

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO  
USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Un caso de ictericia sin dolor abdominal: Caso interactivo  
para un abordaje diagnóstico**

Análisis de caso

**María Belén Torres Moscoso**

**Medicina**

Trabajo de titulación curricular presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 27 de septiembre del 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN**  
**DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

**Un caso de ictericia sin dolor abdominal: Caso interactivo para un  
abordaje diagnóstico**

**María Belén Torres Moscoso**

**Calificación:**

**Nombre del profesor, Título académico**

Harry Dorn Arias, MD

**Firma del profesor**

---

Quito, 27 de septiembre de 2019

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la política de propiedad intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: María Belén Torres Moscoso

Código: 00115963

Cédula de Identidad: 1716637853

Lugar y fecha: Quito, 27 de septiembre de 2019

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad San Francisco de Quito por haberme instruido en la carrera de Medicina y permitirme desarrollar en lo que me apasiona. A mis profesores quienes han compartido sus conocimientos académicos, experiencias, pero sobre todo su espíritu humano que han enriquecido mi formación. A mis amigos con quienes compartí buenos y gratos momentos en la vida universitaria. Agradezco a los miembros de mi familia María Dolores, Byron, Andrea, Emilia, Margarita, Janeth, Pato, Lía, Jorge Chiriboga y demás tíos y primos por el apoyo incondicional en todo momento a pesar de las circunstancias. Finalmente, a mi perrito Chevi por ser mi fiel compañero en toda la carrera.

## RESUMEN

El cáncer de páncreas es un tumor maligno que representa la segunda causa de muerte relacionada a neoplasias en el sistema gastrointestinal; el 85% de las lesiones son adenocarcinomas en la cabeza del páncreas (Jameson, y otros, 2019). El cuadro clínico característico es ictericia y pérdida de peso (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). La supervivencia es baja, llega a tener un índice del 5% cuando se realiza el diagnóstico de manera tardía, sin embargo, esta incidencia puede subir a un 30% cuando se lo identifica de forma temprana y se practica la ablación quirúrgica completa con la técnica de Whipple (pancreatoduodenectomía) (Jameson, y otros, 2019). Presentamos un caso clínico interactivo de una paciente adulta mayor que fue hospitalizada por ictericia sin dolor abdominal. La paciente tuvo un adecuado abordaje clínico y se llegó tempranamente al diagnóstico de adenocarcinoma de la cabeza del páncreas, por lo cual pudo ser resecado exitosamente. El presente artículo propone un abordaje clínico apropiado de la ictericia silente para realizar un diagnóstico efectivo del cáncer de páncreas. Adicionalmente, se presenta una revisión bibliográfica actualizada del cáncer de páncreas con su diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento.

**Palabras clave:** Adenocarcinoma del páncreas, ictericia silente, técnica de Whipple, pancreatoduodenectomía, neoplasia.

## ABSTRACT

Pancreatic cancer is a malignant tumor that represents the second cause of death related to malignancies in the gastrointestinal system; 85% of the lesions are adenocarcinomas in the head of the pancreas (Jameson, et al., 2019). The clinical picture is jaundice and weight loss (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic and Latorre, 2015). Survival is low, it reaches an index of 5% when the diagnosis is made late, however, this incidence can rise to 30% when it is identified early and complete surgical ablation is performed with the Whipple technique (pancreatodudodenectomy) (Jameson, et al., 2019). We present an interactive clinical case of an elderly patient who was hospitalized for jaundice without abdominal pain. The patient had an adequate clinical approach and the diagnosis of adenocarcinoma of the head of the pancreas was reached early, so it was successfully resected. This article proposes an appropriate clinical approach of silent jaundice to make an effective diagnosis of pancreatic cancer. Additionally, an updated bibliographic review of pancreatic cancer is presented with its diagnosis, treatment, prognosis and follow-up.

**Keywords:** Pancreatic adenocarcinoma, Silent jaundice, Whipple technique, pancreatoduodenectomy, neoplasm.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
ÍNDICE.....	7
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
OBJETIVOS DE APRENDIZAJE.....	14
Objetivo Principal.....	14
Objetivos Secundarios.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
CASO CLÍNICO Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....	16
Historia clínica.....	16
Examen físico.....	17
Diagnóstico diferencial de ictericia sin dolor abdominal (ictericia silente).....	17
Abordaje inicial de ictericia silente.....	24
Abordaje inicial en la paciente.....	27
Diagnóstico diferencial de ictericia silente más síndrome constitucional.....	28
Exámenes de Laboratorio e Imagen.....	31
Tratamiento e Histopatológico.....	35
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIÓN.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXO A. Estadiaje del cáncer de páncreas basado en el TNM y en la octava edición de la AJCC.....	49
ANEXO B. Estaciones linfáticas del cáncer de páncreas.....	50

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas para indagar en la historia clínicas y sus patologías asociadas.....	25
Tabla 2. Lista de problemas iniciales.....	27
Tabla 3. Hipótesis diagnósticas.....	28
Tabla 4. Laboratorios iniciales.....	32
Tabla 5. Laboratorios subsecuentes.....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. CPRE con colocación de estent en la ampolla de Vater en un paciente con un tumor en la cabeza del páncreas.....	34
Figura 2. Tinción con hematoxilina y eosina que muestra adenocarcinoma del páncreas con abundante estroma del tumor.....	35

## INTRODUCCIÓN

La ictericia es un signo y síntoma usual en la práctica médica, definido por una coloración amarillenta en las escleras, mucosas y piel por el depósito de bilirrubina en los tejidos (Suarez & Bruguera, 2015). La evaluación de la ictericia es de vital importancia puesto que puede ser el primer o único síntoma de la enfermedad hepática (Jameson, y otros, 2019). Además, es importante diferenciarlo de entidades clínicas en donde hay pigmentación amarillenta en la piel como en la hiperkarotenemia que se debe a un exceso de ingesta de alimentos ricos en carotenos, el consumo de medicamentos como la quinacrina, la anemia y la vasoconstricción periférica como respuesta simpática a un intenso dolor; en donde la piel puede adoptar un tinte pálido amarillento que puede crear confusión (Suarez & Bruguera, 2015). La ictericia se puede diferenciar cuando el color amarillento es más evidente en las conjuntivas oculares y en las mucosas orales debajo de la lengua y en el paladar duro (Jameson, y otros, 2019).

La concentración normal de la bilirrubina en la sangre es de menos de 1 mg/dL, siendo que su forma conjugada tiene la menor proporción con menos de 5%; la hiperbilirrubinemia se la define cuando los valores son mayores de 1 mg/dL (Suarez & Bruguera, 2015). La ictericia aparece cuando el valor de la bilirrubina es el doble del valor normal, es decir por sobre 2.0 mg/dL, por lo que es importante definir que ambos términos no son sinónimos, pero pueden coexistir (Suarez & Bruguera, 2015). La bilirrubina se forma a partir de la degradación de tetrapirrol que proviene del grupo heme de la hemoglobina; para ser excretado del cuerpo, debe ser metabolizado por el hígado y después llegar a la bilis en donde finalmente se elimina por las heces como estercobilina y en la orina como urobilina (Jameson, y otros, 2019). El 85% de la bilirrubina se forma por la degradación de la hemoglobina en el bazo y en el hígado

(células de Kupffer) por la destrucción de los glóbulos rojos que han cumplido con su ciclo de vida (Suarez & Bruguera, 2015). También se produce en la médula ósea cuando se da una eritropoyesis ineficaz (Suarez & Bruguera, 2015). El resto de la hemoglobina se forma en el catabolismo de enzimas que contienen el grupo heme como son la mioglobina, catalasas y citocromos (Suarez & Bruguera, 2015).

El metabolismo comienza a partir del grupo heme de la hemoglobina que se fracciona y forma el tetrapirrol, el cual se expone a dos enzimas que lo descomponen y finalmente forman la bilirrubina (Suarez & Bruguera, 2015). Primero se expone a la hemo-oxigenasa que transforma el tetrapirrol a biliverdina y luego se expone a la biliverdina reductasa que forma la bilirrubina no conjugada (Suarez & Bruguera, 2015). La bilirrubina no conjugada o indirecta es liposoluble y se une a la albúmina para ser transportada por la sangre y llegar hacia el hígado a través de los sinusoides vasculares (Suarez & Bruguera, 2015). Cuando llega al hígado se une a receptores de los hepatocitos que separan la bilirrubina de la albúmina y la interiorizan con la ayuda de los polipéptidos transportadores aniónicos orgánicos OATP (Suarez & Bruguera, 2015). Después en el citosol del hepatocito es fijada y transportada por ligandinas denominadas proteínas Y y Z hacia el retículo endoplasmático liso en donde se encuentra la enzima glucoronil transferasa UDP (UDP-GT) que conjuga la bilirrubina con el ácido glucurónico forma la bilirrubina conjugada o directa que es más hidrosoluble (Suarez & Bruguera, 2015). Después es eliminada por el canalículo biliar por medio de una proteína de transporte de membrana conocida como MRD2 (Suarez & Bruguera, 2015). La bilirrubina conjugada fluye escasamente hacia la sangre sinusoidal, por esta razón en la periferia su nivel es de 0.3 mg/dL que puede filtrada por el riñón (Jameson, y otros, 2019). La bilirrubina que es transportada en la bilis llega al intestino donde se

encuentran bacterias que se encargan de desconjugar a la bilirrubina conjugada, por lo que esta se reabsorbe hacia la circulación enterohepática y se une de nuevo a la albúmina para llegar al hígado (Jameson, y otros, 2019). Las bacterias también convierten a la bilirrubina en urobilinógeno que es eliminado por la orina en forma de urobilina lo que le proporciona color amarillo; también la convierte en estercobilinógeno que se transforma en estercobilina y es eliminado por las heces a las cuales le proporciona el color amarillo marrón (Suarez & Bruguera, 2015).

Cuando hay exceso de bilirrubina en la sangre comúnmente se puede presentar coluria y acolia (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). La coluria se define cuando la orina adopta un color amarillento oscuro que tiende hacia el café y se produce cuando la bilirrubina directa excede a los 0.8 mg/dL (bilirrubina total mayor de 1.5 mg/dL) por lo que es filtrada por el glomérulo y aporta esta coloración a la orina (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). La acolia por otro lado se produce cuando hay una obstrucción completa de la vía biliar principal por lo que no puede llegar la bilirrubina al intestino y por lo tanto las deposiciones adoptan un color claro (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015).

La hiperbilirrubinemia se puede clasificar en dos categorías principales, cuando el predominio de bilirrubina es de la forma no conjugada o indirecta y cuando la elevación se produce por predominio de la bilirrubina conjugada o directa (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). La hiperbilirrubinemia indirecta se debe a exceso de degradación del grupo heme, fallo en la entrada de la bilirrubina hacia el hígado y anormalidades en la conjugación (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). La hiperbilirrubinemia directa se debe a obstrucción biliar

(colestasis extrahepática) o daño hepatocelular (colestasis intrahepática) (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

## **OBJETIVOS DE APRENDIZAJE**

### **Objetivo Principal**

1. Plantear un caso interactivo en donde se realice un adecuado abordaje diagnóstico de una paciente que presenta ictericia sin dolor abdominal con la finalidad de llegar al diagnóstico específico que es una neoplasia en la cabeza del páncreas.

### **Objetivos Secundarios**

1. Exponer la fisiología de la bilirrubina y la fisiopatología de la ictericia por alteración en el metabolismo de la bilirrubina y sus diferentes causas.
2. Presentar un abordaje inicial apropiado para la ictericia sin dolor abdominal
3. Presentar el abordaje específico con pruebas especialidad que sirve para llegar a un diagnóstico como es el cáncer de páncreas
4. Realizar un diagnóstico diferencial entre las patologías principales para la identificación del cáncer de páncreas
5. Explicar el correcto manejo de la hiperbilirrubinemia
6. Exponer el cáncer de páncreas con su presentación clínica, abordaje diagnóstico, tratamiento, manejo y seguimiento con guías actualizadas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realiza un caso clínico interactiva en base a un caso atendido en una institución de tercer nivel en la ciudad de Quito en donde se identifica a un cáncer de páncreas a partir de un c ictericia sin dolor abdominal.

Para realización del caso interactivo y la recolección de información actualizada se realiza una revisión de literatura en bases de datos y textos médicos como Uptodate, NEJM, Google scholar, Harrison-Tratado de Medicina Interna y el Manual de Gastroenterología de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## CASO CLÍNICO Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

### Historia clínica

Paciente femenina de 72 años con antecedente de Hipotiroidismo en tratamiento clínico que ingresa a hospitalización por presentar ictericia sin dolor abdominal.

En sus datos de filiación tenemos a una paciente mestiza con instrucción secundaria completa que trabaja como maestra de escuela, con grupo sanguíneo ORh positivo y alergia a la penicilina. Como antecedente personal clínico la paciente presenta Hipotiroidismo diagnosticado hace 20 años en tratamiento con levotiroxina 50 microgramos; tiene un antecedente quirúrgico de histerectomía total hace 25 años secundario a miomas. En sus antecedentes familiares tiene una tía materna con Diabetes Mellitus. En sus antecedentes gineco obstétricos la paciente tuvo su menarquia a los 14 años tras lo cual tuvo 3 gestaciones que resultaron en partos céfalo-vaginales sin abortos. No ha tenido vida sexual activa desde hace aproximadamente 10 años y tampoco se ha expuesto a conductas sexuales de riesgo. En sus hábitos la paciente no fuma, no ingiere alcohol ni otras sustancias químicas, es sedentaria y tiene una alimentación normo-calórica y normoproteica con proporciones adecuadas para su edad.

El cuadro de ictericia aparece desde hace 3 días teniendo como causa aparente estrés emocional. En un principio afectaba a las escleras y posteriormente se extiende de forma generalizada hasta comprometer toda superficie corporal en menos de 24 horas. Desde que apareció la ictericia generalizada se acompaña de coluria y desde hace 15 días la paciente presenta astenia, anorexia y pérdida de peso no cuantificada. No ha presentado durante la evolución del cuadro clínico náusea, vómito, dolor abdominal,

prurito o alza térmica. La paciente se encontraba tomando medicación naturista sin mejoría clínica razón por la que acude a esta casa de salud.

### **Examen físico**

Al examen físico la paciente ingresa a hospitalización hemo-dinámicamente estable, afebril, sin sintomatología sistémica, asegurando una tensión arterial de 127/80 milímetro de mercurio, frecuencia cardíaca de 87 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura bucal de 36.8 °C y una saturación de oxígeno de 91%. Se evidencia escleras ictéricas con conjuntivas rosadas, en la piel de toda la superficie corporal presenta ictericia. No se evidencia hipertrofia parotídea ni se palpan adenomegalias a nivel del cuello. El tórax es expansible con un murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Los ruidos cardíacos son rítmicos sin soplos. El abdomen se encontraba suave, depresible, no distendido, no doloroso a la palpación profunda, sin evidencia de ascitis, cabeza de medusa, ni visceromegalias y los ruidos hidroaéreos se encontraban conservados. A nivel de las extremidades inferiores se evidencia signos de insuficiencia venosa en la piel con telangiectasias. La examinación neurológica es normal al igual que el resto de su examen físico.

### **Diagnóstico diferencial de ictericia sin dolor abdominal (ictericia silente)**

#### **Enfermedades asociadas a hiperbilirrubinemia indirecta**

- Sobreproducción de bilirrubina por degradación del grupo heme

Hemolisis extravascular: las células reticuloendoteliales que se encuentran en el bazo, la médula ósea y el hígado son las responsables de la destrucción de los eritrocitos

puesto que poseen oxigenasa del heme y reductasas de la biliverdina las cuales se encargan de degradar el heme a bilirrubina (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). Sucede en enfermedades tales como en la esferocitosis hereditaria, talasemias y algunos defectos enzimáticos en donde usualmente se presenta anemia (Farreras & Rozmann, 2012).

Hemolisis intravascular: en condiciones normales la bilirrubina que se libera hacia los vasos se une hacia la haptoglobina y forman un complejo que es internalizado y degradado por los hepatocitos. Cuando hay una hemolisis excesiva la haptoglobina se agota y transforma a met-hemoglobina resultando a que el heme se transfiera a la hemopexina y a la albúmina. Estos complejos son internalizados en los hepatocitos en donde se degrada y se forma bilirrubina. Una fracción de la met-hemoglobina se filtra hacia los glomérulos renales en donde después será degradado por las células epiteliales tubulares a bilirrubina (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). Esto sucede en procesos como la anemia hemolítica autoinmune, anemia microangiopática y la malaria (Farreras & Rozmann, 2012).

Reabsorción de grandes hematomas: en la extravasación de la sangre en tejidos o cavidades, los macrófagos los encargados de degradar el grupo heme hacia biliverdina y posteriormente a bilirrubina (Roche & Kobos, 2004).

Eritropoyesis inefectiva: puede suceder por varias etiologías como la anemia megaloblástica, anemia sideroblástica, anemia por deficiencia de hierro severa, porfiria, eritro-leucemia o envenenamiento por plomo. (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018) En estos desordenes la incorporación de la hemoglobina hacia

los eritrocitos es deficiente por lo que se produce la degradación del heme que no se ha incorporado (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015).

Situación de estrés: puede ocurrir con en sepsis en donde se produce hemólisis con hiperbilirrubinemia (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). La conjugación usualmente excede a la producción máxima de bilirrubina, razón por la cual la proporción de la bilirrubina conjugada en estas condiciones permanece normal y la no conjugada es la que se incrementa (Fevery, 2008). Adicionalmente la bilirrubina conjugada se elimina eficientemente y sus niveles no incrementan (Fevery, 2008).

- Alteración del transporte de la bilirrubina hacia el hígado

La alteración del transporte e internalización de la bilirrubina hacia el hígado ocurre en afectaciones como en el fallo cardiaco congestivo o en cortocircuitos post-sistémicos que ocurren en la cirrosis o en cirugías en donde se reduce el flujo hepático, razón por la que se produce un incremento de bilirrubina no conjugada (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). En la cirrosis se produce una capilarización de las sinusoides endoteliales por lo que se pierden las fenestras lo que impide entrada de bilirrubina (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). Otras causas de alteración de la entrada de la bilirrubina en la superficie sinusoidal de los hepatocitos son la ingesta inadecuada de varios medicamentos como son la rifamicina, probenecid y el ácido flavaspidico (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

- Alteración de la conjugación de la bilirrubina

Se produce por una disminución o ausencia de la actividad de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa como es en el caso de enfermedades hereditarias como el síndrome de Gilbert, Crigler-Najjar tipo 1 y tipo 2 (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvcic, & Latorre, 2015). Otras condiciones también pueden alterar su actividad como hipertiroidismo, etinil estradiol, drogas como la noboviocina, gentamicina y atazanavir, cirrosis y enfermedad de Wilson (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

### **Enfermedades asociadas a hiperbilirrubinemia conjugada**

- Colestasis extrahepática

La obstrucción del flujo biliar produce un incremento en la bilirrubina conjugada y la fosfatasa alcalina (Fevery, 2008). También puede haber un incremento de la bilirrubina no conjugada porque la obstrucción causa retención de la bilirrubina por lo que se revierte la glucuronación (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvcic, & Latorre, 2015).

La hiperbilirrubinemia por obstrucción biliar puede deberse a numerosas patologías que pueden ser colelitiasis, tumores intrínsecos o extrínsecos (neoplasia en la cabeza del páncreas, el colangiocarcinoma y el tumor en la ampolla de Vater), colangitis esclerosante primaria, infección parasitaria, linfoma, colangiopatía por SIDA, pancreatitis aguda o crónica y constricciones en la vía biliar posterior a un proceso invasivo quirúrgico (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). En el síndrome de Mirizzi un cálculo en el conducto cístico produce distensión de la vesícula biliar la cual comprime a las demás vías biliares extrahepáticas (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

En cuanto a las infecciones, *Ascaris Lumbricoides* pueden migrar desde el intestino hacia las vías biliares extrahepáticas y producir un síndrome colestásico (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). Otros son los trematodos hepáticos como el *Clonorchis sinensis* o la *Fasciola hepática* que obstruyen las vías biliares pequeñas produciendo así una hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción directa (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). La colangiopatía por SIDA se produce comúnmente una afectación de las vías biliares extrahepáticas por *Cryptosporidium sp*, citomegalovirus o el mismo virus del VIH (Feverly, 2008).

- Colestasis Intrahepática

Hepatitis: Las enfermedades intrahepáticas pueden presentarse con ictericia y alteración de laboratorio tipo colestásico como en la hepatitis viral cuando se presenta con un síndrome colestásico con prurito (Jameson, y otros, 2019). En la hepatitis alcohólica se presenta colestasis, fiebre y leucocitosis; acompañado con una relación AST/ALT supera a 2 (Jameson, y otros, 2019). La esteatosis hepática no alcohólica tiene una presentación parecida a la alcohólica, pero este es causado por entidades como la diabetes mellitus, obesidad mórbida o drogas (Jameson, y otros, 2019).

Colangitis biliar primaria: se presenta un cuadro colestásico con prurito que se debe a constricciones en la vía biliar por un mecanismo autoinmune, sin embargo, se puede acompañar por lesión hepatocelular (Jameson, y otros, 2019). Usualmente se presenta en paciente femenina de mediana edad (Jameson, y otros, 2019).

Drogas: pueden producir un síndrome colestásico, como por ejemplo cuando se ingiere exceso de metil-testosterona y etinil-estradiol o cuando hay una relación alérgica

a la clorpromazina y halotano (Fevery, 2008). Medicinas naturales que contienen plantas pueden contener alcaloides de pirrolizidina que pueden causar una enfermedad oclusiva venosa en el hígado (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018). El arsénico se ha encontrado como contaminante en el agua subterránea y se ha establecido que su ingesta se asocia con hipertensión portal y fibrosis (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015).

Sepsis y estados de baja perfusión: producen un estado de colestasis debido a hay una combinación de factores que son la hipotensión, drogas y las endotoxinas bacterianas que producen la ictericia (Jameson, y otros, 2019).

Síndromes para neoplásicos: asociados con malignidad también puede producir un síndrome colestásico como es el síndrome de Stauffer que es producido por un tumor en las células renales; adicionalmente otras malignidades como las linfo-proliferativas, masas ginecológicas y cáncer de próstata puede producir colestasis (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

Enfermedades infiltrativas: también pueden precipitar colestasis intrahepática como son la amiloidosis, linfoma, sarcoidosis y tuberculosis (Jameson, y otros, 2019). Estas patologías adicionalmente producen afectación con destrucción hepatocelular por lo que se lo diferencia del patrón colestásico por elevación en valores de las transaminasas (Jameson, y otros, 2019).

Enfermedades hereditarias: puede producir una elevación de los valores de bilirrubina conjugada como el síndrome de Dubin Johnson y el síndrome de Rotor

(Jameson, y otros, 2019). Estos desordenes usualmente se presentan desde la infancia, pero también se pueden presentar en la adultez y cuando hay alteración de la oxidación de los ácidos grasos se producen episodios de descompensación metabólica, hipoglicemia, disfunción hepática e incluso cardiomiopatía en episodios de ayuno (Jameson, y otros, 2019). El síndrome de Dubin-Johnson se produce por un fallo en el transportador MRP-2 que se encarga del transporte de la bilirrubina conjugada hacia los canalículos biliares por lo que se acumula y llega hacia la sangre (Jameson, y otros, 2019). El síndrome de Rotor por otro lado se produce por una deficiencia en la proteína transportadora de la bilirrubina OATP1B1 y OATP1B3 por lo que la bilirrubina en su forma conjugada se acumula y se elimina hacia la sangre (Jameson, y otros, 2019). Usualmente en estas enfermedades la elevación de la bilirrubina conjugada no se acompaña de la elevación de otros marcadores hepatocelulares ni de la vía biliar; son patologías de naturaleza benigna motivo por el cual se considera innecesario diferenciarlos. (Jameson, y otros, 2019).

Enfermedad de las células falciformes: es una enfermedad hereditaria por la mutación en la globulina beta formando una hemoglobina falciforme que causa la anemia por la formación de los eritrocitos falciformes inelásticos (Jameson, y otros, 2019). También puede producir alteración y lesión hepatocelular siendo que el hígado secuestra a los eritrocitos falciformes y en casos severos produce colestasis intrahepática (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

Enfermedad hepática terminal: En la cirrosis también se presenta un cuadro de ictericia con aumento de la bilirrubina conjugada y no conjugada que se acompañan con hipertensión porta y alteración de la función hepática.

- Lesión hepatocelular

La lesión hepatocelular se caracteriza por una liberación de proteínas intracelulares y moléculas hacia el plasma y por lo tanto también hay un incremento marcado de las enzimas hepatocelulares como la AST y la ALT (Jameson, y otros, 2019). En el daño crónico produce una alteración de la síntesis de proteínas como de la albúmina y alteración del tiempo de protombina (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). Existen una amplia gama de posibilidades a considerar. En este grupo se debe de tomar en cuenta neoplasias como el carcinoma hepatocelular, enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson o la hemocromatosis, enfermedades sistémicas como la isquemia aguda o el síndrome de Budd Chiari, enfermedades infecciosas como la hepatitis o la fiebre amarilla, intoxicaciones como de alcohol o de la vitamina A y enfermedades autoinmunes como la hepatitis autoinmune (Roy-Chowdhury, Roy-Chowdhury, Chopra, & Rand, 2018).

### **Abordaje inicial de ictericia silente**

Evaluación diagnóstica inicial de un paciente con ictericia comienza por la valorar su estabilidad puesto que hay que descartar patología que puedan producir un riesgo vital inminente como por ejemplo la falla hepática fulminante, una colangitis aguda, una hemólisis masiva o un hígado graso agudo en una paciente embarazada (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). Si existe signos de inestabilidad como hipotensión o compromiso del estado de la consciencia, se debe de corregir primero el estado clínico del paciente para después continuar con el proceso diagnóstico (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015).

Como síntomas asociados se debe indagar por fiebre (especialmente si es posterior a una cirugía biliar), anorexia, astenia, mialgias y dolor en el cuadrante superior derecho (sugiere obstrucción biliar extrahepática) (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019). A continuación, se presenta una tabla con los síntomas y sus patologías asociadas:

Tabla 1. Síntomas para indagar en la historia clínicas y sus patologías asociadas

Síntoma	Patología
<b>Coluria</b>	Hiperbilirrubinemia directa o mixta
<b>Acolia</b>	Obstrucción de la vía biliar
<b>Malestar general, náuseas, anorexia</b>	Hepatitis viral
<b>Dolor abdominal</b>	Coledocolitiasis
<b>Baja de peso</b>	Neoplasia
<b>Fiebre</b>	Hepatitis viral o colangitis aguda
<b>Prurito intenso</b>	Cuadro colestásico
<b>Triada de Charcot (fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia)</b>	Colangitis
<b>Pentada de Reynolds (triada de Charcot más confusión mental e hipotensión o shock)</b>	Colangitis séptica
<b>Prurito en mujer de edad media</b>	Colangitis biliar primaria
<b>Cólico biliar</b>	Coledocolitiasis
<b>Ictericia sin dolor abdominal más baja de peso (ictericia silente)</b>	Tumor en la cabeza del páncreas

Fuente: (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015)

Se deben buscar claves para identificar la etiología. Estos son el uso de medicamentos, herbolaria, suplementos en la alimentación o drogas recreacionales o intravenosas, ingesta de alcohol, viajes recientes, antecedentes quirúrgico-abdominales como la colecistectomía, antecedentes de enfermedades como de insuficiencia cardíaca, VIH o autoinmunidad (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019).

En el examen físico se debe buscar hallazgos que nos orienten hacia el diagnóstico. La hepatomegalia dolorosa nos indicaría hepatitis y la vesícula palpable dolorosa no orienta hacia la colecistitis (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). El signo de Courvoisier (vesícula palpable no dolorosa) por un tumor que causa la obstrucción de la porción distal de conducto cístico (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). Se debe de buscar por signos de hepatopatía crónica con hipertensión portal como ascitis, circulación colateral como la cabeza de medusa, esplenomegalia, arañas vasculares, telangiectasias, eritema palmar o ginecomastia (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019). Otros hallazgos menos comunes nos pueden orientar a diagnósticos específicos como la hiperpigmentación en la hemocromatosis, anillos de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson y los xantomos que son lesiones amarillentas cutáneas formadas por grasa en la colangitis biliar primaria (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015).

Los exámenes de laboratorio que se deberían realizar inicialmente son la bilirrubina total, bilirrubina conjugada, bilirrubina no conjugada, fosfatasa alcalina, aminotransferasas, tiempos de coagulación, INR y albúmina (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019).

La elevación de la fosfatasa alcalina sérica fuera de proporción en relación con las transaminasas nos indica que la ictericia probablemente se debe a una obstrucción de la vía biliar (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). La fosfatasa alcalina

también puede provenir del hueso como en tumores o en resorción ósea; en tal caso se recomienda solicitar GGT y 5 nucleotidasa que son más específicas del hígado (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019).

La elevación del INR nos indica daño hepatocelular por lo que no se están produciendo los factores de coagulación o deficiencia de vitamina K que produce defecto de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K como son el factor II, VII, IX y X (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019). Puede ser complementada con la administración de vitamina K y si se normaliza el INR, la razón del problema es obstrucción de la vía biliar lo que causa que no haya adecuada absorción de vitaminas liposolubles (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019). En caso de que no mejore con la administración de vitamina K significa que hay daño hepatocelular (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019).

### Abordaje inicial en la paciente

A continuación, se presenta la lista de problemas iniciales de la paciente.

Tabla 2. Lista de problemas iniciales

Número	Fecha	Problema	Activo o pasivo	Jerarquía
1		Adulta mayor 72 años		
2	Hace 15 días	Síndrome constitucional (Astenia, anorexia y pérdida de peso no cuantificada)	A	II
3	Hace 15 días	Ingesta de		
4	Hace 72 horas	Ictericia silente progresiva desde las escleras oculares hasta extenderse por todo el cuerpo	A	I
5	Hace 24 horas	Coluria	A	III

La paciente presenta un cuadro de ictericia más dolor abdominal y síntomas constitucionales como son la anorexia y la pérdida de peso lo que nos dirige hacia un cuadro obstructivo. También presenta coluria lo que nos indica que su hiperbilirrubinemia se debe al predominio de su componente conjugada lo que corrobora con nuestro planteamiento diagnóstico. La paciente es adulta mayor con 72 años que presenta un cuadro de ictericia silente más un síndrome constitucional, razón por la cual se sospecha de una lesión tumoral que produce obstrucción biliar por lo que nos planteamos las siguientes hipótesis diagnósticas.

Tabla 3. Hipótesis diagnósticas

Número	Diagnóstico
1	Tumor en la cabeza del páncreas
2	Colangiocarcinoma
3	Tumor en la ampolla de Vater

### **Diagnóstico diferencial de ictericia silente más síndrome constitucional**

#### **Tumor en la cabeza del páncreas**

El cáncer de páncreas es una neoplasia maligna que aparece típicamente en la edad adulta por sobre los 50 años y con leve predominio del género masculino (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). Los factores de riesgo para su desarrollo son el tabaquismo, exceso de alcohol, obesidad, sedentarismo, dieta rica en grasas y proteínas, diabetes mellitus, pancreatitis crónica y factores hereditarios (Hidalgo, 2010). El tabaco se encuentra dentro de los factores causales de la enfermedad siendo que las personas que fuman cigarrillos tienen un 2.5 a 3.6 mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que las personas que no están expuestas al cigarrillo

(Hidalgo, 2010). La mayoría provienen de la cabeza del páncreas siendo (60-70%) y se presenta comúnmente con ictericia, esteatorrea y pérdida de peso.

La aproximación diagnóstica comienza usualmente con pruebas de laboratorio como bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina; adicionalmente, se puede pedir un marcador tumoral del antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) (Fernandez C. , 2019). Posteriormente se debe realizar una prueba de imagen como la ecografía abdominal, la tomografía computarizada abdominal, la CPRE, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (Fernandez C. , 2019). La colangiografía por resonancia magnética se prefiere cuando se tiene un cuadro obstructivo con sospecha de coledocolitiasis y cuando se quieren evaluar las vías biliares y vías pancreáticas. Para el diagnóstico específico se pueden realizar marcadores tumorales especialmente CA 19-9 que tiene una sensibilidad de 70-92% y una especificidad de 68-79%. El estudio histológico es necesario para la confirmación diagnóstica. El tratamiento curativo de la enfermedad es únicamente la resección quirúrgica con la pcreatoduodenectomía o cirugía de Whipple; lamentablemente solo el 15 al 20% de los tumores son candidatos para la cirugía por su presentación tardía (ASCO, 2016). Es alta la recidiva de la enfermedad por lo que se considera quimioterapia y radio-quimioterapia previo y posterior a la resección quirúrgica.

### **Colangiocarcinoma**

Es una neoplasia infrecuente que predomina en mayores de 60 años; proviene del epitelio de la mucosa de los conductos biliares y la mayoría son adenocarcinomas (Lowe, Anderson, & Kowdley, 2018). Se clasifican en intrahepáticos que son poco comunes, tumores peri-hiliares en la bifurcación (tumor de Klatskin) y tumores distales; los tumores peri-hiliares y distales corresponden a 60-80% de estos tumores (Lowe, Anderson, & Kowdley, 2018). Los factores de riesgo que se han identificado son la

colangitis esclerosante primaria, la colitis ulcerosa, quistes del colédoco, coledocolitiasis, entre otros (Lowe, Anderson, & Kowdley, 2018). La presentación clínica en la mayoría de los casos es de ictericia más signos de obstrucción como coluria y acolia; también se puede presentar baja de peso, prurito y dolor abdominal (Lowe, Anderson, & Kowdley, 2018).

La aproximación diagnóstica usualmente comienza con una ecotomografía abdominal que nos permitiría observar la dilatación de la vía biliar sin embargo no se logra observar la masa en todos los casos (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). La colangiografía por resonancia magnética es el examen de elección puesto que permite la evaluación de la vía biliar, del parénquima hepática y de la diseminación en caso de existirlo (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). Existen marcadores tumorales como el antígeno carbohidrato (CA19-9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) no obstante, tienen una baja sensibilidad por lo que no se los considera en la evaluación inicial (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). El tratamiento en estos casos sería la resección quirúrgica; en caso de localizarse a nivel distal se requiere pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple) (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). En las lesiones del hilio se prefiere una hepatectomía parcial con derivación bilio-digestiva y en los intrahepáticos se realiza la resección hepática (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015). En los casos irresecables se considera quimioterapia paliativa que prologa la sobrevida a 2 a 8 meses (Riquelme, Espino, Inanovic-Zuvic, & Latorre, 2015).

### **Tumor en la ampolla de Vater**

El carcinoma ampular es una neoplasia rara que se presenta comúnmente en el grupo de personas de 60 a 70 años (Martin, 2018). Proviene de la ampolla de Vater que se encuentra en la segunda porción del duodeno medialmente al aspecto duodenal del

esfínter de Oddi en donde confluyen las vías biliar común y pancreática común (Martin, 2018). La mayoría de estos tumores tienen una histología de tipo adenocarcinomas y adenomas. Los factores de riesgo de este tumor son síndromes hereditarios de poliposis intestinal y la presencia de lesiones premalignas adenomatosas polipoides (Martin, 2018). La mayoría de los pacientes presentan ictericia obstructiva pero también puede presentar esteatorrea, pérdida de peso y fatiga (Martin, 2018). En un tercio de los pacientes presentan pérdida de sangre oculta en heces asociado a anemia microcítica (Martin, 2018).

Para el abordaje diagnóstico inicial una ecografía abdominal puede ser una prueba razonable sin embargo esta no permitiría observar el tumor (Martin, 2018). La colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la prueba más útil puesto que permite la identificación del tumor, biopsia y descompresión de la vía biliar (Martin, 2018). La colangiografía por resonancia magnética puede ser realizada antes de la CPRE en aquellos pacientes que no toleran procedimientos invasivos y en los que tumores grandes ocluyan las vías pancreato-biliares y por lo tanto impidan el paso de la cánula (Martin, 2018). Hay marcadores tumorales que pueden elevarse como el CA 19-9 y el CEA; sin embargo, no son específicos por lo que se recomiendan valorarse después del tratamiento (Martin, 2018). El tratamiento curativo de la enfermedad es la resección quirúrgica del tumor mediante la técnica de Whipple (Martin, 2018). La recidiva puede producirse en la mitad de los pacientes razón por la que se recomienda considerar quimioterapia y radio-quimioterapia antes y después de la cirugía (Martin, 2018) (Lowe, Anderson, & Kowdley, 2018).

### **Exámenes de Laboratorio e Imagen**

Siguiendo con el análisis se realizan los primeros exámenes de laboratorio los cuales se pueden observar en la siguiente tabla.

Tabla 4. Laboratorios iniciales

Examen	Valor del paciente	Valor referencial
Biometría hemática		
Leucocitos	6760	4400-11500
Neutrófilos	5374	2000-8000
Linfocitos	798	1000-4400
Monocitos	439	80-880
Hemoglobina	12.6	12.0-15.4
Hematocrito	37.1	35.0-47.0
Plaquetas	240	150-450
Tiempo de protrombina	10.3	9.9-11.8
INR	0.98	0.8-1.2
TTP	23.3	23.4-36.2
Química sanguínea		
Urea	31.1 mg/dL	10-70
BUN	15 mg/dL	6-23
Creatinina	0.52 mg/dL	0.5-1.2
TGO/AST	<b>267 U/L</b>	<b>7-35</b>
TGP/ALT	<b>548 U/L</b>	<b>10-36</b>
Gamma GT	<b>1009.0 U/L</b>	<b>5-45</b>
PCR	6.7 mg/dL	0-10
Bilirrubina total	<b>16.94 mg/Dl</b>	<b>0.2-1.3</b>
Bilirrubina directa	<b>11.04 mg/dL</b>	-
Bilirrubina indirecta	<b>2.40 mg/dL</b>	-
Proteínas totales	6.91 g/dL	6.3-8.2
Albúmina	4.11 g/dL	3.5-5.0
Globulina	2.80 g/dL	1.5-3.0

Se evidencia elevación de la bilirrubina con valores de 16 mg/dL a expensas de la fracción directa 11.04 mg/Dl y la fracción indirecta de 2.4 mg/dL por lo que tenemos

una hiperbilirrubinemia mixta que se acompaña de un patrón colestásico que se evidencia por la elevación de la GGT de 1009 U/L. Se sospecha de lesión hepatocelular y por el cuadro de astenia se proceden a pedir marcadores serológicos para hepatitis. Tomando en consideración el cuadro de ictericia silente más el síndrome constitucional se piden marcadores tumorales que se presentan a continuación.

Tabla 5. Laboratorios subsecuentes

Examen	Valor del paciente	Valor referencial
Serología		
AntiHAV IgM,	0.01	Negativo menor a 0.4
HBsAg	0.76	Negativo menor a 1.0
ANTI HCV	0.079	Negativo menor a 1.0
Marcadores tumorales		
Antígeno carcinoembrionario	<b>16.29 ng/mL</b>	<b>0-3.8</b>
AFP	1.66 ng/mL	0-7
CA 125	16.23 U/mL	0-35
CA 15-3	10.5 U/mL	0-25
CA 19-9	<b>Mayor a 1000 U/mL</b>	<b>0-39</b>

Con la serología se descarta la hepatitis viral, mientras que los marcadores oncológicos resultaron elevados incluyendo al Antígeno Carcinoembrionario con 16.29 y CA 19.9.

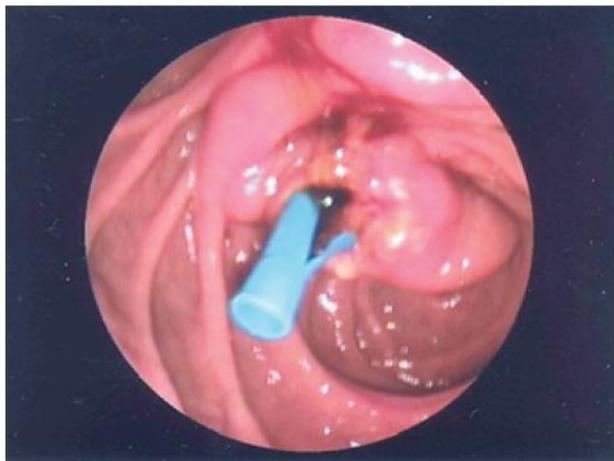
En este escenario las guías recomiendan la realización de exámenes de imagen abdominal en donde se valoren las vías biliares intra o extrahepáticas (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019). En las opciones se tiene la ecografía abdominal, la colangiopancreatografía por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019). La colangiopancreatografía por resonancia magnética es útil cuando se procura medir y

visualizar los conductos biliares y pancreáticas. Incluso puede diferenciar entre las variantes anatómicas como los quistes del colédoco o páncreas divisorio (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2019).

EL mismo día de su hospitalización se realizó una colangio-resonancia en donde se reporta dilatación marcada de vías biliares intra y extrahepáticas. Se evidencia que el tercio proximal a la ampolla de Vater el calibre de la vía biliar se adelgaza súbitamente y se representa amputado. Adicionalmente el conducto pancreático también se encuentra distendido en toda su extensión y se presenta un quiste a nivel de la cola de aproximadamente 12 mm de diámetro. En el hígado no se evidencian lesiones focales.

A petición de familiares, al siguiente día se decide realizar una Colangio Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) con el objetivo de colocación de un estent a nivel de la obstrucción biliar. En el procedimiento se imposibilita puesto que se presenta una estenosis distal del colédoco lo que impide el paso de la guía.

**Figura 1.** CPRE con colocación de stent en la ampolla de Vater en un paciente con un tumor en la cabeza del páncreas

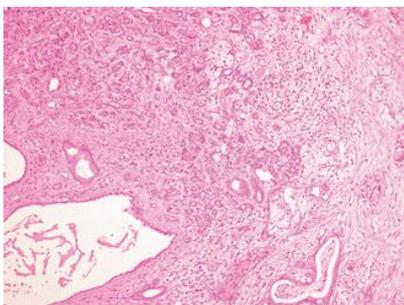


Fuente: (Hidalgo, 2010)

## Tratamiento e Histopatológico

Al siguiente día, con un diagnóstico preoperatorio de aparente obstrucción de la vía biliar se realiza la cirugía de Whipple sin complicaciones. Se obtiene como hallazgos tumoración dura de aproximadamente 5x5 cm que compromete la cabeza del páncreas con plano de clivaje subadventicial, un colédoco de 1.5 cm de diámetro, wirsung de 0.3 cm de diámetro, no líquido libre, adherencias firmes perivesiculares y periduodenales, vesícula distendida de paredes engrosadas y no evidencia de metástasis en la cavidad peritoneal ni hepática. En el trans-quirúrgico se obtiene muestra para patología que fue evaluada a congelación y resultó negativa en colédoco. En las muestras histológicas del tumor de la cabeza de páncreas resultó en un tumor de aproximadamente 3x2 cm siendo de tipo histológico adenocarcinoma ductal con un grado histológico bien diferenciado y una extensión tumoral limitado al páncreas y sin infiltración de células cancerígenas en los márgenes de la muestra ni en los ganglios linfáticos resecados, lo que le da un de estadio tumoral de T2N0. La paciente decidió no recibir quimioterapia a pesar de que se comunicó de la alta recidiva de la enfermedad. Continuará con valoraciones subsecuentes cada 3 meses con evaluación de tomografía abdominal y valores de CA 19-9.

**Figura 2.** Tinción con hematoxiclina y eosina que muestra adenocarcinoma del páncreas con abundante estroma del tumor



Fuente: (Hidalgo, 2010)

## DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas es la segunda causa de muerte relacionada con un origen digestivo después del cáncer colo-rectal (Rawla, Sunkara, & Gaduputi, 2019). La resección quirúrgica es el único procedimiento curativo de este tumor, sin embargo, solo 15 a 20% de los pacientes son candidatos (Kindler, 2018). Cuando se realiza una pancreático-duodenectomía o cirugía de Whipple en donde los márgenes son negativos hay una probabilidad de supervivencia en 5 años de un 30%, mientras que cuando hay nódulos son positivos para células de malignidad la probabilidad es de 10% (Fernandez C. , 2019).

El adenocarcinoma corresponde al 85% de las neoplasias pancreáticas. Todos los subtipos tienen un mal pronóstico excepto el carcinoma coloidal (Longnecker, 2019). Los tumores del páncreas exocrino son los tumores que se originan de las células ductales pancreáticas, acinares y células madre; las neoplasias que provienen del páncreas endócrino corresponden al 5% de las neoplasias pancreáticas (Longnecker, 2019).

Los síntomas más comunes son dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso. Sin embargo, existe una gama de síntomas que puede estar presentes como astenia pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal, dolor epigástrico y coluria entre otros (Fernandez C. , 2019). En el caso, la paciente se manifestó con ictericia, astenia, anorexia y pérdida de peso; sin presentar dolor abdominal que es un síntoma común en su cuadro clínico. Los signos más frecuentes al examen físico son ictericia, hepatomegalia, masa en el cuadrante superior derecho, caquexia y signo de Courvoisier (vesícula palpable no dolorosa en el margen costal derecho) (McGuigan, Turkington, Coleman, & McCain,

2018). De estos, la paciente solo presentó la ictericia generalizada y por lo demás su examen físico fue normal.

En cuanto a localización la mayoría provienen de la cabeza del páncreas siendo que representa el 60-70% de las neoplasias, mientras que en el cuerpo y la cola se presenta en un 20 a 25% (McGuigan, Turkington, Coleman, & McCain, 2018). El cuadro que se presenta comúnmente en los tumores de la cabeza son ictericia, esteatorrea y pérdida de peso con respecto a los otros tumores del páncreas; tal como se menciona en el caso estudiado (McGuigan, Turkington, Coleman, & McCain, 2018). La ictericia es un signo temprano de la enfermedad y cuando no se acompaña de dolor se ha visto que se correlaciona con un mejor pronóstico (Fernandez C. , 2019).

Es importante realizar una valoración del riesgo familiar para la predisposición al cáncer de páncreas puesto que 4-20% de los casos se asocian a mutaciones de la línea germinal en genes que predisponen a la enfermedad (Canto, 2019). En primer lugar, se debe de realizar una historia personal y familiar detallada en relación con el cáncer de páncreas; en casos en donde haya 3 o más casos de cáncer de páncreas en el mismo lado de la familia se debe de recomendar la realización de pruebas genéticas de la línea germinal (Canto, 2019). Asimismo, se recomiendan estas pruebas a aquellos pacientes que muestren características asociados a síndromes que predisponen a mayor riesgo de cáncer de páncreas (Canto, 2019). Los síndromes asociados son el Cáncer de seno y ovarios hereditario (gen mutado BRCA2, BRCA1 y PALB2), síndrome familiar de los múltiples melanomas atípicos (gen CDKN2A), síndrome de Peutz-Jeghers (gen STK11), Poliposis adenomatosa familiar (gen APC), síndrome de Lynch II o cáncer de colon no polipoide hereditario (genes de reparación del ADN), pancreatitis hereditaria (genes PRSS1, SPINK1), Ataxia telangiectasia (gen ATM) y síndrome de Li-Fraumeni (gen P53) (Canto, 2019). Aquellos individuos que no se ajustan a las características de

los síndromes, pero presentan un familiar de primera línea con cáncer de páncreas se los clasifica como Cáncer pancreático familiar (CPF); en este grupo se ha visto comúnmente asociado con mutaciones en los genes BRCA1 en el 13% y BRCA2 en el 19% (Canto, 2019).

Los síntomas y signos de la enfermedad no son suficientes para el diagnóstico por su baja especificidad y sensibilidad (Fernandez C. , 2019). Por esto, se deben de tomar en cuenta los factores de riesgo en la historia clínica y para llegar al diagnóstico se deben realizar pruebas de laboratorio y de imagen abdominal (NCCN, 2017). Las pruebas de laboratorio iniciales que se deben de realizar son bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina (Fernandez C. , 2019). Adicionalmente, se puede pedir un marcador tumoral del antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) (NCCN, 2017). El próximo paso es realizar una prueba de imagen del abdomen; pueden ser la ecografía abdominal, la tomografía computarizada abdominal, la CPRE, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (Fernandez C. , 2019).

La colangiopancreatografía por resonancia magnética crea una imagen tridimensional del árbol pancreático-biliar, parénquima hepático y estructuras vasculares (Fernandez C. , 2019). Tiene mejor resolución que la tomografía computarizada para definir la anatomía de los conductos biliares y además nos permite valorar si existe lesiones de metástasis en el parénquima hepático (Fernandez C. , 2019). Se prefiere realizar la colangiopancreatografía por resonancia magnética en casos de que los pacientes tengan una estenosis duodenal, estenosis gástrica, disrupción de la vía biliar, sospecha de pancreatitis crónica con obstrucción biliar o sospecha de obstrucción de la vía pancreática como es el caso de la paciente (Fernandez C. , 2019). Se puede recurrir a la CPRE para la valoración de la obstrucción biliar y para la colocación de un estent en la vía biliar (Fernandez C. , 2019).

Para el diagnóstico específico se pueden realizar marcadores tumorales especialmente CA 19-9 que tiene una sensibilidad de 70-92% y una especificidad de 68-79% (Fernandez C. , 2019). La sensibilidad para el cáncer de páncreas disminuye cuando son tumores de pequeño tamaño; la especificidad es baja debido a que puede estar elevado en procesos pancreático-biliares benignos (Fernandez C. , 2019). Por esta razón las guías de esta patología no recomiendan a este marcador genético como un único screening (NCCN, 2017). Adicionalmente, este marcador puede brindar información acerca del pronóstico, nos ayuda a predecir la presencia de la metástasis oculta, nos ayuda de determinar si hubo una resección completa del tumor y nos puede servir para el seguimiento de la enfermedad con la detección de recurrencia en caso de que estén elevados sus niveles (NCCN, 2017).

La confirmación histológica se requiere para establecer el diagnóstico del cáncer de páncreas; en aquellos pacientes que parecen tener un tumor potencialmente resecable no se necesitan una biopsia confirmatoria preoperatoria como es el caso de la paciente presentada (Fernandez C. , 2019).

El estadiaje del cáncer de páncreas se necesita para delimitar la extensión de la enfermedad y para identificar a los pacientes que se les puede realizar una resección del tumor con cirugía (Fernandez C. , 2019). El sistema preferido es el TNM combinado con el sistema de American Joint Committee on Cancer (AJCC) que tiene la octava edición; según este sistema la supervivencia media para los pacientes con estadio IA son 38 meses, IB son 24 meses, IIA son 18 meses, IIB son 17 meses y III son 14 meses (Fernandez C. , 2019). El sistema se lo presenta adjunta en el Anexo 1.

El tratamiento curativo de la enfermedad es únicamente la resección quirúrgica; lamentablemente solo el 15 al 20% de los tumores son candidatos para la cirugía por su presentación tardía (ASCO, 2016). Es importante identificar a los que pacientes que sí

tienen la posibilidad de resolución quirúrgica con la adecuada evaluación radiográfica; lo pacientes que son candidatos para la cirugía son aquellos que tienen el tumor limitado al páncreas y en aquellos en donde hay una infiltración limitada del tumor hacia los vasos mayores peri-pancreáticos (vena mesentérica superior, vena porta, arteria mesentérica superior y arteria hepática) (Fernandez & Jimenez, 2019). Hay casos considerados como resecables al límite cuando hay un contacto del tumor en menos de la mitad de la circunferencia de las arterias viscerales o cuando hay una oclusión corta de la vena mesentérica superior (Fernandez & Jimenez, 2019). Estos pacientes son candidatos potenciales para proveerlos de quimioterapia previo a la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) (NCCN, 2017).

Las contraindicaciones absolutas para la cirugía son metástasis en el hígado, peritoneo, omento o sitios extra-abdominales; oclusión o trombo de la arteria mesentérica superior; invasión de la vena mesentérica superior que no se pueda reconstruir o invasión directa hacia la vena cava inferior, aorta o eje celiaco (Fernandez & Jimenez, 2019). Se recomienda realizar colocación de un estent en la vía biliar por endoscopía en los pacientes ictericos que presenta bilirrubina mayor a 20 mg/dL, signos de colangitis o cuando la cirugía se va a realizar dentro de dos semanas (Fernandez & Jimenez, 2019).

Cuando el tumor se localiza en la cabeza del páncreas la cirugía de elección es la pancreático-duodenectomía también conocida como cirugía de Whipple en donde se remueve a la cabeza del páncreas, duodeno, los primeros 15 cm del jejunio, vía biliar común, la vesícula y una porción del estómago (Fernandez & Jimenez, 2019). Adicionalmente se realiza una linfadenectomía estándar en donde se extraen los nódulos linfáticos de las estaciones 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14, 17a y 17b; puesto que las malignidades peri-ampulares usualmente crean metástasis hasta estas

regiones linfáticas (Fernandez & Jimenez, 2019). Las regiones linfáticas se muestran en el anexo 2 adjunto al final de este estudio.

Debido a la alta recurrencia de la enfermedad a nivel sistémico y local después de la cirugía de Whipple, se recomienda usar quimioterapia sistémica, radioterapia (RT) o quimio-radioterapia antes y después de la resección quirúrgica como una terapia neoadyuvante y adyuvante correspondientemente (Ryan & Mamon, 2019). Cuando los tumores están limitados al páncreas, pero tienen invasión vascular peri-pancreática y se encuentran al límite de la resecabilidad se prefiere una terapia neoadyuvante para bajar el estadio del tumor previo a la realización de la cirugía (Ryan & Mamon, 2019). Adicionalmente se recomienda la terapia neoadyuvante en los pacientes que tienen un tumor resecable pero que presentan un estatus de performance bajo (Karnofsky menor a 70%) o cuando tiene un perfil de comorbilidades no apropiado (Ryan & Mamon, 2019).

La terapia de quimioterapia adyuvante después de la resección del adenocarcinoma pancreático se recomienda a los que no hayan recibido terapia neoadyuvante incluyendo a las personas con estadios T1N0 (Ryan & Mamon, 2019). Se recomienda que la terapia adyuvante dure 6 meses y se comience dentro de 8 a 12 semanas posterior a la cirugía para la correcta recuperación (Ryan & Mamon, 2019). Antes de comenzar se debe de realizar una valoración con tomografía computarizada y con un control de los niveles del marcador tumoral CA 19-9 (NCCN, 2017). El agente de elección es FOLFIRINOX modificado (oxiplatino más irinotecan con leucovorina e infusión de fluorouracilo por corto plazo) en pacientes que tienen un estado de performance excelente; en pacientes con menor performance se recomienda gemcitabina más capecitabina (NCCN, 2017). En aquellos con un estado de performance al límite y que tienen un perfil de comorbilidad que los excluyen para una terapia múltiple, se recomienda a la gemcitabina sola (Ryan & Mamon, 2019). En los

pacientes que tienen mutaciones en los genes BRCA o PALB2 se recomienda usar un régimen asociado a platino (cisplatino, oxaplatino o carboplatino) puesto que estudios evidencian sensibilidad de estos tumores a este agente (Ryan & Mamon, 2019). La NCCN recomienda un régimen basado en platino para los tumores con estas mutaciones, sin embargo, no establece esta conducta en la terapia adyuvante; FOLFIRINOX es una opción estándar en estos casos de mutaciones en BRCA (NCCN, 2017).

La quimio-radioterapia después de la cirugía se recomienda en pacientes que reciben gemtacitabina o gemtacitabina más capecitabina que desean una terapia agresiva, presentan un estatus de performance excelente después de la cirugía y que presentan positividad de malignidad en los nódulos linfáticos resecados o en los márgenes del tumor resecado (BMC, 2009). En aquellos que reciben FOLFIRINOX no se recomienda puesto que la tolerancia y los beneficios de la quimio-radioterapia en este panorama no es claro y es controversial (Ryan & Mamon, 2019).

La guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) no recomienda la administración de la terapia neoadyuvante en pacientes con tumores resecables (ASCO, 2016). Por otro lado, la guía de la NCCN sugiere considerar la terapia neoadyuvante en tumores resecables que son de alto riesgo como cuando los niveles de CA 19-9 están elevados, el tumor primario es grande, los ganglios linfáticos regionales están grandes, hay pérdida de peso excesiva o en dolor extremo (NCCN, 2017). Se prefiere el régimen de FOLFIRINOX seguido de quimio-radioterapia en ausencia de metástasis (Ryan & Mamon, 2019).

El pronóstico de la resección del adenocarcinoma de la cabeza del páncreas sigue siendo bajo a pesar de que se haya realizado la cirugía de Whipple y los márgenes haya resultados negativos siendo que la supervivencia es de 10-25% en un plazo de 5

años y la supervivencia media es de 10 a 20 meses (Fernandez & Jimenez, 2019). En los últimos años, ha disminuido la mortalidad perioperatoria con un porcentaje menor a 4, lo cual se debe a mayor experiencia de los médicos cirujanos quienes realizan el procedimiento frecuentemente en centros hospitalarios (Fernandez & Jimenez, 2019). El factor pronóstico más importante en los pacientes que se le ha realizado la cirugía de Whipple es el estado de los ganglios resecaados; cuando son positivos para malignidad la supervivencia en 5 años es de 10%, mientras que si los ganglios son negativos la supervivencia es de 30% aproximadamente (Fernandez & Jimenez, 2019).

Se espera que los indicadores de la mortalidad, morbilidad y supervivencia mejoren por la mayor experiencia de los profesionales con la cirugía, por la quimioterapia neoadyuvante y por la quimioterapia adyuvante (Fernandez & Jimenez, 2019). Los estudios son contradictorios y en algunos se evidencia que no hay mejoría en los marcadores de supervivencia a largo plazo en los últimos 20 años, razón por la cual se necesita mejorar la detección temprana de la enfermedad y se debe de proporcionar terapias neoadyuvantes más efectivas (Fernandez & Jimenez, 2019).

Para el seguimiento según las guías de ASCO se recomienda visitas en intervalos de 3 a 6 meses para monitorizar la recuperación, las toxicidades relacionadas al tratamiento y la recurrencia (ASCO, 2016). Estas visitas se deben de realizar por 2 años y posteriormente se puede ir disminuyendo el número de visitas; si los niveles de CA 19-9 estaban elevados previo a la cirugía se puede hacer monitorización de los niveles cada 3 a 6 meses (Ryan & Mamon, 2019). El tiempo para realizar un TC de control dependerá del paciente tomando en cuenta su preferencia, nivel de estrés emocional y su nivel financiero (Ryan & Mamon, 2019).

## CONCLUSIÓN

Es fundamental realizar un adecuado abordaje diagnóstico en los pacientes que presenta ictericia sin dolor abdominal ya que existen patologías que pueden poner en riesgo inminente a la vida del paciente; como son la falla hepática fulminante, la colangitis aguda o la hemólisis masiva. Asimismo, se debe de diferenciar aquellas patologías benignas que no se asocian a una afectación hepática como son la hipercarotenemia, la anemia o la ingesta de medicamentos como la quinacrina.

El diagnóstico etiológico de la ictericia es amplio, razón por la cual se debe de indagar sobre las claves diagnósticas en la historia clínica y examen físico que se deben complementar con los exámenes de laboratorio e imagen que nos permitirán realizar un adecuado abordaje diagnóstico.

La detección temprana del cáncer de páncreas es primordial puesto que permite una identificación de los pacientes con resecabilidad del tumor; siendo que el único tratamiento curativo para la enfermedad es la cirugía de Whipple.

La cirugía de Whipple debe ser complementada con quimioterapia y quimiorradioterapia para disminuir la recidiva de la neoplasia, por consiguiente, es indispensable proveer al paciente con la información adecuada acerca de la terapéutica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCO. (2016). Practice Guidelines for Advanced Pancreatic Cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 1-25.

BMC. (2009). Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: impact of radiotherapy dose on survival. *BMC Cancer*, 1-10.

Canto, M. (2019, 02 06). *Familial risk factors for pancreatic cancer and screening of high-risk patients*. Retrieved from Uptodate:  
[https://www.uptodate.com/contents/familial-risk-factors-for-pancreatic-cancer-and-screening-of-high-risk-patients?search=cancer%20de%20pancreas&source=search\\_result&selectedTitle=9~150&usage\\_type=default&display\\_rank=9#H10545149](https://www.uptodate.com/contents/familial-risk-factors-for-pancreatic-cancer-and-screening-of-high-risk-patients?search=cancer%20de%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9#H10545149)

Farreras, P., & Rozmann, C. (2012). *Medicina Interna*. Madrid: Elsevier.

Fernandez, C. (2019, 01 18). *Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer*. Retrieved from Uptodate:  
[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer?search=cancer%20de%20pancreas&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer?search=cancer%20de%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1)

Fernandez, C., & Jimenez, R. (2019, 03 14). *Overview of surgery in the treatment of exocrine pancreatic cancer and prognosis*. Retrieved from Uptodate:  
<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-surgery-in-the-treatment-of-exocrine-pancreatic-cancer-and->

prognosis?search=cancer%20de%20pancreas&source=search\_result&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2#H1

Fevery, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International*, 592-605.

Hidalgo, M. (2010). Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1605-1617.

Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Loscalzo, J. (2019).

*Harrison. Principios de Medicina Interna*. New York: McGraw-Hill.

Kindler, H. (2018). A Glimmer of Hope for Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2463-2464.

Longnecker, D. (2019, 01 15). *Pathology of exocrine pancreatic neoplasms*. Retrieved

from Uptodate: [https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-exocrine-pancreatic-](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-exocrine-pancreatic-neoplasms?search=cancer%20de%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=16~150&usage_type=default&display_rank=16#H1)

[neoplasms?search=cancer%20de%20pancreas&source=search\\_result&selectedTitle=16~150&usage\\_type=default&display\\_rank=16#H1](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-exocrine-pancreatic-neoplasms?search=cancer%20de%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=16~150&usage_type=default&display_rank=16#H1)

Lowe, R., Anderson, C., & Kowdley, K. (2018, 04 19). *Clinical manifestations and*

*diagnosis of cholangiocarcinoma*. Retrieved from Uptodate:

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma?search=cholangiocarcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~127&usage_type=default&display_rank=1#H1)

[cholangiocarcinoma?search=cholangiocarcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~127&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma?search=cholangiocarcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~127&usage_type=default&display_rank=1#H1)

Martin, J. (2018, 10 22). *Ampullary carcinoma: Epidemiology, clinical manifestations,*

*diagnosis and staging*. Retrieved from Uptodate:

[https://www.uptodate.com/contents/ampullary-carcinoma-epidemiology-](https://www.uptodate.com/contents/ampullary-carcinoma-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-)

[clinical-manifestations-diagnosis-and-](https://www.uptodate.com/contents/ampullary-carcinoma-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-)

staging?search=vater%20ampulla&source=search\_result&selectedTitle=2~96&usage\_type=default&display\_rank=2#H1

McGuigan, A., Turkington, R., Coleman, H., & McCain, S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis,. *World Journal of Gastroenterology*, 4846-4861.

NCCN. (2017). Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 1028-1058.

Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, 10-27.

Riquelme, A. A., Espino, A., Inanovic-Zuvic, D., & Latorre, G. (2015). *Manual de gastroenterología clínica* . Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile.

Roche, S., & Kobos, R. (2004). Jaundice in the Adult Patient. *American Academy of Family Physicians* , 299-304.

Roy-Chowdhury, N., & Roy-Chowdhury, J. (2019, 09 4). *Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia*. Retrieved from Uptodate: [https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia?search=jaundice%20adult&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia?search=jaundice%20adult&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1)

Roy-Chowdhury, N., Roy-Chowdhury, J., Chopra, S., & Rand, E. (2018, 10 29). *Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia*. Retrieved from Uptodate: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic->

hyperbilirubinemia?search=hyperbilirubinemia%20adult&source=search\_result  
&selectedTitle=2~150&usage\_type=default&display\_rank=2#H1

Ryan, D., & Mamon, H. (2019, 08 23). *Treatment for potentially resectable exocrine pancreatic cancer*. Retrieved from Uptodate:

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-for-potentially-resectable-exocrine-pancreatic-](https://www.uptodate.com/contents/treatment-for-potentially-resectable-exocrine-pancreatic-cancer?search=cancer%20de%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H1)

[cancer?search=cancer%20de%20pancreas&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6#H1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-for-potentially-resectable-exocrine-pancreatic-cancer?search=cancer%20de%20pancreas&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H1)

Suarez, J., & Bruguera, M. (2015). *Hepatología: De las ciencias básicas a las clínicas, de los problemas a los síndromes y de la docencia a la práctica médica*. Quito: ALEH.

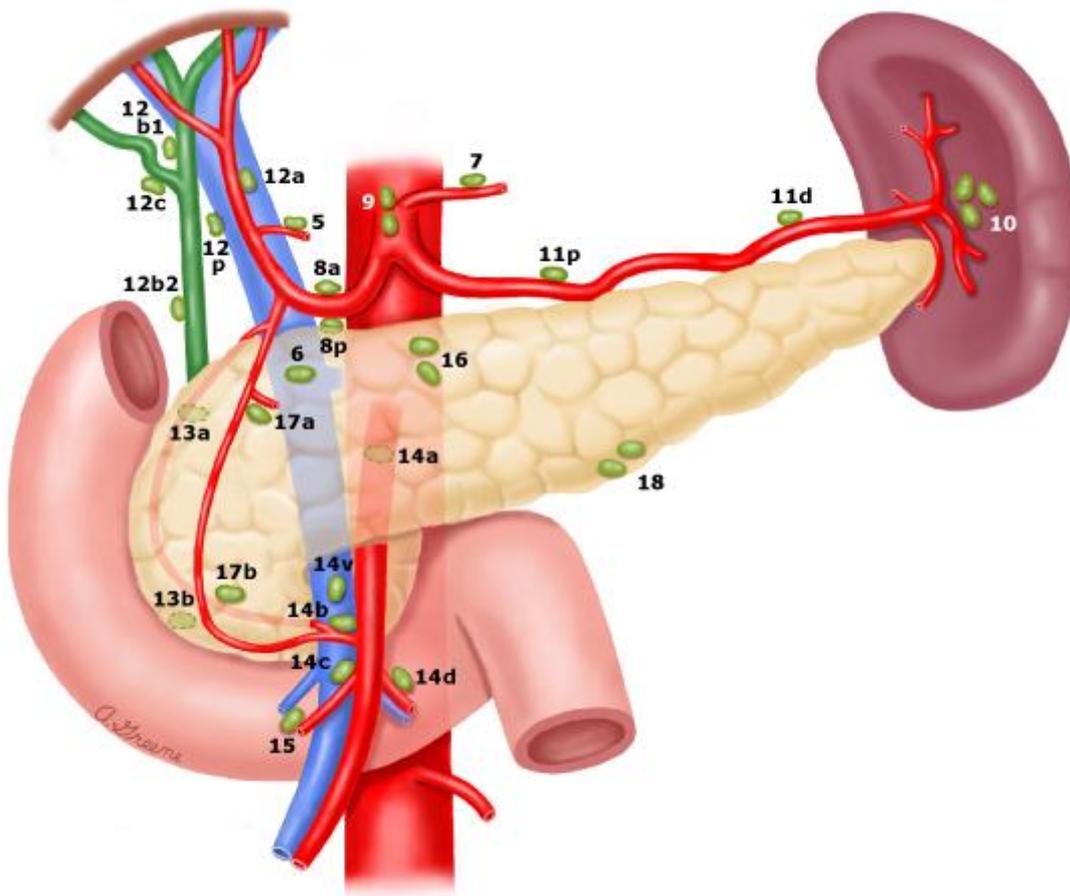
## ANEXO A. Estadaje del cáncer de páncreas basado en el TNM y en la octava edición de la AJCC

### Exocrine pancreatic cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> . This includes high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIn-3), intraductal papillary mucinous neoplasm with high-grade dysplasia, intraductal tubulopapillary neoplasm with high-grade dysplasia, and mucinous cystic neoplasm with high-grade dysplasia.		
T1	Tumor ≤2 cm in greatest dimension		
T1a	Tumor ≤0.5 cm in greatest dimension		
T1b	Tumor >0.5 and <1 cm in greatest dimension		
T1c	Tumor 1 to 2 cm in greatest dimension		
T2	Tumor >2 and ≤4 cm in greatest dimension		
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension		
T4	Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery, regardless of size		
Regional lymph nodes (N)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes		
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Any N	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Fuente: (Fernandez C. , 2019)

**ANEXO B. Estaciones linfáticas del cáncer de páncreas**

Fuente: (Fernandez & Jimenez, 2019)