

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Presentación de caso clínico para educación médica: Paciente
masculino de 57 años con ictericia**

Caso Clínico

Andrea Lissete Pazmiño Arias

Medicina

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

Quito, 30 de noviembre de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Presentación de caso clínico para educación médica: Paciente masculino de 57 años con ictericia

Andrea Lissete Pazmiño Arias

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Oswaldo Cargua, Doctor

Firma del profesor

Quito, 30 de noviembre de 2017

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: Andrea Lissete Pazmiño Arias

Código: 00107223

Cédula de Identidad: 1715422398

Lugar y fecha: Quito, 30 de noviembre de 2017

RESUMEN

La ictericia es una manifestación clínica común que puede ser causada por distintas razones desde una hepatitis viral aguda, hasta un proceso obstructivo que puede presentarse como un cuadro agudo y que debe resolverse de manera inmediata como una colangitis séptica, por tal motivo es de gran importancia dominar este tema para realizar un apropiado abordaje en la práctica clínica, realizando un adecuado diagnóstico diferencial teniendo en cuenta las diferentes etiologías de la hiperbilirrubinemia, saber clasificarla y evaluar otros parámetros del perfil hepático que nos puede encaminar a un daño hepático o un proceso obstructivo y esclarecer si la lesión se encuentra intra o extrahepática. Se presentará un caso clínico acerca de un paciente con antecedente de una colitis ulcerativa no tratada que acude a la consulta con ictericia cuya impresión diagnóstica es un colangiocarcinoma secundario a una colangitis esclerosante primaria. Si bien es una neoplasia poco común, se lo debe tener en cuenta al evaluar a un paciente que acude por ictericia, realizar un adecuado abordaje clínico a un paciente con esta patología con pruebas diagnósticas pertinentes y medidas terapéuticas nos ayudan a ofrecer un diagnóstico precoz, una mejor calidad de vida y si es posible la cura.

Palabras clave: Ictericia, hiperbilirrubinemia conjugada, hiperbilirrubinemia no conjugada, colangiocarcinoma, colangitis esclerosante primaria.

ABSTRACT

Jaundice is a common clinical manifestation that can be caused by different reasons from an acute viral hepatitis, to an obstructive process that can present as an acute condition and that must be resolved immediately as septic cholangitis, for this reason it is of great importance to master this topic in order to make an appropriate approach in clinical practice, making an adequate differential diagnosis taking into account the different etiologies of hyperbilirubinemia, know how to classify it and evaluate other parameters of the liver profile that can lead us to liver damage or an obstructive process and clarify if the lesion is intra or extrahepatic. A clinical case will be presented about a patient with a history of untreated ulcerative colitis who comes with jaundice as a reason for consultation whose diagnostic impression is a cholangiocarcinoma secondary to primary sclerosing cholangitis. Although it is an uncommon neoplasm, it should be taken into account when evaluating a patient who presents with jaundice, making an adequate clinical approach to a patient with this pathology with pertinent diagnostic tests and therapeutic measures help us to offer an early diagnosis, a better quality of life and if possible the cure.

Key words: Jaundice, conjugated hyperbilirubinemia, unconjugated hyperbilirubinemia, cholangiocarcinoma, primary sclerosing cholangitis.

TABLA DE CONTENIDO

Caso clínico de educación médica	10
1. Objetivos.....	10
1. Objetivo General.	10
2. Objetivos Específicos.....	10
2. Historia Clínica	10
1. Anamnesis.	10
2. Examen físico.....	11
3. Lista de problemas	12
4. Análisis.....	13
1. Definición de ictericia.	13
2. Metabolismo de la bilirrubina.	14
3. Medición de la bilirrubina.	15
4. ¿Cómo realizar un adecuado abordaje a un paciente que acude con ictericia?	16
5. ¿Qué exámenes de diagnóstico solicitar a un paciente con ictericia?.....	19
<i>Elevación aislada de la bilirrubina.....</i>	20
<i>Patrón hepatocelular.....</i>	21
<i>Patrón colestásico</i>	24
6. Resultados de los exámenes diagnósticos del paciente.....	27
<i>Exámenes de laboratorio</i>	27
<i>Ecografía doppler de abdomen superior</i>	29
<i>Colangiopancreatografía por resonancia magnética.....</i>	30
5. Diagnóstico presuntivo	32
Colangiocarcinoma.....	32
<i>Presentación clínica.....</i>	34
<i>Diagnóstico.....</i>	35
<i>Tratamiento.....</i>	37
Conclusiones.....	39
Referencias bibliográficas	40
Anexos	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Lista de problemas del paciente.....	12
Tabla 2: Categorización del daño hepático según la alteración de pruebas hepáticas.	19
Tabla 3: Causas de la elevación de los niveles de aminotransferasas y sus características de lesión enzimática hepática.	24
Tabla 4: Exámenes de laboratorio del paciente.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Circulación enterohepática y sistémica de la bilirrubina y sus metabolitos.	15
Figura 2: Etiologías de hiperbilirrubinemia aislada	21
Figura 3: Alteraciones hepatocelulares.....	22
Figura 4: Patologías de origen colestásico	27
Figura 5: Ecografía doppler aorto abdominal del paciente	30
Figura 6: Colangiopancreatografía por resonancia magnética reconstrucción coronal del paciente.	31
Figura 7: Colangiopancreatografía por resonancia magnética del paciente reconstrucción en 3D	31
Figura 8: Colangiopancreatografía por resonancia magnética del paciente secuencia T2 corte axial	32
Figura 9: Clasificación anatómica de los tumores de los conductos biliares.	33
Figura 10: Clasificación Bismuth-Corlette para tumores perihiliares.....	34
Figura 12: Sistema de estadiaje TNM para colangiocarcinoma distal.....	42
Figura 13: Sistema de estadiaje TNM para colangiocarcinoma intrahepático.....	43
Figura 14: Sistema de estadiaje TNM para colangiocarcinoma perihiliar	44

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1: Valoración del paciente con ictericia.....	18
Algoritmo 2: Evaluación de un paciente con elevación de fosfatasa alcalina.....	25
Algoritmo 3: Algoritmo sugerido para screening de colangiocarcinoma en colangitis esclerosante primaria.....	36

CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA

1. Objetivos

1. Objetivo General.

- i. Analizar un caso clínico y presentarlo de manera didáctica para promover aprendizaje médico y favorecer al desarrollo de habilidades y destrezas clínicas.

2. Objetivos Específicos.

- i. Presentar un caso clínico y plantear el abordaje clínico hacia un paciente con ictericia.
- ii. Establecer los posibles diagnósticos diferenciales en relación al caso.
- iii. Exponer la fisiología, anatomía y fisiopatología pertinente al caso.
- iv. Describir las alternativas diagnósticas y terapéuticas del caso a tratar.

2. Historia Clínica

1. Anamnesis.

- i. Datos de filiación: Paciente masculino de 57 años de edad, nacido en Quito, Estado civil: Casado, Lateralidad: Diestra, Instrucción: Superior, Grupo Sanguíneo: ORH+, Transfusiones: no refiere, Religión: católica.
- ii. Motivo de consulta: Piel amarillenta
- iii. Enfermedad actual: Paciente refiere sin causa aparente cuadro de ictericia, coluria y acolia de aproximadamente un mes de evolución. Hace 8 días se añade prurito generalizado. No presenta dolor

abdominal, no alza térmica, no vómitos, no alteración de la conciencia, no evidencia de sangrado digestivo, no otros síntomas acompañantes.

iv. Antecedentes personales

1. Patológicos:

- a. Colitis ulcerativa diagnosticada a los 39 años de edad, fue tratada durante un mes con sulfasalazina sin más controles posteriores.
- b. Diarrea crónica alrededor de 30 años sin tratamiento

2. Quirúrgicos: Apendicectomía a los 27 años de edad

3. Alergias: No refiere

4. Hábitos:

- a. Miccional: 4 veces al día
- b. Defecatorio: episodios de deposiciones diarreicas
- c. Pernicioso: No tabaco, no alcohol, no drogas.

v. Antecedentes patológicos familiares: No refiere

2. Examen físico.

Signos vitales: PA:135/75mmHg, FC: 81 lpm, FR: 19, T°: 36.8°C, SatO2:94% al aire ambiente

Peso: 75kg, Talla: 1.80m IMC: 23.1 Kg/m²

Apariencia general: Paciente hemodinámicamente estable, consciente, orientado en persona, tiempo y espacio, hidratado, adecuado aporte nutricional.

Piel: Ictericia generalizada.

Cabeza: Normocefálica.

Ojos: Escleras ictéricas, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz.

Oídos: Conducto auditivo externo permeable, no evidencia de alteraciones auditivas.

Nariz: Fosas nasales permeables.

Boca: Mucosas orales húmedas, región sublingual ictérica. Orofaringe no congestiva, no exudados.

Cuello: No adenopatías, no masas. Tiroides de tamaño normal a la palpación

Cardiopulmonar: Tórax simétrico, murmullo vesicular conservado, Ruidos cardiacos rítmicos, no soplos.

Abdomen: Blando, depresible, doloroso a la palpación en cuadrante superior derecho. Se evidencia hepatomegalia de 2cm por debajo del reborde costal. No esplenomegalia, no signos de peritonismo no ascitis.

Región lumbar: No deformidades evidentes, no dolor a la palpación.

Extremidades: Simétricas, no edemas, pulsos distales bilaterales presentes.

Neurológico: Escala de Glasgow: 15/15, no signos de focalidad neurológica, pares craneales conservados.

3. Lista de problemas

Paciente Masculino de 57 años				
#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	Hace 30 años	Colitis Ulcerativa	A	III
2	Hace 1 mes	Ictericia	A	I
3	Hace 1 mes	Coluria	A	I
4	Hace 8 días	Prurito	A	I
5	Hace 24 horas	Hepatomegalia	A	II
6	Hace 24 horas	Dolor abdominal a la palpación	A	I

Tabla 1: Lista de problemas del paciente

4. Análisis

Se presenta un caso de un paciente de sexo masculino de 57 años de edad con ictericia progresiva de aproximadamente un mes de evolución, sin dolor abdominal, al cuadro se añade coluria, acolia y prurito generalizado. No refiere otra sintomatología. Al examen físico lo relevante es una hepatomegalia de 2cm por debajo del reborde costal y dolor a la palpación profunda en cuadrante superior derecho.

A continuación, se propone un abordaje inicial para un paciente con ictericia, estableciendo en primera instancia conceptos claves para recordar la fisiopatología de la ictericia, las bases del metabolismo de la bilirrubina, así como su medición.

1. Definición de ictericia.

La ictericia se define como la coloración amarillenta de las mucosas y de la piel como resultado del depósito de bilirrubina en los tejidos cuando ésta excede los valores normales, es decir al menos 3mg/100ml. Comienza manifestándose clínicamente en las escleróticas, posteriormente en las mucosas, por ejemplo, en la región sublingual, y finalmente en la piel. En ocasiones si la ictericia es de larga evolución y la piel es clara se puede presentar una coloración verdosa debido a la transformación de la bilirrubina en biliverdina por el proceso de oxidación. Cabe mencionar que este cambio de coloración amarillenta de la piel puede presentarse en otras circunstancias como la carotenodermia, exposición a fenoles, o quinacrina. por tal razón una anamnesis completa logra una correcta orientación al diagnóstico (Longo, Fauci, 2010).

2. Metabolismo de la bilirrubina.

El 80% de la bilirrubina es producida por el catabolismo de la hemoglobina en el sistema reticuloendotelial principalmente del hígado y del bazo. El anillo tetrapirrólico del hemo es separado por la enzima hemooxigenasa produciendo biliverdina, monóxido de carbono y hierro. La biliverdina de pigmento verde es reducida por la biliverdina reductasa y la convierte en bilirrubina de color amarillo, liposoluble, no conjugada y en la prueba de Van den Bergh reacciona como reactante indirecto, por lo que se conoce como bilirrubina indirecta, se comentará a detalle posteriormente; su acumulación en los tejidos resulta en ictericia y es tóxica para el sistema nervioso central en desarrollo. El 20% restante de la producción de la bilirrubina procede de la destrucción prematura de precursores eritroides en la médula ósea y del recambio de las hemoproteínas como la mioglobina y citocromos (Marcdante, Kliegman, 2015).

Para que la bilirrubina pueda ser transportada por la sangre debe ser soluble, por lo que se une de manera reversible a la albúmina, este complejo llega al hígado y se disocia en el hepatocito para unirse a la proteína citoplásmática Y, llamada ligandina donde se conjuga con ácido glucorónico y se convierte en glucorónido de bilirrubina, mediante la enzima uridina difosfo-glucoronosiltransferasa, esta bilirrubina conjugada es hidrosoluble y es excretada a través de la bilis, posteriormente se dirige al intestino delgado sin presentar cambios en su composición (Marcdante, Kliegman, 2015). Al llegar al íleon distal y al colon por acción de las glucoronidasas β bacterianas se convierte en bilirrubina no conjugada nuevamente, sin embargo, las bacterias de la flora intestinal la reducen formando urobilinógeno y es eliminado su gran mayoría por las heces, otra porción recircula hasta el hígado, y un pequeño porcentaje se filtra en el glomérulo y es eliminado por la orina, cómo se observa de manera esquemática en la figura 1. (Longo, Fauci, 2010) (Costanzo, 2011).

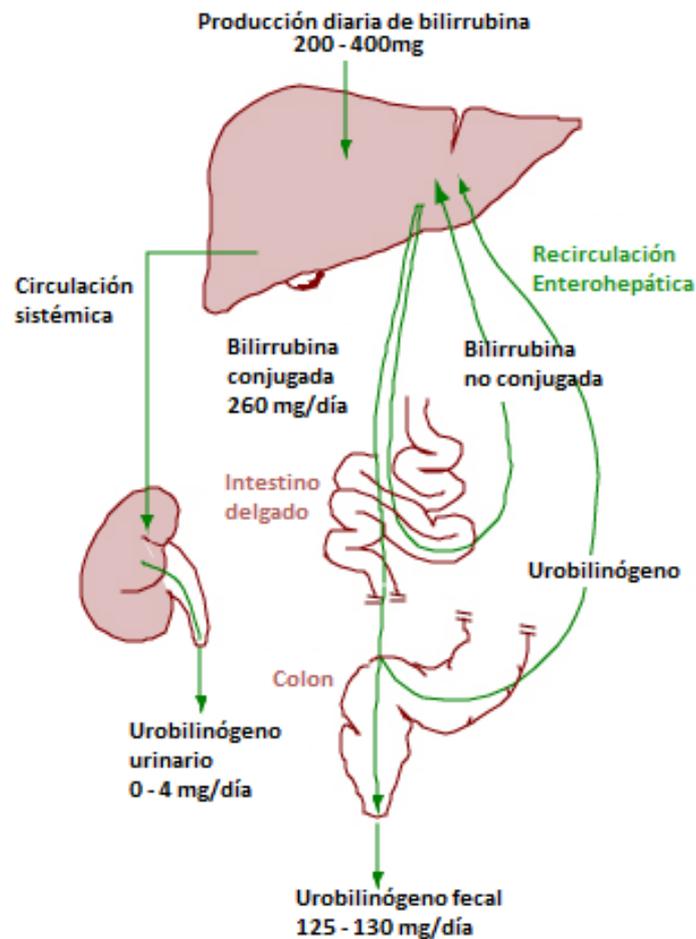


Figura 1: Circulación enterohepática y sistémica de la bilirrubina y sus metabolitos.

(Roy-Chowdhury, & Roy-Chowdhury, 2016a).

3. Medición de la bilirrubina.

Para determinar los niveles de bilirrubina sérica se utiliza la reacción de Van den Bergh que consiste en la descomposición de la bilirrubina, su estructura de tetrapirrol en dos azopigmentos de dipirrimeteno cuando entra en contacto con el ácido diazosulfalínico esto se mide a través de fotometría. La bilirrubina conjugada es equivalente a la fracción directa que reacciona solamente con la presencia del ácido, pues carece de enlaces de hidrógeno y reacciona rápidamente en ausencia de aceleradores (Roy-Chowdhury, & Roy-Chowdhury, 2016a). La bilirrubina sérica total se obtiene a partir de la adición de alcohol a la reacción,

mientras que la bilirrubina indirecta corresponde a la diferencia entre la cantidad total de bilirrubina y la fracción directa (Longo, Fauci, 2010).

Se puede medir únicamente la bilirrubina conjugada en la orina, pues ésta atraviesa la filtración glomerular resorbiéndose en su mayoría y lo restante es eliminada por la orina. Mientras que la bilirrubina no conjugada se encuentra unida a la albúmina y no es susceptible a la filtración en los riñones, por lo tanto, no se detecta en la orina (Longo, Fauci, 2010). La presencia de bilirrubinuria implica una alteración hepática ya sea una enfermedad hepatocelular o una obstrucción biliar post-hepática, pues en una hiperbilirrubinemia por hemólisis se encontrará elevada la bilirrubina no conjugada y no resultará elevada en la orina. Sin embargo, esta prueba puede presentar falsos positivos ya sea por contaminación de la orina con heces o que el paciente se encuentre tomando medicamentos que causen coloración roja en la orina; así como falsos negativos en pacientes con colestasis prolongada, debido a la unión covalente de la bilirrubina conjugada con la albúmina; exposición de la orina a la luz o alta ingesta de ácido ascórbico (Brunzel, 1994).

4. ¿Cómo realizar un adecuado abordaje a un paciente que acude con ictericia?

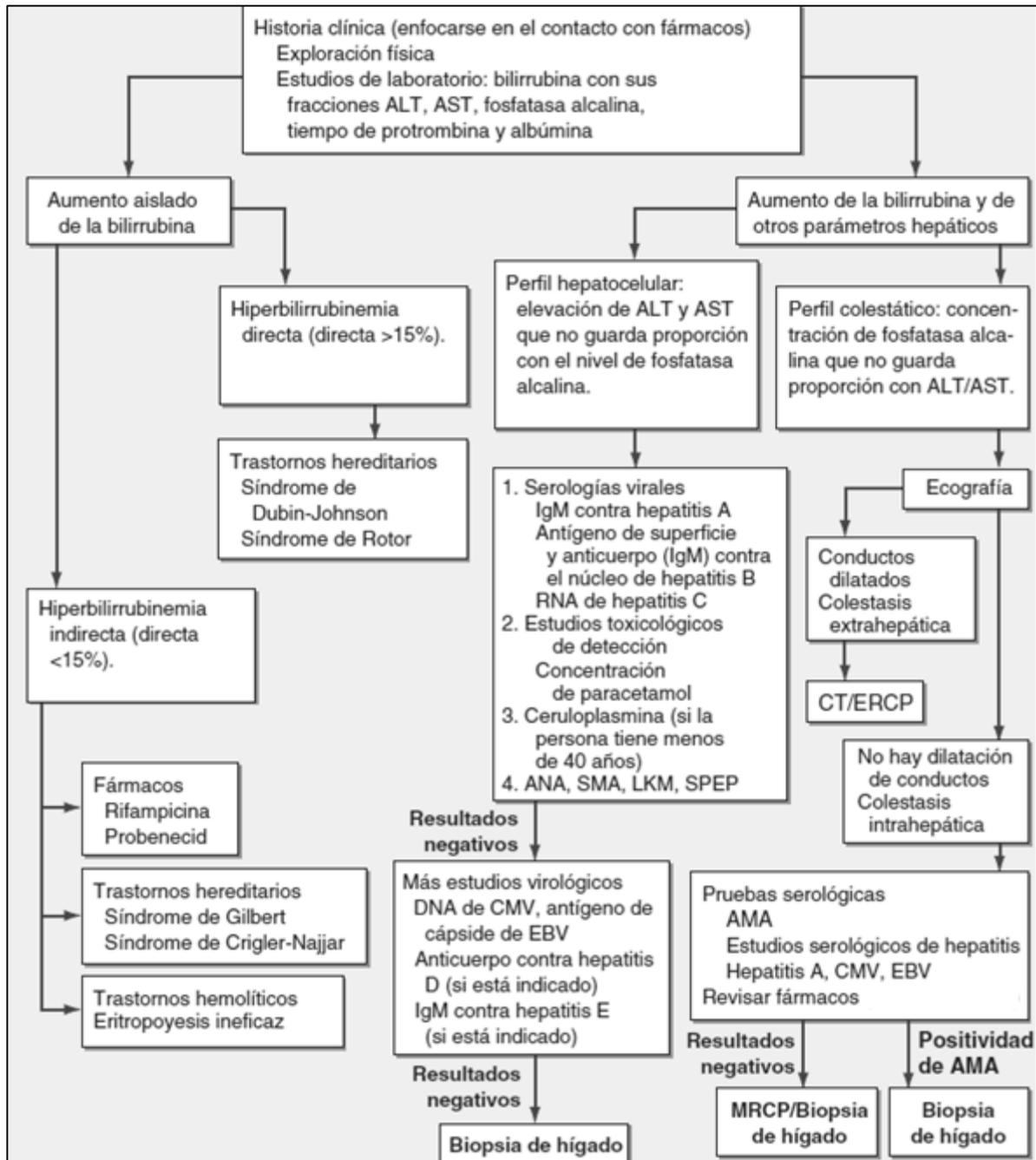
Se debe indagar de manera minuciosa toda la información relevante mediante una anamnesis completa. Se investigará desde los datos de filiación como profesión, si el paciente ha presentado exposición a fármacos o químicos, si recibió productos por vía parenteral, viajes recientes, alimentos fuera de casa o su manera de cocción, contactos cercanos con clínica similar, hábitos como la ingesta de alcohol o uso de drogas intravenosas, antecedentes quirúrgicos, que incluya colecistectomía, historia familiar, sintomatología acompañante como dolor abdominal, fiebre, artralgias, anorexia, pérdida de peso, entre otros. Una vez recopilada esta información se procederá a realizar un examen físico exhaustivo enfocándose

desde la apariencia general del paciente y que sea direccionado a la posible patología (Longo, Fauci, 2010).

En este punto se deben plantear las hipótesis con las cuales trabajaremos para llegar al diagnóstico. Por ejemplo, si el paciente acude con historia de fiebre, escalofríos, dolor en cuadrante superior derecho del abdomen y/o reciente cirugía biliar es sugestivo de colangitis aguda, recordar la tríada de Charcot: fiebre, dolor e ictericia. Así mismo si se presenta con malestar, anorexia y mialgias orienta a un cuadro de hepatitis viral. O si al examen físico se encuentran signos de hipertensión portal o falla hepática como ascitis, arañas vasculares, esplenomegalia, entre otros. O el signo de Courvoisier, que indica una obstrucción maligna de la vía biliar (Roy-Chowdhury, & Roy-Chowdhury, 2016b).

En el presente caso se debe analizar el tiempo de la ictericia, la presencia de coluria, acolia y prurito, lo cual reflejaría un proceso colestásico. No obstante, cabe recalcar, el antecedente patológico del paciente de colitis ulcerativa la cual no fue tratada y presentó varios episodios de actividad caracterizada por diarreas. Ahora bien, es necesario preguntarse si existen y cuáles son las alteraciones en las pruebas hepáticas, posteriormente, resolver si el problema es de origen hepatocelular o bien colestásico, ¿y de ser el caso, sí la obstrucción se encuentra intrahepática o extrahepática? (Longo, Fauci, 2010).

A continuación, se observa un algoritmo diagnóstico para un paciente que presenta ictericia, se evaluará cada paso de manera detallada dependiendo los resultados de los exámenes diagnósticos.



Algoritmo 1: Valoración del paciente con ictericia.

ALT: alanina aminotransferasa; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: Anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; CMV: Citomegalovirus, EBV: Epstein Barr Virus; LKM: anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón; MRCP: colangiopancreatografía con resonancia magnética; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; SPEP: electroforesis de proteínas séricas.

(Longo, Fauci, 2010).

5. ¿Qué exámenes de diagnóstico solicitar a un paciente con ictericia?

Se debe solicitar exámenes de laboratorio pertinentes, es decir buscando lo que se quiere evaluar. En el caso de un paciente con ictericia es esencial saber cómo se encuentra el metabolismo hepático (bilirrubina sérica total, directa e indirecta), la función hepática sintética (albúmina, tiempo de protrombina, INR), y si existe daño en los marcadores hepatocelulares (aminotransferasas). Con esta lista inicial de exámenes de laboratorio se puede comenzar a analizar la posible etiología de la ictericia del paciente.

En cuanto a los marcadores de daño hepatocelular se pueden dividir en patrón hepatocelular y colestásico (fosfatasa alcalina [FA], γ -glutamiltanspeptidasa [GGT], 5'nucleotidasa, [5'NT]) basado en el nivel de elevación de las aminotransferasas comparadas principalmente con la fosfatasa alcalina como se observa en la tabla 2. Cabe mencionar que, la lesión hepática puede ser aguda o crónica, se considera enfermedad hepática crónica si las alteraciones en las pruebas de perfil hepático persisten más allá de 6 meses (Woreta, Alqahtani, 2014).

Patrón de alteración hepática	Aminotransferasas	Fosfatasa alcalina
Hepatocelular	↑↑	↑
Colestásico	↑	↑↑

Tabla 2: Categorización del daño hepático según la alteración de pruebas hepáticas.

(Woreta, Alqahtani, 2014).

Elevación aislada de la bilirrubina.

Este término se aplica cuando los niveles de bilirrubina se encuentran elevados. La hiperbilirrubinemia aislada ya sea por incremento de la bilirrubina directa o indirecta abarca diferentes etiologías que se agrupan en la figura 2. La elevación de la fracción indirecta de la bilirrubina se encuentra en dos condiciones, la primera, una sobreproducción de la misma como en eritropoyesis ineficaz o hemólisis, ya sea por un trastorno adquirido o hereditario. Y la segunda cuando existe alteraciones en la captación o conjugación de bilirrubina, esto puede darse por ciertos grupos de fármacos, como la rifampicina y probenecid, o también se puede observar en enfermedades hereditarias como el Síndrome de Crigler-Najjar y el Síndrome de Gilbert. En el caso del Síndrome de Gilbert, cabe tenerlo en cuenta por su alta frecuencia contando con una incidencia de 9% de la población total (Friedman, 2017). El paciente se presenta con ictericia durante períodos de estrés o ayuno. En este trastorno se observa una deficiencia en la conjugación de la bilirrubina por una reducida actividad de la enzima UDPGT, sin embargo, la concentración de bilirrubina no conjugada no es mayor a 6mg/100ml (Longo, Fauci, 2010). En pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada persistente o que empeora, se añaden síntomas o demuestra una elevación de las aminotransferasas y se ha descartado las patologías descritas previamente, como trastornos hemolíticos, adquiridos, hereditarios y fármacos, se puede considerar una biopsia hepática (Friedman, 2017).

Por otro lado, una elevación aislada en la bilirrubina directa se debe a la disminución de excreción en la vía biliar o filtración de la misma desde los hepatocitos hacia el suero, lo cual se presenta en dos trastornos: Síndrome de Dubin-Johnson y Síndrome de Rotor, los cuáles presentan características benignas (Friedman, 2017).

I. Hiperbilirrubinemia indirecta	2. Babesiosis
A. Trastornos hemolíticos	B. Eritropoyesis ineficaz
1. Hereditarios	1. Deficiencias de cobalamina, ácido fólico, ferropenia grave y talasemia
a. Esferocitosis, eliptocitosis	C. Fármacos
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa	1. Rifampicina, probenecid, ribavirina
b. Anemia drepanocítica	D. Cuadros hereditarios
2. Adquiridos	1. Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
a. Anemias hemolíticas microangiopáticas	2. Síndrome de Gilbert
b. Hemoglobinuria paroxística nocturna	II. Hiperbilirrubinemia directa
c. Anemia acantocítica	A. Cuadros hereditarios
d. Hemólisis de origen inmunitario	1. Síndrome de Dubin-Johnson
e. Parasitosis	2. Síndrome de Rotor
1. Paludismo	

Figura 2: Etiologías de hiperbilirrubinemia aislada

(Longo, Fauci, 2010).

Patrón hepatocelular

Cuando existe daño hepatocelular se liberan las aminotransferasas ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) de los hepatocitos, por lo que se observa una elevación de las mismas en el suero. El diagnóstico diferencial que puede llevar a este escenario es amplio e incluye hepatitis viral, hepatotoxicidad por fármacos o drogas, alcoholismo, hepatitis isquémica o autoinmunitaria, infiltración maligna, y trastornos musculares, ver figura 3 (Friedman, 2017).

Refiriéndonos a nuestro caso clínico, los exámenes a solicitar, teniendo en cuenta la correlación clínica, factores de riesgo y continuando con el algoritmo 1 deberían ser los siguientes: pruebas serológicas para hepatitis viral, anticuerpos antimitocondriales, antinucleares, antimúsculo liso, antimicrosomal de hígado y riñón, pensando en una hepatitis autoinmune; pruebas toxicológicas, pruebas para hemocromatosis, pruebas para medir la función tiroidea, anticuerpos para enfermedad celiaca, niveles de ceruloplasmina en personas menores a 40 años y pruebas para insuficiencia adrenal (Friedman, 2017). En algunas ocasiones, y si las pruebas anteriores resultan negativas se deberá investigar virus de

hepatitis D y E, virus Epstein-Barr y Citomegalovirus, y si éstos resultados son negativos se podrá optar por una biopsia de hígado o tomar medidas expectantes (Longo, Fauci, 2010).

Hepatitis viral
Hepatitis A, B, C, D y E
Infección por virus de Epstein-Barr
Infección por citomegalovirus
Herpes simple
Alcoholismo
Toxicidad por fármacos y drogas
Predecible, que depende de dosis, como la causada por paracetamol
No predecible, idiosincrásica, como la causada por isoniazida
Toxinas del ambiente
Cloruro de vinilo
Té de jamaica: alcaloides de pirrolizidina
Kava kava
Setas silvestres: <i>Amanita phalloides</i> o <i>A. verna</i>
Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria

Figura 3: Alteraciones hepatocelulares

(Longo, Fauci, 2010).

Se debe evaluar la magnitud de la elevación de los niveles de AST y ALT, ya que nos pueden direccionar a patologías específicas, como hepatitis, además se debe tener en cuenta si estas alteraciones se encuentran presentes más allá de 6 meses, lo que conduce a un proceso de inflamación crónica; todo lo antes mencionado se puede observar de manera resumida en la tabla 3 (Woreta, Alqahtani, 2014). Recordar que, en la hepatitis alcohólica la relación AST: ALT es mayor a 2. En contraste con una hepatitis viral aguda o causada por tóxicos los niveles de aminotransferasas superan los 500U/L, siendo los niveles de ALT, mayores o iguales a los de AST. Como se dijo anteriormente para diferenciar entre un patrón hepatocelular de uno de tipo colestásico se analizarán los niveles de FA, sin embargo, las concentraciones de

aminotransferasas mayores a 25 veces o más se relacionan principalmente con una enfermedad hepatocelular aguda. (Longo, Fauci, 2010).

Enfermedad	Niveles de Aminotransferasas	Pruebas Diagnósticas	Pistas Clínicas
Intoxicación por Acetaminofén	>500 UI/L	Niveles de acetaminofén	Historia de ingestión
Hepatitis viral aguda			
Hepatitis A	>500 UI/L	Anti-HAV IgM	Factores de riesgo
Hepatitis B	ALT >AST	HBsAg, HBV DNA, anti-HBc	
Hepatitis viral crónica			
Hepatitis C	<500 UI/L	Anti- HCV, HCV RNA	Factores de riesgo
Hepatitis B	ALT >AST	HBsAg, HBV DNA	
Hepatitis D (contexto de coinfección de hepatitis B)	--	Anti-HDV	
Hepatitis Isquémica	>500 UI/L, AST >ALT	--	Hipotensión reciente
Hepatitis alcohólica			
Aguda	>400 UI/L, AST: ALT >2	--	Historia de consumo excesivo de alcohol. Elevación desproporcionada de bilirrubina total
Crónica	<400 UI/L, AST: ALT >2	--	
Obstrucción biliar aguda	>1000 UI/L ALT >AST	Imagen (Ej: ecografía)	Dolor súbito en cuadrante superior derecho. Historia de colelitiasis
Esteatosis hepática no alcohólica	<300 UI/L ALT >AST	--	Historia de obesidad diabetes, hiperlipidemia
Hepatotoxicidad inducida por fármacos	>2000 UI/L ALT >AST	Mejoría al discontinuar el fármaco	Historia de fármacos hepatotóxicos
Hepatitis autoinmune	>2000 UI/L ALT >AST	Anticuerpo antinuclear, anticuerpo anitmúsculo liso,	Común en mujeres, 30-50 años de edad. Presencia de

		niveles de IgG	otras enfermedades autoinmunes
Hemocromatosis hereditaria	<200 UI/L ALT >AST	Ferritina, saturación de hierro, pruebas genéticas HFE	Historia familiar
Enfermedad de Wilson	>2000 UI/L ALT >AST	Ceruloplasmina en suero. Cobre en recolección de orina 24h. Examen ocular con lámpara de hendidura.	Edad >40 años, Fosfatasa alcalina en suero baja
Deficiencia de α_1 antitripsina	<100 UI/L	Niveles de α_1 antitripsina en suero	Historia familiar. Presencia de enfermedad pulmonar a edad temprana
Enfermedad hepática infiltrativa	<500 UI/L, ALT >AST	Imagen Biopsia hepática	--
Cirrosis (cualquier causa)	<3000 UI/L, AST >ALT	--	Conteo plaquetario <150,000 Signos de hipertensión portal

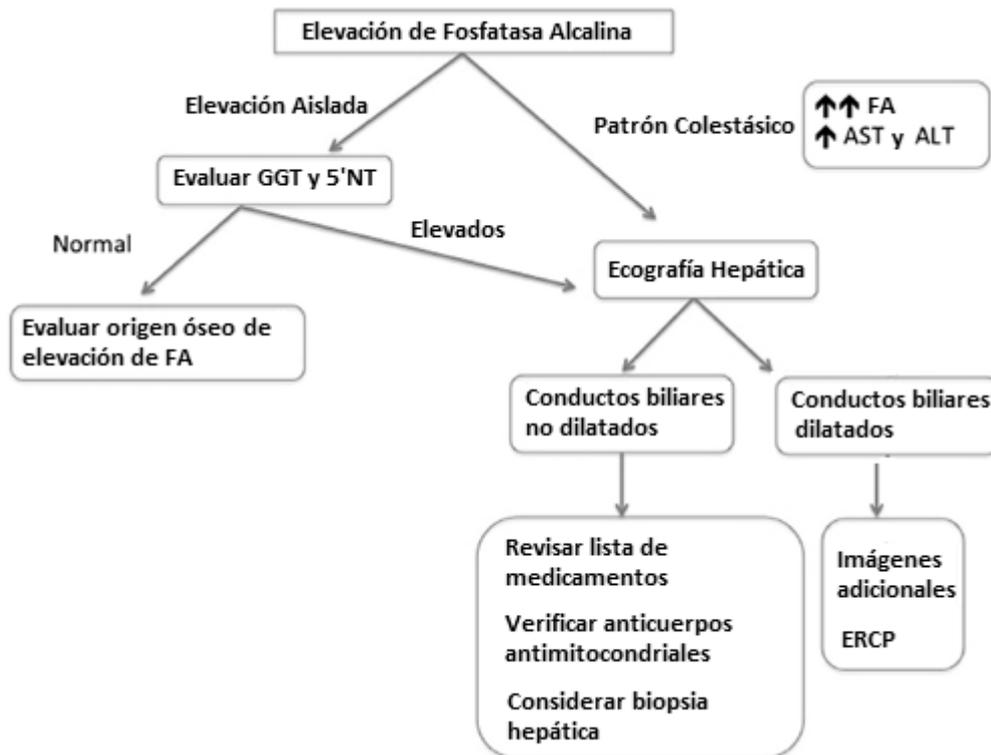
Tabla 3: Causas de la elevación de los niveles de aminotransferasas y sus características de lesión enzimática hepática.

(Adaptación de Woreta, Alqahtani, 2014).

Patrón colestásico

Cuando existe una obstrucción en la vía biliar tanto la bilirrubina conjugada como la no conjugada se acumulan en el suero (Friedman, 2017). Los marcadores sugestivos de una obstrucción hepatobiliar son la bilirrubina conjugada y la fosfatasa alcalina, ésta última en mayor proporción que la elevación de las aminotransferasas. Sin embargo, se debe evaluar si el incremento de la FA es aislado, en tal caso se analizarán las enzimas GGT y 5'NT, pues si ambas se encuentran dentro de parámetros normales se deberá investigar si el aumento de

la FA es de origen óseo, pues no es específica solamente para hígado. En el caso de que las tres enzimas se encuentren elevadas, y además se presente el patrón colestásico, se deberá realizar pruebas de imagen pues una prueba de laboratorio no logra evidenciar si la colestasis es intrahepática o extrahepática, ver algoritmo 2 (Woreta, Alqahtani, 2014).



Algoritmo 2: Evaluación de un paciente con elevación de fosfatasa alcalina.

FA: fosfatasa alcalina; ERCP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

(Woreta, Alqahtani, 2014).

El estudio de imagen en patrón colestásico a iniciar será la ecografía de hígado y vías biliares, si se encuentran las vías biliares dilatadas se trata de una colestasis extrahepática; debido a ciertas limitaciones de este estudio en ocasiones no se logra observar la causa o el origen de la obstrucción, por el gas intestinal que se interpone en la parte distal del colédoco. El siguiente paso es realizar una tomografía computarizada (CT), colangiopancreatografía con

resonancia magnética (MRCP) o una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP). Cada prueba tiene su indicación y ventaja según sea el caso, por ejemplo, una CT logra explorar la cabeza del páncreas con mayor precisión para diagnosticar una neoplasia pancreática. La ERCP además de ser una herramienta diagnóstica permite realizar intervenciones terapéuticas, sin embargo, cuando las posibilidades para intervención son bajas el estudio inicial es la MRCP (Longo, Fauci, 2010).

Las patologías que incluyen colestasis extrahepática se pueden dividir en benignas y malignas como se observa en la figura 4. Éstas últimas incluyen neoplasias del páncreas, vesícula biliar, ampolla de Vater y colangiocarcinoma, que en la mayoría de casos son inoperables y de pronóstico conservado. La causa más común en la categoría de causas benignas es la coledocolitiasis, cuya presentación puede variar desde una clínica con leves molestias hasta una colangitis con septicemia; entre otras etiologías se encuentran infecciones por parásitos, colangiopatía del SIDA, pancreatitis aguda o crónica, y colangitis esclerosante primaria (PSC), la cual también puede presentarse como colestasis intrahepática por afectación de los conductos biliares intrahepáticos, además se puede acompañar de enfermedad intestinal inflamatoria en un 75% de los casos (Longo, Fauci, 2010).

En el escenario de una colestasis intrahepática, en la ecografía no se observa dilatación de los conductos biliares, por lo que se deberá realizar pruebas serológicas como anticuerpos antimitocondriales en busca de cirrosis biliar primaria, serología de hepatitis A, B y C, CMV, EBV; descartar toxicidad por fármacos, trastornos hereditarios, antecedente de nutrición parenteral total, enfermedades infiltrativas, síndromes paraneoplásicos que incluyen cáncer medular de tiroides, de próstata de origen intestinal, linfomas. Se puede considerar una biopsia percutánea de hígado si no se ha logrado llegar al diagnóstico (Longo, Fauci, 2010) (Roy-Chowdhury, & Roy-Chowdhury, 2016c).

I. Intrahepáticos	N. Enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador)
A. Hepatitis viral	O. Enfermedad infiltrativa
1. Hepatitis colestática fibrótica: hepatitis B y C	1. Tuberculosis
2. Hepatitis A, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus	2. Linfoma
B. Hepatitis por alcohol	3. Amiloide
C. Toxicidad por fármacos	P. Infecciones
1. Colestasis pura: esteroides anabólicos y anticonceptivos	1. Paludismo
2. Hepatitis colestática: clorpromazina o estolato de eritromicina	2. Leptospirosis
3. Colestasis crónica: clorpromazina y procloroperazina	II. Extrahepáticas
D. Cirrosis biliar primaria	A. Cancerosas
E. Colangitis esclerosante primaria	1. Colangiocarcinoma
F. Síndrome de conducto biliar "evanescente"	2. Cáncer de páncreas
1. Rechazo de hígado en trasplante (a largo plazo)	3. Cáncer de vesícula
2. Sarcoidosis	4. Cáncer de ampolla de Vater
3. Fármacos	5. Ataque canceroso de ganglios linfáticos del hilio hepático
G. Cuadros hereditarios	B. Benigno
1. Colestasis intrahepática familiar progresiva	1. Coledocolitiasis
2. Colestasis recurrente benigna	2. Posoperatorio de estructuras biliares
H. Colestasis del embarazo	3. Colangitis esclerosante primaria
I. Nutrición parenteral total	4. Pancreatitis crónica
J. Septicemia no hepatobiliar	5. Colangiopatía del sida
K. Colestasis benigna del posoperatorio	6. Síndrome de Mirizzi
L. Síndrome paraneoplásico	7. Parasitosis (ascarosis)
M. Enfermedad venooclusiva	

Figura 4: Patologías de origen colestásico

(Longo, Fauci, 2010).

6. Resultados de los exámenes diagnósticos del paciente.

Exámenes de laboratorio

Teniendo en claro los pasos a seguir según cada escenario se realizó el análisis de las pruebas de laboratorio del paciente.

Examen	Resultado	Valor de referencia
Biometría hemática		
Leucocitos	6930	4287 – 9870 mm ³
Neutrófilos	3730	2000 – 8000 mm ³
Granulocitos inmaduros	30	0 - 30 mm ³
Linfocitos	2240	1000 – 4400 mm ³
Monocitos	560	80 – 880 mm ³

Eosinófilos	260	80 – 440 mm ³
Basófilos	110	0 – 110 mm ³
Hemoglobina	15.9	14.9 – 18.3 g/dL
Hematocrito	46.1	43.3 – 52.8 %
Plaquetas	278 000	177 000 – 350 000 mm ³
Tiempo de protrombina	12.0	11 – 15 seg
INR	0.95	0.8 – 1.2
Tiempo parcial de protrombina	42.8	25 – 43 seg
Química sanguínea		
Glucosa	90	70 – 100 mg/dL
Creatinina	0.96	0.6 – 1.3 mg/dL
AST/TGO	99 ↑	0-40 U/L
ALT/ TGP	93 ↑	0-40 U/L
GGT	410 ↑	0-60 U/L
Bilirrubina total	11.8 ↑	0.3-1.2 mg/dL
Bilirrubina directa	10.46 ↑	0-0.3 mg/dL
Bilirrubina indirecta	1.34 ↑	0 – 0.9 mg/dL
Fosfatasa alcalina	680 ↑	40-130 U/L
Proteínas totales	7.70	6.6 – 8.7 g/dL
Albúmina	3.75	3.5 – 5.2 g/dL
Globulina en suero	3.95	1.5 – 3 g/dL
Lipasa	45	13 – 60 U/L
Amilasa	70	28 – 100 U/L

Tabla 4: Exámenes de laboratorio del paciente

Se inició con una biometría hemática, la cual se encuentra dentro de parámetros normales, no signos de infección, no presencia de anemia, tiempos de coagulación sin alteraciones; así

como los niveles de glucosa y creatinina. Sin embargo, las pruebas hepáticas demuestran ciertas anomalías. En primer lugar, las aminotransferasas se encuentran elevadas tres veces su valor normal, lo que nos indica que puede haber una lesión en los hepatocitos. La relación entre AST y ALT se encuentra 1:1 lo que nos ayuda a descartar ciertas patologías que se manifiestan con una relación AST: ALT mayor a dos como en la hepatitis alcohólica. La elevación de la bilirrubina directa y fosfatasa alcalina, así como de la GGT nos indica un patrón colestásico de la ictericia. En este contexto, con la sospecha de una obstrucción de las vías biliares o una colestasis intrahepática el siguiente paso a seguir según Roy-Chowdhury, es una ecografía de abdomen superior con flujo doppler del sistema venoso portal. Por otro lado, si la sospecha de una obstrucción es baja se comenzaría con una CT (2016c).

Ecografía doppler de abdomen superior

Hallazgos:

En el presente estudio se observa hígado de morfología y tamaño normal con leve aumento de ecogenicidad que sugiere esteatosis hepática, no hay lesiones ocupantes de espacio.

Se identifica dilatación de las vías biliares intrahepáticas izquierdas con diámetros de hasta 3mm, sin determinar el origen de la obstrucción.

El conducto hepatocolédoco se presenta tortuoso aumentado de calibre alcanza un diámetro de hasta 10mm, no se identifican cálculos.

La vesícula biliar se encuentra hidrópica y sin cálculos en su interior. No hay líquido en la cavidad abdominal. El resto de los hallazgos se encuentran dentro de parámetros normales.

En cuanto a la arquitectura vascular, la flujometría Doppler se encuentra dentro de los límites normales.



Figura 5: Ecografía doppler aorto abdominal del paciente

Debido al hallazgo de dilatación de las vías biliares sin presencia de cálculos se procede a realizar una MRCP.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética

El siguiente estudio demuestra dilatación de las vías biliares intrahepáticas, a nivel del hilio hepático se observa tejido tumoral con intensidad blanda de aproximadamente 19 mm de diámetro mayor, ésta lesión determina estenosis del hepatocolédoco, Bismuth tipo I. El colédoco distal presenta un calibre de hasta 7,5 mm sin evidencia de cálculos en el interior. La vesícula biliar se encuentra aumentada de volumen, sin cálculos en su interior. Adicionalmente en el hilio hepático se observa imagen compatible con ganglio de aproximadamente 25mm en su diámetro corto. Páncreas de forma, tamaño y aspecto normal, conducto pancreático de trayecto y calibre normal. Hígado, bazo y riñones sin alteraciones.

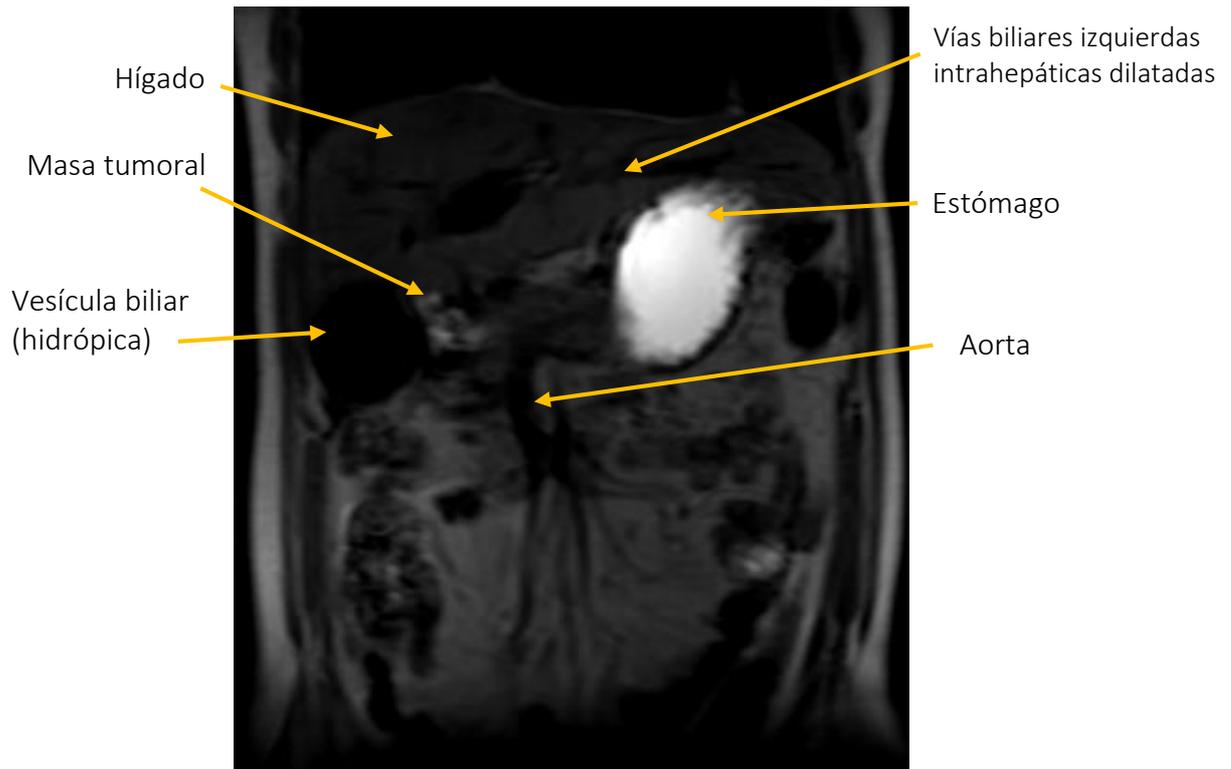


Figura 6: Colangiopancreatografía por resonancia magnética reconstrucción coronal del paciente.

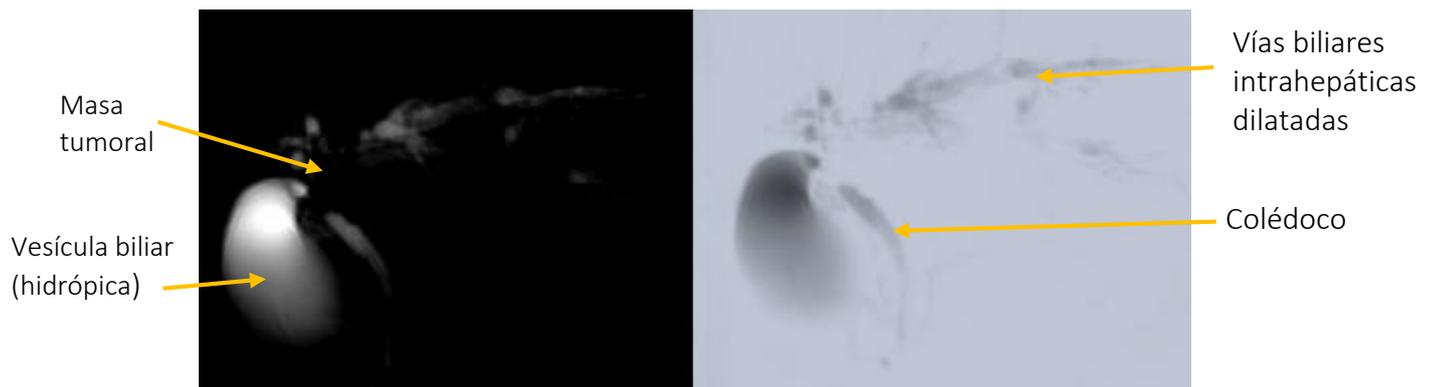


Figura 7: Colangiopancreatografía por resonancia magnética del paciente reconstrucción en 3D

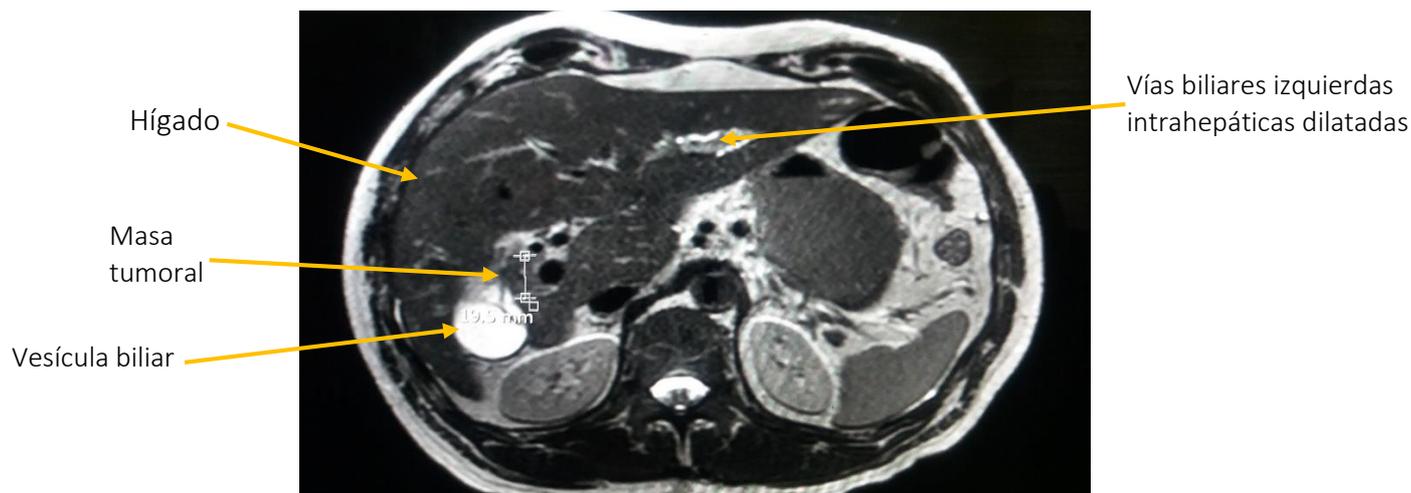


Figura 8: Colangiopancreatografía por resonancia magnética del paciente secuencia T2 corte axial

5. Diagnóstico presuntivo

Si bien los resultados de la MCRP nos sugieren un tumor de la vía biliar, en este caso un colangiocarcinoma, no se logró confirmar la histopatología de la lesión tumoral, pues el paciente al conocer su probable diagnóstico no volvió a acudir a la consulta externa por lo que su seguimiento no fue posible. Sin embargo, se le ofrecieron distintas medidas diagnósticas y terapéuticas como CPRE con citología, colangiografía con colocación de stent o cirugía. Se presume que el diagnóstico final del paciente fue un colangiocarcinoma secundario a colangitis esclerosante por colitis ulcerativa crónica. A continuación, se presentará de manera resumida las características más relevantes de esta patología.

Colangiocarcinoma

Hace referencia a tumores de los conductos biliares que se originan de células epiteliales de la vía biliar, más del 90% son adenocarcinomas. Se pueden encontrar en tres regiones anatómicas: intrahepática, perihiliar y distal extrahepática, figura 9. Se excluye la vesícula y la ampolla de Vater (Lowe, Anderson, 2017). Los más comunes son los tumores perihiliares también conocidos como tumores de Klatskin, sin embargo, esta denominación está en

desuso; se localizan en la bifurcación de los ductos hepáticos izquierdo y derecho Darwin, Espot, 2017), se han clasificado según el patrón de afectación como lo muestra la clasificación Bismuth-Corlette en la figura 10. El tipo I se encuentran debajo de la confluencia de los conductos hepáticos izquierdo y derecho, el tipo II son tumores que llegan a la confluencia, el tipo III obstruyen el conducto hepático común y ambos conductos hepáticos derecho (IIIa) e izquierdo (IIIb) respectivamente, y finalmente el tipo IV que son multicéntricos o bien invaden la confluencia y los conductos hepáticos izquierdo y derecho (Lowe, Anderson, 2017).

La incidencia en países occidentales se encuentra entre 2 a 6 por 100.000 personas por año, con alta prevalencia de desarrollar a los 60 y 70 años de edad. Entre los factores de riesgo se incluye cirrosis, hepatitis viral crónica, alcoholismo, diabetes, obesidad. El factor predisponente conocido más común en el mundo occidental es la colangitis esclerosante primaria (CEP) con o sin colitis ulcerativa (Bridgewater, et al., 2014).

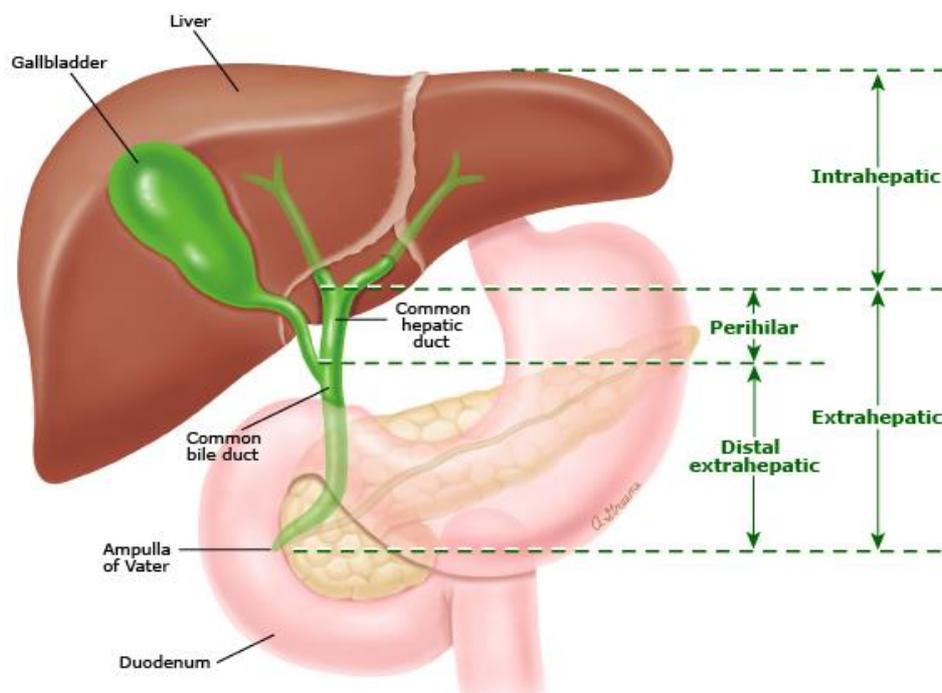


Figura 9: Clasificación anatómica de los tumores de los conductos biliares.

(Lowe, Anderson, 2017).

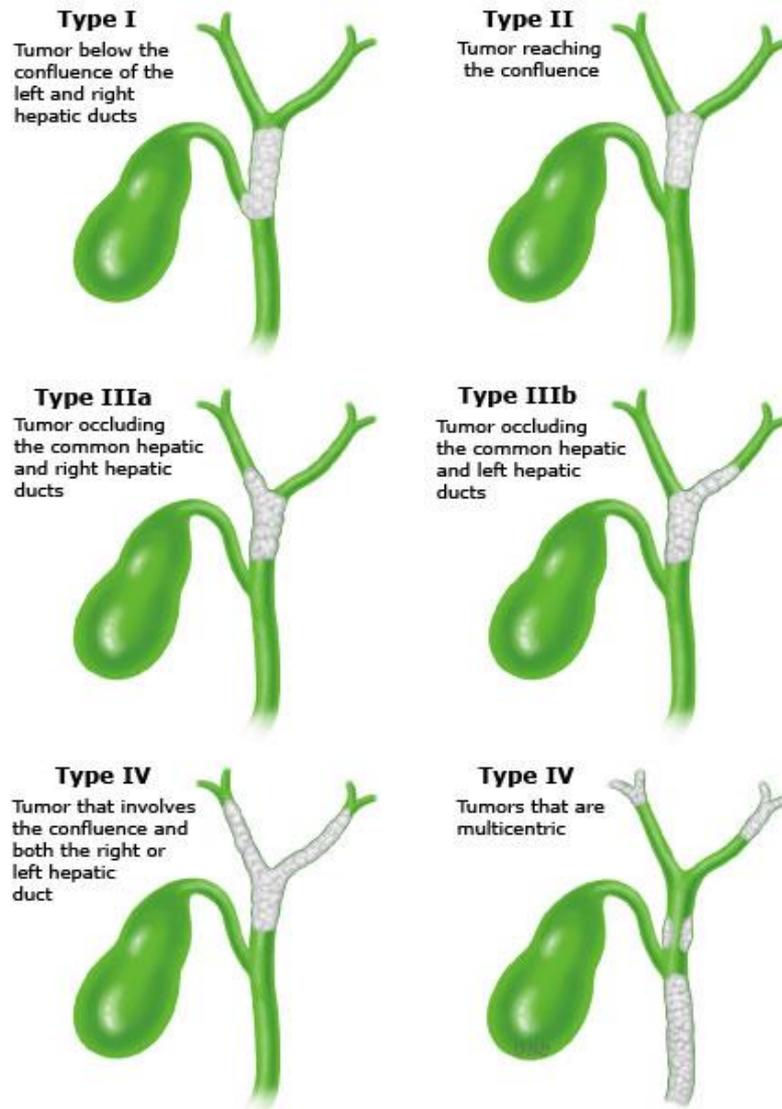


Figura 10: Clasificación Bismuth-Corlette para tumores perihiliares.

(Lowe, Anderson, 2017).

Presentación clínica

La manifestación clínica en estadios tempranos de la enfermedad suele ser asintomática e inespecífica. En etapas más avanzadas se puede presentar ictericia en un 90%, prurito, acolia y coluria. La pérdida de peso es un hallazgo variable y se puede manifestar en un tercio de los pacientes al momento del diagnóstico. El dolor en cuadrante superior derecho del abdomen es relativamente común en la enfermedad avanzada, el cual es constante y sordo. Puede

presentarse con malestar, fatiga, fiebre, sudoración nocturna y fatiga. En cuanto al examen físico, se puede encontrar hepatomegalia en un 25 a 40% de los pacientes o el signo de Courvoisier (Darwin, Espat, 2017) (Lowe, Anderson, Kowdley 2016).

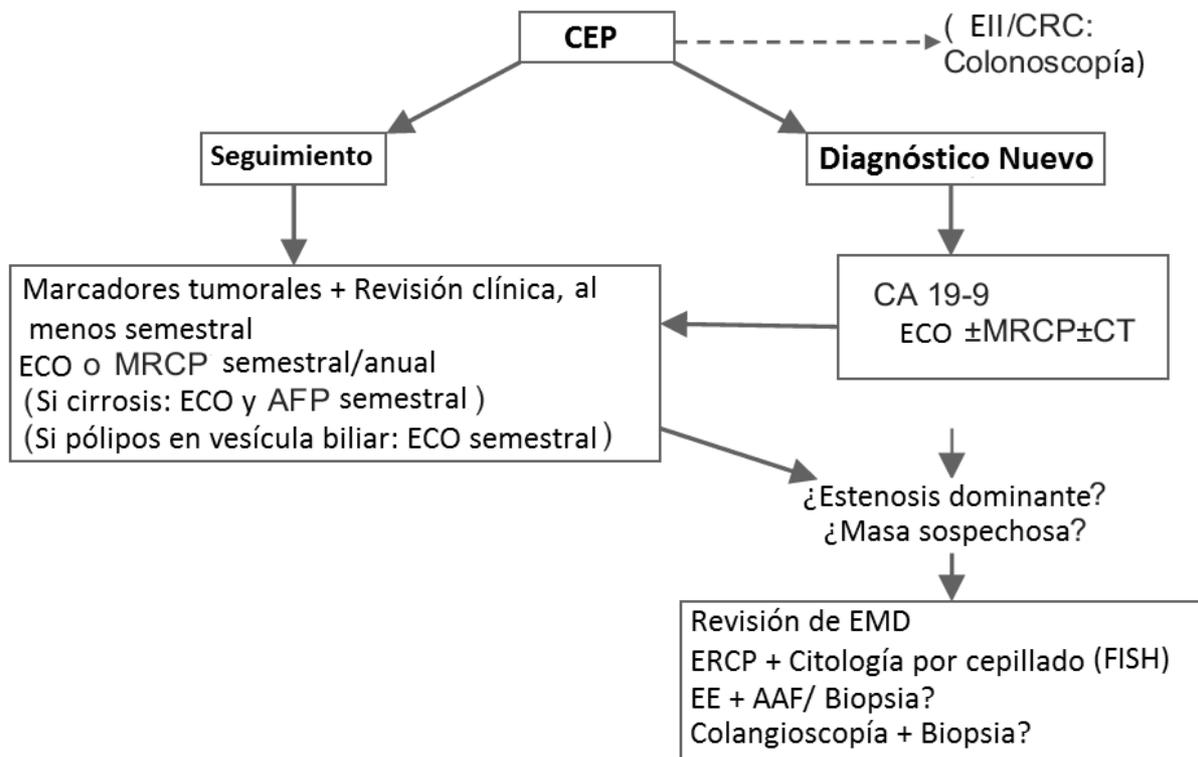
Diagnóstico

Para un diagnóstico definitivo es necesaria la histopatología, la cual se basa en la clasificación de la OMS para cáncer de la vía biliar. Es necesario diferenciarlo de un colangiocarcinoma hepatocelular pues el manejo cambiará según la etiología (Bridgewater, et al., 2014).

En cuanto al laboratorio se presentará hiperbilirrubinemia conjugada con perfil colestásico, cómo se observó en el presente caso. Las pruebas de función hepática como albúmina y tiempo de protrombina pueden encontrarse dentro de parámetros normales en estadios tempranos de la enfermedad, así como los niveles de aminotransferasas (Darwin, Espat, 2017). Para evaluar el origen de obstrucción se solicitarán pruebas de imagen ecografía, si se sospecha de colangiocarcinoma se debe solicitar una CT contrastada de alta resolución, resonancia magnética o MRCP. Una colangiografía debe ser reservada para diagnóstico histopatológico, así como para medidas terapéuticas como colocación de un stent en casos que la resección del tumor no este indicada (Khan, et al., 2012). Para evaluar el carácter resecable del tumor o verificar metástasis se recomienda una CT y/o resonancia magnética (Bridgewater, et al., 2014).

Si bien el marcador serológico CA19-9 no es sensible para el diagnóstico, puede brindar información pronóstica (Bridgewater, et al., 2014). Además, un valor mayor a 100U/mL tiene un 75% de sensibilidad y un 80% de especificidad en identificar pacientes con colangitis esclerosante que tienen colangiocarcinoma concomitante (Darwin, Espat, 2017). Cabe mencionar que en el caso de este paciente se sospechó de colangitis esclerosante primaria

con colitis ulcerativa siendo este el factor predisponente para desarrollar colangiocarcinoma. El cribado de colangiocarcinoma en un paciente con colangitis esclerosante primaria se lo puede realizar como se observa en el algoritmo 3, si bien no está probado y las recomendaciones se basan en la opinión de expertos según la guía europea, se debe realizar investigaciones regulares que incluyan colonoscopías de vigilancia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y carcinoma colorrectal y ecografía en pacientes con lesiones en la vesícula biliar (Khan, et al., 2012).



Algoritmo 3: Algoritmo sugerido para screening de colangiocarcinoma en colangitis

esclerosante primaria

AAF: Aspiración con aguja fina; AFP: alfa-feto proteína; CEP: Colangitis esclerosante primaria; CRC: carcinoma colorrectal; CT: Tomografía computarizada; EE: eco-endoscopia; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EMD: Equipo multidisciplinario, ERCP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; FISH: Hibridación fluorescente in situ; MRCP: colangiopancreatografía con resonancia magnética (Khan, et al., 2012).

Según las guías europeas de diagnóstico y manejo de colangiocarcinoma se debe utilizar el esquema propuesto de la AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) para el estadiaje de colangiocarcinoma que se encuentran adjuntas en la sección de anexos.

Tratamiento

Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran colocación de stents, terapia fotodinámica, radioterapia y quimioterapia. La cirugía representa la única medida de curación, sin embargo, los escenarios en los cuales se puede intervenir son pocos, y la recurrencia después de la extracción quirúrgica completa es elevada. Por ejemplo, los colangiocarcinomas distales tienen mayor tasa de resecabilidad que los proximales, es decir ambos intrahepáticos y perihiliares (Anderson, Stuart, 2017)

Las recomendaciones terapéuticas según la localización del colangiocarcinoma (CC) son las siguientes (Khan, et al., 2012):

- Para CC perihiliar, basándose en la clasificación de Bismuth como guía para la extensión de la cirugía requerida, que guarde como objetivo un margen libre de tumor de >5mm.
 - Tipo I y II: resección en bloque de los conductos biliares extrahepáticos, de la vesícula biliar, linfadenectomía en Y de Roux.
 - Tipo III: al igual que en el tipo I y II, más hepatectomía derecha o izquierda
 - Tipo IV: No suele ser resecable, no obstante, se puede realizar hepatectomía extendida derecha o izquierda.
- Los CC intrahepáticos son tratados mediante resección segmentaria o lobar.
- Los CC distales extrahepáticos se tratan con pancreatoduodunectomía

- La colocación de stent para la obstrucción biliar está recomendado si el diagnóstico o la resecabilidad son inciertos.
- El bypass quirúrgico debe ser considerado en pacientes con alta esperanza de vida cuando el stent ha fallado.
- La terapia fotodinámica no se recomienda de manera rutinaria.
- La quimioterapia combinada con gemcitabina y cisplatino se recomienda para CC localmente avanzado, metastásico o irresecable.

CONCLUSIONES

El colangiocarcinoma es una patología con baja incidencia en nuestro medio, sin embargo, al momento de evaluar a un paciente con ictericia se debe tener en cuenta todos los diagnósticos diferenciales posibles. El presente estudio realiza un abordaje a un paciente con ictericia a modo de aprendizaje recalando lo que se debe realizar en la práctica como una anamnesis completa y la solicitud de exámenes diagnósticos pertinentes para un manejo específico. En el presente caso el paciente tenía como antecedente una colitis ulcerativa sin tratamiento con periodos de activación indolora, como se vio anteriormente es un factor predisponente de colangitis esclerosante primaria y éste a su vez es un factor de riesgo para desarrollar colangiocarcinoma. Por otro lado, las manifestaciones clínicas de esta entidad pueden ser inespecíficos y en estadios tempranos asintomático, en este caso se manifestó con ictericia progresiva y hepatomegalia, sin dolor abdominal, no presentó pérdida de peso ni otros síntomas acompañantes. Sin embargo, las medidas diagnósticas que se llevaron a cabo fueron las apropiadas y basadas en la evidencia científica.

Finalmente, cabe recalcar como recomendaciones adicionales realizar un análisis exhaustivo hacia un paciente con ictericia basado en guías de diagnóstico y manejo como fueron expuestas en el presente trabajo de titulación, aplicarlo en la práctica clínica y evaluar el costo beneficio para el paciente teniendo en cuenta el valor humano y el principio médico atribuido a Hipócrates: primero no hacer daño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson, C., Stuart, K. (2017, July 20). Treatment of localized cholangiocarcinoma: Adjuvant and neoadjuvant therapy and prognosis. *UpToDate*. Topic 2467 Version 42.0. Obtenido el 25 de octubre 2017 de https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-localized-cholangiocarcinoma-adjuvant-and-neoadjuvant-therapy-and-prognosis?source=search_result&search=colangiocarcinoma&selectedTitle=2~123#H1
- Bridgewater, J., Galle, P., Khan, S., Llover, J., Park, J., Patel, T., Pawlik, T., Gores, G. (2014). Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. Vol 60. 1268-1289. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. Elsevier.
- Brunzel, N. (1994). *Fundamentals of Urine and Body Fluid Analysis*, W.B. Saunders Company, Philadelphia. Obtenido el 24 de octubre 2017 de <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8578>
- Costanzo, L. (2011). *Fisiología*. Cuarta Edición. Elsevier España, S.L
- Darwin, P., Espat, J. (2017, June 23). Cholangiocarcinoma. Medscape. Obtenido el 30 de octubre 2017 de <https://emedicine.medscape.com/article/277393-overview#a6>
- Friedman, L. (2017, January 30). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *UpToDate*. Topic 3576 Version 46.0. Obtenido el 25 de octubre 2017 de https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?source=search_result&search=liver%20tests&selectedTitle=1~150
- Khan, S., Davidson, B., Goldin, R., Heaton, n., Karani, J., Pereira, S., Rosenberg, W., Tait, P., Taylor-Robinson, S., Thillainayagam, A., Thomas, H., Wasa, H. (2012). Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* Vol 61. 1657-1669. *BMJ*. Obtenido el 30 de octubre 2017 de doi:10.1136/gutjnl-2011-301748
- Longo, D., Fauci, A. (2010). Jaundice. In *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. Derived from *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. (Section 1, Chapter 9, pp 68-76). New York, NY: McGraw – Hill Medical.
- Lowe, R., Anderson, C. (2017, June 29). Epidemiology, pathogenesis, and classification of cholangiocarcinoma. *UpToDate*. Topic 2467 Version 42.0. Obtenido el 30 de octubre 2017 de https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-classification-of-cholangiocarcinoma?source=see_link#H1
- Lowe, R., Anderson, C., Kowdley, K. (2016, November 30). Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma. *UpToDate*. Topic 2500 Version 20.0. Obtenido el 25 de octubre 2017 de <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of->

cholangiocarcinoma?source=search_result&search=colangiocarcinoma&selectedTitle=1~123#H1

Marcdante, K., Kliegman, R. (2015). *Pediatría esencial de Nelson*. Séptima Edición. Capítulo 62, página 219. Saunders, Elsevier España, S. L.

Roy-Chowdhury, N, & Roy-Chowdhury, J. (2016, December 9, a). Bilirubin Metabolism. *UpToDate*. Topic 3622 Version 12. Obtenido el 20 de octubre 2017 de https://www.uptodate.com/contents/bilirubin-metabolism?source=search_result&search=bilirubin&selectedTitle=3~150

Roy-Chowdhury, N, & Roy-Chowdhury, J. (2016, November 14, b). Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. *UpToDate*. Topic 3615 Version 25.0. Obtenido el 23 de octubre 2017 de https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia?source=search_result&search=jaundice&selectedTitle=2~150

Roy-Chowdhury, N, & Roy-Chowdhury, J. (2016, June 23, c). Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. *UpToDate*. Topic 3620 Version 16.0. Obtenido el 20 de octubre 2017 de https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia?source=search_result&search=jaundice&selectedTitle=1~150

Woreta, T., Alqahtani, S. (2014). Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med Clin C Am* 98 (2014) 1-16. *Elsevier*. Obtenido el 24 de octubre 2017 de <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.005>

ANEXOS

TNM staging system for distal cholangiocarcinoma

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confined to the bile duct histologically		
T2	Tumor invades beyond the wall of the bile duct		
T3	Tumor invades the gallbladder, pancreas, duodenum, or other adjacent organs without involvement of the celiac axis, or the superior mesenteric artery		
T4	Tumor involves the celiac axis, or the superior mesenteric artery		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Anatomic stage/prognostic groups			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Note: cTNM is the clinical classification. pTNM is the pathologic classification.

Figura 11: Sistema de estadiaje TNM para colangiocarcinoma distal.

(Anderson, Stuart., 2017)

TNM staging for intrahepatic cholangiocarcinoma

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ (intraductal tumor)		
T1	Solitary tumor without vascular invasion		
T2a	Solitary tumor with vascular invasion		
T2b	Multiple tumors, with or without vascular invasion		
T3	Tumor perforating the visceral peritoneum or involving the local extra hepatic structures by direct invasion		
T4	Tumor with periductal invasion*		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis present		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis present		
Anatomic stage/prognostic groups			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Note: cTNM is the clinical classification. pTNM is the pathologic classification.

* The pathologic definition of periductal invasion is the finding of a longitudinal growth pattern along the intrahepatic bile ducts on both gross and microscopic examination.

Figura 12: Sistema de estadiaje TNM para colangiocarcinoma intrahepático.

(Anderson, Stuart., 2017)

TNM staging system for perihilar cholangiocarcinoma

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue		
T2a	Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue		
T2b	Tumor invades adjacent hepatic parenchyma		
T3	Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery		
T4	Tumor invades main portal vein or its branches bilaterally; or the common hepatic artery; or the second-order biliary radicals bilaterally; or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis (including nodes along the cystic duct, common bile duct, hepatic artery, and portal vein)		
N2	Metastasis to periaortic, pericaaval, superior mesenteric artery, and/or celiac artery lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Anatomic stage/prognostic groups			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0-1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Note: cTNM is the clinical classification. pTNM is the pathologic classification.

Figura 13: Sistema de estadiaje TNM para colangiocarcinoma perihiliar.

(Anderson, Stuart., 2017).