de la Provincia de Tungurahua Cantón Ambato; por cuanto estos pacientes han sido calificados por la investigación ya que cumplieron con las condiciones de criterio de exclusión e inclusión siendo un muestreo no aleatorio porque toda la muestra cumple con lo requerido y es una cantidad manejable para el trabajo de investigación.

### 3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente: Índice Roma Ca 125, HE4

CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS BÁSICOS	TÉCNICAS-INSTRUMENTOS
<p><b>El CA-125:</b> Es una proteína que se encuentra en la superficie de muchas células de cáncer de ovario.</p> <p><b>HE4 (Human Epididymis Protein 4).</b> Es una glicoproteína que se sobre expresa en el carcinoma epitelial de ovario pero no en condiciones benignas como embarazo, endometriosis, quistes benignos de ovario, entre otras.</p> <p><b>El INDICE ROMA</b> es un algoritmo que usa la combinación del CA125, HE4, edad de la paciente y etapa pre/post menopaúsica.</p>	<p>Valoración de los Marcadores Tumorales de Ovario.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles altos de CA-125</li> <li>Niveles altos de HE4</li> <li>Valores correlacionales de CA125, HE4</li> </ul>	<p>¿Cuándo encontramos altos los niveles de CA-125?</p> <p>¿Los niveles de HE4 en qué casos se encuentran en concentraciones altas?</p> <p>¿Qué especificidad existe al correlacionar el CA125 y HE4?</p>	<p>Los valores de los marcadores tumorales de ovario se realizó en el laboratorio con la técnica de: ELECTRO-QUIMIOLUMINISCENCIA.</p>

**Tabla 2** Operacionalización Variable Independiente  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

Variable Dependiente: Cáncer de Ovario.

CONCEPTUALIZACION	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS BÁSICOS	TÉCNICAS-INSTRUMENTOS
<p><b>CÁNCER DE OVARIO</b></p> <p>Es una enfermedad en la cual las células malignas provocan un tipo de tumor que se forman en los tejidos de los ovarios.</p>	<p>Relación de los valores cuantitativos del CA125, HE4 e Índice Roma con el cáncer de ovario.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección oportuna del cáncer ovárico con los exámenes pertinentes de laboratorio.</li> </ul>	<p>¿Los exámenes de laboratorio ayudaran a detectar el cáncer de ovario?</p>	<p>Encuesta</p>

**Tabla 3** Operacionalización Variable Dependiente  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

### 3.7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Con los datos recogidos se procede a realizar lo siguiente:

Preguntas Básicas	Explicación
1.- ¿Para qué aplicar	Para determinar la relación existente entre el Índice Roma con el cáncer de ovario.
2.- ¿Sobre qué aspectos se investigará?	Sobre la relación existente del Ca125 y HE4 con el cáncer de ovario y la detección oportuna del mismo.
3.- ¿Quién?	Wendy Paucar Arcos
4.- ¿A quiénes?	Pacientes mujeres atendidas en el Laboratorio de Especialidades Médicas LEM Ochoa & Ochoa.
5.- ¿Cuándo?	Durante el periodo Octubre 2015-Marzo 2016
6.- ¿Dónde?	Laboratorio de Especialidades Médicas LEM Ochoa & Ochoa
7.- ¿Cuántas veces?	Una ocasión.
8.- ¿Cómo?	Encuesta. Investigación de datos de laboratorio
9.- ¿Con qué?	Cuestionario. Sistema Informático del laboratorio LEM Ochoa & Ochoa Registro de Resultados

**Tabla 4** Descripción de la intervención y procedimientos para la recolección de información

**Elaborado por:** Wendy Paucar

### **3.7.1 RECOLECCIÓN DE MUESTRAS**

- ✓ Se realizó la toma de muestra de sangre en el Laboratorio de Especialidades Médicas Ochoa & Ochoa.
- ✓ Los pacientes estuvieron en condiciones para la toma de muestra sanguínea es decir ayuno mínimo de 8 horas, y sin administración farmacológica.
- ✓ Se realizó la lista de trabajo de cada paciente con los nombres, apellidos y exámenes a realizarse.
- ✓ Posteriormente se procedió a la toma de muestra de sangre periférica utilizando: torniquete, cápsula, agujas vacutainer, tubo color amarillo, algodón.
- ✓ Se etiquetó correctamente cada muestra de sangre de los pacientes con código de barras, numeración, nombres, apellidos, fecha y hora.
- ✓ Se transportaron las muestras en gradillas al área de centrifugado y posteriormente a análisis.

### **3.7.2. PREPARACIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS**

#### **ANTIGENO 125 DE CANCER (CA125)**

- ✓ Centrifugamos correctamente las muestras de sangre a 4000 rpm por 7 minutos.
- ✓ Revisamos la correcta separación del suero.
- ✓ Transportamos las muestras al área de análisis.
- ✓ Preparamos y ponemos en marcha el equipo Cobas e 411.

- ✓ Validamos el funcionamiento del equipo con muestras control normal y patológico.
- ✓ Ingresamos los códigos de barra asignando el rotor, posición correcta y seleccionamos Ca125 en el panel de pruebas.
- ✓ La duración del análisis es de 18 minutos.
- ✓ Copiamos los resultados en el formato de registro de exámenes.

#### **PROTEÍNA EPIDIDIMAL HUMANA 4 (HE4)**

- ✓ Centrifugamos correctamente las muestras de sangre a 4000 rpm por 7 minutos.
- ✓ Revisamos la correcta separación del suero.
- ✓ Transportamos las muestras al área de análisis.
- ✓ Preparamos y ponemos en marcha el equipo Cobas e 411.
- ✓ Validamos el funcionamiento del equipo con muestras control normal y patológico.
- ✓ Ingresamos los códigos de barra asignando el rotor, posición correcta y seleccionamos HE4 en el panel de pruebas.
- ✓ Duración del análisis es de 18 minutos.
- ✓ Copiamos los resultados en el formato de registro de exámenes.

### **3.7.3. TÉCNICAS**

#### **ANTIGENO 125 DE CÁNCER (CA125)**

##### **Uso Previsto**

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de los determinantes reactivos del anticuerpo CA 125 en suero y plasma humanos.

##### **Método**

El análisis de las muestra de la presente investigación se realizara mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA.

##### **Características**

El antígeno CA125 constituye un marcador tumoral del grupo definido por hibridomas, puede detectarse en el suero de un alto porcentajes de pacientes con tumores ováricos no mucinosos de origen epitelial. Sin embargo, el CA125 no está presente en el epitelio de superficie de ovarios normales (adultos y fetales).

El CA125 ha sido detectado en el epitelio de la trompa uterina, en el endometrio y en el endocervix, se pueden encontrar valores elevados en diferentes tumores ginecológicos benignos como en quistes ováricos, metaplasia ovárica, endometriosis, miomatosis uterina o cervicitis.

A pesar de ser un marcador tumoral relativamente inespecífico, el CA125 constituye actualmente el marcador más importante en el seguimiento del tratamiento y la evolución de pacientes con carcinomas ováricos serosos.

Para efectuar el primer diagnóstico, la sensibilidad del CA125 depende del estadio de la enfermedad fijado según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia



(FIGO). Cuanto más avanzado se encuentra el estadio del tumor, mayor es la concentración de CA125.

### **Principio del Test**

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

Primera Incubación: (20µL) de muestra, un anticuerpo biotilnado monoclonal anti-CA125 y un anticuerpo monoclonal anti-CA125 marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich.

Segunda Incubación: Después de incorporar las micro partículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase solida por interacción entre botina y la estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micro partículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva master incluida en el código de barras del reactivo.

### **PROTEÍNA EPIDIDIMAL HUMANA 4 (HE4)**

#### **Uso Previsto**

Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la HE4 en suero y plasma humanos.

## **Método**

El análisis de las muestras se realizará mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA.

## **Características**

La proteína epididimal humana 4 (HE4, también conocida como WFDC2) pertenece a la familia de proteínas ácidas séricas nucleares de 4 enlaces disulfuro (WFDC), de las que se supone presentan características propias de los inhibidores de tripsina.

El HE4 fue identificado por primera vez en el epitelio del epidídimo distal. Tiene una baja expresión en los epitelios de los tejidos respiratorio y reproductivo, incluyendo el tejido ovárico, mientras que el tejido del cáncer ovárico produce altos niveles de HE4.

Empleado como único marcador tumoral, la HE4 tiene la mayor sensibilidad para detectar el cáncer ovárico, especialmente en la fase I de la enfermedad que es la fase asintomática.

## **Principio del Test**

Técnica sándwich con una duración de 18 minutos.

Primera Incubación: (10 µL) de muestra, un anticuerpo monoclonal biotilado anti-HE4 y un anticuerpo monoclonal anti-HE4 marcado con un quelato de rutenio forman un complejo sándwich.

Segunda Incubación: Después de incorporar las micro partículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micro partículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva master incluida en el código de barras del reactivo.

## ÍNDICE ROMA

### Características

El uso de CA- 125+HE4 con el algoritmo de malignidad ovárica (**ROMA**) nos ayuda a estimar el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con una masa abdominal pélvica, ya que mejora significativamente la capacidad para identificar a las mujeres pre y post menopáusicas que se encuentran en alta o baja probabilidad de cáncer de ovario que se presentan con un quiste ovárico o masa

### Cálculo

Mujeres pre menopáusicas

IP:  $-12.0+2.38*\text{LN}(\text{HE4})+0.0626*\text{LN}(\text{CA125})$

$$\text{INDICE ROMA} = \frac{\exp IP}{1 + \exp IP} * 100 \text{ siendo } \exp IP = e^{ip}$$

Mujeres post menopáusicas

IP:  $-8.09+1.04*\text{LN}(\text{HE4})+0.732*\text{LN}(\text{CA125})$

$$\text{INDICE ROMA} = \frac{\exp IP}{1 + \exp IP} * 100 \text{ siendo } \exp IP = e^{ip}$$

### **3.8. ASPECTOS ÉTICOS**

#### **3.8.1. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES BIOÉTICOS**

##### **Autonomía del paciente**

Es el primer principio de la ética médica y nos ayuda a la libre determinación que tiene un ser humano sobre su propia vida, la libertad para establecer sus normas personales de conducta; la facultad para gobernarse a sí mismo, basada en su propio sistema de valores y principios.

##### **Beneficencia**

Consiste en la obligación de hacer o buscar el bien del enfermo, la persona de salud asume tanto personal como profesionalmente una especial obligación de desempeñar una función médica benéfica para con sus pacientes, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo prejuicios.

##### **No Maleficencia**

Abstenerse intencionadamente de realizar actos que puedan causar daño o perjudicar a otros. En medicina, sin embargo, este principio debe encontrar una interpretación adecuada pues a veces las actuaciones médicas dañan para obtener un bien. Entonces, de lo que se trata es de no perjudicar innecesariamente a otros.

#### **3.8.2. PROCESO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

- ✓ La información fue clara y comprensible, que abordo los siguientes puntos:
- ✓ Se propuso a los pacientes que participen en el proyecto de investigación en el que no habrá costo alguno en la realización de los exámenes.

- ✓ Explicación sencilla de la técnica de toma de muestra, procedimiento que se va a realizar, sus objetivos, forma de realizarse y su duración, etc.
- ✓ La toma de muestra de sangre podrá causar cierta incomodidad pero no causara ningún tipo de riesgo a la salud.
- ✓ El beneficio al participar en el presente trabajo de investigación es el diagnóstico y control de la patología en estudio.
- ✓ Los datos generales o de revisión son una información de apoyo en la investigación.
- ✓ Finalmente se comunicó que el paciente puede desistir en cualquier momento de la participación en el presente trabajo investigativo.

### **3.8.3. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN**

La presente investigación, se realiza en el Laboratorio de Especialidades Medica Ochoa & Ochoa.

Se guardara absoluta discreción de la información de cada uno de los pacientes que han participado en la investigación, de la misma manera se mantendrá absoluto derecho de reservación de la identidad del paciente y de los resultados.

Los resultados serán manejados por la autora del presente proyecto con el fin de cumplir con los objetivos planteados.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 RESULTADOS DE LA ENCUESTA

##### Pregunta N°1

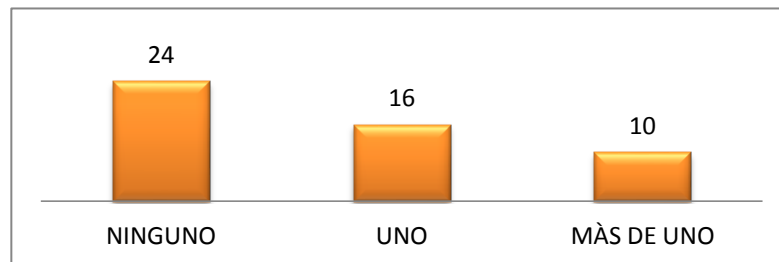
¿Cuántos embarazos ha tenido?

**Tabla 5** Resultados cuantitativos: Cuántos embarazos ha tenido

<b>NINGUNO</b>	<b>24</b>
<b>UNO</b>	<b>16</b>
<b>MÁS DE UNO</b>	<b>10</b>
<b>TOTAL:</b>	<b>50</b>

**Fuente:** Resultados de Encuesta  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Fig. 13** Gráfico Estadístico: Cuántos embarazos ha tenido



**Fuente:** Resultados de Encuesta  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

##### Interpretación

Tomando en cuenta que el embarazo posee un efecto de prevención disminuyendo el riesgo de padecer cáncer de ovario, podemos señalar como referencia la nuliparidad como un agente predisponente al cáncer de ovario y la edad promedio (35 años) de las mujeres encuestadas, manifestando que existe un 48% de mujeres predisponentes a desarrollar la patología en estudio.

## Pregunta N° 2

¿Ha presentado dolor abdominal, sangrados vaginales recurrentes o anormales?

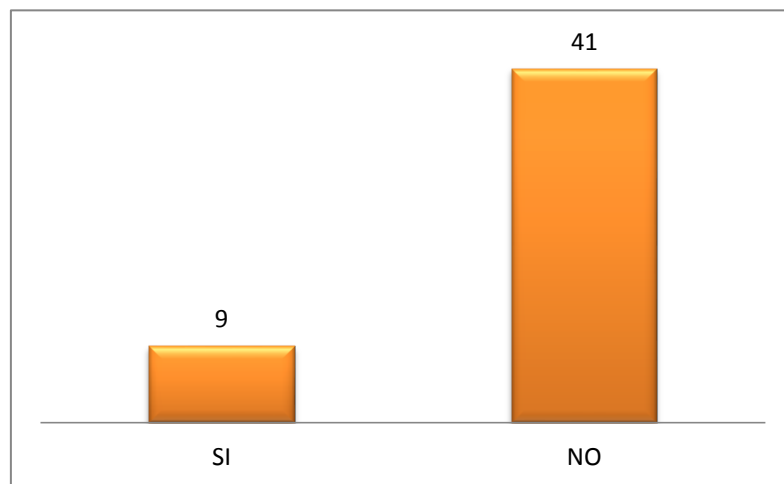
**Tabla 6** Resultados cuantitativos: Ha presentado dolor abdominal, sangrados vaginales recurrentes o anormales

SI	9
NO	41

**Fuente:** Resultados de Encuesta

**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Fig. 14** Gráfico Estadístico: Ha presentado dolor abdominal, sangrados vaginales recurrentes o anormales



**Fuente:** Resultados de Encuesta

**Elaborado por:** Wendy Paucar

## Interpretación

El 82% de las mujeres encuestadas no han presentado dolor abdominal acompañado de sangrados anormales, dándonos como interrogante la asintomatología en fases iniciales o un buen estado de salud. Es decir la asintomatología puede estar acompañada a la restricción de la patología en el interior del ovario o a su vez puede ser la ausencia de la enfermedad.

### Pregunta N° 3

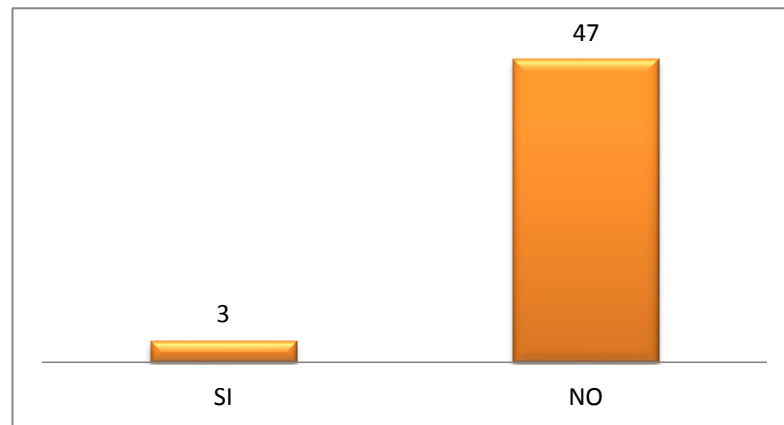
¿En su familia tiene antecedentes de cáncer de ovario?

**Tabla 7** Resultados cuantitativos: En su familia tiene antecedentes de cáncer de ovario

SI	3
NO	47

**Fuente:** Resultados de Encuesta  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Fig. 15** Gráfico Estadístico: En su familia tiene antecedentes de cáncer de ovario



**Fuente:** Resultados de Encuesta  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

### Interpretación

Una historia hereditaria de cáncer de ovario es el factor de riesgo más importante para su desarrollo. La predisposición genética seguirá un patrón de transmisión autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. En esta pregunta el 6% de las mujeres que participaron en la investigación nos expresa que presentan antecedentes familiares de cáncer de ovario, por otra parte el 94% nos dice que no presentan antecedentes familiares de cáncer de ovario.



#### Pregunta N° 4

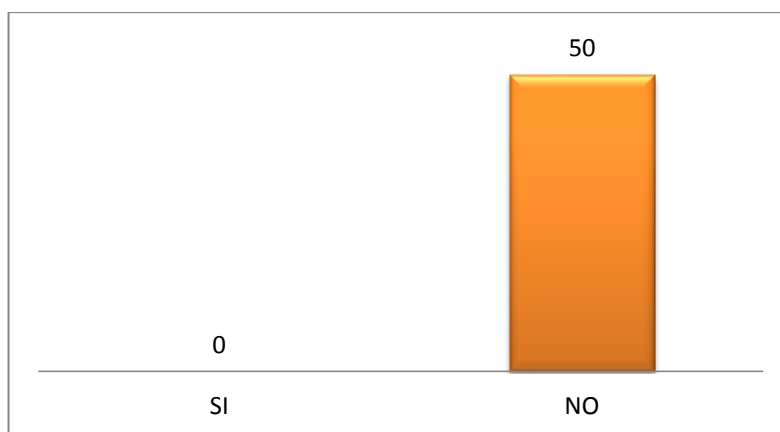
¿Se considera una persona fumadora?

**Tabla 8** Resultados cuantitativos: Se considera una persona fumadora

SI	0
NO	50

**Fuente:** Resultados de Encuesta  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Fig. 16** Gráfico Estadístico: Se considera una persona fumadora



**Fuente:** Resultados de Encuesta  
**Elaborado por:** Wendy Paucar

#### Interpretación

Estudios realizados han demostrado que el hábito de fumar se ve relacionado con el aumento de tumores mucinosos; en esta encuesta el 100 % de las mujeres no presentan el hábito de fumar, lo que nos transmite la baja o nula incidencia de cáncer de ovario por este agente en nuestro medio.

### Pregunta N° 5

¿Se realiza exámenes preventivos de marcadores tumorales de ovario cada año?

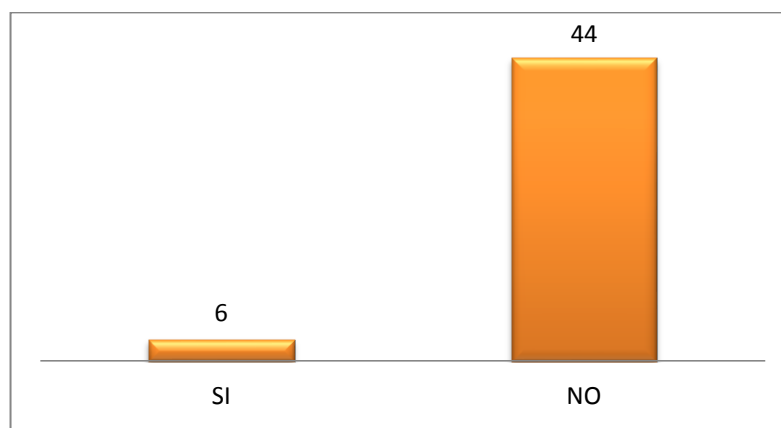
**Tabla 9** Resultados cuantitativos: Se realiza exámenes preventivos de marcadores tumorales de ovario cada año

<b>SI</b>	<b>6</b>
<b>NO</b>	<b>44</b>

**Fuente:** Resultados de Encuesta

**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Fig. 17** Gráfico Estadístico: Se realiza exámenes preventivos de marcadores tumorales de ovario cada año



**Fuente:** Resultados de Encuesta

**Elaborado por:** Wendy Paucar

### Interpretación

El 88% de la población encuestada no se realiza controles de marcadores tumorales ya sea por falta de recursos o desconocimiento de dichas pruebas, lo que puede conllevar a una baja probabilidad de un diagnóstico de cáncer en etapas tempranas. Sabiendo que el cáncer de ovario en estadios iniciales suelen ser asintomáticos o con clínica inespecífica; el desconocimiento de este tipo de pruebas en el laboratorio nos puede llevar a un diagnóstico en estadios avanzados de la patología.

## 4.2 RESULTADOS DE ANÁLISIS DE LABORATORIO

La información recopilada para el desarrollo del presente análisis fue mediada por datos cuantitativos, logrando así el empleo de los resultados en la confirmación de los objetivos planteados en la investigación.

**Tabla 10** Resultados cuantitativos de análisis de laboratorio

<b>CODIGO DE LABORATORIO</b>	<b>EDAD PACIENTE</b>	<b>VALOR CA-125</b>	<b>VALOR HE4</b>	<b>INDICE ROMA (%)</b>
<b>188246</b>	49	22,8	48,76	7,22
<b>189075</b>	51	17,97	40,4	4,67
<b>189073</b>	65	58,22	98,1	30,34
<b>189072</b>	63	87,65	148,9	54,68
<b>189071</b>	27	11,23	22,8	1,20
<b>189074</b>	20	173,1	102,4	34,06
<b>189146</b>	28	13,76	28	1,97
<b>189076</b>	76	578,5	300	87,80
<b>189189</b>	59	8,53	6,1	0,05
<b>189247</b>	81	12,72	6,8	0,07
<b>189250</b>	48	8,58	12,8	0,30
<b>189302</b>	65	12,4	19,1	0,80
<b>189303</b>	61	814,4	264,59	84,50
<b>189377</b>	30	21,69	15,3	0,49
<b>189378</b>	73	36,84	118	39,65
<b>189380</b>	43	12,19	21	1,00
<b>188258</b>	49	6,9	55,62	8,99
<b>187657</b>	55	30	48,2	7,15
<b>187656</b>	65	57,2	189	67,45
<b>189379</b>	53	7,49	10,5	0,19
<b>189381</b>	48	9,09	19,4	0,81
<b>189784</b>	48	26,8	33,7	3,16
<b>189248</b>	46	18,87	39,9	4,55
<b>189301</b>	27	16,5	28,8	2,13
<b>187953</b>	40	88,54	155,7	57,32
<b>178682</b>	68	55,6	114,5	38,56
<b>179089</b>	42	7,25	19,9	0,85
<b>179300</b>	46	37,2	79,66	20,51
<b>180486</b>	23	21	57,42	10,25
<b>181213</b>	40	94,04	198,4	70,59

<b>185323</b>	46	40,6	68,29	15,24
<b>185818</b>	43	19	42,99	5,39
<b>186005</b>	68	954,2	1834,2	99,82
<b>186924</b>	48	22,9	44,65	5,94
<b>17517</b>	47	21,6	55,58	9,58
<b>18200</b>	39	20,7	52,66	8,50
<b>18310</b>	46	106,1	174	63,89
<b>18825</b>	57	19	48,35	7,01
<b>18847</b>	40	26,9	37	3,92
<b>1828</b>	52	48,5	43,23	5,77
<b>19068</b>	48	9,38	55,44	9,08
<b>19044</b>	72	312	404,8	93,39
<b>1020200</b>	33	16,3	37,8	3,99
<b>18880</b>	27	30,5	52,94	8,79
<b>20143</b>	40	13,8	51,72	7,98
<b>20051</b>	67	43,9	125	43,24
<b>19648</b>	33	129,13	281	84,86
<b>19645</b>	47	589	6238	99,99
<b>19585</b>	47	389,23	5774	99,99
<b>19077</b>	47	200	258	82,46

**Fuente:** Resultados de Laboratorio

**Elaborado por:** Wendy Paucar

## **ANALISIS CA 125 e INDICE ROMA**

**VALORES DE REFERENCIA:**

CA125: Hasta 35 (U/ml).

**INDICE ROMA:**

**Premenopáusica:**

- ✓ Valor Roma  $\geq$  11,4% Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.
- ✓ Valor Roma  $<$  11,4% Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

**Postmenopáusica:**

- ✓ Valor Roma  $\geq$  29,9% Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.
- ✓ Valor Roma  $<$  29,9% Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

**Tabla 11** Valores cuantitativos de CA 125

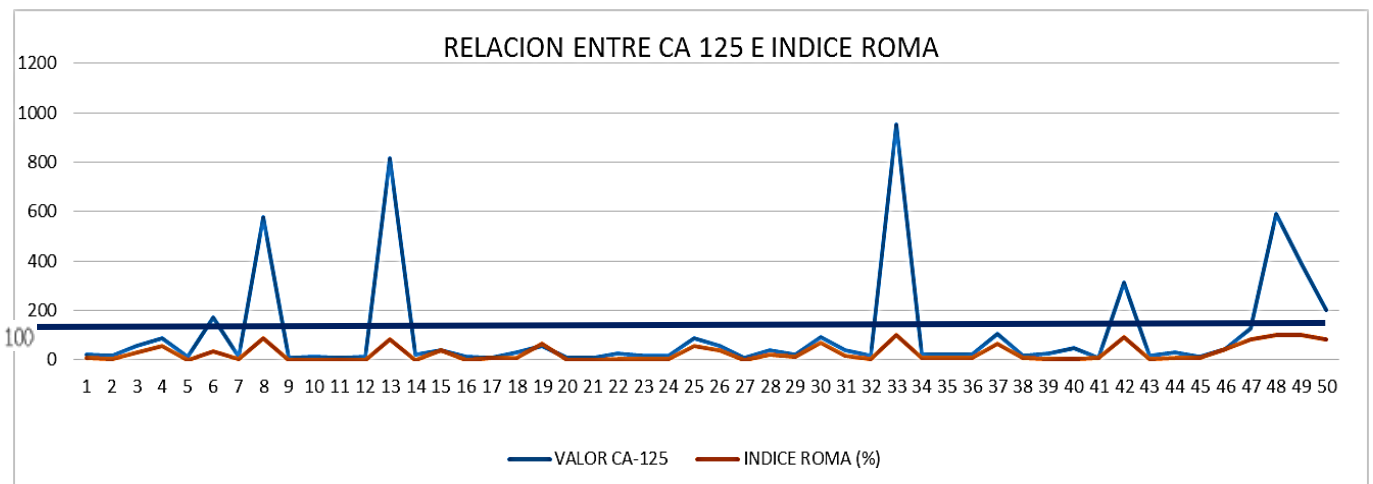
VALOR CA-125	INDICE ROMA (%)
22,8	7,22
17,97	4,67
58,22	30,34
87,65	54,68
11,23	1,20
173,1	34,06
13,76	1,97
578,5	87,80
8,53	0,05
12,72	0,07
8,58	0,30
12,4	0,80
814,4	84,50
21,69	0,49
36,84	39,65
12,19	1,00
6,9	8,99
30	7,15
57,2	67,45
7,49	0,19
9,09	0,81
26,8	3,16
18,87	4,55
16,5	2,13
88,54	57,32
55,6	38,56
7,25	0,85
37,2	20,51
21	10,25
94,04	70,59
40,6	15,24
19	5,39
954,2	99,82
22,9	5,94
21,6	9,58
20,7	8,50
106,1	63,89

19	7,01
26,9	3,92
48,5	5,77
9,38	9,08
312	93,39
16,3	3,99
30,5	8,79
13,8	7,98
43,9	43,24
129,13	84,86
589	99,99
389,23	99,99
200	82,46

Fuente: Resultados de Laboratorio

Elaborado por: Wendy Paucar

**Fig. 18** Grafico relación entre CA125 e Índice Roma



Fuente: Resultados de Laboratorio

Elaborado por: Wendy Paucar

### Interpretación

Un breve análisis de los valores de CA 125 nos indica la importancia de la valoración de este analito como marcador tumoral de elección primaria en diagnostico general de cáncer de ovario; en el presente trabajo de investigación existen mujeres la cuales presentaron masas anexiales de abdomen sin tener ninguna relación con cáncer de ovario, reflejando valores normales de CA 125.

## ANALISIS DE HE4 E INDICE ROMA

### VALORES DE REFERENCIA:

Menor a 40 años hasta: 60.5 pmol/L

De 40 a 49 años hasta: 76,2 pmol/L

De 50 a 59 años hasta: 74,3 pmol/L

De 60 a 69 años hasta: 82,9 pmol/L

Mayor o igual a 71 años hasta: 104 pmol/L

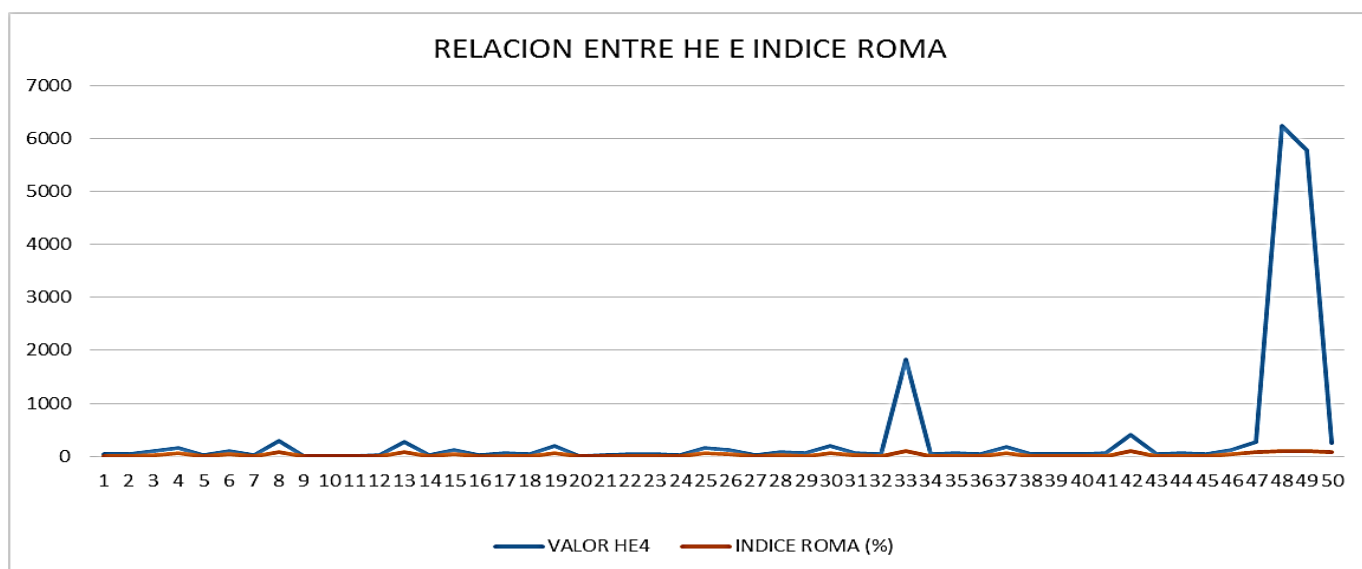
**Tabla 12** Valores cuantitativos de HE4

VALOR HE4	INDICE ROMA (%)
48,76	7,22
40,4	4,67
98,1	30,34
148,9	54,68
22,8	1,20
102,4	34,06
28	1,97
300	87,80
6,1	0,05
6,8	0,07
12,8	0,30
19,1	0,80
264,59	84,50
15,3	0,49
118	39,65
21	1,00
55,62	8,99
48,2	7,15
189	67,45
10,5	0,19
19,4	0,81
33,7	3,16
39,9	4,55
28,8	2,13
155,7	57,32
114,5	38,56
19,9	0,85

79,66	20,51
57,42	10,25
198,4	70,59
68,29	15,24
42,99	5,39
1834,2	99,82
44,65	5,94
55,58	9,58
52,66	8,50
174	63,89
48,35	7,01
37	3,92
43,23	5,77
55,44	9,08
404,8	93,39
37,8	3,99
52,94	8,79
51,72	7,98
125	43,24
281	84,86
6238	99,99
5774	99,99
258	82,46

Fuente: Resultados de Laboratorio  
 Elaborado por: Wendy Paucar

Fig. 19 Grafico relación entre HE4 e Índice Roma



Fuente: Resultados de Laboratorio  
 Elaborado por: Wendy Paucar



## Interpretación

Los valores de HE4 y algoritmo ROMA obtenidos en las mujeres en estudio, esencialmente en pacientes con diagnóstico confirmatorio de cáncer de ovario fueron altos, tomando en cuenta que el HE4 es un biomarcador específico para cáncer de ovario que correlacionando con el algoritmo roma primordialmente nos confirma el diagnóstico y a la vez nos ayuda a relacionar el estadio en que se encuentra la enfermedad de las pacientes.

### ANÁLISIS DE HE4 E ÍNDICE ROMA

VALORES DE REFERENCIA:

ÍNDICE ROMA:

Premenopáusicas:

- ✓ Valor Roma  $\geq 11,4\%$  Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.
- ✓ Valor Roma  $< 11,4\%$  Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Post menopáusicas:

- ✓ Valor Roma  $\geq 29,9\%$  Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.
- ✓ Valor Roma  $< 29,9\%$  Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

**Tabla 13** Valores cuantitativos de Índice Roma en mujeres Pre y Post menopáusicas

		CARACTERÍSTICA		Total
		PRE_MENOPAUSICA	POS_MENOPAUSICA	
<b>ÍNDICE ROMA</b>	30,34	0	1	1
	34,06	1	0	1
	38,56	0	1	1
	39,65	0	1	1
	43,20	0	1	1
	54,68	0	1	1
	57,32	1	0	1
	63,89	0	1	1
	67,45	0	1	1
	70,59	1	0	1
	82,40	0	1	1

	84,50	0	1	1
	84,86	1	0	1
	87,80	0	1	1
	93,39	0	1	1
	99,82	0	1	1
	99,99	0	2	2
	<b>Total</b>	4	14	18

**Fuente:** Resultados de Laboratorio

**Elaborado por:** Wendy Paucar

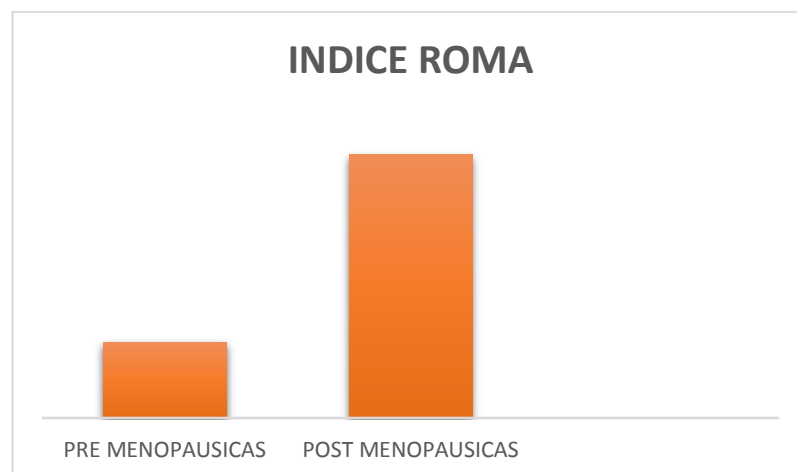
**Tabla 14** Pacientes predisponentes a desarrollar cáncer de ovario

<b>PRE MENOPAUSICAS</b>	<b>4</b>
<b>POST MENOPAUSICAS</b>	14
<b>TOTAL</b>	18

**Fuente:** Resultados de Laboratorio

**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Fig. 20** Estadística Grafica Índice Roma



**Fuente:** Resultados de Laboratorio

**Elaborado por:** Wendy Paucar

**Interpretación:** Después de realizar el análisis de 50 pacientes para la presente investigación logramos captar la diferenciación que existe en cuanto a la edad de las pacientes para la predisposición de padecer cáncer de ovario, es decir las mujeres post menopáusicas son más vulnerables a padecer la enfermedad con un 77%, sin embargo con un 23% las mujeres pre menopáusicas no están exentas a padecer la patología anteriormente mencionada.

## VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H):

El Índice Roma Ca125, He4 influye con el diagnóstico de cáncer de ovario

### HIPÓTESIS NULA (H<sub>0</sub>)

El Índice Roma Ca125, He4 no influye con el diagnóstico de cáncer de ovario

### ESTIMADOR ESTADÍSTICO:

$$t = \frac{X}{\frac{\alpha x}{\sqrt{N - 1}}}$$

### NOMENCLATURA

X = Promedio de la diferencia

$\alpha x$  = Desviación estándar del promedio de la diferencia

$\frac{\alpha x}{\sqrt{N - 1}}$  = Raíz cuadrado de n total de la población menos uno

t = t de Student

### NIVEL DE SIGNIFICANCIA Y REGLA DE DECISIÓN:

$\alpha = 0,05$

Se acepta la hipótesis nula si el valor a calcularse de T Student es menor al valor de crítico basada en el margen de error = 0,05.

## CÁLCULO DEL ESTIMADOR ESTADÍSTICO T de Student

Se realiza la matriz de tabulación cruzada en la cual se toma en cuenta los resultados arrojados durante la investigación, permitiéndome evidenciar que el Índice Roma Ca125, He4 influye con el diagnóstico de cáncer de ovario, valorando la utilidad e importancia que tiene este marcador tumoral.

**Tabla de Muestras del Índice Roma**

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
INDICE_ROM A	18	68,4717	24,28610	5,72429

**Tabla de Cálculo de T de Student**

	Valor de prueba = 0					
	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
INDICE_ROMA	11,962	17	,000	68,47167	56,3945	80,5489

### CONCLUSIÓN:

Con los datos obtenidos a través de la relación entre los resultados del Índice Roma CA125 - HE4 se puede determinar que es significativo debido a que el valor de t crítica basada en su margen de error es de  $0,05 < t$  calculada dio un valor de error de  $= 0,000$ . Como la t calculada es menor que la t crítica, se rechazó la hipótesis nula y se acepta a la hipótesis alternativa que menciona “El Índice Roma Ca125, He4 influye con el cáncer de ovario”

## CONCLUSIONES

Luego de determinar el Índice Roma, (CA125 y HE4) en mujeres pre y post menopáusicas se identificó que este algoritmo tiene una gran relación con el diagnóstico de cáncer de ovario; identificando a las pacientes que padecen o tenían un posible diagnóstico de cáncer de ovario siendo estos marcadores tumorales de gran utilidad para el médico y paciente.

De 50 pacientes analizadas 16 de ellas, existe un resultado elevado de CA125, no obstante se debe realizar un estudio complementario para identificar el órgano diana en el cual se está desarrollando el tumor, ya que se ha demostrado que el CA125 no es específico para cáncer de ovario.

En la investigación realizada a 50 pacientes, 12 mujeres obtuvieron sus valores de HE4 elevados este es un biomarcador específico para cáncer de ovario, sin embargo para tener una exactitud con el diagnóstico se recomienda realizar el índice roma así se podrá dar el estadio en que se encuentra la enfermedad.

El Algoritmo Roma es la clave importante para el diagnóstico eficaz de cáncer de ovario; ya que se ha demostrado con datos estadísticos un total de 18 mujeres que padecen la patología y que los resultados individuales de CA125 así como de HE4 son de gran utilidad, pero la especificidad del índice roma es irremplazable al momento de dar un correcto diagnóstico de cáncer de ovario.

Después de la realización de la presente investigación se ha concluido que la mayor incidencia de padecer cáncer de ovario es en mujeres nulíparas ya que este es un factor predisponente a padecer esta patología, sin embargo no podemos dejar de lado a las mujeres post menopáusicas que por falta de conocimiento al no realizarse controles de estos marcadores tumorales presentan la patología es estadios avanzados.

## **RECOMENDACIONES**

Se debe concientizar a las mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas a realizarse exámenes de Marcadores Tumoraes como son el CA125 Y HE4 para la oportuna identificación del Cáncer de Ovario.

Acudir a realizarse análisis en el Laboratorio Clínico de preferencia cada 6 meses en los cuales debe incluirse como rutina Marcadores Tumoraes.

Evitar el consumo de alcohol y tabaco ya que es un factor predisponente en varias patologías.

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.

Como Laboratoristas Clínicos nosotros debemos estar inmersos en el Área de Salud debemos socializar e informar la importancia de los Marcadores Tumoraes e incentivar a los pacientes para que se realicen dichos exámenes así ayudar al médico a prevenir el Cáncer de Ovario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### BIBLIOGRAFÍA

1. Berek Js. Ginecologia Novak. Decimotercera Ed. Garcia F, Editor. Mexico: Mc Graw Hill; 2002. (10)
2. Fuente UydI. Ginecologia. Cuarta Ed. López Jm, Editor. España: Marban; 2011.(5)
3. Hacker Nf. Ginecologia Oncologica Practica. Cuarta Ed. Garcia F, Editor. Mexico: Mc Graw Hill; 2005. (11)
4. Hernandez Jjc. Oncologia Clinica. Quinta Ed. Rodriguez C, Editor. España: Marban; 1999. (20)
5. Hopkins J. Ginecologia Y Obstetricia. Segunda Ed. López Jm, Editor. España: Marban; 2005. (4)
6. López Mac. Bioquimica Cínica. Cuarta Ed. Diaz J, Editor. Madrid: Ergon; 1998.(1)
7. Merlo Jg. Ginecologia. Septima Ed. Mitre R, Editor. Barcelona: Masson; 1997.(6)
8. Moore H. Ginecologia Y Obstetricia. Primera Ed. Morales JI, Editor. Mexico: Manual Moderno; 1970. (9)
9. Pritchard Lmhj. Williams Obstetrica. Segunda Ed. Appelot , Editor. Mallorca: Salvat; 1975. (7)
10. Uribe Jb. Obstetrica Y Ginecologia. Sexta Ed. Valencia Ch, Editor. Colombia: Quebedor Imprends; 1999. (14)
11. Usandizaga Ja. Ginecologia Y Obstetricia. Tercera Ed. Lopez Jm, Editor. Madrid: Marban; 1998. (8)
12. Wood Me. Secretos De La Oncologia. Segunda Ed. Appelot , Editor. Madrid: Salvatan; 1999. (21)

## LINKOGRAFÍA

1. Anton C. Scielo. [Online].; 2012 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Laboratoriosanjose.Com/Ca-125he4-Y-Algoritmo-Roma-Nuevos-Grandes-Pilares-En-El-Manejo-Del-Cancer-De-Ovario/](http://Www.Laboratoriosanjose.Com/Ca-125he4-Y-Algoritmo-Roma-Nuevos-Grandes-Pilares-En-El-Manejo-Del-Cancer-De-Ovario/). (30)
2. Araujo Lr. Scielo. [Online].; 2003 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Scielo.Br/Pdf/Rbgo/V25n5/16820.Pdf](http://Www.Scielo.Br/Pdf/Rbgo/V25n5/16820.Pdf). (25)
3. Arcos X. Mujer. [Online].; 2000 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Always.Com/Es-Us/Etapas-De-La-Vida/Toda-Mujer/Toalla-Sanitarias/Ciclo-Menstrual/Fases-Del-Ciclo-Menstrual.AspX](http://Www.Always.Com/Es-Us/Etapas-De-La-Vida/Toda-Mujer/Toalla-Sanitarias/Ciclo-Menstrual/Fases-Del-Ciclo-Menstrual.AspX). (12)
4. Bermeo J. Web Consultas. [Online].; 2000 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Cancer.Org/Espanol/Cancer/Ovario/Guiadetallada/Cancer-De-Ovario-Early-Staging](http://Www.Cancer.Org/Espanol/Cancer/Ovario/Guiadetallada/Cancer-De-Ovario-Early-Staging). (19)
5. Bermejo N. Web Consultas. [Online].; 2000 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Webconsultas.Com/Cancer-De-Ovario/Tratamiento-Del-Cancer-De-Ovario-1916](http://Www.Webconsultas.Com/Cancer-De-Ovario/Tratamiento-Del-Cancer-De-Ovario-1916). (16)
6. Cabrera J. Scielo. [Online].; 2001 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Scielo.Br/Sciolo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S1807-59322012000500006](http://Www.Scielo.Br/Sciolo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S1807-59322012000500006). (32)
7. Esobar M. Fujirebio Diagnostic. [Online].; 2008 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Redalyc.Org/Pdf/3756/Resumenes/Resumen\\_375641011003\\_1](http://Www.Redalyc.Org/Pdf/3756/Resumenes/Resumen_375641011003_1). (33)
8. Frederick M. Laboratorio San Jose. [Online].; 2002 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Www.Scielo.Org.Ar/Sciolo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S0325-29572014000100012](http://Www.Scielo.Org.Ar/Sciolo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S0325-29572014000100012). (29)
9. Garces Pj. Web Consultas. [Online].; 2002 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Analisisdesangre.Org/Antigeno-Ca-125](http://Analisisdesangre.Org/Antigeno-Ca-125). (24)
10. Gomez Ml. Scielo. [Online].; 2005 [Cited 2016 1 1. Available From: [Http://Sciolo.Isciii.Es/Sciolo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S0212-71992005001000018](http://Sciolo.Isciii.Es/Sciolo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S0212-71992005001000018). (26)




11. Gutierrez. A. Pubmed. [Online].; 2014 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Www.Cancer.Gov/Espanol/Cancer/Diagnostico-Estadificacion/Diagnostico/Hoja-Informativa-Marcadores-De-Tumores](http://Www.Cancer.Gov/Espanol/Cancer/Diagnostico-Estadificacion/Diagnostico/Hoja-Informativa-Marcadores-De-Tumores). (27)
12. Jacobs I. Human Reroduction. [Online].; 1998 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Humrep.Oxfordjournals.Org/Content/4/1/1.Short](http://Humrep.Oxfordjournals.Org/Content/4/1/1.Short). (15)
13. Jonas L. Pubmed. [Online].; 2015 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/25920309](http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/25920309). (3)
14. Lifrun Fa. Scielo. [Online].; 2005 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Www.Scielo.Cl/Scielo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S0717-75262005000500009](http://Www.Scielo.Cl/Scielo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S0717-75262005000500009). (23)
15. Menom U. Colegio De Bioquimicos Pdf. [Online].; 2013 [Cited 2016 1 1. Available  
From:  
[Http://Www.Colebioqpba.Org.Ar/Comunicaciones/Adjuntos/Cancer%20de%20o-vario.Pdf](http://Www.Colebioqpba.Org.Ar/Comunicaciones/Adjuntos/Cancer%20de%20o-vario.Pdf). (2)
16. Perez Ml. Scielo. [Online].; 2012 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Pid=S1029-30192015000200016&Script=Sci\\_Arttext&Tlng=En](http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Pid=S1029-30192015000200016&Script=Sci_Arttext&Tlng=En). (18)
17. Porrata Lmp. Scielo. [Online].; 2012 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S1029-30192012000600013](http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S1029-30192012000600013). (13)
18. Petermann Ts. Scielo. [Online].; 2001 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Www.Scielo.Cl/Scielo.Php?Pid=S0034-98872001000700015&Script=Sci\\_Arttext](http://Www.Scielo.Cl/Scielo.Php?Pid=S0034-98872001000700015&Script=Sci_Arttext). (17)
19. Reigosa Jer. Scielo. [Online].; 2008 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S0034-74932009000100008](http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S0034-74932009000100008). (22)
20. Sturgeon Cm. Scielo. [Online].; 2014 [Cited 2016 1 1. Available From:  
[Http://Www.Scielo.Org.Ar/Scielo.Php?Script=Sci\\_Arttext&Pid=S0325-29572014000100012](http://Www.Scielo.Org.Ar/Scielo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S0325-29572014000100012). (28)
21. Ugliessi M. Instituto Bioquimica Clinica. [Online].; 2004 [Cited 2016 1 1. Available  
From:  
[Http://Www.Ibcrosario.Com.Ar/Articulos/He4unanuevaherramientadiagnosticaparacarcinomadeovario.Html](http://Www.Ibcrosario.Com.Ar/Articulos/He4unanuevaherramientadiagnosticaparacarcinomadeovario.Html). (31)

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS - BASES DE DATOS UTA

1. **EBRARY:** Kehoe, Sean 2011. Gynaecological Cancers: Biology and Therapeutics (2da Edición) Editorial Royal College of Obstetricians Pág: 272 Recuperado:13/03/2016  
<Http://Site.Ebrary.Com/Lib/Uta/Reader.Action?Docid=10491817&Ppg=1>
2. **EBRARY** Shafi, Mahmood 2009. Gynaecological Oncology (4ta Edición) Editorial Cambridge University Press Pág. 250 Recuperado 13/03/2016  
<Http://Site.Ebrary.Com/Lib/Uta/Reader.Action?Docid=10397296&Ppg=1>
3. **EBRARY:** World, Health 2007. Control Integral Del Cáncer Cervicouterino (3rd Edición) Editorial Wiley-Blackwell. Recuperado 13/03/2016  
<Http://Site.Ebrary.Com/Lib/Uta/Detail.Action?Docid=10214518&P00=Cancer+Ovario>.
4. **SCOPUS:** Cabrera, J., Calderaro Di, R.F.J. 2015. Correlación De Biomarcadores (HE4 Y CA 125 En Cáncer De Ovario (2da Edición) Editorial Cambridge University Press Pág. 210 Recuperado13/03/2016  
<Http://Www.Scopus.Com/Record/Display.Uri?Eid=2s2.84947223480&Origin=Resultslist&Sort=Plff&Src=S&St1=CANCER+DE+OVARIO&St2=&Sid=F93996D29CA481B5F3441DD41FBAA0DA.Zqknzaysrvjozycdfiziq%3a10&Sot=B&Sdt=B&Sl=31&S=TITLEABSKEY%28CANCER+DE+OVARIO%29&Relpos=2&Citecnt=0&Searchterm>
5. **SCOPUS:** Treviño, Salinas J. 2014. CA125 Como Predictor De Cirugía Optima En Cáncer De Ovario Pág. 204 Recuperado13/03/2016  
<Http://Www.Scopus.Com/Record/Display.Uri?Eid=2-S2.0-84946736753&Origin=Resultslist&Sort=Plff&Src=S&St1=CANCER+DE+OVARIO&St2=&Sid=F93996D29CA481B5F3441DD41FBAA0DA.Zqknzaysrvjozycdfiziq%3a10&Sot=B&Sdt=B&Sl=31&S=TITLEABSKEY%28CANCER+DE+OVARIO%29&Relpos=12&Citecnt=0&Searchterm>

# ANEXOS

## ANEXO 1 AVAL DEL TEMA

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Calles Salvador y México – Ingahuro Telefax: 2521134 Ext. 103 E-mail: fcs@uta.edu.ec  
Ambato - Ecuador

CONSEJO DIRECTIVO

Resolución CD-P-3057  
Ambato, 26 de octubre de 2015

Señores.  
**ESTUDIANTES**  
Carrera de Laboratorio Clínico  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Presente

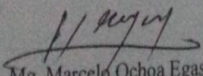
De mi consideración:

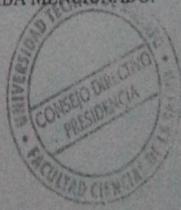
El H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud, en Sesión Extraordinaria del 26 de octubre 2015, en conocimiento del oficio UT-08, suscrito por el Dr. Mg. Jorge Morales Solís, Dr. Mg. Vicente Noriega Puga y la Leda. María Elena Castillo, miembros del tribunal de titulación de la Carrera de Laboratorio Clínico, solicitando se apruebe los temas y se designe tutores de los Trabajos de Titulación (modalidad Proyecto de Investigación) *respectivamente*, de los estudiantes de la Carrera en mención, al respecto.

CONSEJO DIRECTIVO, RESUELVE:


- AUTORIZAR A LOS ESTUDIANTES DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO, OPTAR POR LA MODALIDAD DE GRADUACIÓN (PROYECTO DE INVESTIGACIÓN) **RESPECTIVAMENTE**.
- APROBAR LOS PLANES DE TRABAJO DE GRADUACIÓN O TITULACIÓN DE CONFORMIDAD CON EL CUADRO ADJUNTO AL TRÁMITE, PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE LICENCIADOS/AS EN LABORATORIO CLÍNICO.
- DESIGNAR COMO TUTORES DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN O TITULACIÓN, A LOS DOCENTES DE CONFORMIDAD AL CUADRO ADJUNTO AL TRÁMITE, QUIENES DEBERÁ PRESENTAR INFORMES MENSUALES DEL AVANCE DEL TRABAJO DE TITULACIÓN, DE CONFORMIDAD CON LOS LINEAMIENTOS GENERALES PARA LA APLICACIÓN DE INSTRUCTIVOS DE LAS MODALIDADES DE TITULACIÓN DE LAS FACULTADES DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO.
- AUTORIZAR A LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD, CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO, LA ELABORACIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN O TITULACIÓN EN EL PLAZO ADICIONAL DE DOS CICLOS ACADÉMICOS ORDINARIOS DESDE LA FECHA DE CULMINACIÓN DE SU MALLA CURRICULAR Y CUMPLIMIENTO DE REQUISITOS PARA LA ELABORACIÓN Y PRESENTACIÓN DE SU TRABAJO DE TITULACIÓN, EN CASO DE QUE EL ESTUDIANTE NO HAYA CONCLUIDO CON EL TRABAJO DE TITULACIÓN, DENTRO DEL TIEMPO DE PRÓRROGA, TENDRÁ UN PERIODO ACADÉMICO ADICIONAL Y DEBERÁ MATRICULARSE EN LA CARRERA PREVIO AL PAGO DE UN DERECHO APROBADO POR EL HONORABLE CONSEJO UNIVERSITARIO, DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO ARRIBA MENCIONADO.

Atentamente,


  
Dr. Mg. Marcelo Ochoa Egas  
Presidente





C.c. Tutores  
Carpetas Estudiantiles (documentos del trámite)

ELABORADO POR:	SV	27/10/2015	
AUTORIZADO POR:	MO		

## ANEXO 2 CERTIFICADO DE EJECUCIÓN

 Laboratorio de Especialidades Médicas  
Dr. MSc Marcelo Ochoa Egas  
MÉDICO PATÓLOGO

TÍTULO DE ESPECIALISTA  
Conferido por la Universidad Central del Ecuador  
Médico patólogo - Profesor universitario U.C.

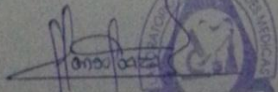
Ambato, 23 de Febrero del 2016

### CERTIFICADO

Por medio de la presente me permito **CERTIFICAR** que la Srta. Paucar Arcos Wendy Lisbeth con C.I 1804126959, proceso las pruebas de Ca125, HE4 en el Laboratorio de Especialidades Médicas Ochoa & Ochoa desde el día 18 de Enero del 2016 hasta el día 05 de Febrero del presente año, para el proyecto de Investigación **DETERMINACION DEL INDICE ROMA, CA 125, HE4 Y SU RELACION CON EL CANCER DE OVARIO.**

El portador de este certificado puede hacer uso del presente para fines Académicos.

Atentamente,

  
Ing. Marisol Toaza G.  
ADMINISTRADORA DE LEM

SEGURIDAD Y PRECISION GARANTIZAN CALIDAD

AMBATO - MATRIZ: Castilla No. 04-58 y Sucre Edificio CLANTOUR 6to. Piso Oficina 601 - Telf: 2825587 -  
LABORATORIO DE EMERGENCIAS: Fybeca Ficoa, Av Rodrigo Pachano y Los Guayumbas S/N - Telf: 2825587 -  
LABORATORIO MICROBIOLÓGICO: Av. Rodrigo Pachano Edificio Colera - Telf: 2427542 - EMERGENCIAS: 099  
PUYO: Ceslao Marín y 27 de Febrero - Edificio C.C.C. - Telf: 2887790 / 0958861111 - e-mail: lem\_ochoa@le



## ANEXO 3 INSERTO CA125 (PRIMERA PARTE)

### CA 125 II

Antígeno 125 del cáncer

REF	Σ
11776223 322	100

SYSTEM
Elecsys 2010
MODULAR ANALYTICS E170
cobas e 411
cobas e 601
cobas e 602

**Español**

**Nota**

El valor de CA 125 de una muestra de paciente puede variar según el método de análisis aplicado. Por lo tanto, el laboratorio debe indicar siempre el método de determinación de CA 125 empleado. Los valores de CA 125 de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse directamente entre sí y pueden dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico. En caso de cambiar el método de determinación de CA 125 durante el control del tratamiento, los valores del mismo deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas de ambos métodos.

**Uso previsto**

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de los determinantes reactivos del anticuerpo OC 125 en suero y plasma humanos.

Estos determinantes están asociados a una glucoproteína de alto peso molecular que se encuentra en el suero y plasma de mujeres con un cáncer primario del epitelio ovárico de carácter invasivo (excluyéndose carcinomas de bajo potencial maligno).

Este test se aplica como una herramienta auxiliar para detectar carcinomas ováricos residuales o recurrentes en pacientes ya tratadas que requieren un seguimiento posterior. Se aplica además en mediciones en serie de CA 125 como auxiliar en el tratamiento de pacientes de cáncer.

El test se emplea asimismo conjuntamente con el test Elecsys HE4 en el cálculo del algoritmo ROMA (algoritmo de evaluación del riesgo de malignidad del cáncer ovárico) al evaluar el riesgo de la presencia de un cáncer ovárico en mujeres pre y posmenopáusicas con masa pélvica.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e. (4)

**Características**

El antígeno CA 125 constituye un marcado tumoral del grupo definido por **hibriomas**. Los valores medidos dependen del anticuerpo monoclonal (AM) OC 125 empleado.

El determinante antigénico CA 125 se encuentra en una glucoproteína de alto peso molecular (200 a 1000 kD), obtenida por cultivo celular o del suero. Este determinante cuenta con una estructura proteica con cadenas de carbohidratos laterales asociadas.<sup>1</sup>

El anticuerpo monoclonal OC 125 se ha obtenido a partir de linfocitos de ratón inmunizado con OVCA 433 (OVCA = ovarian carcinoma cell line), la línea celular del adenocarcinoma ovárico.<sup>2</sup> El presente test Elecsys emplea el anticuerpo OC 125 para la detección. El anticuerpo monoclonal M 11, que se utiliza desde 1992 en la segunda generación de las pruebas de CA 125, actúa como anticuerpo de captura (anticuerpo de fase sólida).

El CA 125 puede detectarse en el suero<sup>3,4</sup> de un alto porcentaje de pacientes con tumores ováricos no mucinosos de origen epitelial.<sup>5</sup> Sin embargo, el CA 125 no está presente en el epitelio de superficie de ovarios normales (adultos y fetales). Se debe considerar que los carcinomas ováricos constituyen aprox. el 20 % de la totalidad de los tumores ginecológicos, con una incidencia de 15/100000.<sup>6</sup>

El CA 125 se halla en el líquido amniótico y en el epitelio celómico, ambos de origen fetal. En adultos, el CA 125 ha sido detectado en el epitelio de la trompa uterina, en el endometrio y en el endocervix.<sup>7</sup>

Se pueden encontrar valores elevados en diferentes tumores ginecológicos benignos como p. ej. quistes ováricos, metaplasia ovárica, endometriosis, miomatosis uterina o ovariitis. Ligeros aumentos del marcador se registran además en la primera fase del embarazo y en diferentes enfermedades benignas tales como la pancreatitis aguda y crónica, afecciones

gastrointestinales benignas, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes, etc. En el caso de ciertas enfermedades hepáticas, como p. ej. la cirrosis y la hepatitis, se han hallado niveles de CA 125 marcadamente elevados. Valores extremadamente altos se registran en caso de enfermedades, tanto benignas como malignas, acompañadas de hidropesía. Aunque los valores más elevados de CA 125 se han registrado en pacientes con carcinomas ováricos, también se determinan valores marcadamente elevados de CA 125 en tumores malignos de endometrio, de mama, del tracto gastrointestinal y otros carcinomas.

A pesar de ser un marcador tumoral relativamente inespecífico,<sup>8,9,10,11,12</sup> el CA 125 constituye actualmente el marcador más importante en el seguimiento del tratamiento y la evolución de pacientes con carcinomas ováricos serosos. Para efectuar el primer diagnóstico, la sensibilidad del CA 125 depende del estadio de la enfermedad fijado según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Cuanto más avanzado se encuentra el estado del tumor, tanto mayor es la concentración de CA 125.<sup>13</sup>

La sensibilidad y especificidad diagnósticas del test Elecsys CA 125 II se han obtenido comparando los valores de pacientes con carcinoma ovárico en un primer diagnóstico (estadio FIGO I a IV) con pacientes con afecciones ginecológicas benignas. Con un valor de corte de 65 U/mL y una especificidad baja del 82 %, la sensibilidad es del 79 %. Si se desea una mayor especificidad, se debe elevar el valor de corte. El valor clínico óptimo se obtiene con un valor de corte de 150 U/mL (sensibilidad del 69 %, especificidad del 93 %). Con una especificidad del 95 %, siguiendo las recomendaciones de van Dalen et al.<sup>14</sup>, se alcanza una sensibilidad del 63 % (valor de corte 190 U/mL).

**Principio del test**

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 20 µL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-CA 125 y un anticuerpo monoclonal anti-CA 125 marcado con quelato de rutenio<sup>9</sup> forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

a) Tris [2-(2'-bipiridina) rutenio(II)] (Rut[2'py]3)<sup>+</sup>

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

El pack de reactivos está etiquetado como CA125 II.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;  
conservante.

R1 Anticuerpo anti-CA 125-biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:  
Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-CA 125 (M 11; ratón)  
1 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

2015-11, V 17.0 Español
1/4

## ANEXO 4 INSERTO CA125 (SEGUNDA PARTE)

**COBAS**

Proteína epididimal humana 4

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

**Conservación y estabilidad**  
 Conservar a 2-8 °C.  
 No congelar.  
 Conservar el estuche de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	28 días

**Obtención y preparación de las muestras**  
 Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado. Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.  
 Plasma tratado con heparina de litio, EDTA bi y tripotásico así como tubos para plasma con heparina de litio que contengan gel de separación.  
 Criterio: pendiente 0,9-1,1 + intersección  $\leq$  10 pmol/L + coeficiente de correlación  $\geq$  0,95.  
 Estabilidad: 48 horas a 2-8 °C, 5 horas a 15-25 °C, 12 semanas a -20 °C. Las muestras pueden congelarse 2 veces.  
 Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos.  
 Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.  
 No emplear muestras inactivadas por calor.  
 No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.  
 Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.  
 Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

**Material suministrado**  
 Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

**Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

- [REF] 05950945190, HE4 CalSet, para 4 x 1 mL
- [REF] 05950953190, PreciControl HE4, para 2 x 1 mL de PreciControl HE4 1 y 2 c/u
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 o cobas e

Para la evaluación del riesgo de cáncer ovárico epitelial con ROMA (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica):

- [REF] 11776223322, CA 125 II, 100 test
- [REF] 11776240322, CA 125 II CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 2 x 3 mL de PreciControl Tumor Marker 1 y 2 resp.
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente de muestras o [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente de muestras

Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411:

- [REF] 11662088122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
- [REF] 11933159001, adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170 y cobas e 601 y cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimágnaz ne M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Material adicional para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema

**Realización del test**  
 Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.  
 Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.  
 Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602: Es necesario emplear la solución PreClean M.  
 Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

**Calibración**  
 Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al método HE4 EIA de Fujirebio Diagnostics, Inc.  
 Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.  
 Intervalo de calibraciones: Efectuar una calibración por lote con reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- tras 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: p. ej. si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido

**Control de calidad**  
 Para el control de calidad emplear PreciControl HE4.  
 Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.  
 Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez



## ANEXO 5 INSERTO HE4 (PRIMERA PARTE)

<b>HE4</b> Proteína epididimal humana 4		<b>cobas</b> <sup>®</sup>
REF	Σ	SYSTEM
05950929 190	100	Elecys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

**Español**

**Advertencia**

El valor del HE4 de una muestra de paciente puede variar según el método de ensayo aplicado. Por tanto, el laboratorio debe indicar siempre el método de determinación de HE4 empleado. Los valores de HE4 de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí y pueden dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico. En caso de cambiar de método de determinación de la HE4 durante el control del tratamiento, confirmar los valores durante el periodo de transición mediante mediciones paralelas con ambos métodos.

**Uso previsto**

Test inmunológico para la determinación cuantitativa de la HE4 en suero y plasma humanos. El ensayo contribuye al seguimiento de pacientes con un cáncer ovárico epitelial recurrente o avanzado. Para el control del cáncer ovárico, junto con las mediciones en serie de los valores de HE4 deben considerarse también otros hallazgos clínicos.

El presente test, empleado conjuntamente con el test Elecys CA 125 II, constituye además una herramienta útil para estimar el riesgo de la presencia de un cáncer epitelial de ovario en mujeres pre y posmenopáusicas con una masa pélvica. Los resultados de los análisis se interpretan tomando en cuenta otros métodos de acuerdo con los estándares vigentes para el tratamiento clínico.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecys y cobas e.

**Características**

La proteína epididimal humana 4 (HE4, también conocida como WFDC2) pertenece a la familia de proteínas ácidas séncas nucleares de 4 enlaces disulfuro (WFDC), de las que se supone presentan características propias de los inhibidores de la tripsina.<sup>1,2</sup> El gen correspondiente codifica una proteína de 13 kD. En su forma glucosilada madura, la proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 20-25 kD y consta de una monocadena polipeptídica con dos dominios WFDC.<sup>3</sup>

La HE4 fue identificada por primera vez en el epitelio del epidídimo distal.<sup>4</sup> Tiene una baja expresión en los epitelios de los tejidos respiratorio y reproductivo - incluyendo el tejido ovárico - mientras que el tejido del cáncer ovárico produce altos niveles de HE4.<sup>5</sup> Asimismo se han detectado altos niveles de HE4 en el suero de pacientes con cáncer ovárico.<sup>6</sup> La HE4 constituye igualmente una ayuda para la evaluación del riesgo de cáncer ovárico epitelial.

El cáncer ovárico es la cuarta causa más frecuente de muerte femenina por cáncer a nivel mundial. Representa el tumor ginecológico más letal pero puede curarse cuando se lo detecta a tiempo<sup>7,8</sup> y se lo trata por un cirujano experimentado.<sup>9,10</sup> El cáncer ovárico está relacionado con la presencia de masas anexiales pero los síntomas son a menudo vagos e inespecíficos. Así que el 70-75 % de los carcinomas ováricos se detectan en una fase tardía. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, la tasa de supervivencia a los 5 años para el cáncer ovárico es del 46 % pero puede ascender al 94 % en caso de diagnóstico precoz de la enfermedad.

Empleado como único marcador tumoral, la HE4 tiene la mayor sensibilidad para detectar el cáncer ovárico, especialmente en la fase I de enfermedad que es la fase asintomática. La sensibilidad más alta (76,4 %) con una especificidad del 95 % se obtuvo al combinar el test de la HE4 con el del CA 125. Además, la HE4 es más sensible que la CA 125 en la detección precoz del cáncer de endometrio. La obtención de resultados normales de CA 125, pero elevados niveles séncos de HE4,

sugiere la presencia de un cáncer ovárico o de un cáncer de otro tipo, como por ejemplo el de endometrio.<sup>11,12</sup>

Si se la combina con otros marcadores como por ejemplo CA 125, la HE4 puede contribuir a decidir si una masa pélvica es benigna o maligna en mujeres pre o postmenopáusicas. Aplicados conjuntamente, los dos marcadores tumorales CA 125 y HE4 pueden predecir más precisamente la malignidad que si se los aplica por separado.<sup>11</sup> Huhtinen et al. indicaron una sensibilidad del 78,6 % con una especificidad del 95 % en el diagnóstico diferencial entre carcinomas ováricos y quistes del endometrio.<sup>13</sup> Las concentraciones de HE4 están correlacionadas con la respuesta clínica a la terapia o la gravedad de recidivas en mujeres con carcinoma ovárico diagnosticado por tomografía computada. Por esta razón, la HE4 puede convertirse en un importante marcador precoz de recidivas.<sup>14</sup>

**Principio del test**

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 10 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-HE4 y un anticuerpo monoclonal anti-HE4 marcado con un quelato de rutenio<sup>a)</sup> forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva master incluida en el código de barras del reactivo.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

El pack de reactivos está etiquetado como HE4.

**M** Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente)  
1 frasco, 6,5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0,72 mg/mL;  
conservante.

**R1** Anticuerpos anti-HE4-biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:  
Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-HE4 (ratón) 0,75 mg/L;  
tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6,5, conservante.

**R2** Anticuerpo anti-HE4-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 10 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-HE4 (ratón) marcado con quelato de rutenio 1,5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7,4, conservante.

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.  
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.  
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.  
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.  
Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

**Preparación de los reactivos**

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

2015-10, V 7.0 Español

1/6



## ANEXO 6 INSERTO HE4 (SEGUNDA PARTE)

R2 Anticuerpo anti-CA 125-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:  
Anticuerpos monoclonales anti-CA 125 (OC 125; ratón) marcados con quelato de rutenio 1 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.  
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.  
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.  
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

### Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

### Estabilidad:

sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	6 semanas

### Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.  
Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, sodio y NH<sub>4</sub>, EDTA di y tripotásico y citrato sódico así como tubos para plasma que contengan gel de separación. Si se emplea citrato sódico como anticoagulante, corregir los resultados en + 10 %.

Criterio: Recuperación dentro de 90-110 % del valor sérico o bien, la pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de  $\pm 2x$  de la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación > 0.95.

Estabilidad: 5 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C.<sup>15</sup>

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

### Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 11776240322, CA 125 II CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 2 x 3 mL de PreciControl Tumor Marker 1 y 2 resp.
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente de muestras o [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente de muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 o cobas e

Para la evaluación del riesgo de cáncer ovárico epitelial con ROMA (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica):

- [REF] 05950929190, HE4, 100 pruebas
- [REF] 05950945190, HE4 CalSet, para 4 x 1 mL
- [REF] 05950953190, PreciControl HE4, para 2 x 1 mL de PreciControl HE4 1 y 2 c/u
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL de diluyente para muestras

Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
- [REF] 11933159001, adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Material adicional para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema

### Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

### Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a la prueba Enzymun-Test CA 125 II estandarizada a su vez frente al test CA 125 II RIA de Fujirebio Diagnostics.

# ANEXO 7 CÁLCULO ÍNDICE ROMA

## HE4

Proteína epididimal humana 4

cobas®

	Valores del test Elecsys HE4 (pmol/L)					
	≤ 70	75.1-140	143.1-350	500.1-1500	> 1500	
N (distribución porcentual)						
Mujeres premenopáusicas	80 (84.4%)	75 (14.4%)	13 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Mujeres posmenopáusicas	106 (59.4%)	40 (37.7%)	5 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Enfermedades benignas						
Mujeres premenopáusicas	177 (30.4%)	16 (3.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Mujeres posmenopáusicas	102 (50.8%)	31 (30.4%)	9 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Embarazadas	50 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Otras enfermedades (no ginecológicas)	35 (45.7%)	6 (17.1%)	6 (17.1%)	7 (20.0%)	0 (0.0%)	
ICC <sup>1)</sup>	23 (39.1%)	11 (47.8%)	3 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Cáncer						
Cáncer ovárico premenopáusicas	39 (30.8%)	7 (17.9%)	13 (33.3%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	
Cáncer ovárico posmenopáusicas	97 (10.3%)	19 (18.6%)	34 (35.1%)	28 (28.9%)	6 (6.2%)	
Cáncer de endometrio	49 (36.7%)	20 (40.8%)	9 (18.4%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	
Cáncer de mama	47 (46.8%)	19 (40.4%)	5 (10.6%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	
Cáncer gastrointestinal	46 (41.3%)	20 (43.5%)	6 (13.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	
Cáncer pulmonar	23 (21.7%)	7 (30.4%)	10 (43.5%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	
Cáncer de vejiga	12 (25.0%)	4 (33.3%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	

1) ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

En este estudio, utilizando el test Elecsys HE4, el 84 % de las mujeres premenopáusicas aparentemente sanas presentó un valor de HE4 ≤ 70 pmol/L y el 97 % de las mujeres posmenopáusicas y aparentemente sanas presentó un valor ≤ 140 pmol/L.

El percentil 95 de las mujeres pre y posmenopáusicas aparentemente sanas de todas las edades fue de 92.1 pmol/L y 121 pmol/L, respectivamente.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

### Monitorización del estado de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de cáncer ovárico

La eficacia del test Elecsys HE4 en el seguimiento del estado de cáncer ovárico se determinó evaluando los cambios de las concentraciones de HE4 en muestras de suero seriadas de 100 pacientes respecto de los cambios del estado de la enfermedad. Para ello, se llevó a cabo un estudio con un total de 375 pares de observaciones tomando ≥ 3 muestras de sangre por paciente. Como cambio positivo fue definido aquel incremento del valor de HE4 que fuera como mínimo superior en un 20 % al valor anteriormente obtenido. El 58.0 % de las muestras de paciente (29/50) con un cambio positivo se correlacionaron con el avance de la enfermedad, mientras que el 84.0 % de las muestras seriadas de paciente (273/325) sin cambios significativos del valor de HE4 se correlacionaron con la ausencia

de avance. La concordancia total fue del 80.5 % (302/375). A continuación, se presentan los datos en el formato 2 x 2.

Cambio del estado de la enfermedad por par secuenciado	Cambio del estado de la enfermedad por par secuenciado		
	Con avance	Sin avance	Total
Aumento de la concentración de HE4			
> 20 %	29	52	81
≤ 20 %	21	273	294
Total	50	325	375

### Estimación del riesgo en pacientes con masa pélvica

La eficacia del test Elecsys HE4 en combinación con el test Elecsys CA 125 II para la estimación del riesgo de cáncer ovárico epitelial en pacientes que presentan masa pélvica fue determinada en un ensayo clínico multicéntrico internacional con muestras almacenadas. Se desarrolló el algoritmo ROMA (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica) para la estimación del riesgo de cáncer ovárico epitelial. Este algoritmo tiene en cuenta los valores de HE4 y CA 125, así como el estado menopáusico de la paciente. El algoritmo calcula una probabilidad pronóstica de encontrar cáncer ovárico epitelial al efectuar una intervención quirúrgica.

### Cálculo del índice pronóstico (IP)<sup>15</sup>

El índice pronóstico se calcula por separado para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas utilizando las ecuaciones (1) y (2) indicadas a continuación. Para calcular el IP, los valores de ensayo obtenidos con el test Elecsys HE4 y con el ensayo Elecsys CA 125 II se introducen en las ecuaciones siguientes en función del estado menopáusico de la mujer.

(1) Mujer premenopáusica:  
 $IP = -12.0 + 2.38 \cdot \ln[HE4] + 0.0626 \cdot \ln[CA125]$

(2) Mujer posmenopáusica:  
 $IP = -8.09 + 1.04 \cdot \ln[HE4] + 0.732 \cdot \ln[CA125]$

siendo LN = logaritmo natural No emplear LOG = Log<sub>10</sub>.

### Cálculo del valor de ROMA<sup>15</sup>

Para calcular el valor de ROMA (es decir, la probabilidad pronóstica), introducir en la ecuación (3) el valor obtenido para el índice pronóstico:

(3) Valor de ROMA (%) =  $\frac{\exp(IP)}{1 + \exp(IP)} \cdot 100$  siendo  $\exp(IP) = e^{IP}$

NOTA: Estas ecuaciones se emplearon para el cálculo de los valores de ROMA con el test Elecsys HE4 de 28.8-3847 pmol/L y con el test Elecsys CA 125 II de 6.42-5000 U/mL.

Se recomienda utilizar los siguientes ejemplos para validar los cálculos del IP y del algoritmo de ROMA antes de comunicar los resultados a las pacientes:

Estado menopáusico	Valores Elecsys		Cálculo del IP		IP	ROMA %
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)				
Mujeres premenopáusicas	37.5	74.9	$-12.0 + (2.38 \cdot 3.624) + (0.0626 \cdot 4.316)$	-3.10368	4.25	
	387	21.8	$-12.0 + (2.38 \cdot 5.957) + (0.0626 \cdot 3.082)$	2.37157	91.5	
Mujeres posmenopáusicas	66.7	11.3	$-8.09 + (1.04 \cdot 4.200) + (0.732 \cdot 2.425)$	-1.94083	12.5	
	383	22.7	$-8.09 + (1.04 \cdot 5.948) + (0.732 \cdot 3.122)$	0.381756	58.4	

### Estratificación en grupos de bajo y alto riesgo

A fin de hacer un pronóstico de probabilidad del cáncer de ovarios y evaluar la capacidad de distinguir entre un grupo de bajo y alto riesgo a partir de los valores de ROMA se efectuó un estudio con un total de 384 muestras almacenadas.

Se empleó el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica para estratificar a las mujeres en grupos de riesgo para detectar cáncer ovárico epitelial. Se utilizaron los siguientes puntos de corte para alcanzar un nivel de especificidad del 75 % para la combinación del test Elecsys HE4 con el ensayo Elecsys CA 125 II:

Mujeres premenopáusicas

## ANEXO 8 CONCENTIMIENTO INFORMADO



Universidad Técnica de Ambato  
Facultad Ciencias de la Salud  
Laboratorio Clínico



### Consentimiento Informado

Respetada señora .....por medio del presente documento le solicito su participación voluntaria en la realización experimental de un examen de sangre de Laboratorio Clínico, titulada “Determinación del Índice Roma Ca125 HE4 y su relación con el cáncer de ovario” que me he planteado como parte del proyecto de investigación previo a la obtención del título de Licenciada a Laboratorio Clínico, que tiene como objetivo investigar las consecuencias de padecer cáncer de ovario en sus diferentes periodos La fecha de aplicación del examen de sangre en el Laboratorio clínico será el día jueves 16 de julio del 2015.

La información obtenida a partir de los resultados del examen de sangre tendrá un carácter eminentemente confidencial, de tal manera que su nombre no se hará público por ningún medio. Igualmente usted podrá tener conocimiento de la interpretación de sus resultados obtenidos en el examen de sangre.

En consideración de lo anterior, agradezco su participación voluntaria en la realización de este examen **(Si desea participar, por favor marque sus datos personales en la parte inferior de la hoja y firme en el espacio designado).**

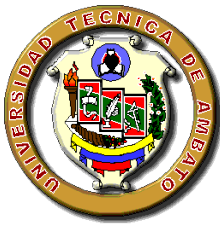
(Yo), Nombre del participante: ..... Identificado con el número de cedula: ..... De....., expreso voluntaria y conscientemente mi deseo de participar en la realización del examen de sangre en la fecha y el lugar previstos por el autor de la investigación.

En constancia firma,

.....  
C.I.....



## ANEXO 9 ENCUESTA



Universidad Técnica de Ambato  
Facultad Ciencias de la Salud  
Laboratorio Clínico



### ENCUESTA

**Tema:** Determinación del Índice Roma Ca125, HE4 y su relación con el cáncer de ovario

Marque con una x la respuesta seleccionada.

1. ¿Se realiza exámenes preventivos de Marcadores Tumorales de Ovario cada año?

Sí

No

2. ¿Presenta dolor abdominal o sangrados vaginales recurrentes?

Sí

No

3. ¿Sabía que el examen con más sensibilidad para detectar el cáncer de ovario es el HE4?

Sí

No

4. ¿Conoce en que se basa el algoritmo del Índice Roma?

Sí

No

5. ¿Sabía que el cáncer de ovario es la tercera causa de muerte en mujeres?

Sí

No

## ANEXO 10 FOTOGRAFÍAS



**FOTOGRAFIA N°1: TOMA DE MUESTRAS A MUJERES POSTMENOPAÚSICAS Y PREMENOPÁUSICAS**



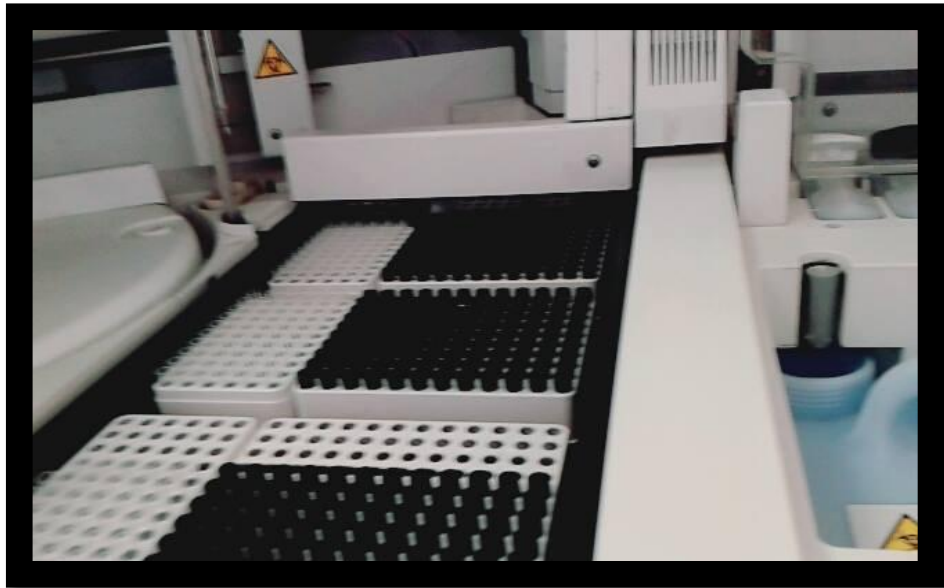
**FOTOGRAFIA N°2: CENTRIFUGACIÓN DE LAS MUESTRAS**



**FOTOGRAFIA N°3: PIPETEO DE LAS MUESTRAS**



**FOTOGRAFIA N°4: EQUIPO COBAS E411 PARA PROCESAR LAS MUESTRAS**



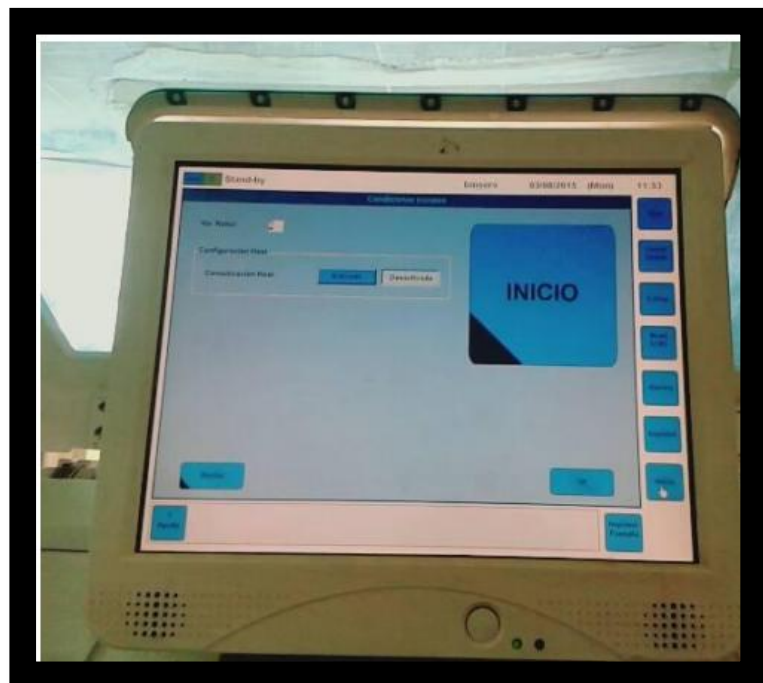
**FOTOGRAFIA N°5: VERIFICACION DE REACTIVOS ADECUADAMENTE CALIBRADO**



**FOTOGRAFIA N°6: INGRESO DE DATOS EN EL EQUIPO**

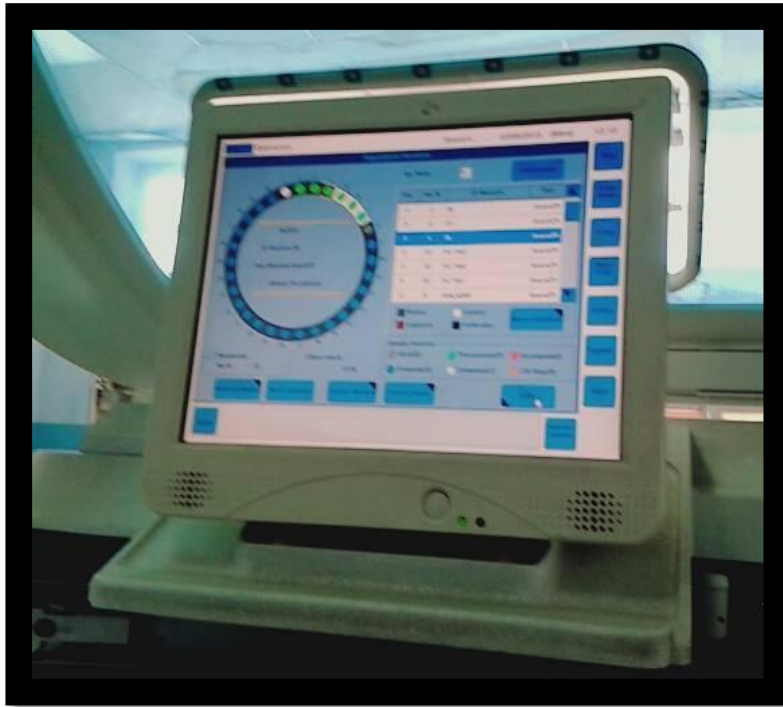


**FOTOGRAFIA N°7: COLOCACION DE LA MUESTRA EN EL EQUIPO**

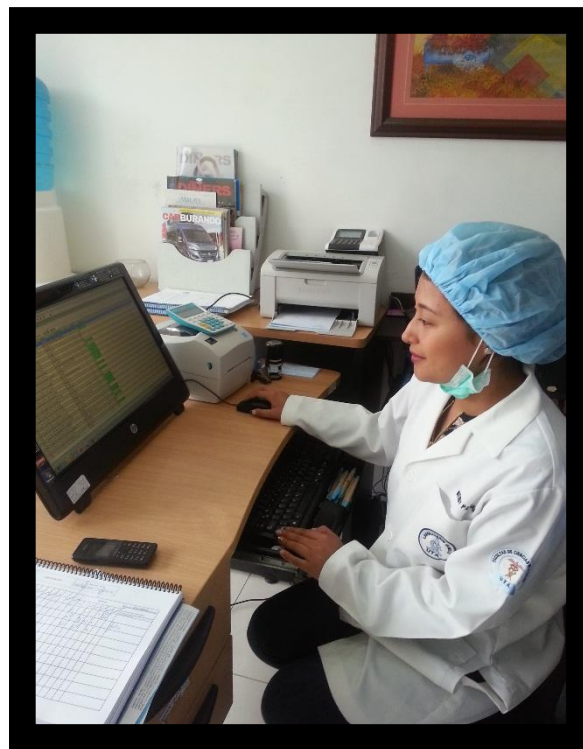


**FOTOGRAFIA N°8: EQUIPO LISTO PARA LEER LAS MUESTRAS**





**FOTOGRAFIA N°9: PROCESAMIENTO DE MUESTRA**



**FOTOGRAFIA N°10: VERIFICACIÓN DE RESULTADOS**



**FOTOGRAFIA N<sup>o</sup>11: RESULTADOS VALIDADOS Y PASADOS**

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**  
**LABORATORIO CLÍNICO**

**ENCUESTA**

Tema:  
 "Determinación del Índice ROMA Cw125, HE4 y su relación con el cáncer de ovario"

Marque con una x la respuesta seleccionada.

1. ¿Cuántos embarazos ha tenido?

Ninguno  uno  más de dos

2. ¿Ha presentado dolor abdominal, sangrados vaginales recurrentes o anormales?

Sí  No

3. ¿En su familia tiene antecedentes de cáncer de ovario?

Sí  No

4. ¿Se considera una persona fumadora?

Sí  No

5. ¿Se realiza exámenes preventivos de marcadores tumorales de ovario cada año?

Sí  No

**FOTOGRAFIA N<sup>o</sup>11: TABULACION DE ENCUESTAS**