



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de  
45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los  
Ceibos en el periodo 2020 a 2023**

**AUTOR (ES):**

**Zambrano Cantos, Dayana Madrid  
Maldonado Montero, Daniela Alejandra**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**Dr. Albán de la Torre, Luis Fernando**

**Guayaquil, Ecuador**

**8 de mayo del 2024**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Zambrano Cantos, Dayana Madrid y Maldonado Montero, Daniela Alejandra**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**

### **TUTOR (A)**



f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Albán de la Torre, Luis Fernando**

### **DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis**

**Guayaquil, a los 8 días del mes de mayo del año 2024**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Nosotras, **Zambrano Cantos, Dayana Madrid y Maldonado  
Montero, Daniela Alejandra**

**DECLARAMOS QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 8 días del mes de mayo del año 2024**

**LAS AUTORAS**



f. \_\_\_\_\_ f. \_\_\_\_\_  
**Zambrano Cantos Dayana Madrid Maldonado Montero Daniela Alejandra**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Nosotras, **Zambrano Cantos, Dayana Madrid y Maldonado  
Montero, Daniela Alejandra**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 8 días del mes de mayo del año 2024**

### **LAS AUTORAS**



**DAYANA MADRID  
ZAMBRANO CANTOS**



**DANIELA ALEJANDRA  
MALDONADO MONTERO**

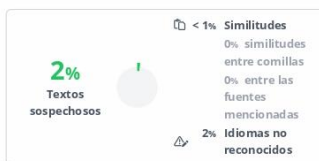
f. \_\_\_\_\_ f. \_\_\_\_\_  
**Zambrano Cantos Dayana Madrid Maldonado Montero Daniela Alejandra**

# REPORTE COMPILATIO



INFORME DE ANÁLISIS  
magister

## Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023. Tesis Zambrano - Maldonado



Nombre del documento: Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023. Tesis Zambrano - Maldonado.pdf  
ID del documento: bc5d7e66d147726df3c95007539b06f441b2ac3e  
Tamaño del documento original: 263,09 kB  
Autor: []

Depositante: undefined undefined  
Fecha de depósito: 6/5/2024  
Tipo de carga: url\_submission  
fecha de fin de análisis: 6/5/2024

Número de palabras: 10.293  
Número de caracteres: 69.736

Ubicación de las similitudes en el documento:



### Fuentes de similitudes

#### Fuente principal detectada

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Documento de otro usuario #c659ed El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)

#### Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Documento de otro usuario #c02d96 El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (15 palabras)
2	ri.ues.edu.sv <a href="https://ri.ues.edu.sv/doi/eprint/20954/1/INCIDENCIA_DE_PATOLOGÍAS_DE_VESÍCULA_BILIAR_RECIBIDAS...">https://ri.ues.edu.sv/doi/eprint/20954/1/INCIDENCIA_DE_PATOLOGÍAS_DE_VESÍCULA_BILIAR_RECIBIDAS...</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)



## **AGRADECIMIENTO**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis amados padres, cuyos sacrificios y amor incondicional han sido la luz que ha guiado e impulsado cada paso de mi vida, no tengo palabras suficientes para expresar mi profunda gratitud. Su dedicación y apoyo han sido mi mayor fortaleza, y cada logro que alcanzo es un reflejo del amor y la educación que me han brindado. Que su amor y bondad sean eternos, y que siempre sepan que todo lo que soy y todo lo que he logrado, lo debo a ustedes.

A mi querida hermana, por su constante apoyo y motivación, mi amiga más cercana y confidente, tu presencia ha sido mi roca en los momentos de tempestad. Tu apoyo incondicional y tu cariño han sido un faro de luz en mi camino, y no podía haber pedido una hermana mejor. Gracias por estar siempre a mi lado, incluso en los momentos más difíciles.

Y a mis amigas Gabriela, Giselle y Daniela, que han estado conmigo en cada risa, en cada lágrima, en cada paso del camino, ustedes son mi familia elegida. Su amistad ha sido un regalo invaluable en mi vida, y no puedo imaginar este viaje sin ustedes. Gracias por creer en mí cuando yo mismo dudaba, por animarme cuando tropezaba y por celebrar conmigo cada pequeña victoria. Ustedes son el verdadero tesoro en mi vida, y siempre estaré agradecido por su amor y apoyo incondicional.

Que estas palabras reflejen el profundo amor y gratitud que siento hacia cada uno de ustedes. Los amo más allá de las palabras y siempre llevaré su amor en lo más profundo de mi corazón.

Dayana Madrid Zambrano Cantos

## DEDICATORIA

A mis queridos padres Aster y Lenny, En las páginas de esta tesis, deseo plasmar una pequeña parte del inmenso amor y gratitud que siento hacia ustedes. Su presencia en mi vida ha sido el regalo más preciado, llenando cada día con su bondad, sacrificio y amor incondicional. Cada paso que he dado, cada logro que he alcanzado ha sido moldeado por vuestro ejemplo y vuestro infinito apoyo.

Mami y Papi, su amor ha sido mi refugio en los días más oscuros y mi guía en los momentos de incertidumbre. En cada desafío, en cada éxito, sus palabras de aliento resonaban en mi corazón, recordándome que nunca estoy solo en este viaje llamado vida. Que sepan que todo lo que soy y todo lo que he logrado es gracias a su infinita bondad y sacrificio.

A mi querida hermana Esther, tu apoyo incondicional y tu amor sincero han sido mi motor para seguir adelante. Tu presencia siempre reconfortante y tu sabiduría infinita han sido un regalo invaluable en mi vida.

Gracias por estar a mi lado en cada paso del camino, por ser mi confidente, mi cómplice y mi mejor amiga. Esta tesis es también tuya, un testimonio de nuestra conexión indestructible y del amor eterno que nos une.

A Fifi y Terri, mis fieles compañeros y guardianes del corazón, su lealtad y cariño han sido una fuente constante de alegría y consuelo. Su presencia amorosa y su capacidad para alegrar incluso los días más grises han sido un regalo invaluable en mi vida. A través de cada ladrido juguetón y cada mirada tierna, han dejado una huella imborrable en mi corazón.

Que estas palabras reflejen mi profundo amor y gratitud hacia ustedes, mis seres queridos más cercanos. Que sepan que su amor y apoyo son la inspiración detrás de cada logro que celebro. Que este trabajo sea un recordatorio de nuestra conexión eterna y del inmenso amor que compartimos.

Con amor eterno y gratitud infinita,

Dayana Zambrano Cantos

## **AGRADECIMIENTO**

Mis más sinceros agradecimientos a mis padres, por apoyarme e invitarme a seguir adelante siempre con mis sueños, por enseñarme que puedo lograr lo que me proponga, si es con esfuerzo y dedicación. Y siempre recalcar la importancia de dar cada paso con perseverancia, humildad y alegría.

Gracias también a mi gran amiga y compañera de tesis Dayana, por su gran compromiso, dedicación, amistad y apoyo incondicional a lo largo de toda la carrera. En la que juntas hemos enfrentado desafíos, superado obstáculos y celebrados triunfos, compartiendo risas y lágrimas. Con este trabajo despedimos juntas lo que fue un año de trabajo duro y dedicación. Estoy sumamente feliz agradecida de contar con tu amistad, es uno de los grandes tesoros que me deja la carrera.

## **DEDICATORIA**

Dedico este logro a mis padres, Lena y Douglas, cuyo amor, apoyo, sacrificio y confianza incondicional, fueron fundamentales para culminar esta etapa exitosamente. Han sido mi mayor fuente de inspiración a lo largo de este camino y la fuerza impulsora detrás de mis logros.

Daniela Alejandra Maldonado Montero





**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**DR. JOSÉ LUIS ANDRÉS JOUVIN MARTILLO**  
DECANO O DELEGADO

f. \_\_\_\_\_

**DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO**  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**(NOMBRES Y APELLIDOS)**  
OPONENTE

# CALIFICACIÓN

## ÍNDICE GENERAL

Resumen .....	XIV
Introducción .....	2
Desarrollo .....	4
Capítulo 1. Colangiocarcinoma.....	4
1.1 Definición.....	4
1.2 Factores De Riesgo.....	4
1.3 Clasificación .....	4
1.4 Etiología .....	5
1.5 Patogénesis.....	5
1.6 Manifestaciones Clínicas.....	6
1.7 Diagnóstico.....	6
1.8 Estadificación .....	7
1.9 Tratamiento .....	8
1.10 Pronóstico.....	9
Capítulo 2. Relación entre las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar con la presencia de colangiocarcinoma .....	10
2.1 Colangitis Esclerosante Primaria.....	11
2.2 Cirrosis .....	12
2.3 Hepatitis Viral Crónica .....	13
2.4 Colelitiasis Crónica .....	14
2.5 Colestasis Crónica.....	14
Capítulo 3. Estado del arte de las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar y el colangiocarcinoma .....	16
Materiales y métodos.....	23
Diseño y configuración del estudio .....	23
Instrumentos y protocolo .....	24
Análisis estadísticos .....	26
Resultados .....	28
Discusión .....	40
Conclusiones .....	46
Recomendaciones .....	47
Referencias Bibliográficas .....	48

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la población.....	28
Tabla 2. Prevalencia de colangiocarcinoma .....	29
Tabla 3. Localización del colangiocarcinoma.....	29
Tabla 4. Distribución del sexo por prevalencia de colangiocarcinoma.....	30
Tabla 5. Distribución de la edad por prevalencia de colangiocarcinoma .....	31
Tabla 6. Patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar precedentes al desarrollo de colangiocarcinoma .....	34
Tabla 7. Hallazgos ecográficos en pacientes con colangiocarcinoma .....	36
Tabla 8. Tipo de cirugía realizada en pacientes con colangiocarcinoma .....	37
Tabla 9. Hallazgos histopatológicos en pacientes con colangiocarcinoma y patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar .....	38

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Prevalencia de colangiocarcinoma.....	29
<i>Figura 2.</i> Localización del colangiocarcinoma.....	30
<i>Figura 3.</i> Distribución del sexo por prevalencia de colangiocarcinoma .....	30
<i>Figura 4.</i> Grupos de edad en pacientes sin colangiocarcinoma.....	32
<i>Figura 5.</i> Grupos de edad en pacientes con colangiocarcinoma .....	32
<i>Figura 6.</i> Frecuencia de edad en pacientes con patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar .....	33
<i>Figura 7.</i> Patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar precedentes al desarrollo de colangiocarcinoma .....	35
<i>Figura 8.</i> Hallazgos ecográficos en pacientes con colangiocarcinoma.....	36
<i>Figura 9.</i> Tipo de cirugía realizada en pacientes con colangiocarcinoma .....	37
<i>Figura 10.</i> Hallazgos histopatológicos en pacientes con colangiocarcinoma y patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar.....	39

## RESUMEN

**Introducción.** El colangiocarcinoma (CCA), una neoplasia biliar que afecta principalmente en la séptima década, ha visto un incremento del 140% en su incidencia en las últimas cuatro décadas. Esta enfermedad, que generalmente surge en un contexto de inflamación crónica, se diagnostica comúnmente en etapas avanzadas, limitando las opciones de tratamiento curativo a una minoría de casos debido a su naturaleza asintomática; además, el enfoque en pacientes mayores de 45 optimiza la detección y tratamiento temprano.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023.

**Metodología.** Estudio observacional, descriptivo, transversal, de recuperación retrospectiva en pacientes con patología crónica de la vía biliar atendidos en un hospital de segundo nivel.

**Resultados.** Se determinó una prevalencia de colangiocarcinoma del 21.5%, con una mayoría de casos intrahepáticos (59.4%). La prevalencia fue ligeramente superior en mujeres (53.12%) y más frecuente en el grupo de 69-76 años (34.3%). La colangitis esclerosante primaria y la hepatitis viral crónica fueron patologías crónicas comúnmente encontradas. La ecografía y la CPRE jugaron roles cruciales en el diagnóstico y manejo, mientras que el adenocarcinoma fue el hallazgo histopatológico más común.

**Conclusión.** El colangiocarcinoma presenta una prevalencia significativa entre pacientes mayores de 45 años, destacando la importancia de vigilancia, especialmente en mujeres y en aquellos con patologías biliares crónicas. La ecografía y la CPRE son esenciales para el diagnóstico y manejo, subrayando la necesidad de intervenciones tempranas y eficaces para mejorar los resultados.

### ***Palabras Claves***

Colangiocarcinoma, enfermedades crónicas, patologías del epitelio biliar, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ecografía, adenocarcinoma

## INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma (CCA) abarca un grupo poco común de neoplasias primarias que surgen del árbol biliar, representando solo el 2%. En la mayor parte del mundo, particularmente en los países occidentales, la edad máxima de incidencia es la séptima década, afectando a ambos sexos, con una ligera preponderancia masculina. Representan aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas del sistema gastrointestinal y clásicamente se subdividen en tres grupos dependiendo del sitio anatómico de origen: CCA intrahepático (iCCA), CCA perihiliar (pCCA) y CCA distal (dCCA). Los iCCA son la segunda causa más común de cáncer primario de hígado, mientras que los pCCA representan hasta el 60% de todos los CCA (1,2).

Cabe mencionar que la incidencia de CCA ha aumentado más del 140% en las últimas 4 décadas. Este tipo de tumores generalmente se desarrolla en un contexto de inflamación crónica, que causa colestasis y la consiguiente lesión de colangiocitos. Los factores de riesgo establecidos incluyen enfermedad fibropoliquística (p. ej., quistes de colédoco), colangitis esclerosante primaria, hepatolitiasis, cirrosis, hepatitis viral, infecciones parasitarias, esteatohepatitis relacionada con la obesidad, diabetes mellitus y exposición a carcinógenos. Sin embargo, no se identifican factores predisponentes en la mayoría de los pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma (3).

La decisión de enfocar estudios sobre colangiocarcinoma en personas mayores de 45 años se justifica por la prevalencia creciente del cáncer a partir de esta edad, permitiendo la detección de cambios pre-malignos para intervenciones tempranas y eficaces. Este enfoque mejora la comprensión epidemiológica y optimiza las estrategias de prevención y tratamiento, asegurando el uso eficiente de recursos en investigación para un grupo con alto riesgo, lo cual mejora directamente la relevancia y aplicabilidad de los hallazgos (4)

En Latinoamérica, tiene una incidencia de 1.3 – 2.7 casos por cada 100 000 habitantes (5). Sin embargo, en el caso de Ecuador, no hay estudios que determinen una prevalencia nacional, sin embargo se han reportado algunos

estudios de caso y una tesis elaborada en Guayaquil en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en donde evidenciaron que de todas las causas de obstrucción biliar secundario a tumores malignos biliopancreáticos, el más común fue el colangiocarcinoma con una prevalencia del 42% (6).

Por otro lado, los CCA se diagnostican con frecuencia en un estadio avanzado y sólo una pequeña proporción de pacientes puede tratarse con resección quirúrgica. De hecho, a pesar de que la resección quirúrgica radical con márgenes tumorales negativos representa el único tratamiento curativo, aproximadamente el 70% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada, irresecable o metastásica (7). Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas específicos y, a menudo, se descubre una masa hepática de manera incidental durante la evaluación por una razón no relacionada (8). Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023.



# DESARROLLO

## CAPÍTULO 1. COLANGIOCARCINOMA

### 1.1 Definición

Anatómicamente, la iCCA se define como una neoplasia maligna ubicada en la periferia de los conductos biliares de segundo orden; por tanto, puede surgir desde conductos biliares segmentarios hasta ramas más pequeñas del árbol biliar intrahepático. pCCA surge en el conducto hepático derecho y/o izquierdo y/o en su unión; clínicamente también se le conoce como tumor de Klatskin, aunque debe desaconsejarse este término. dCCA involucra el conducto biliar común (9).

### 1.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo se pueden dividir en enfermedades colestásicas del hígado, como colangitis esclerosante primaria (CEP), enfermedades fibropoliquísticas del hígado, fibrosis hepática congénita, enfermedad de caroli, quistes de colédoco y hamartomas biliares; cirrosis hepática (de cualquier etiología); enfermedad de cálculos biliares, como colecistolitiasis, hepatolitiasis y coledocolitiasis; infecciones por trematodos hepáticos, hepatitis B y C, enfermedad tifoidea crónica, colangitis piógena recurrente y el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (10).

### 1.3 Clasificación

La clasificación más reciente se basa en la localización anatómica del tumor y generalmente se han aceptado las formas intrahepática (iCC), y extrahepática (eCC; subdividida en perihiliar (pCC) y distal (dCC)), que tienen diferente epidemiología, patogénesis y presentación clínica. El CCA intrahepático se puede dividir a su vez en conducto biliar grande e iCC periférico, este último surge de los conductos biliares pequeños. Los grandes conductos biliares contienen glándulas peribiliares (PBG) dentro de sus paredes, a diferencia de los pequeños conductos biliares que están conectados con los conductos biliares o canales de Hering (11,12).

## **1.4 Etiología**

Entre las ACC, las aberraciones genéticas difieren según su ubicación anatómica; por ejemplo, las fusiones FGFR2 se encuentran casi exclusivamente en iCCA, mientras que las fusiones PRKCA-PRKCB se observan en pCCA y dCCA. Para los ACC de otras causas, como los relacionados con el ácido aristolóquico carcinógeno a base de hierbas, la cirrosis biliar primaria y los quistes de colédoco, el conocimiento actual de su panorama molecular es escaso debido a un número insuficiente de muestras estudiadas. Según estudios de cerca de 500 CCA, algunos de los genes mutados con mayor frecuencia (del 10 al 26%) incluyen TP53, ARID1A, KRAS, SMAD4, BAP1 y APC, seguidos de al menos al menos otros 20 genes con frecuencias de mutación más bajas, del 1 al 6% (13).

## **1.5 Patogénesis**

La colangiocarcinogénesis se asocia no sólo con alteraciones genéticas y epigenéticas sino también con modificaciones del microambiente tumoral. Estos cambios conducen a la activación de múltiples vías de señalización capaces de impulsar la aparición y progresión del tumor. Sobre el microambiente y vías relacionadas con la inflamación, se pueden identificar la vía IL-6/STAT3, en donde la IL-6 es producida por células de Kupffer activadas, macrófagos asociados a tumores, fibroblastos asociados al cáncer y células CCA, lo que posteriormente impulsa un proceso iterativo que comprende estrés y daño celular, inflamación y proliferación compensatoria. Así mismo, la vía TGF $\beta$ /SMAD está relacionada con el CCA debido a que el TGF $\beta$  induce la activación de las células estrelladas hepáticas. La estimulación de las células epiteliales del hígado por el TGF $\beta$  puede producir efectos citostáticos o promotores de tumores, afectando así la patogénesis de la CCA de manera compleja (14).

### **1.5.1 Lesiones precursoras**

Con la excepción del colangiocarcinoma intrahepático formador de masa, donde se desconoce la existencia de lesiones precursoras, la ACC se

desarrolla mediante carcinogénesis en múltiples pasos y está precedida por lesiones displásicas e in situ. Aunque en muchos casos se pueden identificar lesiones precursoras específicas del sitio junto con una neoplasia maligna invasiva, no siempre se pueden encontrar lesiones displásicas in situ. La neoplasia epitelial biliar (BillN) y las neoplasias papilares intraductales del conducto biliar (IPNB) son lesiones precursoras bien definidas, y las neoplasias tubulopapilares intraductales (ITPN) y la neoplasia quística mucinosa (MCN) se han aceptado más recientemente como premalignas (9).

## **1.6 Manifestaciones clínicas**

El diagnóstico del colangiocarcinoma intrahepático suele ser incidental. Cuando los pacientes presentan síntomas, generalmente son síntomas como plenitud y, rara vez, dolor resultante del tamaño de la masa hepática. A menudo los pacientes tienen una función hepática normal. Los pacientes con colangiocarcinoma extrahepático presentan con mayor frecuencia ictericia, pero también pueden presentar pérdida de peso involuntaria, malestar general y dolor ocasional en el cuadrante superior derecho, así como síntomas de ictericia obstructiva (ictericia, orina de color té, deposiciones alcohólicas, colangitis, prurito, etc.) (15,16).

## **1.7 Diagnóstico**

Hay tres circunstancias distintas pero interrelacionadas que deben impulsar la consideración de CAA: un paciente con elevación colestásica asintomática de las enzimas hepáticas, un paciente con síntomas o hallazgos de imágenes que indiquen una posible neoplasia maligna hepatobiliar, o un paciente con colitis ulcerosa (CU) o colangitis esclerosante primaria conocida (17).

### **1.7.1 Colangiocarcinoma intrahepático**

El diagnóstico inicial del colangiocarcinoma intrahepático implica imágenes de alta calidad, como TC de triple fase o RM, que muestran características como imágenes hipodensas en TC sin contraste y realce periférico en la fase arterial, así como hiperintensidad en T2 en RM con hiperrealce del borde en la fase arterial (15). La confirmación diagnóstica se logra típicamente mediante

biopsia percutánea guiada por imágenes. Aunque los marcadores tumorales como CA 19-9 pueden ser útiles, su sensibilidad y especificidad son limitadas. Por otro lado, la elevación del nivel de AFP puede sugerir otras formas de cáncer hepático (18).

### **1.7.2 Colangiocarcinoma extrahepático**

Para pacientes con sospecha de colangiocarcinoma extrahepático, se recomienda realizar análisis de sangre, incluyendo hemograma completo y pruebas de función hepática, prestando especial atención a los niveles elevados de fosfatasa alcalina y bilirrubina, que pueden indicar obstrucción patológica. Aunque los marcadores tumorales como CA 19-9 y el antígeno carcinoembrionario pueden estar elevados en casos de hiperbilirrubinemia, pueden ser útiles después de la descompresión biliar (18). Las directrices actuales sugieren imágenes con tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética para la evaluación inicial, proporcionando detalles sobre la extensión del colangiocarcinoma y la afectación hepática, fundamentales para la planificación quirúrgica (17).

La colangiografía directa mediante colangiografía retrógrada endoscópica o colangiografía transhepática percutánea brinda una visión detallada del árbol biliar, facilitando la comprensión de la ubicación y extensión de la estenosis. La técnica de hibridación fluorescente in situ mejora la sensibilidad de las biopsias con cepillo, siendo la polisomía diagnóstica de malignidad. La confirmación patológica previa a la quimioterapia o radioterapia es crucial, y la colangioscopia digital guiada por CPRE (Spyglass) aumenta la sensibilidad y especificidad diagnóstica del colangiocarcinoma. La ultrasonografía proporciona información valiosa en la estadificación tumoral y permite biopsias de ganglios linfáticos sospechosos, mientras que se desaconseja la biopsia percutánea o laparoscópica debido al riesgo de diseminación tumoral (17).

### **1.8 Estadificación**

La estadificación del colangiocarcinoma depende de la ubicación del tumor. Existe la clasificación de Bismuth-Corlette para los tumores perihiliares. El

Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer creó tres sistemas de estadificación TNM diferentes según la ubicación (perihiliar, extrahepática o intrahepática). T es para invasión tumoral local y es diferente para cada tipo de colangiocarcinoma, N es para afectación ganglionar regional y M es para la presencia de metástasis a distancia (19).

## **1.9 Tratamiento**

En pacientes con enfermedad avanzada, el objetivo del tratamiento es lograr una paliación adecuada mediante la colocación de un stent biliar, terapia fotodinámica, quimioembolización transarterial y ablación por radiofrecuencia en casos seleccionados de lesiones formadoras de masas. Además, la cirugía de derivación biliar se considera como paliación en pacientes en quienes la colocación de un stent falla o no es posible (20,21).

El tratamiento estándar para la ACC es la resección hepática. De hecho, la resección hepatobiliar está indicada siempre que sea factible y está reservada para iCCA y pCCA, mientras que el diagnóstico y el tratamiento de dCCA son más similares al cáncer de cabeza de páncreas. El objetivo de la cirugía es lograr una resección radical (R0) preservando una función adecuada del futuro remanente hepático (FLR). La supervivencia después de la resección oscila entre el 25% y el 40% a los 5 años. Generalmente se recomienda la linfadenectomía de los ganglios linfáticos locorreionales en el ligamento hepatoduodenal y se deben tomar muestras de al menos seis ganglios linfáticos. Las técnicas quirúrgicas para el colangiocarcinoma perihiliar mejoran mediante la resección extendida, la embolización de la vena porta y la asociación de la partición del hígado y la ligadura de la vena porta para la hepatectomía (20,21).

Es necesario hacer una mención específica sobre el papel del trasplante de hígado (TH) para pCCA e iCCA, que debe reservarse para ACC irresecable sin evidencia de enfermedad extrahepática. La razón fundamental del TH en este contexto es, de hecho, evitar una resección R1 y una FLR inadecuada. Además, el TH permite eliminar la enfermedad hepática subyacente, incluida la cirrosis hepática y la colangitis esclerosante primaria. La iCCA ha sido una

contraindicación reconocida para el TH debido a sus muy malos resultados iniciales, con una supervivencia a 2 años de alrededor del 30% (20,21).

Tras el abordaje quirúrgico radical, los tratamientos disponibles son la quimioterapia y la radioterapia, o una combinación de ambas. El tratamiento de primera línea para el ACC irresecable es la quimioterapia (QT), con gemcitabina y cisplatino. Se han propuesto diferentes agentes como quimioterapia de segunda línea y todavía está en curso un ensayo clínico con FOLFOX en este contexto (20,21).

La radioterapia de haz externo ha sido la modalidad más utilizada y normalmente se administra en una dosis total de 45 a 60 Gy. Se desconoce la dosis y el programa de radiación óptimos en el tratamiento adyuvante y "definitivo" de las neoplasias malignas biliares. La radioterapia paliativa se ha empleado con frecuencia en el tratamiento de pacientes con tumores localmente avanzados e irresecables. La radioterapia adyuvante después de la resección tiene un beneficio de supervivencia en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático con metástasis en los ganglios linfáticos regionales. La mayoría de los pacientes con colangiocarcinoma irresecable localmente avanzado mueren por insuficiencia hepática relacionada con el tumor. El control de estos tumores con radiación ablativa prolongará la supervivencia de los pacientes (20,21).

### **1.10 Pronóstico**

Aunque la cirugía y el trasplante curativo de hígado son opciones para pacientes seleccionados con carcinoma perihiliar, las tasas de supervivencia a cinco años son de 5 a 10% (el mejor resultado se obtiene con trasplante y tratamiento neoadyuvante). Los colangiocarcinomas intrahepáticos periféricos suelen tener un curso relativamente indolente y pueden tratarse con cirugía +/- radioterapia (22).

## **CAPÍTULO 2. RELACIÓN ENTRE LAS PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS DEL EPITELIO BILIAR CON LA PRESENCIA DE COLANGIOCARCINOMA**

Las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar están estrechamente relacionadas con el desarrollo de colangiocarcinoma. La inflamación crónica de los conductos biliares conduce a la cicatrización y fibrosis progresivas, creando un entorno propicio para la transformación maligna. Además, la obstrucción biliar crónica asociada con estas enfermedades puede provocar estasis biliar y acumulación de bilis tóxica, generando estrés oxidativo y daño celular. Este ambiente desfavorable puede promover la carcinogénesis al inducir mutaciones en el ADN y alterar la integridad genómica de las células epiteliales biliares.

La inflamación crónica también puede dar lugar a la formación de lesiones precancerosas, como la metaplasia y la displasia, que representan etapas tempranas en la progresión hacia el CCA. Estas lesiones pueden surgir como resultado de la respuesta celular al daño crónico y la inflamación persistente en los conductos biliares. Además, se postula que las alteraciones en la respuesta inmune, incluida la inmunosupresión local y sistémica, pueden desempeñar un papel en la progresión del CCA en el contexto de las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar. La supresión de la respuesta inmune puede permitir la evasión de las células tumorales del sistema inmunológico, facilitando así su proliferación y propagación.

En términos clínicos, comprender estos mecanismos fisiopatológicos es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento del CCA en pacientes con patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar. La vigilancia regular con pruebas de imagen y biomarcadores específicos puede ser fundamental para la identificación precoz de lesiones malignas o precancerosas en este grupo de pacientes de alto riesgo. Además, el desarrollo de terapias dirigidas que aborden los procesos inflamatorios y la disfunción inmunológica puede ofrecer nuevas esperanzas en el tratamiento del CCA asociado con estas condiciones inflamatorias del epitelio biliar.

## **2.1 Colangitis esclerosante primaria**

El CCA se presenta con mayor frecuencia en pacientes diagnosticados con colangitis esclerosante primaria (CEP) y tiene una tasa de mortalidad significativa. Aunque aún no se comprende completamente la causa del CCA en la CEP, se cree que la inflamación crónica junto con alteraciones genéticas y epigenéticas son factores subyacentes en su desarrollo. La mayoría de los casos de CCA surgen de una estenosis dominante (SD), caracterizada por un estrechamiento del conducto biliar común o hepático. Cuando los pacientes con CEP experimentan síntomas como ictericia, dolor abdominal, fatiga o prurito, es importante considerar la posibilidad de CCA y realizar pruebas de diagnóstico. Sin embargo, la detección temprana del CCA en pacientes con CEP sigue siendo un desafío (23).

Existen diferencias sustanciales en las características moleculares y la biología de los diferentes subtipos anatómicos de CCA. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad biliar crónica tienen una secreción alterada de ácidos biliares potencialmente tóxicos, así como una eficacia reducida de algunos mecanismos protectores, como el paraguas de bicarbonato. Los episodios de colangitis bacteriana estimulan la liberación de óxido nítrico y otras especies oxidantes reactivas, así como la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y, posteriormente, vías como la ciclooxigenasa-2 y K-ras, que son involucrado en el proceso de carcinogénesis (24).

Además, la colestasis y, en particular, las estenosis biliares dominantes, favorecen la acumulación de ácidos biliares tóxicos en el árbol biliar y la posterior exposición prolongada de los colangiocitos a la bilis, promoviendo así la inflamación crónica, la reducción del pH biliar y el daño del revestimiento colangiocítico de la vía biliar. conductos biliares, con daño posterior en el ADN, metaplasia y displasia de bajo grado. La persistencia de esos estímulos puede conducir a la progresión a displasia de alto grado y cáncer. La reducción del pH biliar también favorece la apoptosis. El hecho de que la metaplasia y displasia de colangiocitos se identifiquen con mayor frecuencia en hígados con CEP que en aquellos sin CCA parece respaldar esta hipótesis (24).



Es crucial destacar que entre el 30% y el 50% de los casos de CCA en pacientes con CEP se presentan dentro del primer año después del diagnóstico, con una incidencia anual mucho mayor que la de la población general. La tasa de incidencia acumulada a lo largo de 5, 10 y toda la vida es significativa. Desafortunadamente, la mayoría de los casos de CCA asociados con CEP no son resecables y no hay tratamientos efectivos disponibles. Por lo tanto, la vigilancia y el tratamiento de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar CCA son fundamentales, especialmente en varones mayores con CEP de conductos grandes y posiblemente colitis ulcerosa. Por otro lado, el CCA es menos común en pacientes pediátricos o femeninos con CEP, o en aquellos con CEP de conducto pequeño o enfermedad de Crohn. Recientemente, se ha identificado que los anticuerpos contra la glicoproteína 2 están asociados con un mayor riesgo de desarrollar CCA en pacientes con CEP (23).

## **2.2 Cirrosis**

Generalmente, el carcinoma hepatocelular (CHC) resulta principalmente de cirrosis causada por VHB, VHC, cálculos en el conducto biliar intrahepático, etc. Por el contrario, el mecanismo subyacente del colangiocarcinoma intrahepático (CCI) aún es difícil de alcanzar, y una proporción de pacientes desarrolla cirrosis, que se cree que es un factor de riesgo importante para el CCI, aunque generalmente se identifican factores no cirróticos como trematodos hepáticos, anomalías biliares congénitas, síndrome metabólico y cirugías del tracto biliar. Se ha definido bien que la cirrosis aumenta una alta incidencia de complicaciones, como una estadía hospitalaria prolongada e insuficiencia hepática después de una hepatectomía, lo que resulta en una reducción de la oportunidad de realizar resecciones quirúrgicas en pacientes con cirrosis en la CCI. Además, varios estudios han informado una correlación entre la cirrosis y peores resultados oncológicos. Sin embargo, varios otros estudios han informado que la cirrosis en sí misma no presenta un efecto desfavorable en el pronóstico de los pacientes con CCI (25).

La conexión fisiopatológica entre la cirrosis hepática y el CCA implica varios procesos interrelacionados. La cirrosis, caracterizada por inflamación crónica

y fibrosis hepática, conlleva una desregulación de la regeneración celular hepática y la acumulación de bilis estancada, creando un ambiente propicio para la carcinogénesis. La exposición a carcinógenos ambientales y la presencia de factores de riesgo comunes, como la infección viral por hepatitis y la enfermedad hepática alcohólica, añaden una carga adicional de daño al hígado. Estos procesos, combinados con la susceptibilidad genética, contribuyen a la progresión del CCA en pacientes con cirrosis (25).

### **2.3 Hepatitis viral crónica**

La creciente evidencia sugiere que la infección crónica por el virus de la hepatitis B y C está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de desarrollar CCI, lo que sugiere un papel causal del virus en la aparición de este tipo de tumor. Además, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha identificado recientemente al CCI como otro tumor que está positivamente asociado al virus. Se ha observado que la integración del ADN viral en los hepatocitos contribuye al proceso de carcinogénesis. Por lo tanto, la infección o la integración del virus podrían actuar sinérgicamente para aumentar el riesgo de CCI; no obstante, el mecanismo preciso de cómo esto ocurre sigue siendo poco claro y está insuficientemente caracterizado (26).

Hasta la actualidad, se sabe que la relación fisiopatológica entre la hepatitis viral crónica y el CCA implica una interacción compleja entre el virus y los colangiocitos, las células epiteliales de los conductos biliares. Aunque los hepatocitos son las células diana principales del VHC, se ha encontrado evidencia de infección viral en colangiocitos, lo que sugiere un posible papel directo del VHC en la transformación maligna de estas células. La expresión de receptores para la infección por VHC en el CCA y la detección de proteínas virales en células epiteliales de los conductos biliares indican su susceptibilidad a la infección, aunque algunos estudios muestran una permisividad limitada para la replicación viral. Además, la inducción de la transición epitelial-mesénquimal (EMT) por el VHC en colangiocitos y hepatocitos infectados proporciona un mecanismo indirecto para la carcinogénesis, ya que la EMT se asocia con la progresión tumoral y la invasión. La activación de la vía Hedgehog por el VHC también contribuye a

la fibrosis hepática y la progresión del CCA, destacando la complejidad de la interacción entre la infección viral crónica y el desarrollo del CCA (27).

#### **2.4 Colelitiasis crónica**

La colelitiasis crónica, como uno de los factores de riesgo del colangiocarcinoma, puede estar asociada con la inflamación crónica de la vesícula y el conducto biliar debido a la presencia de cálculos biliares. La inflamación ha sido reconocida como un mecanismo oncogénico, ya que puede conducir a la irritación y la inflamación crónica de la mucosa biliar, lo que puede inducir cambios en el epitelio biliar, incluida la metaplasia y la displasia, que son procesos precursorios del desarrollo del cáncer, además que las citocinas proinflamatorias pueden estimular la expresión de genes anormales en las células epiteliales biliares, lo que aumenta el riesgo de colangiocarcinoma. En conjunto, la presencia de cálculos biliares puede causar estasis biliar y aumentar la presión intraluminal en los conductos biliares. Esto puede llevar a la dilatación de los conductos biliares y la formación de estenosis, lo que contribuye al daño crónico en las vías biliares y aumenta el riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma. Adicionalmente, aunque la colecistectomía puede eliminar la inflamación asociada con la colelitiasis crónica, también puede alterar el metabolismo de los ácidos biliares, lo que podría aumentar la secreción de ácidos biliares secundarios, implicados en el proceso carcinogénico (28).

#### **2.5 Colestasis crónica**

La acumulación de bilis debido a la colestasis crónica puede causar daño hepático, inflamación y fibrosis en el hígado y las vías biliares. Esta inflamación crónica puede llevar a cambios en el tejido biliar, como la metaplasia y la displasia, que son etapas precursoras del desarrollo del colangiocarcinoma. Además, la obstrucción del flujo biliar puede conducir a la proliferación de células epiteliales en las vías biliares como un mecanismo de reparación. Sin embargo, esta proliferación celular descontrolada puede predisponer al desarrollo de mutaciones genéticas y epigenéticas que favorecen la transformación maligna hacia el colangiocarcinoma (10).

La presión aumentada dentro de los conductos biliares debido a la colestasis también puede contribuir a la formación de estenosis y dilatación de los conductos biliares, creando un ambiente propicio para el crecimiento tumoral. Además, la inflamación crónica asociada con la colestasis puede desencadenar la liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que promueven la proliferación y la angiogénesis, facilitando aún más el desarrollo del colangiocarcinoma (10).

También, se propone que la colestasis conduce a una sobreexposición de los colangiocitos a los ácidos biliares que provocan una proliferación celular anormal y colangiocarcinogénesis. Los modelos experimentales han demostrado que los ácidos biliares pueden fosforilar el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en colangiocarcinoma y líneas celulares de colangiocitos inmortalizados, lo que conduce al crecimiento y proliferación celular. Sin embargo, independientemente de la etiología, la mayoría de los factores de riesgo causan inflamación crónica o colestasis. La inflamación crónica conduce a una mayor exposición de los colangiocitos a los mediadores inflamatorios interleucina-6, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , ciclooxigenasa-2 y Wnt, lo que resulta en mutaciones progresivas en genes supresores de tumores, protooncogenes y genes de reparación de desajustes de ADN (10).

La acumulación de ácidos biliares por colestasis conduce a una reducción del pH, un aumento de la apoptosis y la activación de las vías ERK1/2, Akt y NF- $\kappa$ B que estimulan la proliferación, migración y supervivencia celular. Otros mediadores regulados positivamente en el colangiocarcinoma incluyen el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de hepatocitos y varios microARN. El aumento de la expresión del receptor de la superficie celular c-Met, el transportador de glucosa GLUT-1 y el simportador de yoduro de sodio conducen al crecimiento tumoral, la angiogénesis y la migración celular. También se observan cambios estromales, que resultan en alteraciones en la composición de la matriz extracelular y el reclutamiento de fibroblastos y

macrófagos que crean un microambiente que promueve la supervivencia, invasión y metástasis celular (10).

### **CAPÍTULO 3. ESTADO DEL ARTE DE LAS PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS DEL EPITELIO BILIAR Y EL COLANGIOCARCINOMA**

Las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar y el colangiocarcinoma representan un conjunto diverso de afecciones hepáticas con implicaciones clínicas significativas. Entre estas condiciones, la colangitis esclerosante primaria, la cirrosis hepática, la hepatitis viral crónica y la colelitiasis crónica son entidades de interés que han sido objeto de amplia investigación debido a su asociación con el desarrollo de colangiocarcinoma, un cáncer biliar altamente agresivo. La comprensión de la relación entre estas enfermedades crónicas de del epitelio biliar y el CCA es fundamental para mejorar el diagnóstico, el manejo y los resultados clínicos de los pacientes afectados.

En este contexto, se presenta un estado del arte que examina la interacción entre la CEP, la cirrosis hepática, la hepatitis viral crónica, la colelitiasis crónica y el CCA, destacando los hallazgos clave de la investigación reciente y las implicaciones clínicas para el abordaje de estas condiciones hepáticas complejas.

Al abordar la relación entre el colangiocarcinoma y la colangitis esclerosante primaria, un metaanálisis ha proporcionado una perspectiva esclarecedora sobre la interacción entre estas dos afecciones hepáticas. Uno de los resultados significativos revelados fue que alrededor del 8.6% de los pacientes diagnosticados con CEP desarrollaron CCA durante el período de seguimiento. Además, se identificaron varios factores de riesgo vinculados con una mayor probabilidad de desarrollar CCA en pacientes con CEP. Entre estos factores se cuentan la prolongada duración tanto de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como de la propia CEP, así como los niveles elevados de bilirrubina y CA 19-9 (29).

Se exploró también el papel de los ácidos biliares, particularmente el ácido desoxicólico conjugado (CDCA), en la predicción del CCA en pacientes con

CEP. Se halló una asociación entre los niveles de ácidos biliares y un aumento del riesgo de desarrollar CCA. Aunque la inclusión de datos sobre ácidos biliares en los modelos predictivos apenas mejoró la capacidad de predicción en comparación con las variables clínicas y de laboratorio, estos descubrimientos sugieren que los ácidos biliares pueden tener un papel relevante en la identificación temprana de pacientes con CEP en riesgo de desarrollar CCA (29).

Por otro lado, otro metaanálisis aporta información adicional sobre esta asociación, encontrando que los pacientes con CEP tienen una mayor prevalencia de ACC en comparación con la población general. Además, los ACC tienden a presentarse en etapas avanzadas en pacientes con CEP, con una mayor incidencia de metástasis a distancia. La localización del tumor también parece estar influenciada por la presencia de CEP, ya que los tumores perihiliares son más comunes en estos pacientes, sugiriendo una posible contribución de la inflamación crónica y la fibrosis asociadas con la CEP en el desarrollo y la progresión del ACC en ciertas ubicaciones anatómicas (30).

A pesar de esta asociación, una vez que se desarrolla el ACC, la supervivencia y los resultados del tratamiento no difieren significativamente entre los pacientes con CEP y aquellos sin esta enfermedad subyacente. Esto podría indicar que otros factores pueden ser más determinantes en el pronóstico y la respuesta al tratamiento una vez que se establece el cáncer. Sin embargo, la detección temprana y la vigilancia regular de los pacientes con CEP son importantes debido al mayor riesgo de desarrollar ACC, lo que resalta la necesidad de mejorar los protocolos de detección y manejo para estas poblaciones de alto riesgo (30).

Además de la relación entre la colangitis esclerosante primaria y el colangiocarcinoma, se ha investigado exhaustivamente la asociación entre la cirrosis hepática y esta forma de cáncer. En un metaanálisis, se examinaron 185 pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años y una leve predominancia del sexo femenino. Se observó que el 46,2% de los pacientes

tenían cirrosis hepática, siendo la mayoría de la clase A de Child-Pugh. El análisis reveló que factores como el tamaño del tumor, la multinodularidad, la presencia de metástasis a distancia y el estado funcional se relacionaron con la supervivencia general. Específicamente, en pacientes con cirrosis hepática, se encontró una presentación clínica diferente en comparación con aquellos sin cirrosis, con tumores más pequeños y menos probabilidad de diseminación (31).

Sin embargo, la cirrosis no se asoció significativamente con una peor supervivencia general. Además, se observó que los pacientes bajo un programa de vigilancia tenían tumores más pequeños y una mejor supervivencia, lo que destaca la importancia de la detección temprana en esta población de alto riesgo (31). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la presencia de cirrosis hepática, los pacientes con CCA pueden beneficiarse de tratamientos agresivos como la cirugía, especialmente cuando se identifican tempranamente a través de programas de vigilancia. La presencia de cirrosis no debe ser un factor decisivo en la selección del tratamiento, ya que no se asoció con una peor supervivencia en esta cohorte de pacientes.

Por el contrario, en otro estudio retrospectivo se encontraron resultados que contrastan con los hallazgos anteriores, destacando una posible discrepancia en la relación entre la cirrosis hepática y el colangiocarcinoma intrahepático, en donde la relación entre la cirrosis hepática y el CCI se examinó en un estudio que analizó pacientes tratados con quimioterapia sistémica para CCI avanzado en dos centros terciarios de referencia para el cáncer. Se encontró que la cirrosis fue un factor común en pacientes con CCI avanzado, con un impacto negativo en los resultados del tratamiento. En el primer centro, el 29,7% de los pacientes tenían cirrosis, con una variedad de etiologías, incluyendo alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y una combinación de ambas. Los pacientes cirróticos experimentaron más toxicidad hematológica y no hematológica de grado 3/4 que los no cirróticos, y tuvieron una supervivencia general significativamente más corta, con una mediana de 9,0 meses frente a 13,8 meses para los pacientes no cirróticos (32).

Estos hallazgos se confirmaron en un segundo centro, donde el 26,5% de los pacientes también tenían cirrosis. Nuevamente, los pacientes cirróticos mostraron una mayor toxicidad inducida por la quimioterapia y una supervivencia general más corta en comparación con los no cirróticos. Sin embargo, la supervivencia sin progresión no fue significativamente diferente entre los dos grupos. En general, estos resultados sugieren que la presencia de cirrosis hepática en pacientes con CCI avanzado debe ser evaluada y considerada en el manejo terapéutico, lo que podría requerir ajustes en la dosis de tratamiento para optimizar los resultados (32).

Por otro lado, aunque estudios anteriores han caracterizado al virus de la hepatitis como hepatotrópico, restringiendo su daño al hígado, investigaciones recientes han revelado su capacidad para afectar tejidos extrahepáticos, como el conducto biliar, la vesícula biliar, el riñón, el bazo y otros órganos, a través de la respuesta inmune del cuerpo. El colangiocarcinoma es un tumor relacionado con la inflamación y los factores proinflamatorios relacionados pueden combinarse con activadores transcripcionales para activar mecanismos de transducción de señales, promoviendo la aparición y el desarrollo de tumores (33).

En un estudio, en comparación con los pacientes no infectados por el VHB, los pacientes infectados por el VHB tenían un riesgo 75% mayor de desarrollar CCA y un riesgo 49% y 1,46 veces mayor de desarrollar CCE y CCI, respectivamente. En comparación con los pacientes no infectados por el VHC, los pacientes infectados por el VHC tenían un riesgo un 45% mayor de desarrollar CCA. El riesgo de CCE y CCI aumentó 1,00 y 1,81 veces, respectivamente (33).

El ADN del VHB y el VHC se encuentran en el núcleo de las células del colangiocarcinoma, lo que sugiere que el VHB/VHC puede causar colangiocarcinoma al integrar el ADN en las células huésped. Sin embargo, la proteína C del VHC codificada por el gen central del VHC desempeña un papel clave en la invasión y metástasis de CCA al inducir la transición epitelial-mesenquimatosa en líneas celulares de CCA. Debido a que tanto los



hepatocitos como las células epiteliales del conducto biliar se diferencian de las células progenitoras hepáticas y el conducto biliar intrahepático está adyacente al parénquima hepático, es más probable que la infección por el virus de la hepatitis en las proximidades cause CCI (33).

Por otra parte, otro metaanálisis reveló un aumento de 5,98 y 2,50 veces en el riesgo de desarrollar CCI y CCE, respectivamente, entre los pacientes infectados por el VHB, con un valor de P significativo de menos de 0,00001. En comparación con el CCE, el CCI puede estar más estrechamente relacionada con la infección por VHB, lo que sugiere que la etiología de la CCI y el CCE puede ser diferente. Este estudio también indicó que los riesgos de CCA e ICC en los pacientes con infección por VHC fueron 4,15 veces y 5,60 veces mayores que en los pacientes no infectados, respectivamente, con una significación estadística de  $p < 0,00001$ . Además de la infección por VHB, se encontró que la infección por VHC aumentó significativamente los riesgos de CCA. En comparación con el CCA general, la incidencia de CCI está más estrechamente relacionada con la infección por VHC (34).

Las posibles razones de estos hallazgos incluyen que el VHB y el VHC son virus hepatotrópicos; además, el hígado y el conducto biliar son homólogos durante la embriogénesis y tienen continuidad anatómica; el conducto biliar es responsable de la secreción de bilis de las células del hígado, y la parte superior del conducto biliar que se encuentra cerca del hígado tiene más probabilidades de sufrir infecciones por VHB y VHC; tanto las células del hígado como las de los conductos biliares se originaron a partir de células primitivas donde el VHB y el VHC pueden causar carcinoma hepatocelular y conducir a CCA; y la mayor parte de CCA se presenta en la parte superior del conducto biliar. A través de este metaanálisis, se concluyó que tanto el VHB como el VHC son factores de alto riesgo para el CCA (34).

Otro punto por destacar es la relación entre la colestiasis crónica y el CCA, una relación respaldada por un metaanálisis que evidenció un aumento en los riesgos de cáncer en las vías biliares cuando están presentes cálculos biliares, y se observaron asociaciones estadísticamente significativas tanto en 7

estudios de cohortes como en 19 estudios de casos y controles. Según este análisis, una hipótesis sugiere que los cálculos biliares que caen desde el tracto biliar aguas arriba podrían provocar una inflamación crónica del epitelio del conducto biliar como condición subyacente para el desarrollo de tumores. Es decir, los cálculos biliares podrían provocar colangiocarcinoma al causar inflamación de la pared del conducto biliar. Además, aproximadamente el 35% de los pacientes con cálculos desarrollan complicaciones como colecistitis o colangitis, que pueden contribuir a la carcinogénesis en la vesícula o los conductos biliares (35).

En un estudio retrospectivo, transversal y observacional, se corroboraron estos hallazgos al observar que los pacientes con cálculos biliares presentaban un mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinoma y carcinoma hepatocelular en comparación con los controles. La realización de una colecistectomía tuvo un impacto mínimo en los riesgos de colangiocarcinoma y carcinoma hepatocelular en comparación con aquellos pacientes que no se sometieron a este procedimiento quirúrgico. Sin embargo, se destacó que los pacientes con cálculos biliares complicados mostraron un riesgo considerablemente mayor de colangiocarcinoma y experimentaron una reducción significativa del riesgo después de la colecistectomía (36).

Por lo tanto, las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar y el colangiocarcinoma constituyen un área vital de investigación en hepatología debido a su profundo impacto clínico. A través de estudios exhaustivos, se ha evidenciado una estrecha asociación entre diversas condiciones del epitelio biliar y el desarrollo de CCA. Entender esta compleja relación es fundamental para optimizar el diagnóstico, el tratamiento y los resultados clínicos de los pacientes afectados.

La investigación ha revelado que la CPE está fuertemente asociada con un mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinoma. Factores como la duración prolongada de la enfermedad inflamatoria intestinal y los niveles elevados de bilirrubina se han identificado como marcadores de riesgo significativos. Además, se ha demostrado que tanto la cirrosis hepática como la hepatitis

viral crónica, especialmente causadas por los virus de la hepatitis B y C, aumentan significativamente el riesgo de colangiocarcinoma. La presencia de cirrosis hepática puede influir en el manejo terapéutico y los resultados del tratamiento, mientras que la infección viral puede desencadenar mecanismos específicos que promueven el desarrollo del cáncer de las vías biliares. Por último, la colelitiasis crónica, caracterizada por la presencia de cálculos biliares, también se ha asociado con un mayor riesgo de colangiocarcinoma, lo que destaca la importancia de la evaluación y el manejo adecuado de esta condición en pacientes con cálculos biliares complicados.

# MATERIALES Y MÉTODOS

## DISEÑO Y CONFIGURACIÓN DEL ESTUDIO

### Tipo de estudio

El presente fue un estudio observacional, descriptivo, mixto (cuantitativo y cualitativo), transversal y de recuperación retrospectiva en pacientes con patologías crónicas de la vía biliar mediante la recolección de datos del Hospital General del Norte IESS Los Ceibos.

### Objetivos

#### Objetivo General

Determinar la prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023.

#### Objetivos específicos

- Determinar las características demográficas predominantes en pacientes con colangiocarcinoma.
- Determinar las patologías crónicas del epitelio biliar que comúnmente preceden a la aparición del colangiocarcinoma.
- Describir los hallazgos ecográficos más frecuentemente observados en los pacientes con colangiocarcinoma.
- Describir cuál es el tipo de cirugía que se realiza con mayor frecuencia para tratar a los pacientes con colangiocarcinoma.
- Identificar los hallazgos histopatológicos más comunes en la población de estudio.

#### Población de estudio

Pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023.

#### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de ingreso por patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar.
- Pacientes mayores de 45 años.
- Pacientes a los que se les haya realizado ecografía abdominal.
- Pacientes con registros médicos completos.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con colecistectomía en el contexto de una colecistitis aguda.
- Pacientes alcohólicos con insuficiencia hepática.
- Pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas en la vesícula biliar o traumatismos previos de vesícula biliar.
- Pacientes con quemaduras extensas.
- Pacientes con enfermedad renal aguda y/o crónica.
- Pacientes con diagnóstico previo de cualquier cáncer primario o con potencial para desarrollar un segundo cáncer primario, excepto aquellos con colangiocarcinoma.
- Pacientes con trastornos hematológicos conocidos, incluyendo displasias sanguíneas

## **INSTRUMENTOS Y PROTOCOLO**

### **Método de muestreo**

Aleatorio, muestreo probabilístico sistemático.

### **Método de recogida de datos**

Revisión de historias clínicas y pruebas complementarias.

### **Variables**

<b>Nombre de las variables</b>	<b>Indicador</b>	<b>Tipo</b>	<b>Resultado final</b>
Colangiocarcinoma (v. dependiente)	Ultrasonografía abdominal	Cualitativa nominal dicotómica	Extrahepático Intrahepático

<p>Patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar (v. independiente)</p>	<p>Diagnóstico histopatológico/ microbiológico</p>	<p>Cualitativa nominal politómica</p>	<p>Colangitis esclerosante primaria  Colecistitis crónica  Colelitiasis crónica  Colestasis crónica  Fibrosis y cirrosis  Hepatitis viral crónica  Obstrucción de la vesícula biliar  Pólipo biliar  Pólipo vesicular  Otras enfermedades de la vesícula biliar</p>
<p>Características demográficas (v. independiente)</p>	<p>Historia clínica</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Sexo  Edad</p>
<p>Hallazgos ecográficos (v. independiente)</p>	<p>Ultrasonografía abdominal</p>	<p>Cualitativa nominal politómica</p>	<p>Dilatación de vías biliares  Hígado disminuido de tamaño, líquido libre en cavidad abdominal  pélvica, colecistitis</p>

			Litiasis vesicular, pólipos en pared anterior de la vesícula
Hallazgos histopatológicos (v. independiente)	Biopsia + examen histopatológico	Cualitativa nominal politémica	Adenocarcinoma Carcinoma de células escamosas Colecistitis crónica litiásica Fibrosis y cirrosis Tumor de Klatskin
Tipo de cirugía (v. independiente)	Procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal politémica	Colecistectomía laparoscópica CPRE Laparotomía exploratoria Paracentesis

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

### Entrada y gestión informática de datos

Se elaboró una hoja de recolección de datos en Microsoft Excel para almacenar la información obtenida del Hospital General IESS Los Ceibos a través de los códigos CIE-10 K80 para colelitiasis, K81.1 para colecistitis crónica, K82 para otras enfermedades de la vesícula biliar, K83 para otras enfermedades del tracto biliar y B18 para hepatitis viral crónica, con fines académicos e investigativos.

### Estrategia de análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo utilizando el software estadístico SPSS versión 27. Este análisis incluyó el cálculo de estadísticas clave para las

variables cuantitativas, como el promedio, la mediana, la moda, la desviación estándar, percentiles, así como los valores mínimo y máximo. Para las variables cualitativas, se determinará la frecuencia y el porcentaje de cada categoría. Este enfoque proporcionará una comprensión profunda de la distribución y las tendencias de los datos, facilitando la interpretación y el análisis posterior de las variables estudiadas.



## RESULTADOS

A continuación, se presentarán los resultados de una investigación centrada en la prevalencia de colangiocarcinoma, una forma maligna de cáncer que afecta los conductos biliares, en pacientes de 45 años en adelante que recibieron atención médica en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos, durante el periodo comprendido entre 2020 y 2023. El colangiocarcinoma es una enfermedad poco común pero grave, cuyo diagnóstico temprano es fundamental para el pronóstico y el tratamiento efectivo, por lo que se pretende proporcionar una evaluación detallada de la incidencia de esta enfermedad en nuestra población, identificar condiciones coexistentes y patrones epidemiológicos, y así contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y manejo más eficaces.

**Tabla 1.** Características demográficas de la población

	<b>Total (N=149)</b>	<b>Ausencia de colangiocarcinoma (n=117)</b>	<b>Presencia de colangiocarcinoma (n=32)</b>
<b>Edad (años; N), mediana (RMM)</b>	63.44 (45 – 86)	62.99 (46-86)	65.06 (49-79)
45 – 52 años, <i>n</i> (%)	21 (14.1)	20 (17.1)	1 (0.9)
53 – 60 años <i>n</i> (%)	41 (27.5)	31 (26.5)	10 (8.5)
61 – 68 años <i>n</i> (%)	37 (24.8)	26 (22.2)	11 (9.4)
69 – 76 años <i>n</i> (%)	43 (28.9)	34 (29.1)	8 (6.8)
77 – 86 años <i>n</i> (%)	7 (4.7)	6 (5.1)	2 (1.7)
<b>Sexo, <i>n</i> (%)</b>			
Femenino	85 (57.1)	68 (80)	17 (20)
Masculino	64 (42.9)	49 (76.6)	15 (23.4)
<b>Tipo de colangiocarcinoma, <i>n</i> (%)</b>			
Extrahepático	13 (40.6)	-	13 (40.6)
Intrahepático	19 (59.4)	-	19 (59.4)

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

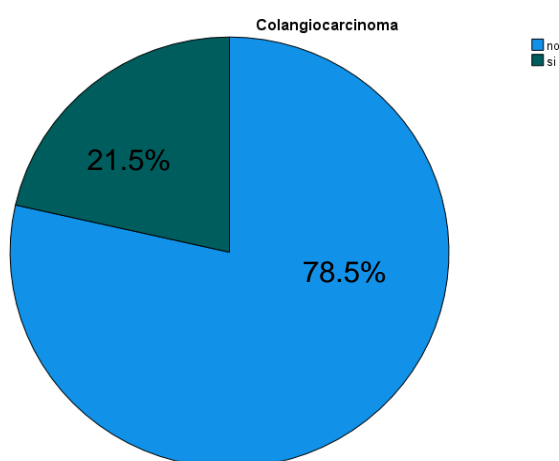
**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.

**Tabla 2.** Prevalencia de colangiocarcinoma

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	117	78,5
	Si	32	21,5
	Total	149	100,0

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 1.** Prevalencia de colangiocarcinoma

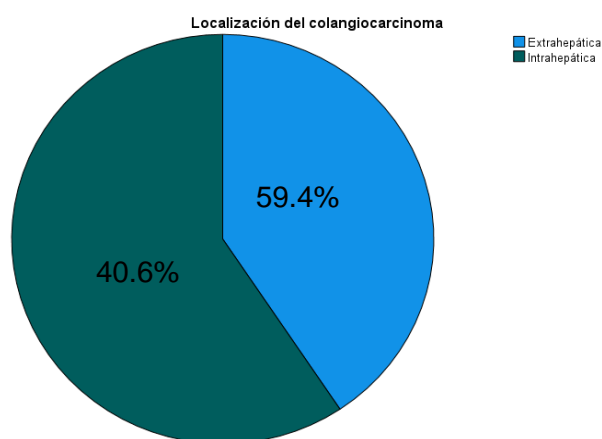
La tabla presenta la distribución de pacientes con y sin colangiocarcinoma en un estudio específico. De los 149 pacientes analizados, el 21.5% (32 pacientes) fueron diagnosticados con colangiocarcinoma, lo que indica una prevalencia de colangiocarcinoma del 21.5% en la muestra estudiada. Este dato es crucial para comprender la carga de esta enfermedad en la población examinada y resalta la importancia de la atención y el tratamiento adecuados para esta afección maligna de los conductos biliares.

**Tabla 3.** Localización del colangiocarcinoma

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<b>Extrahepática</b>	13	40,6
	<b>Intrahepática</b>	19	59,4
	Total	32	100,0

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 2.** Localización del colangiocarcinoma

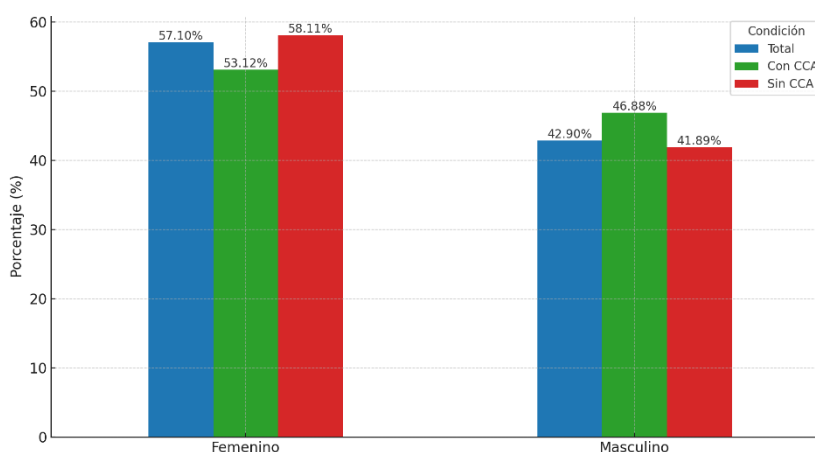
En esta muestra, el colangiocarcinoma intrahepático representa el 59.4% del total de casos, mientras que el colangiocarcinoma extrahepático representa el 40.6%.

**Tabla 4.** Distribución del sexo por prevalencia de colangiocarcinoma

	Total (N=149)	Sin CCA (n=117)	Con CCA (n=32)
Femenino	85 (57.1)	68 (58.11)	17 (53.12)
Masculino	64 (42.9)	49 (41.89)	15 (46.88)

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 3.** Distribución del sexo por prevalencia de colangiocarcinoma

La tabla presenta la distribución de la prevalencia del colangiocarcinoma según el sexo de los pacientes. En el grupo de pacientes con colangiocarcinoma, el 53.12% eran de sexo femenino, mientras que el 46.88% eran masculinos. En los pacientes sin colangiocarcinoma, el 58.11% eran mujeres y el 41.89% hombres. Estos datos revelan una prevalencia ligeramente más alta de colangiocarcinoma en mujeres en comparación con hombres en la muestra estudiada.

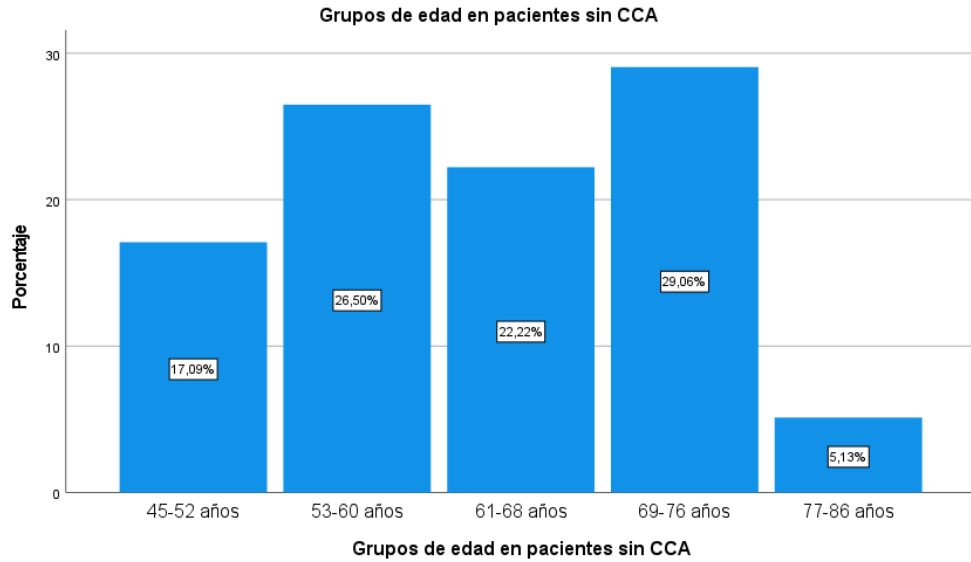
**Tabla 5.** Distribución de la edad por prevalencia de colangiocarcinoma

		<b>Total (N=149)</b>	<b>Sin CCA (n=117)</b>	<b>Con CCA (n=32)</b>
<b>Edad (años; N), mediana (RMM)</b>		63.44 (45 – 86)	62.99 (46- 86)	65.06 (49- 79)
45 – 52 años, <i>n</i> (%)		21 (14.1)	20 (17.1)	1 (3.1)
53 – 60 años <i>n</i> (%)		41 (27.5)	31 (26.5)	10 (31.3)
61 – 68 años <i>n</i> (%)		37 (24.8)	26 (22.2)	11 (34.4)
69 – 76 años <i>n</i> (%)		43 (28.9)	34 (29.1)	8 (25)
77 – 86 años <i>n</i> (%)		7 (4.7)	6 (5.1)	2 (6.3)
<b>Estadísticos</b>				
		<b>Total</b>	<b>Edad en pacientes sin CCA</b>	<b>Edad en pacientes con CCA</b>
N	Válido	149	117	32
	Perdidos	0	32	117
Media		63.4	62.9	65.1
Mediana		64.0	63.0	65.5
Moda		58	75	59
Desv. estándar		9.1	9.5	7.8
Mínimo		46	46	49
Máximo		86	86	79
Percentiles	25	57	56.0	59.0
	50	64	63.0	65.5

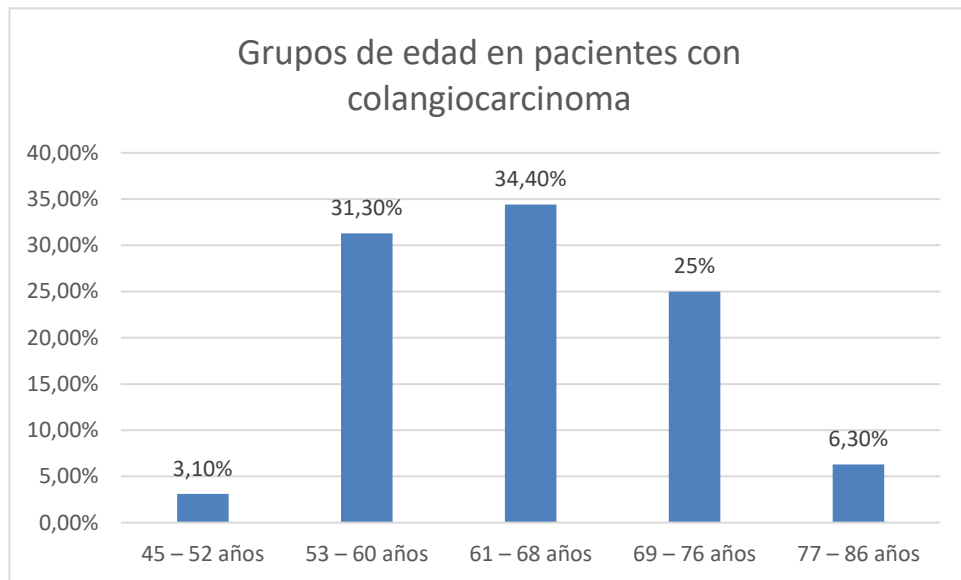
	75	71	71.0	71.8
--	----	----	------	------

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

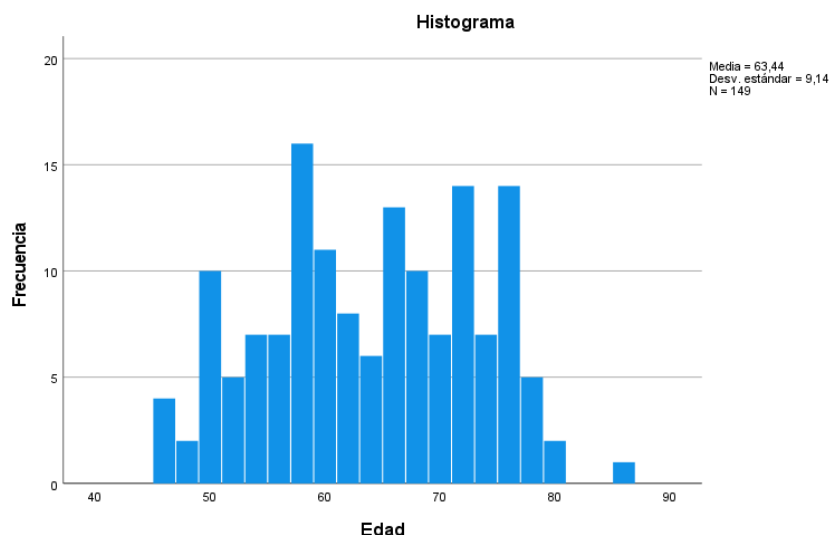
**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 4.** Grupos de edad en pacientes sin colangiocarcinoma



**Figura 5.** Grupos de edad en pacientes con colangiocarcinoma



**Figura 6.** Frecuencia de edad en pacientes con patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar

El análisis estadístico sobre la distribución de edades de pacientes evaluados por la prevalencia de colangiocarcinoma. Para la población total de 149 pacientes, la edad media es de 63.4 años, con una mediana de 64 años y una moda de 58 años. La desviación estándar es de  $\pm 9.1$  años, con edades que varían de 46 a 86 años. En términos de distribución por grupos de edad, el 14.1% de los pacientes tiene entre 45 y 52 años, el 27.5% entre 53 y 60 años, el 24.8% entre 61 y 68 años, el 28.9% entre 69 y 76 años, y el 4.7% entre 77 y 86 años.

En cuanto a los pacientes sin CCA, que suman 117, la edad media es de 62.9 años, la mediana de 63 años y la moda de 58 años. La desviación estándar en este grupo es de  $\pm 9.5$  años. En lo que respecta a la distribución por grupos de edad dentro de este subgrupo, el 17.1% de los pacientes está en el rango de 45 a 52 años, el 26.5% en el de 53 a 60 años, el 22.2% en el de 61 a 68 años, el 29.1% en el de 69 a 76 años, y el 5.1% en el de 77 a 86 años.

Finalmente, para los 32 pacientes diagnosticados con CCA, la edad media es de 65.1 años, la mediana es de 65.5 años y la moda de 58 años. La desviación estándar para este grupo es de  $\pm 7.8$  años. En términos de distribución por grupos de edad, el 3.1% de los pacientes con CCA tiene entre 45 y 52 años,

el 31.3% entre 53 y 60 años, el 34.3% entre 61 y 68 años, el 25% entre 69 y 76 años, y el 6.3% entre 77 y 86 años.

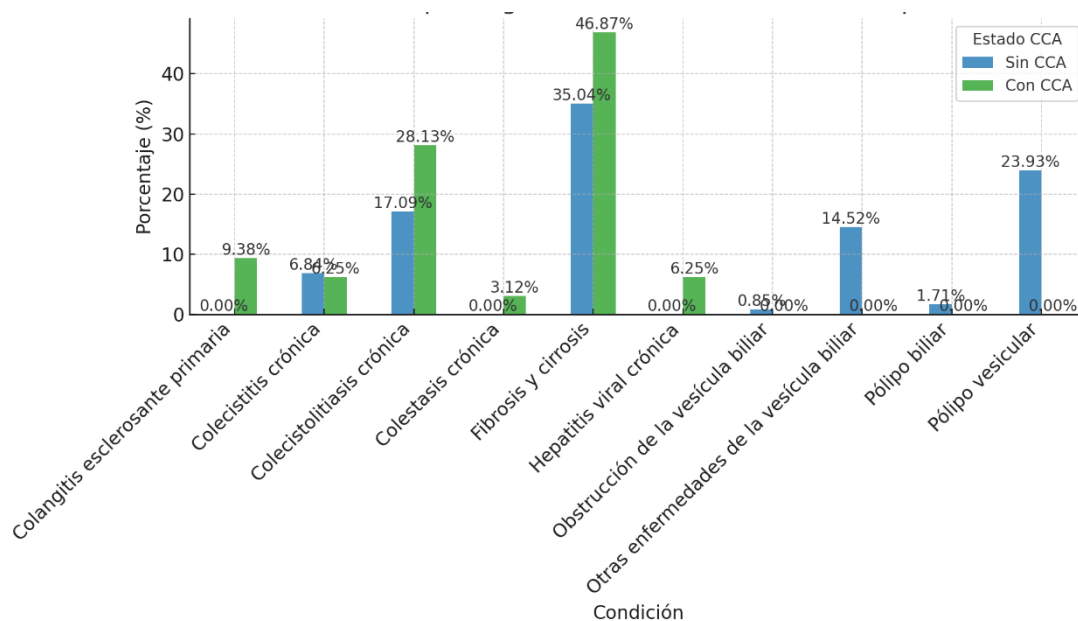
En resumen, los pacientes con CCA presentan una edad media superior (65.1 años) comparada con los 117 pacientes sin CCA (62.9 años). En ambos grupos, la moda es de 58 años, pero la variabilidad de edades es menor en el grupo con CCA, con una desviación estándar de  $\pm 7.8$  años, comparada con los  $\pm 9.5$  años en pacientes sin CCA. Esto sugiere que las edades de los pacientes con CCA están más concentradas alrededor del promedio. En términos de distribución por grupos de edad, el grupo más frecuentemente afectado en pacientes sin CCA es el de 69 a 76 años (29.1%), mientras que, en los pacientes con CCA, el grupo de 61 a 68 años es el más frecuente (34.3%).

**Tabla 6.** Patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar precedentes al desarrollo de colangiocarcinoma

	<b>Sin CCA (n=117)</b>	<b>Con CCA (n=32)</b>	<b>Total (N=149)</b>
Colangitis esclerosante primaria, n (%)	0 (0)	3 (9.38)	3 (2.01)
Colecistitis crónica n (%)	8 (6.84)	2 (6.25)	10 (6.71)
Colelitiasis crónica n (%)	20 (17.09)	9 (28.13)	29 (19.46)
Colestasis crónica n (%)	0 (0)	1 (3.12)	1 (0.67)
Fibrosis y cirrosis n (%)	41 (35.04)	15 (46.87)	56 (37.58)
Hepatitis viral crónica n (%)	0 (0)	2 (6.25)	2 (1.34)
Obstrucción de la vesícula biliar n (%)	1 (0.85)	0 (0)	1 (0.67)
Otras enfermedades de la vesícula biliar n (%)	17 (14.52)	0 (0)	17 (11.41)
Pólipo biliar n (%)	2 (1.71)	0 (0)	2 (1.34)
Pólipo vesicular n (%)	28 (23.93)	0 (0)	28 (18.79)

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 7.** Patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar precedentes al desarrollo de colangiocarcinoma

La prevalencia de diversas enfermedades crónicas del epitelio biliar difiere entre pacientes con y sin colangiocarcinoma. En los pacientes con colangiocarcinoma, la fibrosis y cirrosis son las más comunes (46.87%), seguidas de la colelitiasis crónica (28.13%), la colangitis esclerosante primaria (9.38%), la hepatitis viral crónica (6.25%), la colecistitis crónica (6.25%) y la colestasis crónica (3.12%). En contraste, en los pacientes sin colangiocarcinoma, las enfermedades más frecuentes incluyen la fibrosis y cirrosis (35.04%), el pólipo vesicular (23.93%), la colelitiasis crónica (17.09%), otras enfermedades de la vesícula biliar (14.53%), la colecistitis crónica (6.84%), el pólipo biliar (1.71%) y la obstrucción de la vesícula biliar (0.85%). Es relevante destacar que la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis viral crónica y la colestasis crónica solo se observaron en pacientes con colangiocarcinoma, mientras que la obstrucción de la vesícula biliar y los pólipos biliar y vesicular no se presentaron en este grupo.

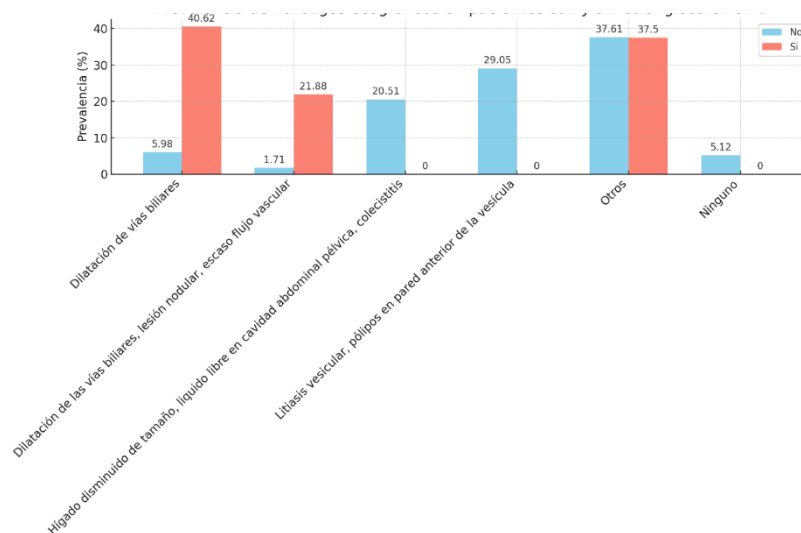


**Tabla 7.** Hallazgos ecográficos en pacientes con colangiocarcinoma

	<b>Sin CCA (n=117)</b>	<b>Con CCA (n=32)</b>	<b>Total (N=149)</b>
Dilatación de vías biliares, n (%)	7 (5.98)	13 (40.62)	20 (13.42)
Dilatación de las vías biliares, lesión nodular, escaso flujo vascular, n (%)	2 (1.71)	7 (21.88)	9 (6.04)
Hígado disminuido de tamaño, liquido libre en cavidad abdominal pélvica, colecistitis, n (%)	24 (20.51)	0 (0)	24 (16.10)
Litiasis vesicular, pólipos en pared anterior de la vesícula, n (%)	34 (29.05)	0 (0)	34 (22.81)
Otros, n (%)	44 (37.61)	12 (37.5)	56 (37.58)
Ninguno, n (%)	6 (5.12)	0 (0)	6 (4.03)

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 8.** Hallazgos ecográficos en pacientes con colangiocarcinoma

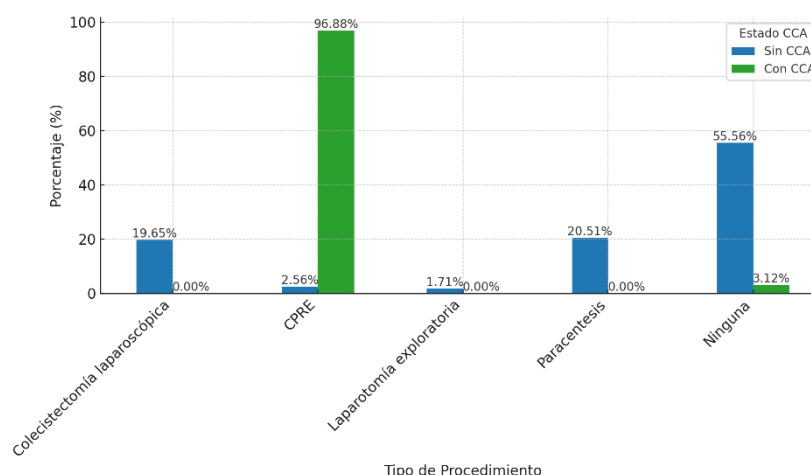
Entre los pacientes con colangiocarcinoma, todos mostraron hallazgos ecográficos, mientras que solo el 5.13% de los pacientes sin esta condición no presentó anomalías en la ecografía. Los hallazgos más frecuentes en pacientes con colangiocarcinoma incluyeron la dilatación de las vías biliares (40.62%), tanto sola como en combinación con lesión nodular y escaso flujo vascular (21.88%). Por otro lado, en pacientes sin colangiocarcinoma, los hallazgos más comunes fueron la litiasis vesicular con pólipos en la pared anterior de la vesícula (29.05%), seguida del hígado disminuido de tamaño con líquido libre en la cavidad abdominal pélvica y colecistitis (20.51%).

**Tabla 8.** Tipo de cirugía realizada en pacientes con colangiocarcinoma

	Sin CCA (n=117)	Con CCA (n=32)	Total (N=149)
Colecistectomía laparoscópica, n (%)	23 (19.65)	0 (0)	23 (15.44)
CPRE, n (%)	3 (2.56)	31 (96.88)	34 (22.82)
Laparotomía exploratoria, n (%)	2 (1.71)	0 (0)	2 (1.34)
Paracentesis, n (%)	24 (20.51)	0 (0)	24 (16.11)
Ninguna, n (%)	65 (55.56)	1 (3.12)	66 (43.62)

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 9.** Tipo de cirugía realizada en pacientes con colangiocarcinoma

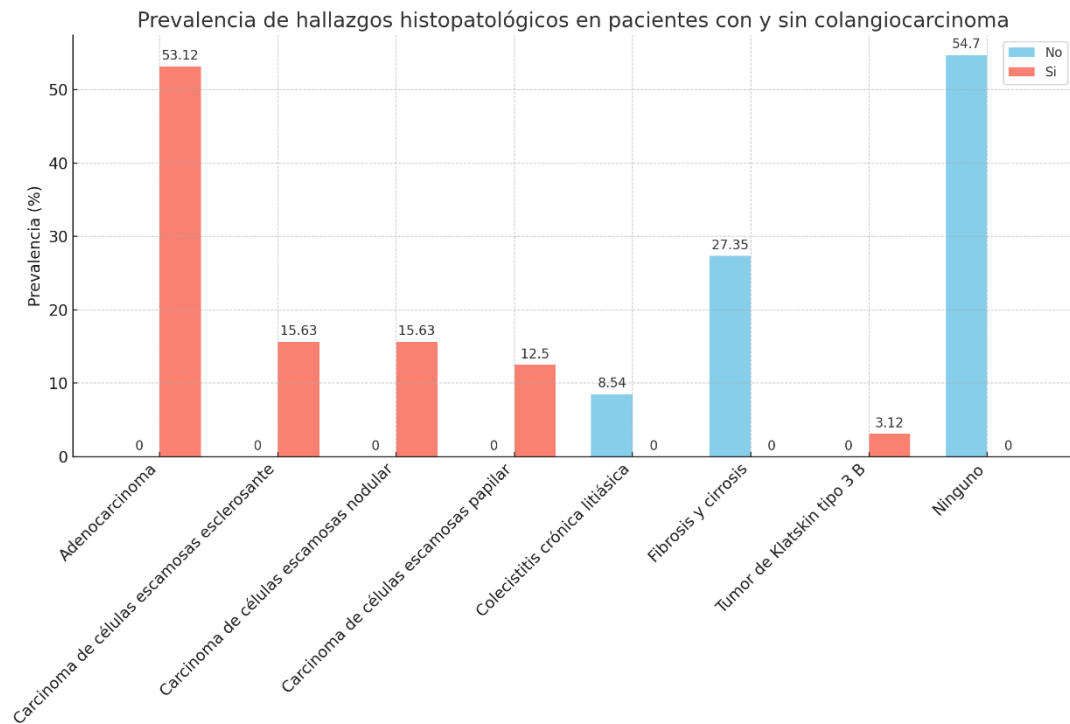
El análisis de las cirugías realizadas en pacientes con colangiocarcinoma y sin él revela diferentes patrones de prevalencia. Entre todos los pacientes, la CPRE es la intervención más común, con una prevalencia del 22,82%. Le sigue la paracentesis, con una prevalencia del 16,11%. Estas intervenciones parecen ser fundamentales tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de diversas condiciones biliares. Dentro del grupo de pacientes con colangiocarcinoma, el 3.12% no tuvo ninguna intervención quirúrgica, pero de los que sí tuvieron, la CPRE fue la única cirugía realizada, con una prevalencia del 96,88%, lo que subraya su importancia en el manejo de esta enfermedad específica.

**Tabla 9.** Hallazgos histopatológicos en pacientes con colangiocarcinoma y patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar

	<b>Sin CCA (n=117)</b>	<b>Con CCA (n=32)</b>	<b>Total (N=149)</b>
Adenocarcinoma, <i>n</i> (%)	0 (0)	17 (53.12)	17 (11.41)
Carcinoma de células escamosas esclerosante, <i>n</i> (%)	0 (0)	5 (15.63)	5 (3.36)
Carcinoma de células escamosas nodular, <i>n</i> (%)	0 (0)	5 (15.63)	5 (3.36)
Carcinoma de células escamosas papilar, <i>n</i> (%)	0 (0)	4 (12,5)	4 (2.68)
Colecistitis crónica litiásica, <i>n</i> (%)	10 (8.54)	0 (0)	10 (6.71)
Fibrosis y cirrosis, <i>n</i> (%)	32 (27.35)	0 (0)	32 (21.48)
Tumor de Klatskin tipo 3 B, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (3.12)	1 (0.67)
Ninguno, <i>n</i> (%)	64 (54.70)	0 (0%)	64 (42.95)

**Fuente:** Departamento de estadística del Hospital IESS Los Ceibos

**Elaborado por:** Maldonado D. y Zambrano D.



**Figura 10.** Hallazgos histopatológicos en pacientes con colangiocarcinoma y patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar

Se observa que el adenocarcinoma es el tipo de cáncer más comúnmente asociado con el colangiocarcinoma, representando el 53.1% de los casos positivos. Le siguen los carcinomas de células escamosas, con diversas subtipificaciones: carcinoma de células escamosas esclerosante (15.6%), carcinoma de células escamosas nodular (15.6%) y carcinoma de células escamosas papilar (12.5%), lo que en conjunto representa el 46.9% de los casos de colangiocarcinoma. Otros hallazgos histopatológicos incluyen la colecistitis crónica litiásica, colelitiasis crónica y fibrosis y cirrosis, aunque estos no están directamente relacionados con el colangiocarcinoma en esta muestra.

## DISCUSIÓN

En el estudio de Khan et al. (37) realizado en Italia en el año 2019, la prevalencia del colangiocarcinoma fue del 18%, en contraste con el 21.5% observado en este estudio. Las disparidades en los métodos de diagnóstico entre los estudios pudieron contribuir a las diferencias en la prevalencia observada. Los criterios de diagnóstico, las técnicas de imagen utilizadas y los protocolos de seguimiento variaron entre los estudios, lo que pudo influir en la detección y clasificación de los casos de CCA. Asimismo, la presencia de factores de riesgo específicos (como la exposición a agentes carcinógenos, la presencia de enfermedades hepáticas subyacentes o el historial médico individual) en nuestra cohorte de pacientes en comparación con la de Khan et al. también pudo haber intervenido.

Asimismo, en este estudio se evidenció que la localización más frecuente del CCA es la intrahepática, con una prevalencia del 59.4%, lo cual difiere del estudio de Vithayathil y Khan (1) en Reino Unido en 2022, quienes encontraron que el CCA de localización intrahepática representa menos del 10%. Sin embargo, nuestro hallazgo sí coincide con el de Roderburg et al. (38), quienes encontraron una prevalencia del 62.5% para el CCA intrahepático en un hospital de Alemania en el año 2022, similar al de este estudio. La discrepancia entre estos resultados y los de Vithayathil y Khan podría atribuirse a varias razones. Por un lado, las diferencias en las técnicas de imagen utilizadas para evaluar la extensión y la ubicación exacta de los tumores pueden influir en los resultados.

En relación con las características demográficas, en el estudio de Kumar et al. (39) realizado en la India en 2022, se encontró que la prevalencia máxima de CCA ocurrió entre la cuarta y la sexta década de la vida, con una edad media de 61.92 años, una observación que coincide con la edad promedio de los pacientes en nuestra muestra, situada en aproximadamente 65.1 años  $\pm$  7.8. Además, se constató que el grupo de edad de 61 – 68 años exhibió la prevalencia más alta de colangiocarcinoma, alcanzando el 34.3%.

Esto es similar a los hallazgos de la investigación de Javle et al. (40) en Estados Unidos en 2022, quienes encontraron que el 53.91% de los pacientes con CCA tenían entre 65 a 84 años. Además, en el estudio de Kumar et al., la enfermedad afecta a ambos sexos, mostrando una leve preponderancia masculina, coincidiendo también con el estudio de Javle et al., donde el 52.75% de los pacientes eran hombres. Estos hallazgos difieren de nuestro trabajo, donde se observó que, en pacientes con CCA, el 53.12% eran de sexo femenino.

Sobre las patologías crónicas del epitelio biliar que preceden al colangiocarcinoma, el análisis llevado a cabo por Hemminki et al. (41) en Suecia en el 2023 reveló que las patologías más prevalentes de la localización intrahepática incluyeron la colelitiasis (16.94%) y la infección de los conductos biliares (16.41%), seguidas por la enfermedad hepática alcohólica (4.07%) y las hepatitis C y B (1.71% y 1.18%, respectivamente). Las patologías menos comunes fueron la enfermedad del hígado graso no alcohólico (0.61%) y la cirrosis biliar primaria (0.35%). Para el colangiocarcinoma extrahepático, la infección de los conductos biliares (36.17%) y la colelitiasis (20.71%) fueron las más prevalentes, seguidas por patologías menos frecuentes como la enfermedad hepática alcohólica (2.08%), la hepatitis C (0.47%), hepatitis B (0.24%), cirrosis biliar primaria (0.19%) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (0.05%).

Además, en el estudio de Pinheiro et al. (42) realizado en Estados Unidos en 2022, se encontró que la prevalencia de cirrosis no relacionada con el alcohol en pacientes con CCA era del 6% para la localización intrahepática y del 2.8% para la extrahepática. Del mismo modo, la prevalencia de la infección crónica por VHC fue del 6.6% para la localización intrahepática y del 2% para la extrahepática.

Mientras que en la investigación de Liu et al. (43) en China en 2023, se demostró que en el caso del CCA intrahepático, la enfermedad concomitante más frecuente fue la colecistitis, con una prevalencia del 42.31%. Le siguieron la hepatolitis con el 30.77%, la coledocolitis con el 23.08%, y finalmente

la colelitiasis con el 19.23%. Por otro lado, en el colangiocarcinoma extrahepático, la enfermedad concomitante más prevalente fue la colecistitis, con un 29.36%, seguida por la colelitiasis con el 25.93%, la coledocolitiasis con el 11.11%, y finalmente la hepatitis B con un 7.41%.

En cambio, este estudio reveló una variedad de relaciones entre diversas enfermedades biliares crónicas y el colangiocarcinoma, lo que difiere de otros estudios previos. Entre los pacientes con colangiocarcinoma, se encontró que la fibrosis y la cirrosis son las condiciones más prevalentes (46.87%), seguidas por la colelitiasis crónica (28.13%), la colangitis esclerosante primaria (9.38%), la hepatitis viral crónica (6.25%), la colecistitis crónica (6.25%) y la colestasis crónica (3.12%). Además, es relevante destacar que, en los casos estudiados, la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis viral crónica y la colestasis crónica presentaron una prevalencia del 100% de CCA.

Es probable que la falta de cobertura de todas las personas susceptibles, como los consumidores de alcohol y fumadores, haya ejercido una influencia notable en nuestros resultados, así como en los hallazgos reportados por Hemminki et al., Pinheiro et al., y Liu et al. Además, el tiempo de seguimiento limitado puede haber subestimado la prevalencia de ciertas enfermedades crónicas y el desarrollo de cáncer, particularmente procesos como la cirrosis que pueden tardar décadas en transformarse en cáncer, una consideración compartida con el estudio de Hemminki et al.

En relación con los resultados ecográficos en pacientes con CCA, es importante destacar el estudio de Siripongsakun et al. (44) realizado en Tailandia en 2019, que incluyó a 21 pacientes con lesiones premalignas de CCA. Se observó que en la ecografía, la neoplasia intraepitelial biliar (Bil-IN) se presentó comúnmente como dilatación focal del conducto biliar en el 76.9% de los casos. Por otro lado, la presentación de la neoplasia papilar intraductal del tracto biliar (NBPI) fue más variable, manifestándose como nódulos hiperecoicos en el 37.5% de los casos, dilatación focal del conducto biliar en otro 37.5%, y dilatación difusa del conducto biliar con nódulos intraductales en el 25% de los casos.

Las observaciones de Siripongsakun et al. presentan similitudes con este estudio, en el cual se evidencia que la mayoría de los casos de colangiocarcinoma exhiben dilatación de las vías biliares (40.62%), ya sea de manera aislada o en combinación con lesión nodular y escaso flujo vascular (21.88%). La presencia frecuente de dilatación de las vías biliares, ya sea sola o en combinación con otras anomalías como colecistitis, litiasis o lesiones nodulares, refleja una característica distintiva del CCA.

Esta similitud puede atribuirse a la naturaleza agresiva e invasiva del colangiocarcinoma, que tiende a obstruir el flujo normal de la bilis, resultando en la dilatación de los conductos biliares. Además, la variedad de presentaciones ecográficas de las lesiones premalignas, como la dilatación focal del conducto biliar y los nódulos intraductales, subraya la diversidad histopatológica de las lesiones tempranas asociadas con el CCA.

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma, el estudio de Kojima et al. (45) en Japón en el 2020 reveló que más del 70% de los pacientes se sometieron a hemihepatectomía derecha/izquierda o trisección como hepatectomía mayor, principalmente debido a la extensión del tumor. Además, la mayoría de los pacientes con tumor adyacente a la confluencia biliar, como el CCA intrahepático de tipo hiliar, se sometieron a resección del conducto biliar, y se llevó a cabo una disección terapéutica de ganglios linfáticos en el 68% de los casos debido a la metástasis ganglionar.

Por otro lado, en la investigación de van Keulen et al. (46), que incluyó a 2031 pacientes de Países Bajos en el año 2021, se observó que el 15% se sometieron a resección quirúrgica, el 13% a tratamiento sistémico paliativo, el 1% a tratamiento paliativo local contra el cáncer y el 70% recibieron los mejores cuidados de apoyo. La tasa de resección fue notablemente diferente según el tipo de centro, con un 13% en centros no académicos y un 32% en centros académicos. En contraste con los hallazgos de estos estudios, en esta investigación, la CPRE fue realizada en el 22.8% de los pacientes, siendo la cirugía el enfoque terapéutico más común entre aquellos con CCA, representando el 96.88% de los casos positivos.



La diferencia en los resultados entre los estudios de Kojima et al. y van Keulen et al., en comparación con este estudio, sugiere una variabilidad significativa en las estrategias de tratamiento para el colangiocarcinoma. En el estudio de Kojima et al., la mayoría de los pacientes se sometieron a hemihepatectomía derecha/izquierda o trisección debido a la extensión del tumor, mientras que en el estudio de van Keulen et al., la tasa de resección quirúrgica fue considerablemente menor, y una proporción significativa de pacientes recibieron tratamiento paliativo o cuidados de apoyo. Esta disparidad puede atribuirse a varios factores, como diferencias en los criterios de selección de pacientes, variaciones en las prácticas clínicas entre centros y preferencias individuales de los médicos tratantes.

En este estudio, se observó una alta tasa de intervenciones quirúrgicas, siendo la CPRE el enfoque terapéutico predominante. Este hallazgo subraya la tendencia hacia la identificación temprana y la intervención quirúrgica como medios para mejorar los resultados clínicos en el tratamiento del colangiocarcinoma. Sin embargo, es fundamental reconocer la complejidad del tratamiento de esta enfermedad. No todos los pacientes son candidatos adecuados para la resección quirúrgica, lo que refleja la diversidad en la severidad de la enfermedad y las condiciones clínicas subyacentes de los pacientes.

Finalmente, en esta investigación, se observó que el adenocarcinoma fue el tipo de cáncer más frecuentemente encontrado en pacientes con CCA, representando el 53.1% de los casos positivos. Le siguieron el carcinoma de células escamosas de tipo esclerosante (15.6%), nodular (15.6%) y papilar (12.5%), abarcando en conjunto el 46.9% de los casos.

Estos hallazgos guardan similitud con los descubrimientos de Navarrete (47), quien identificó en su estudio en México en el 2021 que el adenocarcinoma es el tipo histológico más común del colangiocarcinoma. Sin embargo, se observa una disparidad significativa en la prevalencia, ya que Navarrete encontró que el 80% de los tumores correspondían a adenocarcinomas, mientras que los casos de carcinoma de células escamosas,

adenoescamosas, células en avena y otras lesiones anaplásicas eran raros. Además, destacó que menos del 10% de los casos eran de tipo papilar.

La importancia clínica de estas observaciones radica en la comprensión del espectro histopatológico del CCA y su implicación en el pronóstico y el tratamiento. Aunque el adenocarcinoma es el tipo histológico más común, la identificación de subtipos menos frecuentes, como el carcinoma de células escamosas y papilar, es crucial ya que pueden tener características clínicas y biológicas distintas que afectan el manejo terapéutico y el pronóstico del paciente.

## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos entre 2020 y 2023 fue del 21.5%. Además, se observó que el colangiocarcinoma intrahepático representó el 59.4% del total de casos, mientras que el extrahepático constituyó el 40.6%.
2. La prevalencia de CCA fue ligeramente más alta en mujeres (53.12%). Además, los pacientes con CCA muestran una edad media de 65.1 años  $\pm 7.8$ , que es mayor en comparación con los 62.9  $\pm 9.5$  años observados en los pacientes sin CCA. En la distribución por grupos de edad, los pacientes sin CCA muestran una mayor prevalencia en el rango de 69 a 76 años (29.1%), mientras que entre los pacientes con CCA, el grupo de 61 a 68 años es el más afectado (34.3%).
3. En pacientes con CCA, las patologías inflamatorias crónicas del epitelio biliar más frecuentes fueron la fibrosis y la cirrosis (46.87%), seguidas por la colelitiasis crónica (28.13%) y la colangitis esclerosante primaria (9.38%). Es importante destacar que la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis viral crónica y la colestasis crónica mostraron una prevalencia del 100% de CCA en los casos estudiados.
4. En el CCA, la dilatación de las vías biliares fue una característica común, presente en el 40.62% de los casos. Además, un 21.88% de los casos mostró una combinación de dilatación biliar con lesión nodular y flujo vascular reducido.
5. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fue la cirugía más frecuente realizada tanto en pacientes con colangiocarcinoma como en aquellos sin él, con una prevalencia del 22,82% en todos los pacientes y del 96,88% entre los pacientes con colangiocarcinoma.
6. El adenocarcinoma fue el tipo de cáncer más comúnmente encontrado en los pacientes con CCA, representando el 53.1% de los casos positivos. Le siguieron los carcinomas de células escamosas, con una prevalencia combinada del 46.9%.

## RECOMENDACIONES

1. Implementar programas de vigilancia regular y detección temprana del colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años, adaptando las estrategias según la diversidad de localización del tumor para mejorar los resultados clínicos y personalizar el seguimiento.
2. Intensificar las estrategias de cribado y formación continua de los profesionales de salud para reconocer precozmente los síntomas y signos del colangiocarcinoma, especialmente en mujeres mayores de 60 años, y promover la investigación de factores de riesgo y características clínicas específicas que podrían llevar a intervenciones más efectivas.
3. Establecer un manejo integral de patologías biliares crónicas como la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis viral crónica, y la colestasis crónica, utilizando un enfoque multidisciplinario que incluya hepatólogos, gastroenterólogos, y oncólogos para mejorar la prevención y tratamiento del colangiocarcinoma.
4. Recomendar el uso sistemático de la ecografía para la evaluación inicial en pacientes con sospecha de colangiocarcinoma debido a su alta sensibilidad para detectar anomalías como la dilatación de las vías biliares, facilitando diagnósticos tempranos y permitiendo intervenciones más oportunas que pueden mejorar significativamente el pronóstico.
5. Aconsejar la utilización de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica como opción terapéutica prioritaria en el tratamiento de pacientes diagnosticados con colangiocarcinoma, evaluando cada caso individualmente para determinar la mejor estrategia terapéutica basada en la prevalencia y eficacia demostrada del procedimiento.
6. Prestar especial atención a los hallazgos histopatológicos, particularmente el predominio de adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas en pacientes con colangiocarcinoma, para influir en las decisiones terapéuticas y pronósticas y establecer protocolos de seguimiento personalizados basados en el tipo histológico del tumor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in Western countries. *J Hepatol.* 1 de diciembre de 2022;77(6):1690-8.
2. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39(S1):19-31.
3. Moris D, Palta M, Kim C, Allen PJ, Morse MA, Lidsky ME. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(2):198-222.
4. Robles C, Baquerizo J, Alcivar J, Kahaleh M, Raijman I, Kunda R, et al. Artificial intelligence for diagnosing neoplasia on digital cholangioscopy: development and multicenter validation of a convolutional neural network model. *Endoscopy.* 18 de abril de 2023;55(8):719-27.
5. Llufrío P del V, Domínguez CR, Cárdenas YO, Carabeo EM, Lorenzo ER, Estopiñan SC. Colangiocarcinoma, diagnóstico, tratamiento y evolución clínica. Presentación de un caso con sobrevida 5 años. *Rev Médica Electrónica.* 10 de enero de 2021;43(1):264-74.
6. Guachun Rocano CM. Validez del uso de endoprótesis de la vía biliar en el manejo paliativo de la ictericia obstructiva en tumores malignos biliopancreáticos [Internet] [Thesis]. [Universidad de Guayaquil]: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados; 2022 [citado 24 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/63049>
7. Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review. *Cancer Treat Res Commun.* 1 de enero de 2021;27:100354.
8. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Busset MD, Sapisochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 1 de febrero de 2020;72(2):364-77.
9. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goeppert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39(S1):7-18.
10. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer.* 28 de febrero de 2019;19:185.
11. Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, et al. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2021;16(1):433-63.

12. Lendvai G, Szekerczés T, Illyés I, Dóra R, Kontsek E, Gógl A, et al. Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* enero de 2020;26(1):3-15.
13. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 9 de septiembre de 2021;7(1):65.
14. Fouassier L, Marzioni M, Afonso MB, Dooley S, Gaston K, Giannelli G, et al. Signalling networks in cholangiocarcinoma: Molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int.* 2019;39(S1):43-62.
15. Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 1 de abril de 2019;99(2):315-35.
16. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanusi G, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica.* 1 de junio de 2021;113(3):158-69.
17. Buckholz AP, Brown RS. Cholangiocarcinoma: Diagnosis and Management. *Clin Liver Dis.* 1 de agosto de 2020;24(3):421-36.
18. Macias RIR, Cardinale V, Kendall TJ, Avila MA, Guido M, Coulouarn C, et al. Clinical relevance of biomarkers in cholangiocarcinoma: critical revision and future directions. *Gut.* 1 de agosto de 2022;71(8):1669-83.
19. Passeri MJ, Baimas-George MR, Sulzer JK, Iannitti DA, Martinie JB, Baker EH, et al. Prognostic impact of the Bismuth-Corlette classification: Higher rates of local unresectability in stage IIIb hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* abril de 2020;19(2):157-62.
20. Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, Rossi RE, Longarini R, Stagno AM, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. *Ann Hepatol.* 1 de septiembre de 2022;27(5):100737.
21. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-88.
22. Garikipati SC, Roy P. Biliary Tract Cholangiocarcinoma. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560708/>*
23. Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang G, Leung PSC, Gershwin ME. Cholangiocarcinoma in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 de febrero de 2020;58(1):134-49.

24. Saffiotti F, Mavroeidis VK. Review of incidence and outcomes of treatment of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastrointest Oncol*. 15 de octubre de 2021;13(10):1336-66.
25. Wang J, Qiu Y, Yang Y, Shen S, Zhi M, Zhang B, et al. Impact of cirrhosis on long-term survival outcomes of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Med*. 2022;11(19):3633-42.
26. Zhao L, Wang Y, Tian T, Rao X, Dong W, Zhang J, et al. Analysis of viral integration reveals new insights of oncogenic mechanism in HBV-infected intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hepatol Int*. 1 de diciembre de 2022;16(6):1339-52.
27. Navas MC, Glaser S, Dhruv H, Celinski S, Alpini G, Meng F. Hepatitis C Virus Infection and Cholangiocarcinoma: An Insight into Epidemiologic Evidences and Hypothetical Mechanisms of Oncogenesis. *Am J Pathol*. 1 de junio de 2019;189(6):1122-32.
28. Zhu D, Fu H, Yang Z, Jiang M, Ren Y, Zheng S, et al. A Case-Control Study on the Relationship Between Cholecystectomy and Cholangiocarcinoma in China. 2020.
29. Hu C, Iyer RK, Juran BD, McCauley BM, Atkinson EJ, Eaton JE, et al. Predicting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: using artificial intelligence, clinical and laboratory data. *BMC Gastroenterol*. 19 de abril de 2023;23(1):129.
30. Chahal D, Shamatutu C, Salh B, Davies J. The impact of primary sclerosing cholangitis or inflammatory bowel disease on cholangiocarcinoma phenotype, therapy, and survival. *JGH Open*. 2020;4(6):1128-34.
31. Tovoli F, Guerra P, Iavarone M, Veronese L, Renzulli M, De Lorenzo S, et al. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma Also Improves Survival of Incidentally Detected Intrahepatic Cholangiocarcinoma Arisen in Liver Cirrhosis. *Liver Cancer*. 28 de octubre de 2020;9(6):744-55.
32. D'abrigéon C, McNamara MG, Le Sourd S, Lamarca A, Lièvre A, Hubner RA, et al. Influence of cirrhosis on outcomes of patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. febrero de 2022;40(4\_suppl):475-475.
33. Lin B, He Q, Lu Y, Zhang W, Jin J, Pan H. Viral hepatitis increases the risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 30 de junio de 2023;12(6):1602-16.
34. Tan J hui, Zhou W yan, Zhou L, Cao R chang, Zhang G wei. Viral hepatitis B and C infections increase the risks of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. marzo de 2020;31(3):246-56.

35. Huang D, Joo H, Song N, Cho S, Kim W, Shin A. Association between gallstones and the risk of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 3 de febrero de 2021;43:e2021011.
36. Ahn HS, Kim HJ, Kang TU, Park SM. Cholecystectomy reduces the risk of cholangiocarcinoma in patients with complicated gallstones, but has negligible effect on hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(4):669-77.
37. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int*. 2019;39(S1):19-31.
38. Roderburg C, Essing T, Kehmann L, Krieg S, Labuhn S, Kandler J, et al. Current Trends in Inpatient Care and In-Hospital Mortality of Cholangiocarcinoma in Germany: A Systematic Analysis between 2010 and 2019. *Cancers*. enero de 2022;14(16):4038.
39. Kumar V, Singh RP, Mohanty DK. Prevalence and risk factors associate with cholangiocarcinoma: A clinical study in tertiary care teaching hospital. *Eur J Mol Clin Med*. 22 de junio de 2021;8(4):592-600.
40. Javle M, Lee S, Azad NS, Borad MJ, Kate Kelley R, Sivaraman S, et al. Temporal Changes in Cholangiocarcinoma Incidence and Mortality in the United States from 2001 to 2017. *The Oncologist*. 1 de octubre de 2022;27(10):874-83.
41. Hemminki K, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Liska V, Hemminki A, et al. Personal comorbidities and their subsequent risks for liver, gallbladder and bile duct cancers. *Int J Cancer*. 2023;152(6):1107-14.
42. Pinheiro P, Cranford HM, Liu Q, Jones PD. Epidemiology of cholangiocarcinoma in Florida, and differences in risk factors between intra- and extra-hepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. junio de 2023;41(16\_suppl):e16329-e16329.
43. Liu Y, Wang Y, Yu Y, Luo H, Zhen M, Ren J. Comparison of clinical characteristics and mortality risk between patients with cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study. *Front Surg [Internet]*. 15 de febrero de 2023 [citado 14 de abril de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.1037310>
44. Siripongsakun S, Sapthanakorn W, Mekraksakit P, Vichitpunt S, Chonyuen S, Seetasarn J, et al. Premalignant lesions of cholangiocarcinoma: characteristics on ultrasonography and MRI. *Abdom Radiol*. 1 de junio de 2019;44(6):2133-46.
45. Kojima T, Umeda Y, Fuji T, Niguma T, Sato D, Endo Y, et al. Efficacy of surgical management for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional study by the Okayama Study Group of HBP surgery. *PLOS ONE*. 3 de septiembre de 2020;15(9):e0238392.



46. van Keulen AM, Franssen S, van der Geest LG, de Boer MT, Coenraad M, van Driel LMJW, et al. Nationwide treatment and outcomes of perihilar cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2021;41(8):1945-53.
47. Navarrete Silva A. Derivaciones biliodigestivas: aplicación de inyección de azul de metileno en el segmento anastomótico como indicador de hermeticidad de la anastomosis biliodigestiva por patología benigna [Internet] [Tesis de Posgrado]. [México]: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2021 [citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/17745>

Nosotras, **Zambrano Cantos, Dayana Madrid**, con C.C: # **0952113512** y **Maldonado Montero, Daniela Alejandra**, con C.C: # **3050635329** autores del trabajo de titulación: **Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **8 de mayo de 2024**



DAYANA MADRID  
ZAMBRANO CANTOS



DANIELA ALEJANDRA  
MALDONADO MONTERO

f. \_\_\_\_\_ f. \_\_\_\_\_  
**Zambrano Cantos Dayana Madrid Maldonado Montero Daniela Alejandra**

**C.I. 0952113512**

**C.I. 3050635329**



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Prevalencia de Colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023		
<b>AUTOR(ES)</b>	Zambrano Cantos, Dayana Madrid Maldonado Montero, Daniela Alejandra		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Albán de la Torre, Luis Fernando		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Ciencias de la salud		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Médico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	8 de mayo del 2024	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	52
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Medicina		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Colangiocarcinoma, enfermedades crónicas, patologías del epitelio biliar, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ecografía, adenocarcinoma		
<b>RESUMEN/ABSTRACT: Introducción.</b> El colangiocarcinoma (CCA), una neoplasia biliar que afecta principalmente en la séptima década, ha visto un incremento del 140% en su incidencia en las últimas cuatro décadas. Esta enfermedad, que generalmente surge en un contexto de inflamación crónica, se diagnostica comúnmente en etapas avanzadas, limitando las opciones de tratamiento curativo a una minoría de casos debido a su naturaleza asintomática; además, el enfoque en pacientes mayores de 45 optimiza la detección y tratamiento temprano. <b>Objetivo.</b> Determinar la prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes mayores de 45 años atendidos en el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos en el periodo 2020 a 2023. <b>Metodología.</b> Estudio observacional, descriptivo, transversal, de recuperación retrospectiva en pacientes con patología crónica de la vía biliar atendidos en un hospital de segundo nivel. <b>Resultados.</b> Se determinó una prevalencia de colangiocarcinoma del 21.5%, con una mayoría de casos intrahepáticos (59.4%). La prevalencia fue ligeramente superior en mujeres (53.12%) y más frecuente en el grupo de 69-76 años (34.3%). La colangitis esclerosante primaria y la hepatitis viral crónica fueron patologías crónicas comúnmente encontradas. La ecografía y la CPRE jugaron roles cruciales en el diagnóstico y manejo, mientras que el adenocarcinoma fue el hallazgo histopatológico más común. <b>Conclusión.</b> El colangiocarcinoma presenta una prevalencia significativa entre pacientes mayores de 45 años, destacando la importancia de vigilancia, especialmente en mujeres y en aquellos con patologías biliares crónicas. La ecografía y la CPRE son esenciales para el diagnóstico y manejo, subrayando la necesidad de intervenciones tempranas y eficaces para mejorar los resultados.			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-0999518143 +593-0920497926	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:dayana.zambrano01@cu.ucsg.edu.ec">dayana.zambrano01@cu.ucsg.edu.ec</a> <a href="mailto:daniela.maldonado@cu.ucsg.edu.ec">daniela.maldonado@cu.ucsg.edu.ec</a>	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio</b>		
	<b>Teléfono:</b> +593-982742221		
	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec">diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec</a>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			