



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SECRETARIA DE SALUD

**“FOSFATASA ALCALINA- BILLIRUBINA EN PACIENTES ICTERICOS
PATRON OBSTRUCTIVO. APOYO EN EL DIAGNOSTICO DE LA ETIOLOGIA
DE LA ICTERICIA”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

DRA. CYNTHIA ROJAS GOMEZ

TUTOR:

DR. OSCAR CHAPA AZUELA



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Cesar Athié Gutiérrez.
Profesor titular del Curso Universitario de especialización en Cirugía General

Dr. Oscar Chapa Azuela.
Asesor de Tesis

Dra. Cynthia Rojas Gómez.
Autora

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Por el cariño y apoyo en todo momento

A MIS HERMANOS:

Por estar cerca de mi y compartir conmigo este viaje

A MIS AMIGOS:

Por las sonrisas, el tiempo y permitirme ser parte de sus vidas

A MIS MAESTROS:

Por enseñarme y ser un ejemplo a seguir

A MIS PACIENTES:

Por confiarme su vida y su salud

Y A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE ME ENSEÑARON A VALORAR Y
DISFRUTAR LA VIDA

**FOSFATASA ALCALINA - BILLIRUBINA EN PACIENTES
ICTERICOS PATRON OBSTRUCTIVO. APOYO EN EL
DIAGNOSTICO DE LA ETIOLOGIA DE LA ICTERICIA**

INDICE

DEDICATORIAS.....	3
INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES.....	6
Ictericia.....	6
Fosfatasa alcalina	6
Bilirrubina.....	8
Albúmina.....	10
Transaminasa glutámico oxalacetica.....	12
Transaminasa glutámico piruvica.....	12
Gamaglutamil transpeptidasa.....	12
Neoplasias de la encrucijada biliopancreatica.....	13
Cáncer de páncreas.....	13
Neoplasia de ampula de Vater.....	15
Colangiocarcinoma.....	15
Adenocarcinoma de duodeno	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACION.....	20
HIPOTESIS	21
OBJETIVOS	21
DISEÑO.....	22
MATERIAL Y METODO.....	23
UNIVERSO DE TRABAJO.....	24
CRITERIOS DE INCLUSION.....	24
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSION Y ANALISIS.....	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	36

INTRODUCCION

La elevación de fosfatasa alcalina, se asocia con la obstrucción biliar y colestasis, la elevación moderada se relaciona con enfermedad hepatobiliar, la elevación 4 veces mayor a los valores normales sugiere fuertemente colestasis. Los valores normales manejados son de 44 a 147 UI/L

La fosfatasa alcalina no es un marcador específico ya que se deriva de hueso placenta, intestino, riñón y leucocitos, la especificidad de la fosfatasa alcalina para la colestasis puede aumentar al encontrarse elevada la gama glutamil transferasa.

La elevación de fosfatasa alcalina sin hiperbilirrubinemia se correlaciona con enfermedad neoplásica y granulomatosa del hígado como linfoma, infección micótica, sarcoidosis, tuberculosis. Patologías poco comunes como cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante elevan la fosfatasa alcalina desproporcionado a los niveles de bilirrubina

En niños sanos se encuentran niveles elevados de fosfatasa alcalina, así también en mujeres embarazadas es normal encontrar valores al doble, otras condiciones que elevan la fosfatasa alcalina son esteatosis hepática no alcohólica, obesidad, diabetes hiper e hipotiroidismo, administración de NPT, amiodarona y condiciones quirúrgicas como bypass yeyuno ileal.

La contribución a los niveles séricos de fosfatasa alcalina en sujetos sanos se da en cantidades iguales producidas por hígado y hueso y en una pequeña proporción por intestino. La fosfatasa alcalina hepática es producto de células epiteliales de los colangiolos.

Para valorar aumento de fosfatasa alcalina de producción ósea es necesario cuantificar calcio, fósforo, 5 nucleotidasa o leucina aminopeptidasa.

Existen publicaciones donde se demuestra una elevación de la fosfatasa alcalina en relación con la presencia de neoplasias de la encrucijada biliopancreática.(1)

Una elevación de fosfatasa alcalina mayor a 300 U/l tuvo relación estadísticamente significativa con la presencia de neoplasias en pacientes en quienes se estudio pérdida de peso de origen a determinar (1).

En otros artículos se analizo la ictericia con relación a la alteración de pruebas de función hepática para determinar el origen de la misma, encontrándose que, los pacientes en los cuales la ictericia era debida a una neoplasia de la encrucijada biliopancreática presentaron niveles de bilirrubina mas elevados que aquellos con ictericia debida a litiasis, así también los niveles de albúmina fueron menores pacientes con patología maligna, y los niveles de fosfatasa alcalina fueron mayores a 400 en pacientes con ictericia de origen neoplásico(2).

Por lo anterior la fosfatasa alcalina relacionado con el nivel de bilirrubinas es un examen de laboratorio accesible de realizar en cualquier centro hospitalario que podría utilizarse como herramienta en pacientes con síndrome icterico obstructivo; para diferenciar y apoyar en el diagnóstico del mismo.

ANTECEDENTES

ICTERICIA

La palabra ictericia (jaundice) proviene del francés (jaune) que significa amarillo, se debe al exceso de pigmentos biliares. La ictericia clínica aparece cuando el nivel de bilirrubina sérica excede 2.0 a 3.0 mg/dl, al tener un paciente icterico lo principal es determinar el tipo de ictericia que presenta. Lo cual se determina al iniciar el abordaje del paciente con las pruebas de función hepática, y datos clínicos.

ABORDAJE DEL PACIENTE ICTERICO

Cuando se inicia el estudio de un paciente con síndrome icterico el enfoque inicial es mediante clínica y laboratorio, para determinar el tipo de ictericia y tener un diagnostico presuncional, las pruebas de función hepática determinan en el 90% de los casos una orientación adecuada.

FOSFATASA ALCALINA

Se conocen con el nombre de fosfatasas alcalinas a las enzimas que hidrolizan ésteres de fosfato a un pH óptimo alcalino. catalizan la reacción de transferencia de un fosfato, de un grupo a otro formando un alcohol y un nuevo compuesto fosfatado, las isoenzimas provienen de hígado placenta intestino riñón.

En el adulto la fuente principal de fosfatasa alcalina es el hígado (fracción termoestable) mientras que el resto proviene prácticamente en su totalidad de hueso (fracción termolabil). En el niño a fracción mas importante es la ósea.

Los niveles de fosfatasa alcalina están aumentados en enfermedades óseas como: raquitismo, osteomalacia, osteitis fibrosa, osteitis deformante, tumores con actividad osteoplastica, acromegalia. En enfermedades hepáticas siendo las principales cuando existe ictericia obstructiva, hepatitis infecciosa, cirrosis, y también se eleva en enfermedad renal crónica.

Se encuentran valores bajos de fosfatasa alcalina en, escorbuto, desnutrición generalizada, hipofosfatemia, acondroplasia y cretinismo.

La fosfatasa alcalina es parte de los exámenes de chequeo habitual (perfil bioquímico, pruebas hepáticas). Su elevación puede indicar una enfermedad hepática, pero también pueden elevarse en otras enfermedades o incluso ser parte de fenómenos fisiológicos como crecimiento y embarazo.(4)

Mecanismos de elevación de fosfatasa alcalinas

En cuadros colestásicos, las fosfatasa alcalinas se elevan debido a un incremento de producción hepática asociado a un aumento de la liberación desde la vía biliar al plasma. Es probable que las sales biliares sean las responsables del aumento de producción hepática de fosfatasa alcalina.

Medición

La medición de fosfatasa alcalina en plasma puede realizarse con diversos métodos y su resultado debiera ser expresado en una unidad estandarizada: Unidades internacionales por litro (IU/L). Las distintas formas de fosfatasa alcalinas (isoenzimas) pueden distinguirse mediante electroforesis, sin embargo el método comúnmente utilizado en los laboratorios clínicos no es capaz de distinguir bien entre la isoenzima de origen hepático de la isoenzima de origen óseo, por lo que su utilidad práctica es limitada. La forma más práctica de confirmar o descartar el origen hepático de una elevación de fosfatasa alcalinas es mediante la medición de gama glutamil transpeptidasa (GGT).

Condiciones fisiológicas que elevan las fosfatasa alcalinas

1) Crecimiento

Durante la niñez y adolescencia aumentan la fosfatasa alcalina de origen óseo y los niveles pueden llegar a ser 3 veces los de un adulto normal.

2) Embarazo

Las fosfatasa alcalinas de origen placentario explican las elevaciones que se producen durante el embarazo y que pueden llegar a doblar los niveles al fin del embarazo.

3) Diferencias por edad y sexo

Las fosfatasa alcalinas son más altas a partir de los 60 años. En adultos jóvenes los hombres tienen niveles más altos que las mujeres. A partir de los 60 años, los niveles son más elevados en mujeres.

Causas de elevación de fosfatasa alcalina

El primer paso frente a una elevación de fosfatasa alcalina consiste en confirmar su origen hepático mediante la medición de otras enzimas que se elevan en la colestasis. La enzima más utilizada para este propósito es la gama glutamil transpeptidasa.

Las enfermedades que causan elevaciones de fosfatasa alcalinas de origen hepático pueden dividirse en enfermedades colestásicas extra e intra-hepáticas, y enfermedades infiltrativas.

Colestasis extra-hepática

La obstrucción de la vía biliar en cualquier nivel es causa de elevación de la fosfatasa alcalina. Entre las causas que producen esta elevación se encuentran la obstrucción por cálculos biliares, tumores (cáncer de páncreas, colangiocarcinoma y otros) y colangitis

esclerosante.

Colestasis intra-hepática

Hay enfermedades que producen daño de la vía biliar intrahepática. Las más comunes incluyen cirrosis biliar primaria, obstrucción segmentaria de la vía biliar y medicamentos.

Enfermedades infiltrativas

Ocasionalmente algunas enfermedades que infiltran el hígado pueden presentarse con elevaciones muy marcadas de fosfatasas alcalinas. Algunos ejemplos de estas enfermedades incluyen: Linfoma, metástasis, tuberculosis, sarcoidosis y micobacterias atípicas (ésta última en pacientes infectados con el virus del SIDA).

BILIRRUBINA

La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico derivado del metabolismo de varias hemoproteínas. El 80% de la bilirrubina procede de la hemoglobina de los eritrocitos, destruidos por las células mononucleares fagocíticas del sistema retículoendotelial del bazo, hígado y médula ósea. La oxidación del hem por la hem-oxigenasa produce biliverdina, y la reducción de ésta por la biliverdin-reductasa origina la bilirrubina. El 20% restante deriva de otras hemoproteínas como mioglobina, catalasa, peroxidasa y citocromos.

Un incremento en la formación de bilirrubina se observa en la hemólisis, en los procesos que cursan con eritropoyesis ineficaz y, más raramente, en la fagocitosis de eritrocitos extravasados. En estas situaciones, la producción de bilirrubina puede exceder a la capacidad de captación, conjugación y excreción hepáticas, con lo que aumentan sus niveles plasmáticos. Si la función hepática es normal los niveles de bilirrubina no suelen exceder los 4-5 mg/dl, aunque de forma transitoria pueden alcanzarse niveles más altos en los episodios agudos de hemólisis intensa. (Fig 1)

Transporte plasmático.

La bilirrubina libre o no conjugada, llamada también indirecta circula en el plasma unida a la albúmina, lo que impide su paso a los tejidos. La bilirrubina no conjugada es liposoluble, no siendo filtrada por el glomérulo renal ni eliminada por la orina.

Captación hepática.

A través de las fenestraciones del endotelio sinusoidal, el complejo albúmina-bilirrubina pasa al espacio de Disse, siendo captado y dissociado en la membrana sinusoidal del hepatocito. Una vez en el interior del hepatocito, la bilirrubina se une a proteínas citoplásmicas, Y (ligandina) y Z, y es transportada al retículo endoplásmico. La unión de la bilirrubina a las proteínas del citosol impide su reflujó a la circulación y su difusión a otros compartimentos del hepatocito.

Distintas sustancias pueden competir por el transporte en la membrana sinusoidal y/o interferir con la unión de la bilirrubina a las proteínas citoplásmicas.

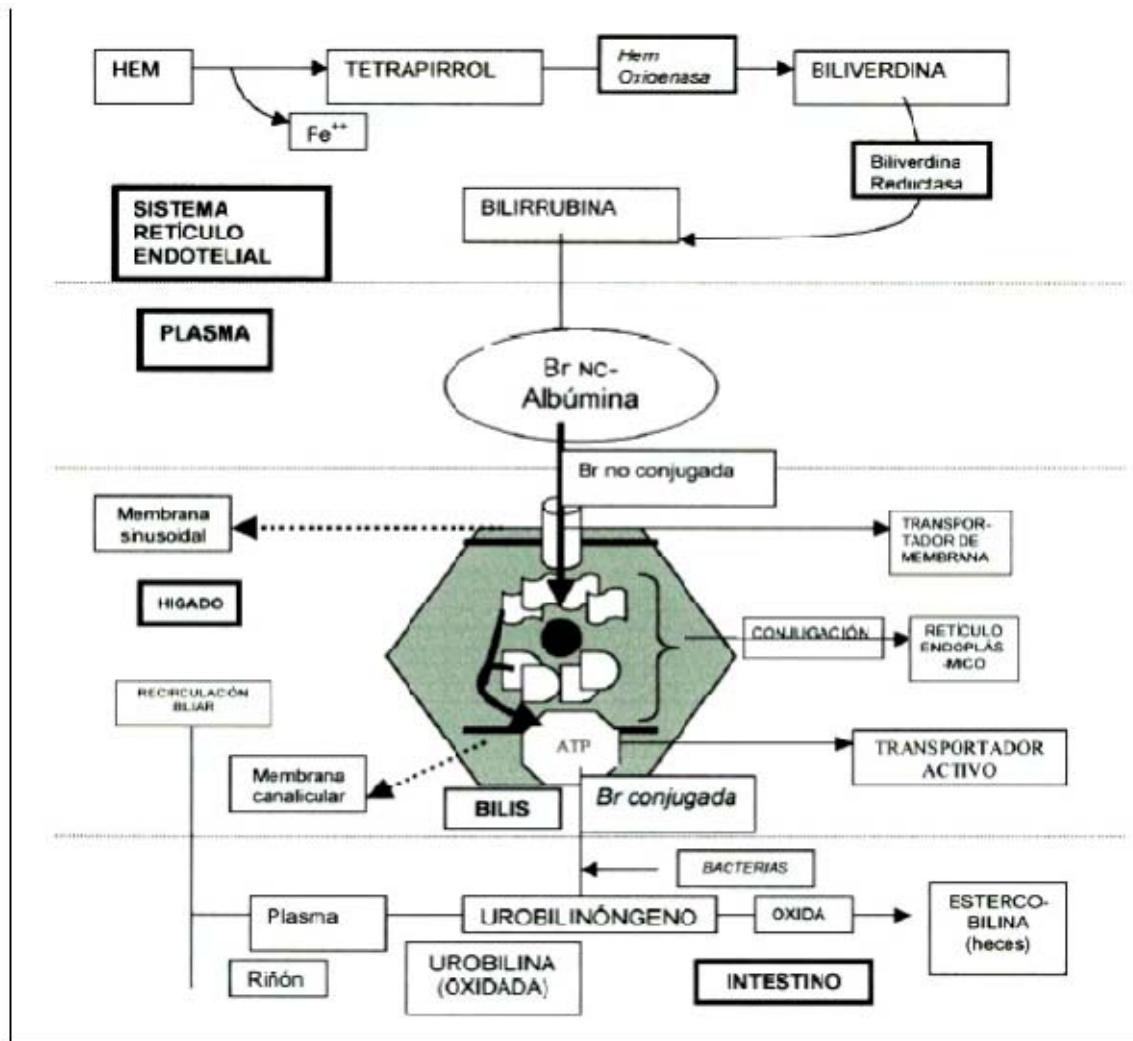


Figura 1. Metabolismo de la bilirrubina.

Conjugación.

En el retículo endoplásmico del hepatocito, la bilirrubina es conjugada con el ácido glucurónico mediante la uridin-difosfato-glucuronil-transferasa (UDPG-transferasa), dando lugar a mono y, sobre todo, diglucuronidos de bilirrubina. En menor proporción, también se conjuga con otros monosacáridos como glucosa y xilosa.

Excreción.

Mediante un mecanismo activo, en contra de un gradiente, la bilirrubina conjugada es excretada a través de la membrana canalicular del hepatocito al canalículo biliar. Con la bilis, llega hasta el duodeno a través de la vía biliar.

La bilirrubina conjugada o directa es hidrosoluble y, por tanto, puede eliminarse por la orina. Además, en los trastornos de excreción, la bilirrubina conjugada puede unirse covalentemente a la albúmina sérica formando la denominada bilirrubina delta; su vida media es de unos 14 días, similar a la de la albúmina, y no es hidrosoluble.

La obstrucción o anormal permeabilidad del conducto biliar a cualquier nivel, desde los canalículos hasta el esfínter de Oddi, da lugar a la disminución de excreción de todos los componentes de la bilis, situación conocida con el nombre de colestasis.

La colestasis prolongada ocasiona además un deterioro progresivo, tanto funcional como estructural, del parénquima hepático, que puede conducir finalmente al desarrollo de una cirrosis biliar secundaria.

Circulación enterohepática.

En el íleon terminal y en el colon, la bilirrubina conjugada es hidrolizada por la beta-glucuronidasa de las bacterias intestinales; la bilirrubina no conjugada es entonces reducida a estercobilinógeno. El 80% de éste, oxidado a estercobilina, es eliminado en las heces. Del 20% restante, que es reabsorbido (circulación enterohepática), el 90% es reexcretado por el hígado y el 10% se elimina por la orina en forma de urobilinógeno y urobilina.

ALBUMINA

La albúmina es la proteína más abundante en el plasma. Está constituida por 585 aminoácidos con 17 puentes disulfuro entrecruzados en su molécula, y tiene un peso molecular de 67.000 dalton; Fig 2. Su vida media es de 21 días.

QuickTime™ and a
TIFF (sin comprimir) decompressor
are needed to see this picture.

Fig2

El contenido total de albúmina en el organismo está sobre los 300 gramos, de los cuales 120 g (40%) están en el plasma. Por cada 500 ml de sangre perdida, solamente se pierden 12 g (4% de la albúmina corporal total) y es reemplazada por síntesis normal en 3 días. En condiciones normales, la concentración de proteínas totales del plasma varía entre 6,2 y 7,9 g/dl, siendo la concentración de albúmina entre 3,6 y 5,2 g/dl. Cuando la concentración de albúmina es inferior a 2 g, habitualmente se presenta edema. La albúmina ejerce entre el 75% y 85% de la presión oncótica de la sangre, que es de 20 mmHg.

Una de las principales funciones de la albúmina normal es la de transportar y almacenar una amplia variedad de sustancias de bajo peso molecular como bilirrubina, cortisol, hormonas sexuales, ácidos grasos libres y algunos medicamentos.

La mitad del calcio circulante está combinado con la albúmina, por lo que la interpretación clínica de la disminución del calcio sérico depende de la concentración de la albúmina.

La albúmina es sintetizada en el hígado, órgano que además sintetiza otras proteínas plasmáticas como transferrina, ceruloplasmina, haptoglobina, alfa 1 glicoproteína ácida, factores de la coagulación, algunos factores del complemento, etc.

Los niveles de estas proteínas son muy variables, de manera que sus concentraciones en el plasma podrían no reflejar el grado de enfermedad hepática, excepto en la insuficiencia hepática en estadio terminal.

Puede resultar útil la medida de la albúmina sérica como índice del grado de enfermedad hepática crónica o del avance de una enfermedad aguda en el curso de varias semanas. Por otro lado, los niveles de albúmina en la sangre no son generalmente un índice sensible de la función hepática, porque la degradación de la albúmina circulante disminuye siempre que esté deprimido el índice de síntesis, cualquiera sea el mecanismo del efecto anterior.

Por lo común, los niveles de albúmina en el suero son bajos en pacientes con enfermedad crónica del hígado. Los cambios de la velocidad de degradación permitirán la concentración normal de albúmina en la sangre a pesar de las alteraciones de la síntesis. La deficiencia de albúmina y otras proteínas reflejan únicamente la severidad de la enfermedad hepática.

El hígado normal produce de 12 a 15 gramos de albúmina por día y puede aumentar la producción en más de 2 gramos por día cuando hay pérdidas mayores de 3,5 gramos por día (Síndrome Nefrótico) para prevenir la hipoalbuminemia.

Encontramos hipoalbuminemia además en quemaduras, glomerulonefritis, síndromes de malabsorción y desnutrición.

Los niveles de albúmina son importantes en la evaluación del estado nutricional, es necesaria para obtener el índice nutricional pronóstico de los pacientes que serán sometidos a cirugía encontrando una relación estrecha con la evolución de los mismos.

El estado nutricional de los pacientes se relaciona de manera directa con su capacidad de recuperación así como con la presencia de complicaciones. La determinación de albúmina sérica aplicada aisladamente es útil para predecir complicaciones y evaluar estado de desnutrición crónica.(9)

Hay artículos donde se concluye que los niveles de albúmina sérica mayores a 3mg/dl se encuentran significativamente asociados como factor pronóstico en cuanto a la supervivencia en neoplasias. (10)

TRANSAMINASA GLUTAMICOOXALACETICA

Se encuentra en hígado miocardio, músculo esquelético riñones y páncreas el daño celular de los antes mencionados eleva sus valores séricos. En cuanto al hígado los incrementos mas notables se presentan en el daño celular agudo sin importar la causa los valores máximos se presentan en pacientes con hepatitis la TGO solo aumenta de manera moderada en pacientes con cirrosis y con obstrucción biliar

TRANSAMINASA GLUTAMICOPIRUVICA

Se aplica mas a las hepatopatías ya que su concentración hepática es mucho mayor que la del miocardio, aumenta cuando existe daño hepatocelular agudo. Es más específica que la TGO para orientar hacia daño hepático.

GAMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA

Es una enzima que indica colestasis, esta enzima está presente en la membrana celular de muchos tejidos, siendo más abundante en hígado, vías biliares y páncreas.

El rango normal va de 0 a 30-50 IU/L. Sus niveles son similares en niños y adultos, y no se afectan durante el embarazo.

Su principal valor está en otorgarle especificidad a la elevación de fosfatasa alcalina. Sin embargo, hay otras causas que pueden producir elevaciones de GGT en ausencia de enfermedad hepática, como el consumo de ciertos medicamentos (p. ej. anticonvulsivantes) y el consumo de alcohol.

NEOPLASIAS DE LA ENCRUCIJADA BILIOPANCREATICA

Incluyen 4 diferentes tipos.

- Tumores dependientes del páncreas
- Tumores del ámpula de Vater
- Tumores de la vía biliar
- Tumores primarios de duodeno

Cualquiera de estas neoplasias puede manifestarse inicialmente con ictericia.

Los procedimientos diagnósticos y el tratamiento quirúrgicos son prácticamente los mismos.

Pese a esas similitudes, es claro que la evolución y pronóstico de los pacientes es diferente dependiendo del tumor.

Cualquiera que sea su localización el tratamiento quirúrgico es el único que se realiza con fines curativos, el margen de resección, la invasión a ganglios linfáticos y el grado de diferenciación tienen un impacto definitivo en el pronóstico.

La supervivencia es mejor en casos de cáncer duodenal, seguido en orden descendente por los tumores de ámpula de Vater, vía biliar distal y páncreas.

Estos tumores en grupo se constituyen como la quinta causa de muerte por cáncer en EUA precedidos por cáncer de pulmón, mama, colorectal y próstata.

CANCER DE PANCREAS

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más agresivas, con una supervivencia a 2 años menor al 10%, la mayoría de los casos de cáncer de páncreas sintomático son irreseables al momento del diagnóstico. Se han identificado factores de riesgo definitivos para desarrollar cáncer de páncreas mientras otros se consideran probables o asociados, la incidencia es mayor en varones por arriba de 60 años y parece ser más elevada en pacientes de raza negra.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante y se asocia hasta en 70% de pacientes con cáncer de páncreas.

La pancreatitis crónica parece ser también un factor de riesgo siendo el 4% el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. La pancreatitis crónica hereditaria tiene hasta 53 veces más de riesgo de desarrollar cáncer de páncreas.

La exposición ocupacional a agentes tóxicos como pesticidas, químicos, etc. parece tener relevancia al igual que la ingesta de carnes, pescados y grasas saturadas y baja en vegetales y frutas. Algunos estudios aislados reportan la gastrectomía parcial como factor de riesgo.

Existen 3 síntomas principales que constituyen el cuadro clínico del paciente con cáncer de páncreas e incluso el resto de tumores de la encrucijada biliopancreática: dolor, pérdida de peso e ictericia.

La ictericia se presenta en 85% de los casos y puede ser un signo temprano en tumores de páncreas; de hecho esto permite la detección temprana de cáncer de cabeza de páncreas mientras que cuando el tumor se localiza en cuerpo o cola el diagnóstico se realiza de manera más tardía.

La pérdida de peso es la manifestación más común que ocurre hasta en un 90% de pacientes, el dolor epigástrico se encuentra en un 70% (12).

Dentro de los tumores de la encrucijada duodeno-pancreato-biliar, los que se originan en el páncreas son los más comunes y los más estudiados a nivel molecular; existen por lo menos 4 categorías de genes que juegan un papel importante en el desarrollo de este padecimiento: K-ras, p16, p53, y DPC4.

El ultrasonido se considera como primer estudio de gabinete para evaluar al paciente con ictericia obstructiva, el ultrasonido endoscópico tiene mucho mayor grado de detalle anatómico y permite definir la estirpe histológica del tumor a través de la toma de biopsia por aspiración.

La tomografía de abdomen es el estándar de oro durante la evaluación diagnóstica en cáncer de páncreas, mediante este estudio se puede valorar el tamaño tumoral y su resecabilidad al permitir evaluar la extensión a la vena y arteria mesentérica superior, estado del conducto pancreático, ganglios y metástasis a distancia, su especificidad para resección es cercana a 100%

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica no siempre es necesaria, es muy útil en pacientes en quienes no se considera tratamiento quirúrgico ya que permite hacer un tratamiento paliativo mediante la colocación de endoprótesis, también es útil cuando el diagnóstico por tomografía no es claro, no es recomendable realizarla de manera sistemática en todos los pacientes e incluso existen estudios que reportan mayor morbi-mortalidad perioperatoria en pacientes que fueron manipulados por vía endoscópica previo tratamiento quirúrgico.

La cirugía resectiva procedimiento de Whipple es el procedimiento de elección, siendo posible realizarlo solo en 10% de los pacientes con intento curativo, la cirugía no resectiva se emplea con fines paliativos.

CARCINOMA DE AMPULA DE VATER

El adenocarcinoma de ampula de vater es el segundo lugar en frecuencia de los tumores de la encrucijada duodeno-pancreato-biliar después del adenocarcinoma de páncreas. Se presenta por lo general en mayores de 60 años sin predominio de sexo.

Se ha demostrado que los pacientes con tumores de ampula de vater tienen mejor pronóstico en comparación con los otros tipos de tumores periampulares, la supervivencia promedio en general es de 30 a 50 meses, con una supervivencia a 5 años de 30 a 50% en pacientes con tumores extirpados. La experiencia institucional más grande publicada en la literatura mundial proviene de Johns Hopkins en Baltimore reportando 120 pacientes con adenocarcinoma de ampula de vater, los síntomas más comunes fueron ictericia 71%, pérdida de peso 61%, y dolor 46%, con un tamaño promedio de tumor de 2.4 cm no siendo el tamaño un factor determinante en la supervivencia. (3)

Los aspectos que parecen tener influencia en la supervivencia son resecabilidad, ganglios negativos, tumores bien o moderadamente diferenciados y ausencia de transfusiones perioperatorias.

El diagnóstico presuncional se establece con el cuadro clínico que en su mayoría presenta ictericia, dolor y pérdida de peso. El diagnóstico definitivo se establece por endoscopia y toma de biopsia. Las pruebas de función hepática muestran hiperbilirrubinemia así como elevación de fosfatasa alcalina con un valor medio de 634 UI/L (3).

El diagnóstico se apoya de estudios de imagen USG y TAC en los cuales la mayoría reporta dilatación de la vía biliar o estenosis distal del colédoco; o bien la sospecha de una tumoración de cabeza de páncreas como diagnóstico diferencial.

El porcentaje de resecabilidad del carcinoma del ampula de Vater es alto, entre 89 y 95%, por lo que la resección pancreática debe ser considerada al momento del diagnóstico. (14)

COLANGIOCARCINOMA.

Los tumores de los conductos biliares tienen una incidencia de 1 en 100 000 habitantes. La edad promedio de presentación es entre 60 y 65 años; presentando una mortalidad elevada.

Al momento del diagnóstico 50% de los pacientes tiene enfermedad ganglionar metastásica. (12)

Existen diversos tipos histológicos, entre los más frecuentes están el adenocarcinoma 95%, el carcinoma papilar y el carcinoma mucinoso. (11,12)

La clasificación mas utilizada es la descrita por Bismuth dependiendo la localización de los mismos.(16)

Tipo I por debajo de la confluencia de los hepáticos, afectando únicamente al hepático común

Tipo II corresponde a la neoplasia ubicada e la bifurcación sin involucro de los conductos hepáticos derecho e izquierdo (Tumor de Klatskin)

Tipo III a afecta el conducto hepático común y el hepático derecho

Tipo III b afecta el conducto hepático común y el hepático izquierdo

Tipo IV corresponde cuando la tumoración afecta ambos conductos intrahepáticos

La localización se distribuye en; 25% intrahepáticos, 50-60% tumor de Klatskin, 25% de localización extrahepática, y 5% multifocales .

Se han descrito diversos factores de riesgo entre los que se encuentran: colangitis esclerosante, adenomas vellosos, papilomatosis múltiple, quistes de colédoco, enfermedad de Caroli, uso de thorotrast, colitis ulcerosa y tabaquismo; la presencia de litos en los conductos biliares de forma crónica también se considera factor de riesgo.

Actualmente se han descrito diversos marcadores tumorales entre los principales se encuentra el antígeno Ca 19-9 y el antígeno carcinoembrionario los cuales tienen una sensibilidad de 86%. El Ca 125 se eleva en un 40-50% de los pacientes.

El colangiocarcinoma se ha asociado a la inactivación de genes supresores de tumor como son p53, APC, Smad-4 y p16.

Los síntomas mas frecuentes son debidos a la obstrucción de la vía biliar comprenden ictericia en mas del 90% de los pacientes, coluria, acolia y prurito; también se pueden encontrar dolor en hipocondrio derecho y masa o vesícula palpable. Al momento del diagnóstico se documentan bilirrubina total por arriba de 10 mg/dl, elevación de fosfatasa alcalina, y gamaglutamiltranspeptidasa, así como hipoalbuminemia. (11)

El diagnóstico se establece mediante histopatología, los estudios de gabinete que son utilizados son.

El ultrasonido por lo general reporta dilatación de la vía biliar intrahepática.

La Tomografía puede mostrar linfadenopatías y tumoraciones en la vía biliar .

La conlangiografía ya sea percutánea o endoscópica es esencial para establecer el diagnóstico y etapificar el colangiocarcinoma; se puede obtener también cepillado para muestra histopatologica mediante colangiografía retrógrada endoscópica.

Actualmente se utilizan la tomografía con emisión de positrones y el ultrasonido endoscópico.

Los tumores de la vía biliar, siempre han sido muy difíciles de tratar y curar, ya que la regla suele ser la recurrencia locoregional. La supervivencia en enfermedad avanzada es de 6 a 7 meses y en ellos están indicados los procedimientos paliativos ya sea quirúrgicos o intervencionistas.

La cirugía es el único factor que en algunos casos aumenta la supervivencia. En los casos de colangiocarcinoma intrahepático la supervivencia a 5 años es de 9 a 18% y en lesiones distales de 20-30% (13,16).

En algunos casos se recomienda el drenaje preoperatorio de la vía biliar ya que disminuye la incidencia de colangitis y sepsis. Siendo el drenaje la mejor opción en cuanto al manejo paliativo (16)

CANCER DE DUODENO.

El adenocarcinoma de duodeno fue descrito por primera vez en 1746 por Hamburger; es extraordinariamente raro representa el 0.35% de todas las neoplasias gastrointestinales; generalmente el diagnóstico se realiza de forma tardía. Representa el 4% de todos los cánceres de encrucijada biliopancreática.

La mayoría de los adenocarcinomas del intestino delgado se presentan sobre todo en el duodeno distal y yeyuno proximal, expresándose clínicamente por obstrucción, ictericia, hemorragia al ulcerarse y excepcionalmente como perforación intestinal

Los síntomas principales son dolor, anemia, pérdida de peso, anorexia, ictericia, melena, fiebre, hematemesis y masa palpable.

La resección quirúrgica es la única opción terapéutica curativa, y la técnica a realizar depende de la localización tumoral. La duodenopancreatectomía se realiza en los tumores en la segunda porción duodenal. No existe consenso sobre la conveniencia de realizar preservación pilórica. En los tumores situados en la tercera y la cuarta porción duodenal si no existe infiltración pancreática, la duodenectomía con linfadenectomía es una alternativa válida. La tasa de resecabilidad es muy superior a la obtenida en los cánceres de páncreas.

Su baja frecuencia ha impedido la existencia de grandes series que permitan extraer conclusiones sobre su patogenia, diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico se basa en el tránsito baritado, que presenta una sensibilidad cercana al 80% y en él pueden observarse imágenes de estenosis, obstrucción, ulceración y rigidez en la pared duodenal, y en la endoscopia digestiva alta, que alcanza una sensibilidad cercana al 90%. El USG y la tomografía abdominal son más útiles para una correcta estadificación y para determinar la resecabilidad. La ecoendoscopia posiblemente se convertirá en arma fundamental para conocer la extensión transmural de forma preoperatoria.

Un diagnóstico preoperatorio correcto se obtiene en el 85% de los pacientes.

La supervivencia descrita a los 5 años oscila entre el 13 y el 50% , con una supervivencia media total de alrededor del 30%.

Es un tumor con gran tendencia a la invasión local, más que las metástasis a distancia, que se encuentran, por orden de frecuencia, en los ganglios regionales, el hígado y otras localizaciones a distancia. El grado histológico tiene un relación directa con la supervivencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cantidad de pacientes que acuden a centros hospitalarios presentando síndrome icterico es elevada, un alto porcentaje de los mismos cursa al momento de presentar ictericia una neoplasia de la encrucijada biliopancreática, el estudio de dichos pacientes toma mucho tiempo en nuestro centro hospitalario en promedio 1 mes si es el paciente se encuentra hospitalizado para llegar al diagnostico definitivo , lo cual retrasa de manera significativa la pronta atención de la patología causal de dicho síndrome.

Por lo anterior se necesitan herramientas que desde el abordaje inicial del paciente con síndrome icterico, logren orientar hacia el diagnostico definitivo para realizar el protocolo de estudio orientado. Y así apresurar el manejo definitivo de aquellos pacientes con síndrome icterico obstructivo.

JUSTIFICACION

En general los pacientes en quienes se encuentra síndrome icterico requieren estudio clínico, de laboratorio y de gabinete para determinar el origen de la ictericia

Los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubinas se obtienen al momento de solicitar pruebas de función hepática.

El análisis de los niveles de la fosfatasa alcalina con relación a los niveles totales de bilirrubina en pacientes con síndrome icterico obstructivo no causa costo extra en el estudio del paciente es de fácil acceso a cualquier nivel hospitalario, y puede orientar sobre la etiología maligna de la obstrucción biliar .

HIPOTESIS

Los valores de fosfatasa alcalina y bilirrubina al ingreso en pacientes ictericos tienen relación con patología maligna de la encrucijada biliopancreática.

OBJETIVOS

Generales

Evaluar los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina en pacientes con ictericia obstructiva y relacionarlos con el diagnóstico definitivo.

Específicos

Obtener una diferencia estadísticamente significativa de los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina en pacientes con ictericia obstructiva secundario a neoplasia de encrucijada biliopancreática en relación a pacientes con ictericia obstructiva secundaria a patología no neoplásica.

DISEÑO

Se trata de un estudio:

- retrospectivo
- transversal
- observacional
- comparativo

MATERIAL Y METODOS

Se realizo la revisión de expedientes de pacientes ictericos con patrón obstructivo del Hospital General de México en el periodo comprendido enero 2005 a diciembre 2006.

Se recabo mediante una hoja de recolección de datos edad, sexo, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, fosfatasa alcalina, albúmina.

También se registró el diagnóstico definitivo, y la realización de estudios de gabinete como Ultrasonido, CPRE, Colangiografía percutánea y TAC.

Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente con el programa SPSS para Windows con la colaboración del servicio de vigilancia epidemiológica.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con ictericia de patrón obstructivo en el Hospital General de México en el periodo comprendido entre enero 2005 y diciembre 2006.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Síndrome icterico obstructivo
- Bilirrubinas totales igual o mayor a 3 mg /dl
- Sexo indistinto
- Edad entre 15 y 90 años
- Con diagnostico que determine la causa del síndrome icterico mediante gabinete o biopsia
- Con cuantificación de fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubinas al ingreso

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Sin diagnostico definitivo
- Insuficiencia hepática
- Patología ósea
- Presencia de neoplasia conocida en otro sitio que no sea la encrucijada biliopancreática

RESULTADOS

Fueron estudiados 142 pacientes con síndrome icterico obstructivo en el Hospital General de México en el periodo 2005-2006 ; los cuales se distribuyeron de la siguiente manera, según sexo, patología neoplásica y no neoplásica:

SEXO	BENIGNO	NEOPLASIA	TOTAL
F	61	26	87
M	22	33	55
TOTAL	83	59	142

De todos los pacientes con síndrome icterico obstructivo, fueron 87 pacientes de sexo femenino es decir un 61.2%. y 55 de sexo masculino 38.8%

De los 59 pacientes con patología neoplásica el 44% fue del sexo femenino y un 56% masculino.

De los 83 pacientes con patología benigna un 73% fue del sexo femenino y 27% del sexo masculino.

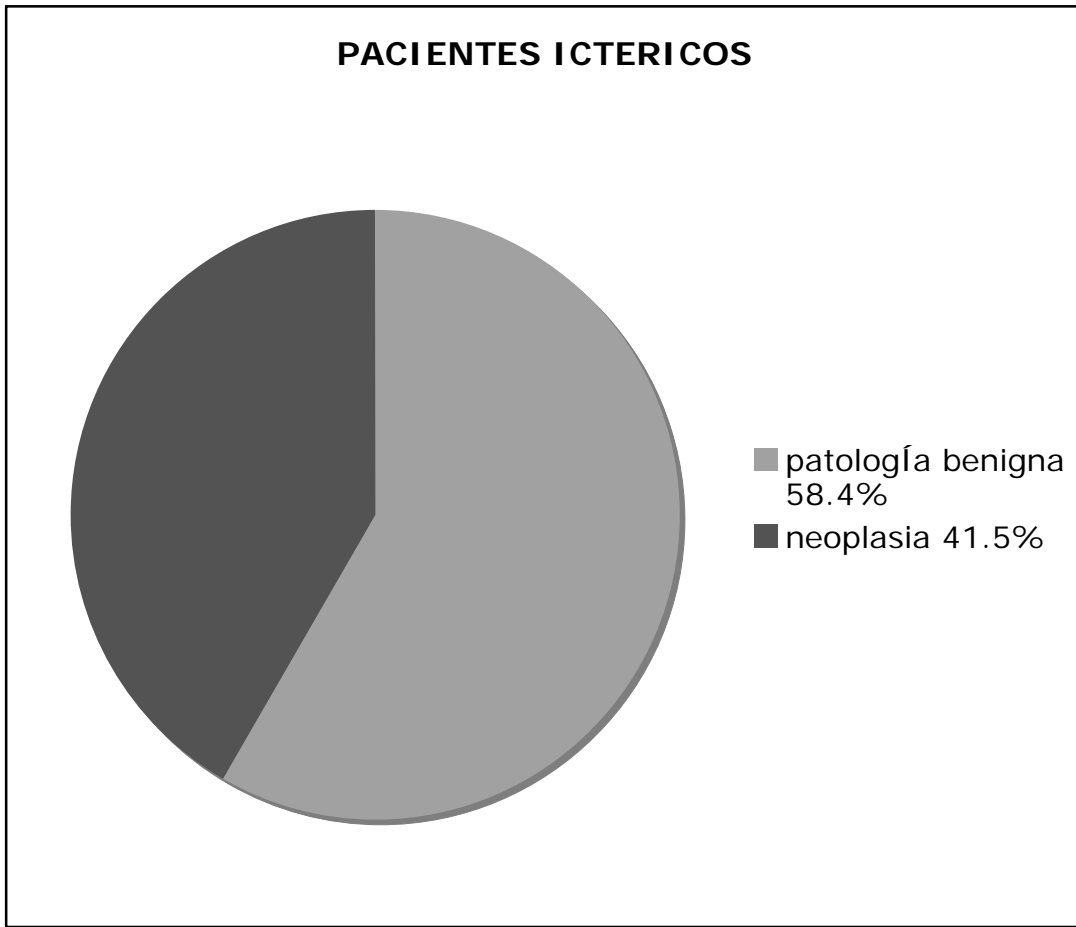
Respecto a la edad, los pacientes incluidos en el estudio estuvieron entre 15 y los 87 años.

En cuanto a patología benigna la media de edad fue de 42.66 años con una desviación estándar de 17.11.

Respecto a patología neoplásica la media de edad fue de 62.85 años con una desviación estándar de 13.7.

Se realizó la prueba de Levene para igualdad de varianzas resultando un valor de $p = .038$ lo cual demuestra que la edad es un factor significativo para la presencia de patología neoplásica.

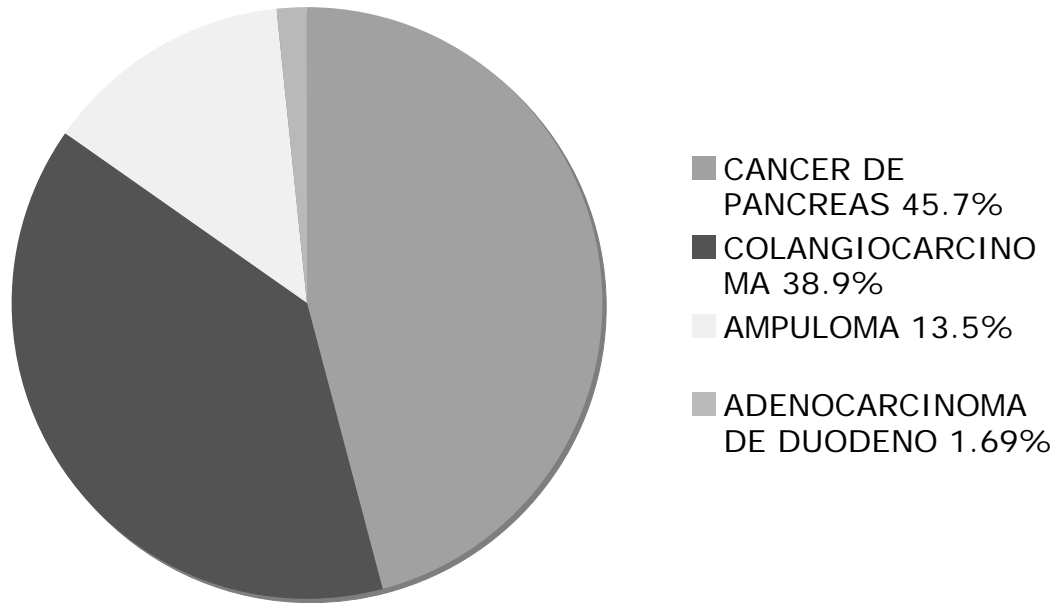
Un total de 59 pacientes, es decir 41.5% cursaron con neoplasia de la enrucijada biliopancreática.



Que se distribuyeron de la siguiente manera.

DIAGNOSTICO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
CANCER DE PANCREAS	27	45.7%
COLANGIOCARCINOMA	23	38.9%
AMPULOMA	8	13.5%
ADENOCARCNOMA DUODENO	1	1.7%
TOTAL	59	100%

DISTRIBUCION DE NEOPLASIAS DE ENCRUCIJADA



En los pacientes que presentaron colangiocarcinoma la distribución fue la siguiente:

	CASOS	PORCENTAJE
TUMOR DE KLATSKIN	12	52%
COLANGIOCARCINOMA EN VIA BILIAR	11	48%

Los pacientes con patología benigna presentaron.

DIAGNOSTICO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
COLEDOLITIASIS	73	87.9%
ESTENOSIS/LESION DE VIA BILIAR	7	8.4%
ADENOMA VELLOSO DE AMPULADE VATER	1	1.2%
DIVERTICULO DUODENAL	1	1.2%
SX MIRIZI	1	1.2
TOTAL	83	100%

Se cuantificaron al ingreso los valores de:

- Fosfatasa alcalina
- Bilirrubina total
- Bilirrubina directa
- Bilirrubina indirecta
- Albúmina

Los valores de fosfatasa alcalina cuantificados en el presente estudio fueron de 109 a 2999 UI/L.

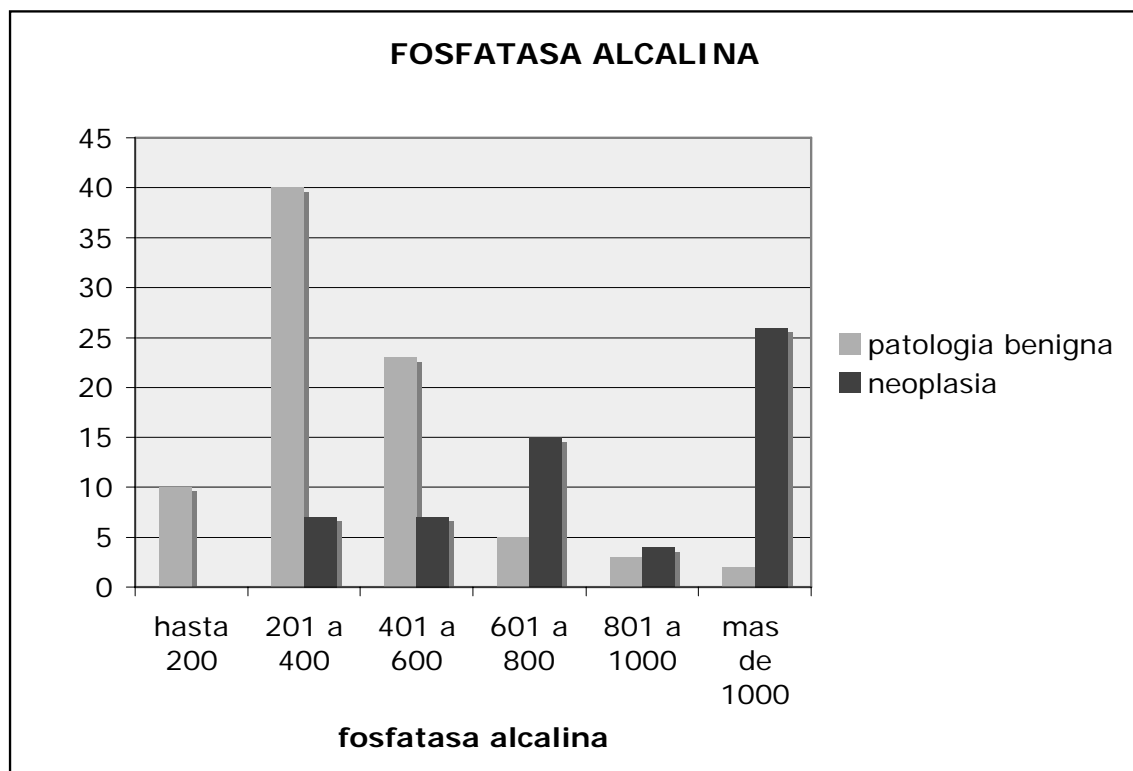
Presentando una media de 393 UI/L y desviación estándar de 205.9 para patología benigna.

Y una media de 971 UI/L respecto a la presencia de neoplasia con una desviación estándar de 526.7

La fosfatasa alcalina a valores mayores de 600 UI/L tiene una sensibilidad de 87% , una especificidad de 76% , un valor predictivo positivo de 83% y valor predictivo negativo de 81%, para apoyar el diagnostico de neoplasia de encrucijada biliopancreatica.

Al aplicar la prueba de Levene para igualdad de varianzas de obtuvo $p=0$ lo cual determina que los valores de fosfatasa alcalina son significativamente estadísticos.

Con valores de fosfatasa alcalina mayores a 700 UI/L un 88.6% de los pacientes curso con neoplasia elevándose a un 93.3% cuando los valores fueron mayores a 900 UI/L.



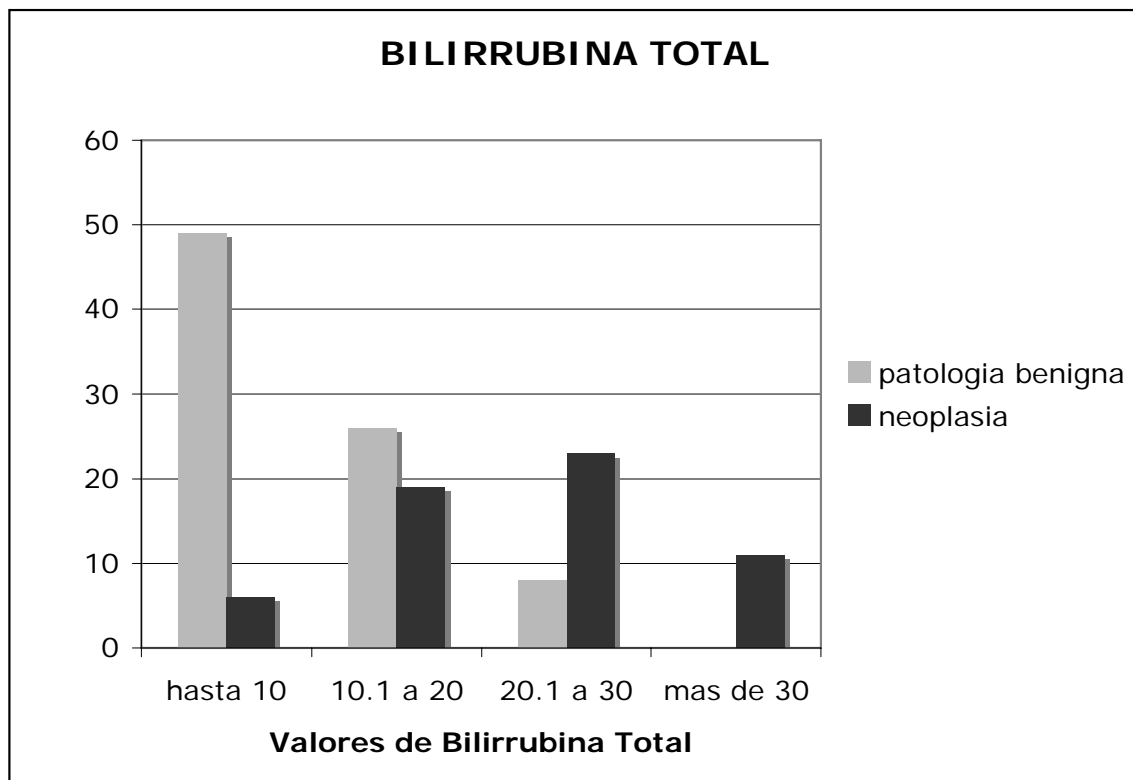
Cuando se presento patología benigna la media del valor de Bilirrubina Total fue de 10.28 mg/dl con una desviación estándar de 5.6

Cuando se presentó patología neoplásica la media del valor de Bilirrubina Total fue de 21.95 mg/dl con una desviación estándar de 8.8

Esto se correlacionó directamente con los valores (mg/dl) de Bilirrubina Directa e Indirecta.

Se realizó la prueba de Levene para igualdad de varianzas obteniendo $p=.0$ lo cual indica que el valor de Bilirrubina, total, directa e indirecta son estadísticamente significativos, para la sospecha de patología neoplásica.

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
BILIRRUBINA DIRECTA		
Patología benigna	7.83	4.4
Neoplasia	14.73	5.8
BILIRRUBINA INDIRECTA		
Patología benigna		
Neoplasia	2.63	1.8
	7.31	3.7

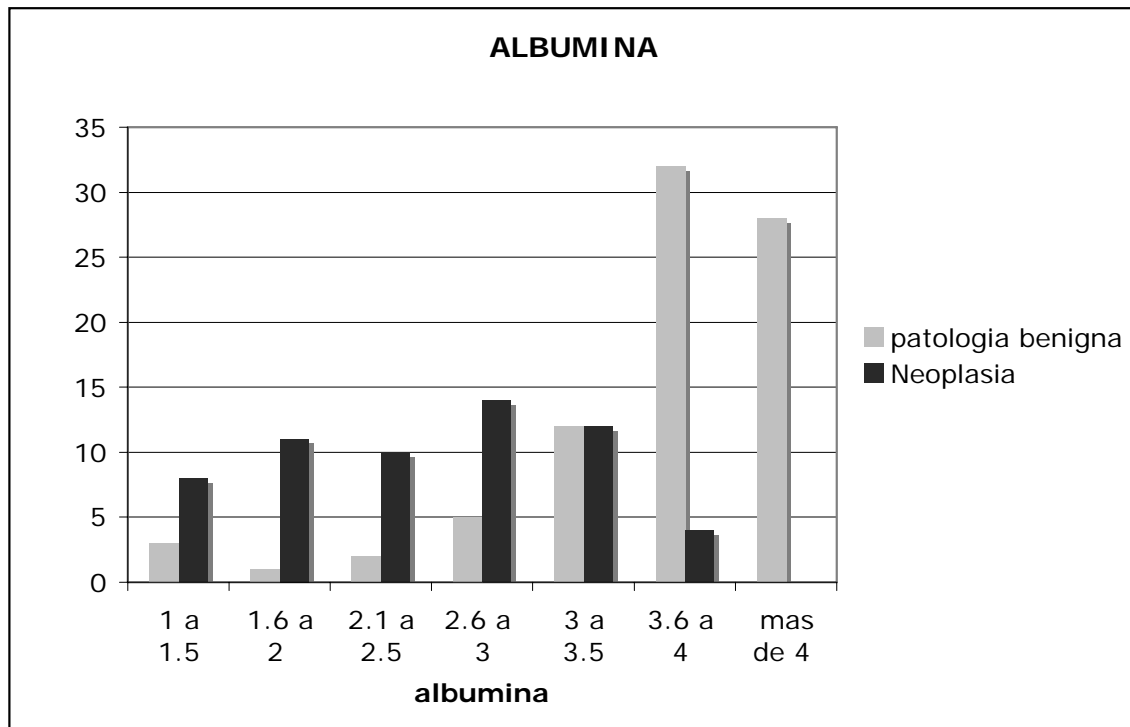


Respecto a los valores de albúmina reportados encontramos que:
Los valores de albúmina fueron de 1.00 a 4.82 g/dl.

En los casos de patología benigna la media del valor de albúmina fue de 3.75 g/dl con una desviación estándar de 0.76

En los casos que de neoplasia la media del valor de albúmina fue de 2.52 g/dl con una desviación estándar de 0.73

Al realizar la prueba de Levene para igualdad de varianzas se obtuvo un valor de $p = .267$ lo cual indica que los valores de albúmina reportados no son estadísticamente significativos para la presencia de patología neoplásica.



Se documento además el diagnostico definitivo y el método de obtención del mismo.

El Ultrasonido de hígado y vías biliares se realizó en el 100% de los casos y consistió en el estudio de abordaje inicial de los pacientes con síndrome icterico obstructivo..

La CPRE se utilizó en 92 (64.7%) pacientes ya sea de manera diagnóstica o terapéutica o ambas.

De igual forma la Colangiografía percutánea fue utilizada en 48 (33.8%) de los pacientes.

Se realizó tomografía computarizada en 58 pacientes (40%), de los cuales 50 se sospecho de patología neoplásica. Es decir en un 85% de los pacientes con neoplasia se realizo TAC.

DISCUSION Y ANALISIS

Los resultados obtenidos en el presente estudio respecto a la edad coinciden con lo reportado en la literatura en la cual se demuestra que la edad avanzada en pacientes ictericos aumenta la incidencia de neoplasias.

En la literatura revisada se reportan medias de edad de 59 , 64 y 74 años para patología neoplásica(2,3,15) , en otros estudio se reporta una edad mayor a 80 años estadísticamente significativa para la presencia de patología neoplásica (1), en nuestro estudio la edad media para patología neoplásica fue de 62 años y 42 para patología benigna.

Encontramos que en pacientes del sexo femenino es predominante la presencia de síndrome icterico obstructivo, lo cual concuerda con la literatura mundial pues bien es sabido que patología relacionada a vesícula y vías biliares se establece en una relación hombre : mujer de 1:3.

Se reportaron 55 pacientes de sexo masculino de los cuales 33 (60%) tuvieron neoplasia de la encrucijada biliopancreática.

De todos los pacientes con síndrome icterico obstructivo la incidencia de patología maligna fue de 41.5%.

La mayoría de los pacientes con síndrome icterico obstructivo tuvo patología benigna, la cual se distribuyó principalmente en coledocolitiasis (87.9%) seguida de, estenosis y/o lesión de vía biliar (8.4%), se reportó un caso de adenoma vellosos de ampulla de vater y un caso de divertículo duodenal.

La coledocolitiasis se encontró en un 87% de los pacientes con patología benigna lo cual se encuentra ya reportado en la literatura y coincide en nuestra población estudiada como la patología mas frecuente que causa síndrome icterico obstructivo.

Respecto a las neoplasias de encrucijada biliopancreática se encuentran: cáncer de cabeza de páncreas (45.7%), colangiocarcinoma (38.9%), ampulosa (13.5%) y adenocarcinoma de duodeno (1.69%); lo cual no concuerda con lo reportado en la revisión realizada ya que el ampuloma es la segunda neoplasia en orden de frecuencia reportada en tumores de la encrucijada bilipancreática.

Respecto al colangiocarcinoma, 52% correspondió a tumor de Klatskin lo cual coincide con lo reportado en la literatura revisada.

Los niveles de fosfatasa alcalina fueron mayores en pacientes con neoplasia, la desviación estándar del valor de la media (971 UI/L) es muy amplio(526 UI/L).

La sensibilidad y especificidad 87% y 76% respectivamente, con valores mayores a 600 UI/L de fosfatasa alcalina no son los ideales (mayor a 90%) para establecer una prueba diagnóstica, pero los valores obtenidos se consideran como aceptables al igual que el 83% del valor predictivo positivo y 81% de valor predictivo negativo.

En nuestro grupo de estudio se obtuvo que el 93% de los pacientes con fosfatasa alcalina mayor a 900 UI/L tuvo neoplasia de la encrucijada biliopancreática. Todo esto demuestra la importancia del valor obtenido de dicha enzima.

Respecto a la bilirrubina total el valor de la misma demostró tener importancia, ya que cuando se cuantificaron valores mayores a 20 mg/dl la incidencia de patología neoplásica fue mayor; en este estudio el valor de la media para patología benigna fue de 10.2 mg/dl y para neoplasias 20.9 mg/dl lo cual coincide igualmente con lo reportado en la literatura.

Al analizar los resultados obtuvimos que todos los pacientes con valores bilirrubina total por arriba de 30 mg/dl cursó con patología neoplásica.

Esto nos hace considerar que el valor de bilirrubina total tiene gran importancia en la orientación diagnóstica de neoplasias de encrucijada biliopancreática siendo estadísticamente significativo.

Los niveles de albúmina bajos son más frecuentes en pacientes con patología neoplásica ya que estos pacientes tienden a la desnutrición crónica y ataque al estado general. Existen publicaciones en las cuales se demuestra que pacientes con niveles de albúmina mayores a 3.5g/dl tienen menor incidencia de neoplasias de encrucijada biliopancreática el valor medio de albúmina reportado en la literatura es de 3.1 en pacientes con neoplasias, en nuestro análisis se obtuvo una media de 2.52 g/dl.

El abordaje de los pacientes con síndrome icterico obstructivo en nuestra institución es similar al utilizado en literatura mundial, pues se demostró que el USG de hígado y vías biliares es el estudio inicial solicitado en estos pacientes. Apoyado con la realización de CPRE, colangiografía percutánea y tomografía.

CONCLUSIONES

El numero de pacientes con síndrome icterico obstructivo que acuden a nuestro centro hospitalario es elevado , el abordaje de los mismos es en la mayoría de los casos adecuado ya que el protocolo diagnostico que se utiliza en el hospital general de México es similar al utilizado en el resto del mundo.

La incidencia de neoplasias de encrucijada biliopancreática es elevada en pacientes con síndrome icterico obstructivo.

La fosfatasa alcalina es un examen de laboratorio que se obtiene en el abordaje inicial de los pacientes con síndrome icterico obstructivo, niveles elevados de dicha enzima de 4 a 5 veces sus valores normales se relacionan con la presencia de patología neoplásica ; si encontramos pacientes con síndrome icterico obstructivo con una fosfatasa alcalina mayor a 700 UI/L podemos sospechar la presencia de neoplasia.

Se demostró que valores de bilirrubina total por encima de 20 se correlacionan de manera estadísticamente significativa con la presencia de patología neoplásica.

La hipoalbuminemia fue mas frecuente en pacientes con patología neoplásica.

La determinación por si sola de fosfatasa alcalina no es suficiente para diagnosticar cáncer. Se intento realizar un índice y correlacionar los valores de fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales al obtener los resultados no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con patología neoplásica y benigna.

El índice fosfatasa alcalina / bilirrubinas totales no es útil para establecer el diagnostico de neoplasia de encrucijada biliopancreatica , por lo que, es necesario seguir realizando estudios en pacientes con síndrome icterico obstructivo ya que se demostró solo de manera aislada que hay parámetros que pueden apoyar el diagnostico de neoplasia de encrucijada biliopancreatica .

Dichos factores son :

- Fosfatasa alcalina
- Bilirrubina total
- Albúmina
- Edad
- Sexo
- Perdida de peso

Se pueden tomar en cuenta como factores orientadores edad mayor a 60 años, sexo masculino niveles de bilirrubina total por arriba de 20mg /dl, fosfatasa alcalina mayor a 700 UL/L y albúmina menor a 2.5 g/dl. La presencia de todos estos factores en conjunto

aunado a la clínica que incluye pérdida de peso en muchos pacientes con patología neoplásica puede ser una herramienta útil para llegar al diagnóstico definitivo

Es necesario realizar estudios que incluyan una muestra mayor, encontrar una correlación y demostrar que la presencia de los factores antes mencionados en conjunto apoyan de manera significativa la presencia de neoplasias.

No se logró establecer algún índice o valor que fuera estadísticamente significativo para apoyar el diagnóstico de neoplasias de encrucijada biliopancreática.

Se demostró de manera estadística la importancia de ciertos parámetros y valores que brindan apoyo en el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernández J, Matorral P. A involuntary weight loss without especific symptoms: a clinical prediction store for malignant neoplasm. Q J Med 2003,96: 649-655
2. Hayat J, Loew C. Contrastig liver function test patterns in obstructive jaundice due to biliary structures and stones. QJ Med 2005, 98:35-40.
3. Suarez R, Sigler L, Neoplasia malignas periampulares. Experiencia con 20 pacientes. Cir Ciruj 1997;65:44-48.
4. Patric S; Kamath, Clinical Approach to the Patient Whith Abnormal Liver Test Results, Mayo Clinic Proc. 1996;71:1089-1095.
5. Fishman W, Inglis N, A FERUM Alkaline Phosphatase Isoenzyme of Human Neoplastic Cell Origin. Cancer Res. 1968; 28:150-154.
6. PasanenP, Pikkarainen P. Value of serum alkaline phosphatase, aminotransferases, gamma-glutamyl tranferase, leucine aminioeptidase, and bilirrubin in the distinction between benign and malignant disease causing jaundice and cholestasis; results from a prospective study. Scand J Clin Lab Invest, 1993;53(1)35-39.
7. Wiwanitkit V, Teerasaksilp S, Biliary Alkaline Phosphatase Isoenzyme in Biliar Obstruction. Shiraz E Medical Journal. 2006;7:1-5.
8. Wei J, Cheng N. High-Mass Alkaline Phosphatase as a Tumor Marker for Colorectal cancer, Comparison of Two Test Methods. Clin Chem,1993;39(3):540-543.
9. Gutiérrez-Vega R, Aldrett-Lee E, Montalvo-Jave E. Aplicabilidad del índice nutricional pronóstico de Buzby en población Mexicana. Investigación clínica *Rev Med Hosp Gen Mex* 1997; 60 (2) : 66-70.
10. Medina Franco Heriberto, Ramos Gallardo Guillermo, Orozco Zepeda Héctor, Mercado Díaz Miguel Ángel. **Factores pronósticos en cáncer de vesicular.** *Rev Invest Clin* 2005; 57(5) : 662-665

11. *Gómez Fernando, Mercado Díaz Miguel Ángel, Chan Nuñez Carlos, Orozco Zepeda Héctor, Hinojosa Becerril Carlos Arturo, Salgado Nesme Noel, Cisneros De Ajuria Roberto Carlos. Tumor vías biliares. Experiencia en tratamiento quirúrgico INCMSZ* Salud Tab 2003; 9(1) : 151-154
12. Manual de Oncología. INC. Mc Graw Hill Interamericana 2002
13. *Ochoa Carrillo Francisco Javier. Colangiocarcinoma.* Rev Gastroenterol Mex 1997; 62(3) : 194-201
14. *Morales Linares Julio César, Gómez Méndez Tito José María, Chan Nuñez Carlos, Quintanilla Martínez Leticia, Uscanga Domínguez Luis, Robles Díaz Guillermo, de la Garza Villaseñor Lorenzo, .Pancreatoduodenectomía en el tratamiento de carcinoma del ampulla de Vater.* Rev Invest Clin 1996; 48(3) : 185-189.
15. M.Garcia, Lopez Biliopancreatic tumors; patient survival and quality of life after palliative treatment. Service of digestive diseases. Hospital Universitario Reina Sofia España 2004.
16. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
17. Ricci JL Carcinoma of the ampulla of Vater. Local resection or pancreatoduodenectomy. Cancer 1993;71:686-690.
18. Khan S, Davidson B. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2005;51:1-9
19. Chan C, Herrera M, et al. Clinical behavior and prognosis factors of periampullary adenocarcinoma. Ann Surg 1995;222: 632-637.
20. Bilbao-Garay J, Barba R et al. Assessing clinical probability of organic disease in patients with involuntary weight loss: a simple score. Eur J Int Med 2002;13:240-245.

21. Wiwanitikit V. Etiological study of hyperalkaline phosphatase among the Thai hospitalized cancerous patients, a two year retrospective in a Thai Tertiary hospital. *Cancer reg* 2000;46 86-92.