



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

**“DETERMINACIÓN DE DHL SÉRICA COMO FACTOR DE
PRONÓSTICO DE IRRESECABILIDAD DEL COLANGIOCARCINOMA
EXTRAHEPÁTICO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES”**

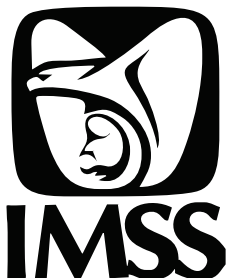
FOLIO: F-2012-3601-11

TESIS QUE PRESENTA:

DR. JORGE ISRAEL RAMOS NERI

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN:
CIRUGIA GENERAL

ASESOR: **DR. TEODORO ROMERO HERNANDEZ**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ROBERTO BLANCO BENAVIDES
JEFE DEL SERVICIO GASTROCIRUGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
TEODORO ROMERO HERNANDEZ
CIRUJANO GENERAL
PROFESOR AYUDANTE EN EL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	SUR DF	Unidad de Adscripción	UMAE ESPECIALIDADES BERNANRDO SEPULVEDA	
Autor				
Apellido Paterno	RAMOS	Materno	NERI	JORGE
Matricula	99232406	Especialidad	CIRUGIA GENERAL	ISRAEL
Asesor				
Apellido Paterno	ROMERO	Materno	HERNANDEZ	TEODORO
Matricula	8582181	Especialidad	CIRUGIA GENERAL	
Fecha Grad.	29/02/2012	No. de Registro		

Título de la tesis:

“DETERMINACIÓN DE DHL SÉRICA COMO FACTOR DE PRONÓSTICO DE IRRESECABILIDAD DEL COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, HOSPITAL DEL ESPECIALIDADES”.

Resumen:

El Colangiocarcinoma es un tumor raro del total de las neoplasias del aparato gastrointestinal, aprox. 3%, sin embargo a pesar de su amplia investigación en cuanto a su fisiopatogenia y tratamientos más eficaces sigue siendo una de las neoplasias con mayor morbi-mortalidad. Existen varias modalidades en el diagnostico tanto de gabinete como por medio de laboratorio determinado por marcadores tumorales tal como Ca 19-9, ACE o CA 125. Sin embargo en cuanto a factores de mal pronóstico den cuanto a su resecabilidad no se da definido algún marcador paraclínico. El objetivo de este estudio es determinar la Deshidrogenasa láctica sérica como marcador de pronóstico en cuanto a la resecabilidad y puntualizar un punto de corte.

Palabras Clave:

- 1) COLANGIOCARCINOMA
- 2) PRONÓSTICO
- 3) RESECABILIDAD
- 4) IRRESECABILIDAD
- 5) DESHIDROGENASA LÁCTICA SÉRICA

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas en mi vida profesional, especialmente a mis padres, hermanos y sobre todo mi querida esposa, a quienes les agradezco de todo corazón por su amor, cariño y comprensión, los cuales los llevo en todo momento.

Estas dedicatorias quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado.

ÍNDICE

RESÚMEN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVOS GENERALES.....	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
VARIABLES.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
ASPECTOS ÉTICOS.....	18
RECURSOS.....	18
FACTIBILIDAD.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXOS.....	28

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
Apellido Paterno	Ramos
Apellido Materno	Neri
Nombres	Jorge Israel
Teléfono	01 (55) 5533882409
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
No. De cuenta	509214131
2.Datos del asesor	2.Datos del asesor
Apellido paterno	Romero
Apellido Materno	Hernández
Nombres	Teodoro
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis

Título	“DETERMINACIÓN DE DHL SÉRICA COMO FACTOR DE PRONÓSTICO DE IRRESECABILIDAD EN COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES” <u>F-2012-3601-11</u>
No. de páginas/Año	30 /2012

RESUMEN.

Título: Determinación de Deshidrogenasa láctica sérica (DHL) como factor pronóstico de Irresecabilidad del Colangiocarcinoma, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Especialidades en el periodo comprendido entre el 1º de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2010.

Objetivo: Determinar los niveles séricos de DHL sérica como factor pronóstico de irresecabilidad en el colangiocarcinoma y poder determinar un punto de corte en el tratamiento curativo quirúrgico.

Material y Métodos: Se efectuara un estudio clínico, transversal y observacional. La población de estudio estará comprendida por pacientes con diagnostico de Colangiocarcinoma extrahepático, durante el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2010. En todos los pacientes seleccionados, se determinara los valores séricos de DHL sérico al día de su ingreso. La fuente de datos se obtendrá a través de los registros en el Departamento del Archivo del Hospital del Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Análisis estadístico. La descripción simple de los datos se realizara utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para el manejo de los datos se utilizará el programa estadístico SPSS (versión 19.0).

1.- Datos del Alumno:

Dr. Jorge Israel Ramos Neri
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Cirugía General

2.- Datos de los Asesor:

Dr. Teodoro Romero Hernández

MARCO TEÓRICO

El colangiocarcinoma es una neoplasia maligna de origen intra o extrahepático, que representa el 3% del total de las neoplasias malignas de origen gastrointestinal y es el segundo más común de los cánceres primarios del hígado.¹

Fue descrita por primera vez por *Duran-Faradel* en 1840^{1, 2}, sin embargo no se le ha estudiado mucho, tanto así que su etiología sigue siendo incierta a pesar de que estudios recientes han sugerido que la tasas de incidencia de colangiocarcinoma han aumentado en la mayoría de las áreas del mundo³, sin predisposición de sexo o raza, sin embargo si se ha visto una mayor mortalidad en mujeres y personas hispanas⁴, con una edad media de 70 años y rara vez se presenta en personas menores de 40 años, en los cuales se ha relacionado con colangitis esclerosante⁵, infección por virus de hepatitis C y productos tóxicos como el medios de contraste.^{6, 7}

Los colangiocarcinomas son clasificados de acuerdo a su topografía: Intrahepáticos y Extrahepático, estos últimos se definen como tumores de Klatskin (hiliares), son los más frecuentes y se encuentran a nivel de la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.¹

Los colangiocarcinomas extrahepáticos se pueden subdividir de acuerdo a la clasificación de *Bismuth-Corlette* en 4 tipos: Tipo I, localizado en el conducto hepático común; tipo II, localizado a nivel de la confluencia de los conductos hepáticos; Tipo IIIa en el conducto hepático derecho; tipo IIIb conducto hepático izquierdo, y tipo IV involucrando tanto en la confluencia como en ambos conductos hepáticos.⁸ Las subcategorías adicionales se han definido con base a su aspecto macroscópico como esclerosante, nodular y el fenotipo papilar. Histológicamente el 90% corresponde a adenocarcinomas.¹

La más reciente estadificación del Colangiocarcinoma extrahepático es la determinada por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC 6ª edición) publicado en el año 2002. *Cuadro 1.*

El grupo del Memorial Sloan-Kettering ha demostrado recientemente una expresión diferencial de las diversas células del ciclo de las proteínas reguladoras basado en la ubicación de Colangiocarcinoma.⁹ Los tumores intrahepáticos eran más propensos a tener la sobreexpresión de la ciclina D1 y bcl-2 en comparación con el colangiocarcinoma hiliar, la vesícula biliar y por el contrario, los tumores distales había sobre-expresión del supresor de tumores p53 en comparación con las lesiones más proximales ^{10, 11}, la sobre-expresión de K-ras y p53 en colangiocarcinoma se han correlacionado con un mayor fenotipo agresivo.¹²

La presentación clínica en el Colangiocarcinoma tiende a presentarse con ictericia sin dolor en el 90%, prurito en 66%, coluria y mala absorción de grasas, además de plenitud postprandial, dolor abdominal vago del 30 al 50%, náuseas, pérdida de peso, fiebre en 20%, hepatomegalia del 25 al 40%, masa palpable del 10% ^{10, 12}, y el 10% presentan clínicamente datos de colangitis, sin embargo la mayoría de los pacientes permanecen en forma silenciosa hasta etapas avanzadas.¹

Dentro de las modalidades en los métodos de diagnóstico inicial es el ultrasonido para la evaluación de la colestasis, sin embargo tiene un valor limitado para el diagnóstico específico del Colangiocarcinoma.¹ En un estudio de 429 pacientes con ictericia obstructiva durante un periodo de 10 años, se demostró obstrucción de la vía biliar extrahepática hasta en un 89%.¹³ Otro estudio muy útil en el protocolo del Colangiocarcinoma es la TC (Tomografía Computada), el cual es necesario para la planificación preoperatoria así como una evaluación en la invasión tanto vascular como a distancia (ganglios linfáticos y metástasis a distancia). La fiabilidad de la evaluación en la resecabilidad es del 60 al 75%.¹ La mejor técnica de visualización de la vía biliar es la CPRM (colangiografía por resonancia magnética), que proporciona mayor información sobre la extensión del tumor, la anatomía del parénquima, y metástasis. En un estudio inicial se evaluó a 126 pacientes con sospecha de obstrucción biliar, la CPRM detectó 12 de 14 obstrucciones malignas, y tuvo un

positivo valor predictivo del 86% y un valor predictivo negativo del 98%.¹² La colangiografía, uno de los estudios más importantes en la evaluación del Colangiocarcinoma, en cual se puede realizar por CPRE (Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica), CPT (Colangiografía percutánea) o CPRM (Colangiografía por Resonancia Magnética) dependiendo de la localización del tumor. Siendo la CPRE la mejor opción en el Colangiocarcinoma extrahepático distal, además de ser diagnóstico es tratamiento. La citología realizada por CPRE tiene una sensibilidad del 30 al 50% con una especificidad del 100%. El ultrasonido endoscópico se puede utilizar para la detección de lesiones hiliares y nódulos linfáticos, así mismo se puede realizar aspiración con aguja fina con una sensibilidad del 75 a 89%.^{1, 15, 16} El PET (Tomografía por emisión de Positrones) nos ayuda a detectar con confiabilidad a colangiocarcinomas tan pequeñas como 1 cm, con una sensibilidad del 92% y especificidad del 93% en tumor primario y del 67 y 13% en metástasis a distancia y regionales respectivamente.^{15, 16}

La determinación ciertos marcadores tumores nos es útil en neoplasias malignas del aparato digestivo sin embargo son inespecíficos para el colangiocarcinoma, este se eleva hasta en un 85% con una sensibilidad del 75% a 100UI.¹⁷ En un estudio realizado por *Marrelli* y cols.¹⁸ en Siena Italia, se determino los niveles de CA 19-9 de acuerdo a patologías benignas y malignas, llegando a la conclusión que los niveles elevados mayor de 37UI encontrándose hasta 86% de las neoplasias malignas. Otros marcadores útiles son ACE (Antígeno Carcinoembrionario) en 30%, CA 125 se eleva 40 a 50%.¹⁷

La resección quirúrgica es la intención curativa del colangiocarcinoma con una tasa de resecabilidad del 65% y con márgenes libres puede llegar hasta el 50%.¹ Habitualmente se presentan en etapas avanzadas y las recurrencias son altas necesitando una resección amplia asociados a una elevada morbi-mortalidad.¹⁹ Existen determinantes importantes en la resecabilidad como tumor en árbol biliar,

invasión vascular, atrofia lobar hepática y enfermedad metastásica y radiológicamente con afección bilateral del conducto hepático, afección portal, arterial y atrofia lobar contralateral, encontrándose como factor que influye mayormente en el pronóstico es la invasión portal, por lo que la evolución preoperatoria es esencial en el protocolo de estudio del mismo.¹²⁻²⁰ El drenaje biliar preoperatorio no se aconseja a menos que presente colangitis o desnutrición severa secundaria a malabsorción.²¹

La tasa de supervivencia a 5 años son en general del 8% al 44% con una media de 12 a 24 meses en hiliares y 18 a 30 meses en tumores intrahepáticos, los factores quirúrgicos que influyen en la misma son el estado de los márgenes quirúrgicos, además de usar estrategias como terapia adyuvante o neoadyuvante.^{17, 19, 21, 22, 23} En recientes estudios, el trasplante hepático ha tenido resultados decepcionantes con una supervivencia a 5 años del 23 al 36% con una tasa de recurrencia del 51% al 59%. Actualmente no hay terapia adyuvante que pudiera ser recomendado.¹ En enfermedad irresecable el objetivo es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida el cual puede ser tratado en forma quirúrgica, endoscópico o percutáneo.²³

El pronóstico es sombrío con una mediana de supervivencia a un año a partir del diagnóstico del colangiocarcinoma.²⁴ Por lo que nos es útil determinar en forma oportuna ciertos factores de pronóstico como las comorbilidades que tienen un impacto en los diversos resultados. El índice de comorbilidad de *Charlson* desarrolladas en 1987²⁵, ha sido validado en la predicción del riesgo en la mortalidad asociada a condiciones medicas. *Cuadro 2*

Existen múltiples estudios en cuestión a determinar diversos factores pronósticos en caminados a la sobrevida determinando comorbilidades, estado clínico y de diversos estudios de laboratorio y marcadores tumores. *Jongha Park* y cols.²⁷, realizó un estudio determinando la historia natural de la enfermedad y ciertos factores pronósticos observando que ciertos estudios de de laboratorio no fueron determinantes en el mal pronóstico excepto la albumina con una *p* menor de 0.005,

otro estudio realizado por *Fernández-Ruiz* y cols. ²⁴, determinó ciertos factores igualmente incluyendo estudios paraclínicos, sin embargo los resultados no fueron significativos. *Singal* y cols. ²⁸, determinó que la etapa de la enfermedad, el nivel de bilirrubinas y de CA 19-9 son importantes factores de riesgo. El mejor determinante en el factor pronóstico y de sobrevida del colangiocarcinoma es la cirugía, manteniendo márgenes libres de tumor pero aun no tenemos algún estudio paraclínico (laboratorio) para establecerlo.

La DHL sérica (Deshidrogenasa láctica), se trata de una enzima producida por diversos tejidos y nos ayuda a determinar daño tisular. Además ha sido útil como marcador tumoral de múltiples neoplasias así como enfermedades inflamatorias y por lo tanto algunas veces llega a ser no específica. ^{26, 27, 29, 30} A pesar de que no existe algún estudio encaminado a la determinación de deshidrogenasa láctica como marcador pronóstico, aunque ciertos estudios mencionan puede ser útil como exclusión de metástasis.¹⁷

TABLA 1

Clasificación de los tumores de la vía biliar en estadíos
TNM (AJCC)
Estadio 0 Tis N0 M0
Estadio I T1 N0 M0
Estadio II T2 N0 M0
Estadio III T1-2 N1-2 M0
Estadio IVA T3 Cualquier N M0
Estadio IVB Cualquier T Cualquier N M1

TABLA 2

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON
Peso1 de condiciones comórbidas
1. Infarto miocárdico
Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad cerebrovascular (excepto hemiplejía)
Demencia
EPOC
Enfermedad de tejido conectivo
Enfermedad ulcerosa péptica
Enfermedad hepática leve
Diabetes (sin complicaciones)
2. Hemiplejía
Enfermedad renal
Diabetes con daños a órganos diana (retinopatía, neuropatía, etc.)
Cualquier segundo tumor sólido (sin metástasis), leucemia o linfoma
3. Enfermedad hepática moderada a severa
4. Tumor sólido metastásica
5. SIDA

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373-383

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque el Colangiocarcinoma es una enfermedad poco frecuente en relación a otras entidades oncológicas de aparato gastrointestinal (3%), este se evalúa en etapas avanzadas debido a que se diagnostica en los pacientes presentan alguna sintomatología de obstrucción de la vía biliar (más frecuente).

No existe aun algún factor paraclínico que determine la irresecabilidad del Colangiocarcinoma.

Desde el punto de vista nuestra pregunta de investigación es:

¿Cuál es la asociación que existe entre los valor sérico prequirúrgico de DHL sérica y el Colangiocarcinoma irresecable?

OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles séricos de DHL, como factor pronóstico de irresecabilidad en el colangiocarcinoma y poder determinar un punto de corte en el tratamiento quirúrgico curativo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los niveles séricos de DHL sérica en los pacientes con colangiocarcinoma.
2. Relacionar los niveles séricos de DHL sérica en colangiocarcinomas irresecables, y establecer un punto de corte.
3. Comparar los valores de Deshidrogenasa láctica sérica entre tumores resecables e irresecables.

JUSTIFICACIÓN

No hay un punto de corte en la determinación de DHL sérica como valor predictor en la irresecabilidad del Colangiocarcinoma, por lo tanto en este estudio nos enfocaremos en la medición preoperatoria de los niveles séricos de esta enzima y los hallazgos de resecabilidad relacionados a esta determinación.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio clínico, retrospectivo y observacional

POBLACION DE ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma diagnosticado por histología en un periodo determinado entre el 1º de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2010 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

AREA DE ESTUDIO

Departamento de Gastrocirugía y Archivo en el Centro Medico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

FUENTE DE DATOS

La información de obtuvo de a través de los registros en el departamento de Archivo en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Colangiocarcinoma, en el periodo de estudio determinado, llenado de cada paciente una ficha de recolección de datos.

CALCULO DE LA MUESTRA

Serie de casos consecutivos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Grupo de estudio con identificación de adenocarcinoma primario de vía biliar por histología.
2. Sin historia de cirugía anterior relacionada al Colangiocarcinoma, quimioterapia o radioterapia.
3. Pacientes con determinación de DHL sérico a su ingreso, de acuerdo a los valores normales determinados por reactivos del servicio de laboratorio (210-420U/L).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes sin comprobación histológica de adenocarcinoma de vías biliares.
2. Antecedentes de cirugías previas relacionadas al colangiocarcinoma.
3. Antecedentes de Radioterapia o Quimioterapia relacionadas al colangiocarcinoma.
4. Pacientes que no se determina DHL en el momento del diagnóstico.

VARIABLES

a. Independientes:

Edad.

Sexo.

Tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico.

Estadio prequirúrgico de la enfermedad.

b. Dependientes:

Determinación de DHL sérico prequirúrgico.

Relación entre la determinación de DHL sérico en tumores resecables e irresecables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis simple de los datos se utilizan medidas de tendencia central y dispersión. Para el manejo de los datos se utilizara el programa estadístico SPSS (versión 19.0).

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación en seres humanos, a la declaración de Helsinki de 1975 modificada en Tokio en 1984, y de acuerdo a los criterios de Nuremberg. La investigación de adhiere a las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social en materia a la investigación científica. El estudio no atenta contra la integridad física, mental o moral de los participantes y procede de acuerdo a las normas nacionales e internacionales en materia de investigación biomédica ética en seres humanos.

RECURSOS

El estudio se realizara en pacientes del servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan los criterios de inclusión y exclusión que sean aceptadas en el servicio.

FACTIBILIDAD

La realización del presente estudio de investigación es factible. No existe problema para reclutar a los pacientes, por la frecuencia en un centro de concentración se presenta el Colangiocarcinoma. Para el estudio se realizaran determinaciones séricas de DHL, las muestras serán procesadas en el laboratorio del hospital, para lo cual se usaran los recursos propios del hospital, el resto del material como impresión de hojas, y material adicional correrá a cargo del investigador

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 22 pacientes en el periodo entre el 1º de Enero del 2008 a Diciembre del 2010, los cuales se ingresaron con diagnostico de síndrome icterico obstructivo en estudio, al 100% se realizo CPRE (Colangiopancreatografía retrograda endoscópica) con cepillado positivo para malignidad y colocación de endoprótesis, 7 pacientes fueron masculinos (31.8%) y 17 (68.2%) femenino, con una edad mediana de 67.18 años (42-83 años). *tabla 1 y 2*. En pacientes con tumores resecables se observó una mediana de edad de 53.2 años vs 74.8 años en tumor irresecable respectivamente. La localización más frecuente fue de origen distal (12, 54.5%) en comparación del proximal (10, 45.5%), *tabla 3*. El tiempo transcurrido fue de una mediana de 11.43 días (2-32 días, 11.9 días en resecables vs 10.96 días en irresecables) desde su ingreso, diagnostico y cirugía. *Tabla 4*. El 45% fue resecable en comparación con el 55% irresecable, el primero con un 100% R0. En los tumores de Klatskin o proximales se identificó 6 pacientes con tumor resecable y 3 en pacientes con tumor irresecable, se observo una frecuencia del 10% del tipo I, 40% tipo II, 20% tipo III y 30% tipo IV; la etapa clínica con mayor frecuencia fue en estadio III en un 41.6% (5 pacientes), seguido en EC IV en un 33.3%. En el grupo de pacientes con tumor resecable se observó 4 de localización distal y 9 en irresecables.

Se estudiaron dos grupos de pacientes con colangiocarcinoma extrahepático, tumor resecable e irresecable, de los cuales se determinaron los niveles séricos de DHL por rangos de cada 50U/L a partir de valores normales hasta último valor determinado en el grupo total de estudio y determinar un punto de corte como factor de mal pronóstico. Se observó una diferencia significativa a partir del rango de 621 a 670U/L, en la que solo 1 paciente fue resecable comparado con 4 pacientes dentro de este rango (4.5% vs 18.1%, resecable e irresecable respectivamente). *Cuadro 1, tabla 5 y 6*

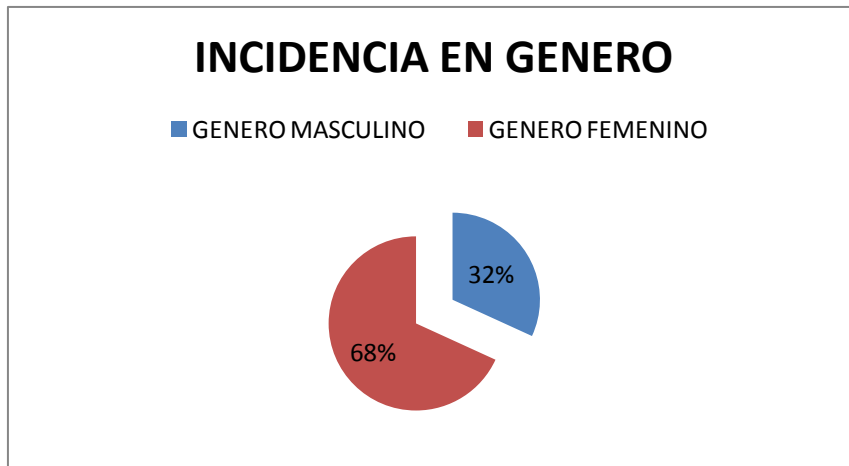


TABLA 1, Incidencia en grupo de género en pacientes que ingresaron con diagnóstico de Colangiocarcinoma extrahepático.

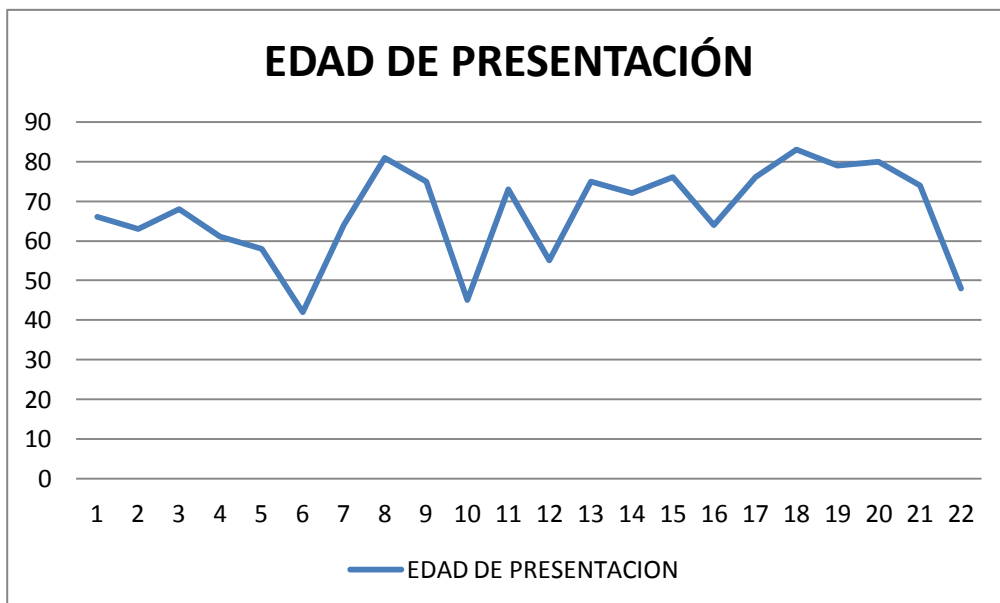


TABLA 2, Frecuencia en edad de presentación en pacientes con Colangiocarcinoma extrahepático, mediana de 67.18 años.

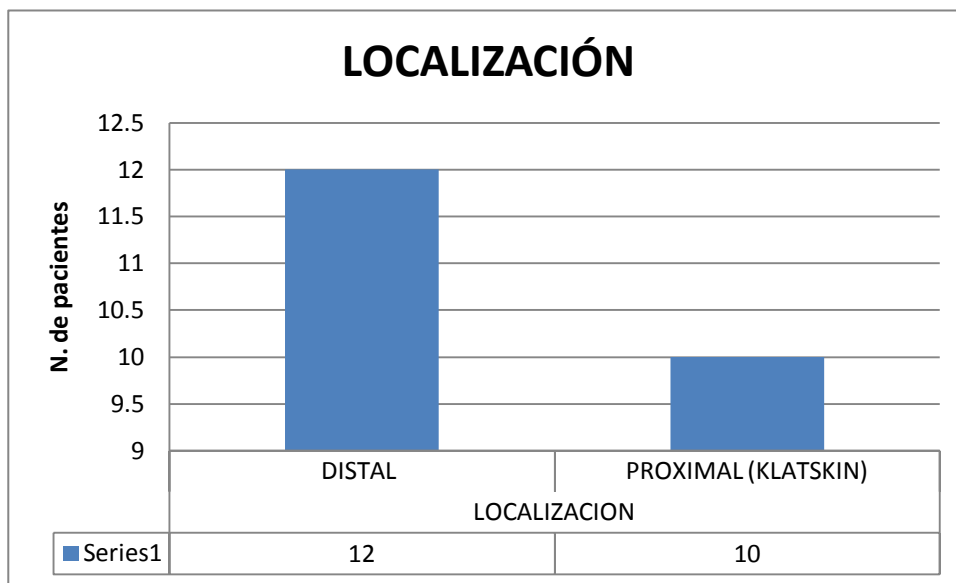


TABLA 3, Localización del Colangiocarcinoma extrahepático, distal (12, 54.5%) y proximal (10, 45.5%).

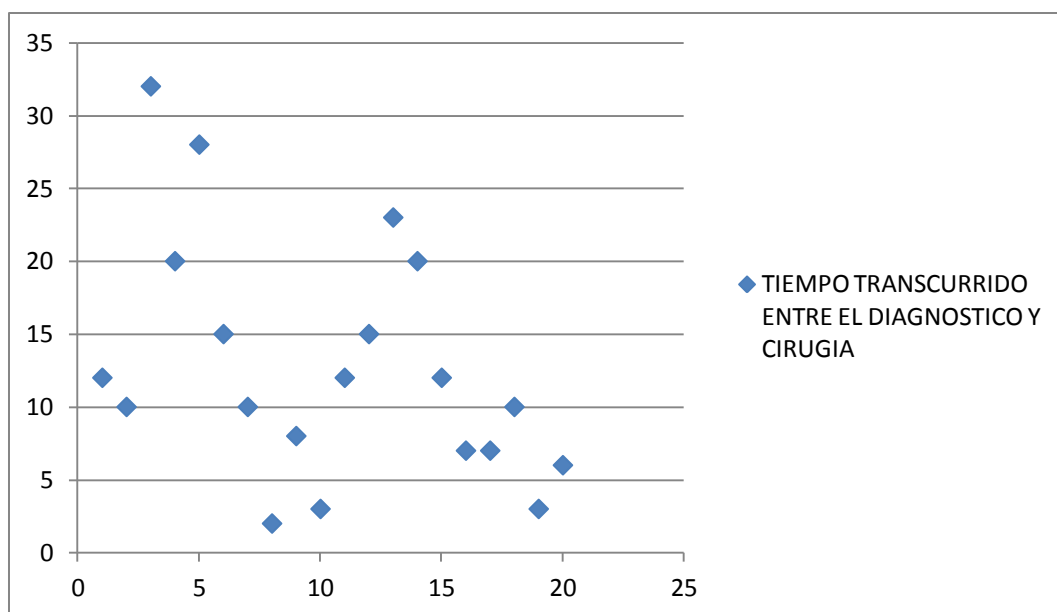


TABLA 4, Tiempo en días entre el ingreso del paciente y el procedimiento quirúrgico realizado en pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma extrahepático que ingresa de 1ª vez.

**RANGO DE DETERMINACIÓN DE DHL SÉRICO EN
COLANGIOPCARINOMA EXTRAHEPÁTICO**

	VAR00001	VAR00002	VAR00003
1	NIVELES DHL	RESECABLE	IRRESECABLE
2	210-420	3	0
3	421-470	1	0
4	471-520	0	1
5	521-570	3	0
6	571-620	2	1
7	621-670	1	4
8	671-720	0	3
9	721-770	0	0
10	771-820	0	0
11	821-870	0	1
12	871-920	0	2
13	TOTAL	10	12

RANGO DE CADA 50U/L A PATIR DE VALOR NORMAL

CUADRO 1

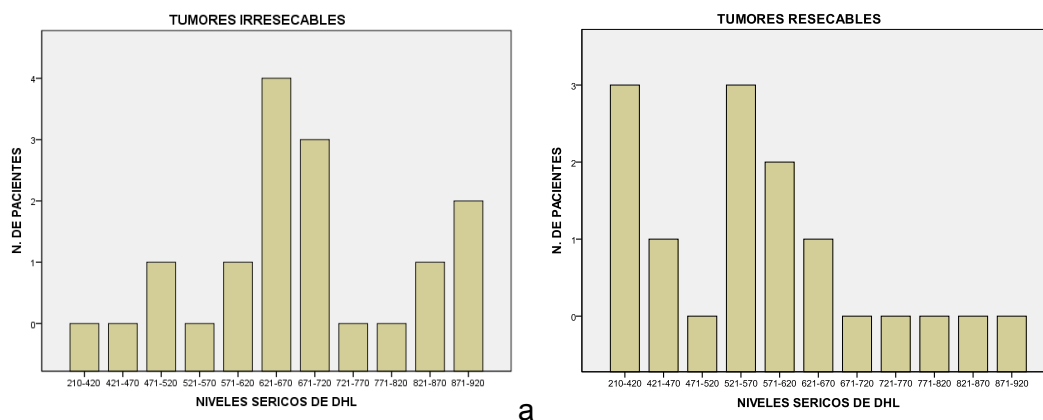


TABLA 5. En ambas tablas se observa una curva en pacientes con colangiocarcinoma extrahepático de acuerdo a rangos de cada 50U/L de determinación de DHL sérico en ambos grupos de comparación. *Tabla a*, corresponde al grupo de tumor irresecable el cual se observa un aumento en cuanto al número de pacientes en un rango entre 621-671U/L en comparación con la *Tabla b*, que corresponde al grupo de tumor resecable con una diferencia significativa en el mismo rango de determinación de la DHL.

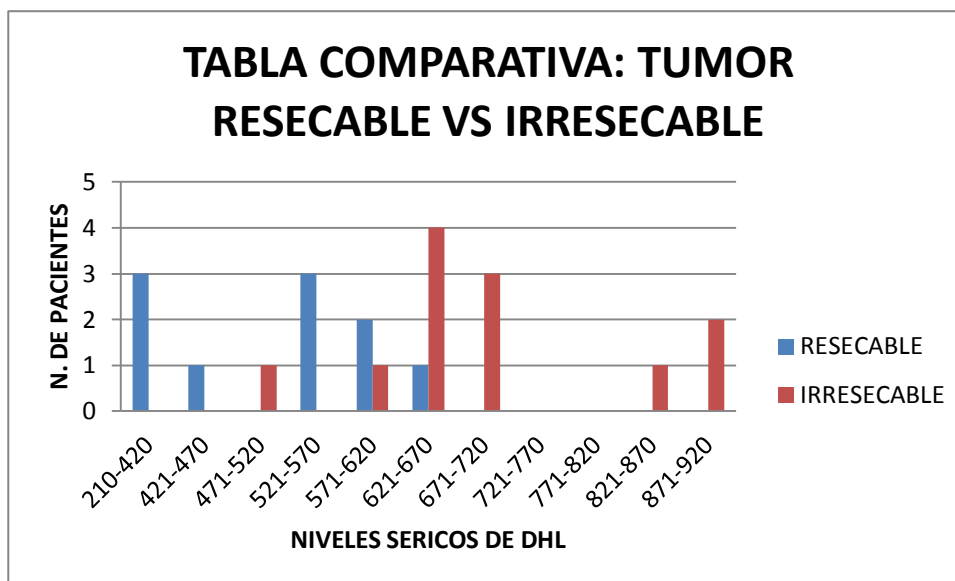


TABLA 6, Curva en niveles de determinación de DHL sérico en un rango de cada 50U/L a partir de valores normales, en comparación con tumor resecable e irresecable, en la cual se observa un punto común (521-570U/L), sin embargo, en un punto del rango (621-670U/L) donde hay una desviación entre estos dos grupos (resecables, 4.5% vs irresecables, 18.1%) .

DISCUSIÓN

Las neoplasias de la via biliar extrahepático o colangiocarcinoma extrahepático, aunque son poco frecuentes, aproximadamente 3% del total de las neoplasias de origen gastrointestinal, sigue siendo a pesar de un entendimiento mas detallado en la patogenia y tratamientos dirigidos específicamente a esta patología aun presenta una elevada morbi-mortalidad, en este estudio el cual se realizó durante un periodo de 3 años, sólo se identificaron 22 pacientes, con una relacion de 2:1 mujer:varón. A pesar de la localización más frecuente (proximal, 40%), hemos observado una mayor frecuencia a nivel distal (54.5%), en comparación con tumores proximales (45.4%). Han existido varias modalidades en su diagnóstico más específico, así como estudios iniciales como el ultrasonido hasta TC, Colangioponancia o PET llegando a una

sensibilidad del 92% y una especificidad del 93%. La CPRE ha sido útil para la identificación de malignidad por medio de citología, sin embargo, sigue siendo de baja especificidad (30 - 50%), en este trabajo se realizó al 100% de los pacientes con identificación de malignidad. La determinación de marcadores tumorales han sido inespecíficos por su relación con ciertas patologías benignas, tal como Ca 19-9, ACE o CA 125. La determinación de DHL sérica se ha realizado como marcador de ciertas patologías malignas, así como marcador de daño tisular en enfermedades inflamatorias, siendo esta muy inespecífica, aun así el objetivo de este estudio es determinar este marcador como un factor de mal pronóstico con respecto a la resecabilidad. De los 22 pacientes estudiados, 10 se realizó resección y 12 fueron irresecables, tomando como objetivo el valor de DHL preoperatorio comparando con los hallazgos quirúrgicos de resecabilidad. Pudimos observar que dentro del rango entre 621-670U/L en el que hubo una diferencia en cuestión a los dos grupos estudiados, 4.5% de resecabilidad vs 18% de irresecabilidad, del cual nos orienta que en cuanto mayor el valor de DHL sérico prequirúrgico podemos determinar que existe un pronóstico desfavorable en la resecabilidad.

CONCLUSIONES

Durante un periodo de 3 años en el estudio de pacientes con Colangiocarcinoma extrahepático en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, se pudo determinar que existe una relación de mal pronóstico en cuanto a la resecabilidad con los valores séricos de DHL prequirúrgicos en un rango de 621-670U/L.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Boris R.A. Blechacz, MD. PhD, Gregory J. Gores, MD, Cholangiocarcinoma *Clin Liver Dis* 2008;12:131-150.
- 2.- Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965;38, 241–56.
- 3.- Peter Jepsen et al. Incidence Rates of Intra- and Extrahepatic Cholangiocarcinomas in Denmark From 1978 Through 2002. *J Natl Cancer Inst* 2007;99, 895 – 97.
- 4.- J. West et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. *British Journal of Cancer* 2006;94, 1751–1758.
- 5.- Boris R.A. Blechacz, MD. PhD, Gregory J. Gores, MD, Cholangiocarcinoma: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Hepatology* 2008;48, 308-321.
- 6.- Kunio Okuda et al. Cholangiocarcinoma: Recent progress. Part 1: Epidemiology and etiology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17, 1049–1055.
- 7.- Vincenzo Cardinale et al. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2010 15; 2(11): 407-416.
- 8- Modified from de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1369.
- 9.- Jarnagin WR, Klimstra DS, Hezel M, et al. Differential cell cycle regulatory protein expression in biliary tract adenocarcinoma: correlation with anatomic site, pathologic variables, and clinical outcome. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1152–60.
- 10.- Gregory Veillete, MD, Carlos Fernandez-Del Castillo, MD, Distal Biliary Malignancy. *Surg Clin N Am* (88) 2008 1429–1447.
- 11.- Chiara Braconi, MD, PhD, Tushar Patel MBChB, Cholangiocarcinoma: New Insights into Disease Pathogenesis and Biology. *Infect Dis Clin N Am* (24) 2010 871–884.
- 12.- Christopher D. Anderson, C. Wright Pinson, Jordan Berlin and Ravi S.Chari. Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 2004;9:43-57.
- 13.- Jong Doo Lee MD, PhD, Won Jun Kang, MD, PhD, Mijin Yun MD, PhD. Primary Cancer of the Liver and Biliary Duct. *PET Clin* (3) 2008:169–186.
- 14- Sharma MP, Ahuja V. A etiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999;20:167-169.

- 15.- Nayantara Coelho-Prabhu, MD, Todd H. Baron, MD. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* (14) 2010 333–348.
- 16.- Christoph Wald, MD, PhD et al. An Update on Biliary Imaging. *Surg Clin N Am* (88) 2008 1195–1220.
- 17.- S A Khan, B R Davidson, R Goldin, S P Pereira, W M C Rosenberg, S D Taylor-Robinson, A V Thillainayagam, H C Thomas, M R Thursz, H Wasan. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51(Suppl VI):vi1–vi9.
- 18.- Daniele Marrelli, M.D., Stefano Caruso, M.D., Corrado Pedrazzani, M.D., Alessandro Neri, M.D., Eduardo Fernandes, M.D., Mario Marini, M.D., Enrico Pinto, M.D.a, Franco Roviello, M.D. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *The American Journal of Surgery* (2009) 198, 333–339.
- 19.- Manousos M. Konstadoulakis, M.D. et al. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience. *The American Journal of Surgery* (2008) 196, 160–169.
- 20.- Qian-Feng Shi, Ting-Bo Liang, Yun-Sheng Qin, Wei-Lin Wang, Yan Shen, Min Zhang and Shu-Sen Zheng. Evaluation of surgical approach for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 622-626.
- 21.- Murad Aljiffry, MD, et al. Evidence-Based Approach to Cholangiocarcinoma: A Systematic Review of the Current Literature. *J Am Coll Surg* 2009 208:1;134-147.
- 22.- Toshifumi Wakai, M.D. et al. Impact of Ductal Resection Margin Status on Long-Term Survival in Patients Undergoing Resection for Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer* 2005;103:1210-1216.
- 23.- KimberlyM. Brown, MD, Multidisciplinary Approach to Tumors of the Pancreas and Biliary Tree. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 115–131.
- 24.- Mario Fernández-Ruiz, Juan-Manuel Guerra-Vales, Francisco Colina-Ruizdelgado. Comorbidity negatively influences prognosis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009 14; 15(42): 5279-5286.
- 25.- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
- 26.- Kloek, J. J et al. Surgery for extrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of survival. *HPB* 2008 10(3);190-195.
- 27.- Jongha Park MD. et al. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study. *Gut and Liver*, 2009 3(4);298-305.
- 28.- A. G. Singal MD. et al. The clinical presentation and prognostic factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in a tertiary care centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31, 625–633.

29.- Håvard Mjørud Forsmo, Arild Horn, Asgaut Viste, Dag Hoem and Kjell Øvrebø. Survival and an overview of decision-making in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 412-417.

30.- Dennis Blom, MD; Seymour I. Schwartz, MD, FACS, Surgical Treatment and Outcomes in Carcinoma of the Extrahepatic Bile Ducts. *Arch Surg.* 2001;136:209-214.

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	AGOSTO	SEPTIEMBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
Selección de Tema	X						
Marco teórico		X					
Elaboración del protocolo		X					
Registro del protocolo				X			
Revisión del protocolo			X	X			
Inicio del estudio			X		X		
Toma de muestras				X	X	X	
Recolección de datos				X	X		
Análisis de resultados						X	
Entrega del informe final por escrito							X
Envío a publicación							X

ANEXO 2: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F a ____ del mes de _____ del 2010

Yo _____ en pleno uso de mis facultades mentales acepto participar en el protocolo de investigación titulado: Determinación de DHL como factor pronóstico de Irresecabilidad del Colangiocarcinoma.

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:

El objetivo del estudio es: Determinar los niveles séricos de DHL, como factor pronóstico de irresecabilidad en el colangiocarcinoma intrahepático y extrahepático y poder determinar un punto de corte.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: toma de muestras de sangre periférica antes del evento quirúrgico de resecabilidad del tumor, así como proporcionar datos que se soliciten como la edad, tiempo entre el diagnóstico y la cirugía.

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes, sangrado, dolor, infección en el sitio de punción, así como el beneficio de completar el estudio para determinar el pronóstico de esta entidad nosológica.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de no participar en el estudio, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. No recibiré remuneración o cobro alguno por la participación en el estudio.

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y matrícula del Investigador Responsable. Dr. Teodoro Romero Hernández. Matrícula 8582181

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DETERMINACION DE DHL COMO FACTOR DE PRONÓSTICO DE
IRRESECABILIDAD DEL COLANGIOCARCINOMA**

NOMBRE: _____ NSS _____

FECHA: _____

DIAGNOSTICO: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL DIAGNOSTICO Y LA CIRUGIA:

DETERMINACION DE DESHIDROGENASA LACTICA SERICA (DHL)
PREQUIRURGICA:

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD PREQUIRURGICA:

TUMOR RESECABLE:

SI ()

NO ()

- R1 ()
- R2 ()