

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Características clínicas-epidemiológicas asociadas al
colangiocarcinoma en los servicios de cirugía del hospital
nacional dos de mayo en el periodo 2012-2015**

PRESENTADO POR EL BACHILLER

Vallejos Guevara, Juan José Godofredo

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

Director de Tesis

Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

Asesor de Tesis

Prof. Dr. Luis Cano

LIMA - PERÚ

2017

AGRADECIMIENTO

A la FAMURP por albergar mis sueños profesionales y hacerlos realidad.

A todo el equipo médico del Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo por apoyarme y facilitarme la información para la realización de mi tesis.

DEDICATORIA

A Dios, porque me sostiene con su amor y gracia todos los días de mi vida.

A mis padres Juan José y Eloisa por estar siempre conmigo de manera incondicional y porque me enseñaron a dar lo mejor de mí para alcanzar mis metas profesionales.

A mi abuela Esther, por cuidarme, guiarme desde el cielo y que me cobijo en cada vez que pudo entre sus brazos.

A mis hermanas Cindy y Angie por estar ahí presente en las mejores y peores momentos.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas-epidemiológicas asociadas al colangiocarcinoma en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre el 2012-2015

Finalidad: Describir la experiencia en el manejo quirúrgico de esta neoplasia.

Métodos y materiales: Estudio observacional y descriptivo en 38 casos de colangiocarcinoma. La fuente primaria fueron las historias clínicas y se usó como instrumento una ficha adhoc para recolección de datos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y se obtuvo la prueba del chi cuadrado con significancia $p < 0.05$ para establecer asociaciones simples con el programa SPSS.21.

Resultados: La edad media fue 62.7 ± 14.8 años, 60.5% eran mujeres, 42.1% procedentes de Lima. el 34.2% eran colangiocarcinomas intrahepáticos (CCIH), 15.8% eran colangiocarcinoma perihiliar (CCH), 18.4% eran colangiocarcinomas extrahepáticos (CCEH) y 31.6% colangiocarcinomas diseminados, el 89.5% presentó ictericia, el 86.8% dolor en hipocondrio derecho, 55.3% dolor en epigastrio, 52.6% hepatolitiasis, 57.9% de los colangiocarcinomas fueron resecables al momento del diagnóstico vs. 42.1% que fueron irresecables, presento una mortalidad total de 21.1%. Los únicos factores con asociación estadísticamente significativa para mortalidad fueron la acolia y coluria 60% y 42% de los fallecidos, respectivamente.

Conclusiones y recomendaciones: El CCIH y CC diseminado son las localizaciones más frecuentes, con sintomatología inespecífica y más de la mitad resecables quirúrgicamente excepto las diseminadas que fueron irresecables. La mortalidad está dentro de los rangos esperados y se asocia a acolia y coluria. Recomendamos realizar estudios prospectivos para no perder información relevante, y optimizar estrategias de diagnóstico precoz por la alta mortalidad de las formas diseminadas.

Palabras claves: colangiocarcinoma, factores asociados, mortalidad

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics associated with cholangiocarcinoma in the National Hospital Dos de Mayo between 2012-2015

Purpose: To describe the experience in the surgical management of this neoplasm.

Methods and materials: Observational and descriptive study in 38 cases of cholangiocarcinoma. The primary source was the medical records and an adhoc datasheet was used as instrument. A descriptive statistical analysis was performed and the chi square test with $p < 0.05$ significance was obtained to establish simple associations with the SPSS program.²¹.

Results: The mean age was 62.7 ± 14.8 years, 60.5% were women, 42.1% from Lima. 34.8% were intrahepatic cholangiocarcinomas (CCIH), 15.8% were perihilar cholangiocarcinoma (CCH), 18.4% were extrahepatic cholangiocarcinomas (HCC) and 31.6% were disseminated cholangiocarcinomas, 89.5% had jaundice, 86.8% were right hypochondriac pain, 55.3% were pain Epigastrium, 52.6% hepatolithiasis, 57.9% of the cholangiocarcinomas were resectable at the time of diagnosis. 42.1% that were unresectable. Total mortality of 21.1%. The only factors with a statistically significant association with mortality were coryza and coluria 60% and 42% of the deceased, respectively.

Conclusions and recommendations: The CCIH and disseminated SCC are the most frequent sites, with non-specific symptoms and more than half of them surgically resectable except those that were unresectable. Mortality is within the expected ranges and is associated with colony and colia. We recommend prospective studies in order not to lose relevant information and optimize strategies for early diagnosis due to the high mortality of the disseminated forms.

Key words: cholangiocarcinoma, associated factors, mortality

PRESENTACIÓN

El colangiocarcinoma representa la neoplasia maligna más importante originada a partir del epitelio de los conductos biliares, siendo evidenciado por Durand Fardel primera vez en 1840 ⁽¹⁾ y reconocido como una entidad distinta del hepatocarcinoma recién a partir de 1911. A pesar que se reconoce un incremento progresivo de casos en las últimas décadas, son pocos los estudios publicados que puedan caracterizar y describir el comportamiento de esta neoplasia en los pacientes peruanos. ⁽²⁾

La frecuencia del colangiocarcinoma es el 3% de todas las neoplasias malignas del tracto Gastrointestinal a nivel mundial. ⁽³⁾. En el Perú, el INEN reporta en su página oficial un incremento de casos de NM de Vesícula biliar en el grupo etáreo entre 65 a 84 años. Aún falta recopilar información de esta neoplasia en nuestro medio, por lo que, las estadísticas están infravalorando la real situación.

Por lo que, se planteó realizar un estudio para aportar información sobre el colangiocarcinoma aún desconocida en los pacientes peruanos.

Los hallazgos del estudio se describen en los siguientes 6 capítulos:

Capítulo I: Problema de investigación: Se realiza el diagnóstico situacional, la realidad problemática, el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos generales de la investigación.

Capítulo II: Marco teórico: Se presenta un resumen de los antecedentes y la teorización del problema a estudiar.

Capítulo III: Hipótesis y variables: Se formulan las hipótesis y la definición operacional de las variables objetivo del estudio.

Capítulo IV: Metodología: Se detalla el diseño del estudio, población, técnicas de recolección y procesamiento de datos, instrumentos y diseño estadístico.

Capítulo V: Resultados y discusión: Se presentan tablas y gráficos de los hallazgos, así como la discusión con otros estudios sobre el tema.

Capítulo VI: Conclusiones y recomendaciones: Se presentan las conclusiones del estudio y las recomendaciones según los hallazgos del estudio.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
AGRADECIMIENTO.....	ii
DEDICATORIA.....	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
PRESENTACIÓN.....	vi
INDICE.....	viii
LISTA DE TABLAS.....	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xi
LISTA DE ANEXOS.....	xii

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.5.1 OBJETIVO GENERAL	4
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	6
2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES	6
2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES	10
2.2 BASES TEÓRICAS – ESTADÍSTICAS	12
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	24

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS.....	26
3.2 VARIABLES: INDICADORES.....	27

CAPITULO IV: METODOLOGIA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	29
---	----

4.2	METODO DE INVESTIGACIÓN	29
4.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	29
4.4	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS..	30
4.5	RECOLECCIÓN DE DATOS.....	31
4.6	TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	32
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN		
5.1	RESULTADOS.....	33
5.2	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	44
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		
6.1	CONCLUSIONES.....	49
6.2	RECOMENDACIONES.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		52
BIBLIOGRAFÍA.....		54
ANEXOS		

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1. Características epidemiológicas asociadas al Colangiocarcinoma. Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	34
Tabla N° 2. Características clínicas asociadas al Colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	37
Tabla N° 3. Manejo quirúrgico del Colangiocarcinoma en los Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	40
Tabla N° 4. Factores asociados a mortalidad en colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1. Distribución del Colangiocarcinoma según sexo. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	35
Figura N° 2. Distribución del Colangiocarcinoma según grupos étnicos. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	35
Figura N° 3. Distribución de los Colangiocarcinomas según localización anatómica. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	36
Figura N° 4. Sintomatología asociada al Colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	38
Figura N° 5. Manejo quirúrgico de los colangiocarcinomas en los Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	39
Figura N° 6. Mortalidad asociada al colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.....	41

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	60
ANEXO 2: INSTRUMENTO.....	63

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las neoplasias entre 1990 al 2004 aumentaron del 96.2/100,000 a 108.4/100,000 habitantes, y tienen una tasa de mortalidad de 15.6 muertes/100,000 habitantes. ⁽¹⁾ En el Perú el MINSA, en su estudio de carga de enfermedad en el Perú 2004, indica que los cánceres son responsables del 17% del total de muertes en el Perú, siendo de esta forma, la segunda causa de muerte en nuestro país. ⁽²⁾ Se reconoce que las neoplasias malignas son responsables de las altas tasas de morbi-mortalidad en los adultos y que no distingue nivel socioeconómico, sexo o edad a nivel mundial, lo que también se da en nuestro país. ^(3,4)

El colangiocarcinoma (CC), es una neoplasia maligna derivada de las células epiteliales de la vía biliar, y representa la segunda neoplasia maligna del hígado después del hepatocarcinoma; en los últimos años ha incrementado su incidencia y prevalencia, aunque estas son variables de un país a otro. Así, se reporta una mayor prevalencia en comunidades de Japón e Israel, donde puede llegar hasta un 14%, y en Sudamérica, en Chile se registra una incidencia del 3% y una alta mortalidad. ^(4,5)

Algunas étnias como sucede en los americanos, asiáticos y pobladores de las Islas del Pacífico tienen una elevada prevalencia de colangiocarcinoma Intrahepático (CCIH) que son 2.5 veces mayor, en tanto, que los indios americanos e hispanos 1.8 veces mayor y los Afroamericanos 1.5 veces

mayor, comparados con pacientes blancos americanos. ^(6,7) El mismo estudio encontró una mayor prevalencia de CCIH en mujeres de raza hispana ⁽⁸⁾ y una alta prevalencia de CC en poblaciones Hispánicas (1.22/100000) y menor prevalencia de otros como la Colangitis esclerosante primaria (causa principal en el mundo occidental), Cirrosis asociada a enfermedades por virus tipo Hepatitis B y principalmente Hepatitis C, enfermedades de la vía biliar como Litiasis vesicular, Hepatolitiasis y Coledocolitiasis, parásitos como *Clonorchis sinensis* y *Opischoornis viverrini* y *Esquistosoma japonica* (causas principales en Asia). ^(9,10)

Adicionalmente se viene observado que estilos de vida como el consumo de alcohol, tabaco y factores asociados como obesidad y Diabetes Mellitus e infección por VIH están relacionados a una mayor incidencia del CC; de manera que los hallazgos en el presente estudio pueden permitir formular recomendaciones al respecto. ^(11,12)

Aspectos de interés relacionados con el colangiocarcinoma se deben tener en cuenta, una es que tiene una relativa baja incidencia, es un tumor muy agresivo, aún no se tienen esquemas de tratamiento definidos ni una terapia quirúrgica exitosa y hay potenciales riesgos de insuficiencia hepática y sepsis biliar todo lo que constituye un reto para los médicos tratantes. Un objetivo fundamental de la cirugía es que se logre la resección con márgenes negativos, ya que resulta ser la única terapia curativa potencial.

En nuestro país aún no se han realizado estudios que nos permitan definir el comportamiento del CC en nuestra población. Por ello en la presente investigación se abocó a determinar los aspectos epidemiológicos y las características clínicas de esta neoplasia en los pacientes admitidos en el Hospital Nacional Dos De Mayo el cual es un Hospital Referencial a nivel nacional donde se derivan desde su red asistencial y otros departamentos del país aquellos pacientes con diversos tipos de neoplasia para diagnóstico, estadiaje y tratamiento especializado.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La pregunta de investigación para el estudio fue la siguiente:

¿Cuáles son las características clínicas-epidemiológicas asociadas al colangiocarcinoma en los servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2012-2015?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación aportó datos originales que complementan lo que se conoce de la presentación del colangiocarcinoma en los pacientes peruanos, ampliando de esta manera, el conocimiento teórico disponible, y sentando las bases teóricas para desarrollar futuros trabajos de investigación sobre la materia de estudio.

La investigación permitió identificar las características clínicas y epidemiológicas del colangiocarcinoma, con lo que se podrán realizar escalas de valoración pronóstica con la presencia de signos y síntomas que permitirán su diagnóstico y estadiaje, contar con elementos para la toma de decisiones respecto a la necesidad de intervención quirúrgica o mantener la conducta expectante, así como valorar la calidad de vida y el tiempo de sobrevida que tienen los pacientes evaluados del Hospital Nacional Dos de Mayo.

La investigación consolidó la información de la casuística nacional sobre colangiocarcinoma y estimula la ejecución de futuros estudios periódicos en la misma institución para valorar los cambios en los resultados de las estrategias y manejo médico-quirúrgico realizado por todo el equipo de cirugía involucrado en el manejo de esta importante patología biliar.

1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La investigación se realizó en un establecimiento público del sistema peruano de salud a cargo del Ministerio de Salud (MINSA) categorizado de nivel III-1, por lo que, sus resultados y conclusiones sólo se podrán extrapolar para poblaciones con las mismas características.

Por el diseño de la investigación y el uso de las historias clínicas como fuente para obtener los datos, se perdieron muchos casos por la calidad de las historias clínicas, ya sea por tener letra ilegible o estar incompletas.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas-epidemiológicas asociadas al colangiocarcinoma en los servicios de cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo en el período del 2012 al 2015 en Lima-Perú.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características epidemiológicas asociadas al colangiocarcinoma.
2. Identificar las características clínicas asociadas al colangiocarcinoma.

3. Describir el tratamiento quirúrgico realizado a los pacientes con colangiocarcinoma.
4. Conocer la frecuencia de mortalidad por colangiocarcinoma durante el periodo de estudio.
5. Determinar los factores clínico-epidemiológicos asociados a mortalidad en los pacientes con colangiocarcinoma.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Saure (Chile, 2016), estudio prospectivamente 30 casos de colangiocarcinoma intrahepático (CCIH) para mostrar los resultados quirúrgicos de un centro de cirugía hepatobiliar. El 67% fueron mujeres, edad promedio 60 años (rango 25-83), 87% sintomáticos, 57% dolor abdominal, 23% bajó de peso, 10% hepatomegalia, 6% ictericia, 6% fiebre y 13% asintomáticos; 13% fueron irresecables y al 80% se realizó hepatectomías mayores, linfadenectomía en 47% y metástasis linfonodales en 17%. Presentaron una morbilidad del 53% (23% Dindo-Clavein tipo IIIa y 17% tipo V) y una mortalidad de 19%. La R0 se logró en el 64%. Sobrevida a cinco años del 25%.⁽¹³⁾

Ariizumi et al. (Japón, 2016), estudió retrospectivamente 178 pacientes con CCIH intervenidos quirúrgicamente, de los cuáles 97 recibieron terapia adyuvante (64 inmunoterapia y 33 quimioterapia con S-1). No hubo diferencias en tamaño del tumor, tipo de CCIH, aunque el número de metástasis

ganglionares fue mayor en los que recibieron terapia adyuvante (44%) que los tratados sólo quirúrgicamente (31%). Encontraron diferencias en la tasa de supervivencia a los cinco años fue 52% en los que recibieron terapia adyuvante y 34% en los que no lo recibieron. ($p=0.0009$), las diferencias fueron mayores al considerar las metástasis ganglionares (N1), así la supervivencia a 5 años de los que recibieron terapia adyuvante fue 37% vs. 5% de los que no recibieron. ($p=0.0003$). Concluye que la terapia adyuvante después de la cirugía mejora la supervivencia en CCIH. ⁽¹⁴⁾

Achurra et al. (Chile, 2016) describe la experiencia del manejo quirúrgico del CC de 12 años, realizó un estudio retrospectivo en 31 casos, con edad mediana de 63 años (rango 33-90), 80% eran mujeres, 61.3% clasificados como IIIa y IIIb. El protocolo quirúrgico incluye resección biliar, hepática y disección de ganglios linfáticos. Al 42% se realizó hepatectomía izquierda, tres tuvieron resección de vías biliares y siete tuvieron resección vascular. El 61.3% cursó con complicaciones postoperatorias, el 32% fueron Dindo-Clavein III y la mortalidad perioperatoria fue 6%. El 92% lograron la resección R0 y 38% presentaron recidiva a los 18 meses (rango 3-48). La supervivencia al año y a los cinco años fue 62.6% y 32.3% respectivamente. Concluye que la resección marginal negativa suele ser posible con hepatectomía mayor, sin embargo, existe una alta morbi-mortalidad asociada al CC hiliar. ⁽¹⁵⁾

Nari et al. (España, 2014) estudió 58 casos de colangiocarcinomas hiliar o tumor de Klatskin con edad mediana de 66 (rango de 46-75 años), 58% en varones, bilirrubina preoperatoria mediana de 8.7 (rango 0.5-26.7), clasificación de Bismuth Corlette IIIa 38% y IIIb 31%, el tumor fue resecable en el 78% de la serie a quienes le realizaron hepatectomía, a 22% sólo resección de la vía biliar, linfadenectomía y reconstrucción hepático-yeyunostomía, a 18% fue necesario realizar resección de vena porta y anastomosis. La complicación más frecuente fue la fístula biliar 49% y colecciones intraabdominales 24% y complicaciones de Dindo-Clavein en IIIa 27% y V 15%. Un 15% fueron reintervenidos, la estancia media fue 16 (rango

6-106 días), 73% recibieron quimioterapia adyuvante y 20% radioterapia adyuvante. La mortalidad fue 15% y una supervivencia del 32% a los cinco años. Estudiaron los ganglios positivos (G+) y ganglios totales (Gt), encontrando que la mediana de ganglios positivos fue 9.5. La presencia de 2 ó más ganglios positivos o la relación $G+/Gt \geq 0.2$ fue factor de mal pronóstico. Otros factores pronósticos como no tuvieron diferencias significativas. ⁽¹⁶⁾

Steven A. et al. (EE.UU., 2012) estudió 139 pacientes con colangitis esclerosante primaria, y encontró que el 18% desarrollaron CC. Se evidenció mayor incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal que en los pacientes con CC (80% vs. 61%). El 36% de los CC fueron manejados, ya sea con la resección de la vía biliar extrahepática y/o parcial resección hepática (n = 5) o trasplante de hígado (n = 4), y 16 pacientes ya no fueron resecables al momento del diagnóstico. ⁽¹⁷⁾

Min Li et al. (China, 2012) estudió la asociación entre colangiocarcinoma y el virus de la Hepatitis B (VHB) a través de un estudio de meta-análisis que incluyó 18 artículos. Reporta que la VHB aumenta significativamente el riesgo de colangiocarcinoma (RR: 2.66; IC95%: 1.97-3.60), y es mayor en la CCIH (RR: 3.42; IC95%: 2.46-43.74) y CCEH (OR: 1.46; IC95%: 0.98-2.17), también encontró que hay mayor riesgo en asiáticos con VHB (RR: 3.63; IC95%: 2.56-5.13) que en los no asiáticos (RR: 1.93; IC95% 0.78-4.76). Concluye que el VHB se asocia con un mayor riesgo de CC, en especial CCIH. ⁽¹⁸⁾

Tsan-Hua et al. (China, 2011), estudio 170 pacientes con CCIH y estudio patológico en el Hospital Nacional de la Universidad de Taiwán. De 170 pacientes, 41% fueron positivos para la hepatitis B y/o el virus C, eran más jóvenes, mayormente varones y con niveles elevados en suero de alfa-fetoproteína en comparación con los pacientes seronegativos. ⁽¹⁹⁾

Ning-fu et al. (China, 2011) evaluó los factores de riesgo para CCIH y su asociación con el virus hepatitis B en 98 pacientes con CCIH (casos) y en 196

sujetos sanos (controles). Encontró una relación entre infección del virus de hepatitis B con CCIH (OR: 2.75) ⁽²⁰⁾

Tao et al. (China, 2010) estudió los factores de riesgo para CCIH y CCEH a través de un estudio caso-control comparado con pacientes sanos. Evaluaron a 190 pacientes (61 con CCIH, 129 con CCEH) y 380 controles. Encontró que el HBsAg y anti-HBc se relacionaron significativamente con CCIH ($p < 0.001$, OR: 18.1; IC85%: 7.5-44 y OR: 3.6; IC95%: 1.7-7.6 respectivamente). La diabetes mellitus, colecistolitiasis y colecistectomía previa ($p < 0.05$) se asociaron significativamente con CCEH. La cirrosis fue mayor en CCIH que CCEH ($p < 0.001$). Concluye que la cirrosis e infección crónica por el VHB son factores de riesgo de ICC, mientras que la colecistitis litiásica, diabetes y colecistectomía previa son factores de riesgo para CCEH. ⁽²¹⁾

Morris et al (Reino Unido, 2008) estudió a 370 pacientes con colangitis esclerosante primaria para demostrar la concurrencia con CC concurrente. Encontró que 13% de la serie presentaban CC en un tiempo promedio de 0,51 meses, 14 fueron sometidos a trasplante hepático, 8 a resección hepática y 26 recibieron colocación de Stens como método paliativo. ⁽²²⁾

Takahiko et al. (Japón, 2007) presenta un caso de CC perihiliar por virus de la hepatitis C (VHC) relacionado al hígado cirrótico. La autopsia reveló múltiples nódulos de carcinoma hepatocelular, encontramos un blanco mucinoso y fibroso del tumor se extiende desde el hilio hepático a la periferia a lo largo de la lateral izquierda conductos biliares segmentarios en el hígado cirrótico avanzada. Este tumor histológicamente era un CC con participación de las glándulas peribiliares. ⁽²³⁾

Martínez et al. (México, 2002) realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo en 36 casos de CC que fueron diagnosticados y tratados durante una década. Reporta que 75% era en mujeres, 59.4% fueron perihiliares y

30.4% de localización periférica, siendo los síntomas más frecuentes: ictericia (65%), síndrome consuntivo (59%) y coluria (46%). El diagnóstico fue con tomografía (86%) y 72% fueron intervenidos, no se encontró ningún caso asociado a colangitis esclerosante primaria. Encontró que la sobrevida en los que no fueron operados fue máxima 3 años, en tanto que, los intervenidos un 18% de sobrevida a los 5 años. Concluye que el colangiocarcinoma fue más frecuente en las mujeres, edad entre 50-70 años y la mayoría fue intervenida pero no se mejoró sustancialmente la sobrevida a los 5 años.⁽²⁴⁾

2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

Coila (Lima-Perú, 2015) estudiaron 44 casos de colangiocarcinoma diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasias (INEN), 52% eran mujeres con edad promedio de 62 años. Reporta 31 lesiones, de los cuales el 35% extrahepáticos, 52% en la región perihiliar y 13% intrahepáticos. La presentación más frecuente fue como masa sólida 100%, con dilatación de vías biliares en 50% de CCIH y 100% en el colangiocarcinoma perihiliar y extrahepático. La mayoría de casos con adenopatías. En el CCIH, 25% con hepatomegalia, 75% con litiasis vesicular. El colangiocarcinoma perihiliar fue masa sólida 50%, con engrosamiento de pared 19% y mal definida 31% con resonancia magnética.⁽²⁵⁾

Núñez et al. (Lima-Perú, 2015) reportan un caso de una paciente que presentó baja de peso de 10 kilogramos en dos meses y dolor moderado en epigastrio sin ictericia que tenía una tumoración en tercio medio de la vía biliar principal. Le practicaron una cirugía radical de la vía biliar con reconstrucción en Y de Roux transmesocólica, con recuperación rápida. El estudio patológico evidenció un adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado sobre la base de un adenoma. El paciente fue sometido a cirugía radical de la vía biliar con biopsia por congelación múltiple de bordes quirúrgicos, coledoscopia intraoperatoria, colangiografía intraoperatoria y reconstrucción con

anastomosis bilio-digestiva en Y de Roux transmesocólica, tuvo una recuperación sin complicaciones y alta precoz. El resultado anatómopatológico evidenció adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado sobre la base de un adenoma. ⁽²⁶⁾

García (Lima-Perú, 2014) realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal revisando las historias clínicas de 90 casos nuevos de CC atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el 50% tenían antecedente de la litiasis vesicular y el 28.3% habían sido colecistectomizados previamente. Un 25% consumía alcohol y 16.7% tabaco, las enfermedades intercurrentes fueron: hepatitis viral predominantemente de tipo B, fiebre tifoidea y cirrosis hepática. El 15% recibieron quimioterapia y 13.3% radioterapia. Ambos grupos tuvieron pobres resultados. 37 casos recibieron tratamiento paliativo con colocación de pig tail (48.3%), stent, ambos y terapia del dolor. ⁽²⁷⁾

2.2 BASES TEÓRICAS – ESTADÍSTICAS

2.2.1 MARCO TEÓRICO

El Colangiocarcinoma (CC) es la segunda neoplasia maligna primaria del hígado después del hepatocarcinoma. Se origina a partir de las células epiteliales de los conductos biliares intra y/o extra hepáticos. Durand Fardel lo reportó por primera vez en 1840, pero recién se hizo la diferenciación del hepatocarcinoma en 1911 ^(13,5). Una localización especial de estos tumores, el CC hiliar o proximal se conoce como tumor de Klastkin en honor a quién lo definió en 1965 ⁽¹³⁾.

A nivel mundial, el 80% de los tumores son hepatocarcinomas y el CC varía entre el 10-15% ^(18,19). El CC ocupa el tercer lugar de los tumores gastrointestinales llegando a ser el 3% de estos ⁽¹⁰⁾. La incidencia del CC es variable, aunque, en general, es una neoplasia rara. Las mayores tasas de incidencia se registran en Israel y Japón con 7.3/100000 y 5.5/100000 casos por año, respectivamente ^(2,15,22,23). A nivel de Latinoamérica, las mayores tasas de prevalencia se han presentado en Chile y Argentina con 3% respectivamente; en Estados Unidos se reporta una incidencia de 1/100000 casos por año ⁽²²⁾. Aunque, en otros estudios recientes, se observa un incremento de la incidencia en los países occidentales como los países de Norte América y Europa, así en Estados Unidos y Canadá se diagnostican de 400 a 5000 nuevos casos por año ^(24,25) En Estados Unidos, de acuerdo a la clasificación anatómica, la incidencia de Colangiocarcinoma Intrahepático (CCIH) es de 0.95/100000 habitantes y de Colangiocarcinoma Extrahepático (CCEH) es de 0.82/100000 habitantes por año ⁽²²⁾. La tendencia es incremento de la incidencia y mortalidad por CCIH, mientras que la CCEH se mantiene estable. ^(13, 21, 22)

Weber señala que la prevalencia del CC en la población general predomina ligeramente en el sexo masculino, así estaría entre 52 a 54% con una razón varón:mujer de 1.3/1 ⁽²²⁾. El CCIH predomina en varones que mujeres, pero el CCEH es similar en ambos sexos ⁽²³⁾. Las prevalencias son altas en poblaciones hispánicas (1.22/100000) y menor prevalencia en poblaciones afroamericanas comparadas con la raza aria (0.17-0.50/100000) ⁽²⁰⁻²³⁾. La edad de presentación generalmente está entre la sexta y séptima década de la vida ⁽¹⁹⁾.

El CC puede localizarse en cualquier parte de la vía biliar, desde los canalículos intrahepáticos hasta la ampolla de Vaters. Por lo que, se clasifica según su localización anatómica, patrón de crecimiento y tipo histológico.

Desde el punto de vista anatómico, se clasifican como colangiocarcinoma intrahepático (CCIH) si se localiza dentro del parénquima hepático hasta el ligamento hepatoduodenal o borde libre del epiplón menor, en éste se localizan entre el 20% a 25% de todos los CC. Los tumores localizados por fuera del ligamento hepatoduodenal hasta la ampolla de Vaters son los colangiocarcinomas extrahepáticos (CCEH) donde se ubican entre 75 a 80% de los CC. Los CCEH pueden dividirse a su vez en el tercio superior (hepático común, confluencia hiliar o conductos biliares hepáticos derecho e izquierdo) donde se localizan entre el 50% a 60% de los CC; en los tumores del tercio medio (desde el cístico hasta antes de la porción intrapancreática) y los del tercio inferior (desde la porción intrapancreática hasta el borde superior del duodeno o ampolla de Vaters). Y finalmente, 5% de los CC son multifocales. El tumor de Klatskin es el CC localizado en la confluencia hiliar (2 cm encima del conducto biliar común) ^(4, 9,10).

Actualmente, se ha definido la localización de los CC para orientar mejor el diagnóstico y manejo quirúrgico, en especial, de la localización perihiliar, así tenemos la clasificación de Bismuth Corlette ⁽¹¹⁾:

Tipo I: Tumor localizado bajo la confluencia

Tipo II: Tumor localizado en la confluencia

Tipo IIIa: Tumor con extensión al hepático derecho

Tipo IIIb: Tumor con extensión al hepático izquierdo

Tipo IV: Tumor con extensión a ambos conductos hepáticos

La American Joint Committee on Cancer clasifica al CC en tres tipos: CCIH, CC perihiliar o del hilio (CCH) y CCEH o distal. No incluyen a las neoplasias de vesícula biliar ni las de la Ampolla de Vaters ⁽¹³⁾.

Olnest reporta que más del 90% de las CC histológicamente se clasifican como adenocarcinomas bien diferenciados productores de mucina, otros tipos se describen con frecuencias menores como carcinoma escamoso o de células pequeñas y sarcoma. ⁽¹⁴⁾ En España, se describe con mayor frecuencia al adenocarcinoma ductal, además de los adenocarcinomas papilar, mucinoso, mucoepidermoide y el cistoadenocarcinoma ⁽¹⁵⁾. Vega, señala que el adenocarcinoma biliar puede ser esclerosante, nodular o papilar, el tipo esclerosante es el 80% de CC altamente invasivo y es el tumor menos resecable ⁽¹⁶⁾. Lim describe según el patrón de crecimiento como exofítico, polipoideo e infiltrativo ⁽¹⁷⁾, pero otros autores describen para el CCEH los patrones infiltrativo periductal, papilar o intraductal y los formadores de masa, mientras que los CCIH serían mayormente masas intrahepáticas ^(17,20,25). Según la diferenciación el CC puede ser bien diferenciado, medianamente diferenciado y pobremente diferenciado.

Los CC se desarrollan en más del 90% de forma espontánea, aunque se han descrito diversos factores de riesgo se han relacionado con CC, aún no se ha llegado a conocer la verdadera etiología, entre estos factores tenemos:

- Colangitis esclerosante primaria (CEP) que se asocia con el 30-42% de estos tumores y se describe que el riesgo va del 7% al 40% ^(19,21).

- Anomalías congénitas del tracto biliar (Enfermedad de Caroli, fibrosis hepática congénita, quistes de colédoco) tienen un 15% de riesgo de CC en la edad adulta.
- Litiasis de la vía biliar, sobretodo en el epitelio que está en contacto con el cálculo. Se han descrito en la patogenia alteraciones moleculares (inactivación del p16, sobreexpresión del COX-2, Prostaglandinas E-2, proto-oncogen C-Met y disminución del supresor tumoral Homeobox gen 2) (24,26).
- La Colecistolitiasis para el Tumor de Klatskin (20) aumentando el riesgo con el tamaño del cálculo, calcificación del epitelio de la vesícula biliar e inflamación crónica (23).
- Infecciones Virales Hepáticas: La infección por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC) se relacionan con CCIH y en menor proporción con CCEH. En China, la hepatitis B con HBsAg positivo incrementa de 9% a 48% el CCIH comparado con la población normal (23).
- La infección por VIH incrementa el riesgo de CC hasta 6.4 veces. No se conoce bien el mecanismo, por lo que, son pocos los casos estudiados y podrían estar presentes factores confusores. (23,24)
- La Cirrosis Hepática y Cirrosis biliar primaria se asocian a CCIH y CCEH respectivamente. Existe evidencia que la cirrosis por VHC es responsable del aumento de la incidencia de CC observada actualmente. (20, 25).
- Parásitos como Clonorchis sinensis y Opistorchisviverrini probablemente originan una inflamación crónica que se relaciona con CC (23,26)
- Compuestos Tóxicos: Dioxinas: el Thorotrast (Dióxido de Thorium) incrementaba el riesgo de CCA hasta en 300 veces comparado a la población general. También las nitrosaminas y asbesto (20,27,28).
- El síndrome de Lynch, trastorno hereditario autosómico dominante incrementa el riesgo de CC, la papilomatosis biliar es una entidad preneoplásica que se asocia a CC en el 83% (29).
- Estilos de Vida: se ha reportado la asociación de CCA y alcohol (26, 27.) Recientemente diabetes, obesidad y tabaquismo se han tomado en

consideración como factor de riesgo principalmente para CCIH ^(30,23). Está demostrado que los obesos colecistectomizados elevan los oxysteroles e incrementan así el riesgo de CC ⁽³¹⁾.

No se conoce la etiopatogenia del CC, pero, probablemente el principal mecanismo serían la presencia de una inflamación crónica del epitelio de la vía biliar que mediado por expresión de citoquinas y quimiocinas condicionaría la transformación de los colangiocitos a células tumorales ^(19,30,32). La colestasis también se asocia a la carcinogénesis en las vías biliares. En ambas condiciones se sucederían cuatros eventos: la proliferación celular autónoma, la invasión/metástasis, evasión de la senectud o envejecimiento celular y pérdida de la apoptosis ^(20,19). Unas variedades de alteraciones moleculares se han descrito en la formación de estos fenotipos carcinogénicos ^(20,19,33). La inflamación crónica resulta en la expresión de múltiples citoquinas y quimiocinas por los colangiocitos y las células inflamatorias.

La mutación de los genes K-ras, C-mic, C-neu, C-erb-B-2, C-met y los genes supresores Bcl2 y P53 originarían los mecanismos carcinógenos en las células madre localizadas en la triada portal ⁽³⁴⁾. En el CCIH se expresa la ciclina D1 y D2, y en los CCEH distales se expresa el supresor p53.

Otros estudios que tendrían relación serían las infecciones de las vías biliares secundarios a litiasis y éstasis biliar. Existiría un daño en el tracto biliar que llevaría a la proliferación de fibroblastos y liberación de factores de crecimiento tumoral para reproducción tumoral de estas células, además de un estrés oxidativo que originaría citotoxicidad y mutagenesis, daño en el ADN que finalmente conduciría a la pérdida de la apoptosis celular. Así, se observará la transición por hiperplasia, displasia y carcinoma. ⁽³⁵⁾ Además, se ha demostrado la inactivación de los inhibidores del ciclo celular o genes supresores tumorales observados en el 83% de pacientes con CC ^(20,33) como el gen *Semaforin 3B* o mutaciones hereditarias que afectan los genes de reparación del ADN ⁽³⁶⁾.

La célula madre hepática puede diferenciarse en una célula cancerígena como hepatocelular o colangiocelular ⁽³⁵⁾ a partir de los canales de Hering o Conductos Biliares, estas están localizadas en la base de las glándulas peribiliares a lo largo del árbol biliar ⁽³⁵⁾.

Dado que el CC tiene evolución crónica y asintomática hasta que no comprometa el drenaje biliar, existe dificultad para su diagnóstico en estadios iniciales por dos razones: una, los exámenes disponibles no tienen una adecuada sensibilidad ni especificidad, y, la segunda, no se tienen criterios diagnósticos absolutos. La sintomatología del CC va depender del estadio tumoral, la localización y el patrón de crecimiento.

El marcador tumoral más empleado para el diagnóstico es el antígeno carbohidrato (CA 19.9), pero este es inespecífico porque también está presente en otros procesos benignos y malignos, pero si es > 5.2 n/ml o 180 U/ml su sensibilidad es de 100% y su especificidad de 78% ⁽²⁴⁾.

Se requiere triangular la presentación clínica, laboratorial, endoscópica y radiológica (PCRE, colangiografía, TEM helicoidal, colangiografía transparieto hepática) ⁽²⁰⁾. La prueba *gold standar* es por anatomía patológica, la cual diferencia el tipo histológico, grado de diferenciación y extensión de la neoplasia. ⁽³⁷⁾

El cuadro clínico es inespecífico, aunque, puede cursar con: dolor abdominal en el hipocondrio derecho (90%), ictericia progresiva (90%), baja de peso, prurito que precede a la ictericia, colangitis (10-30%), asintomático en presencia de aumento de fosfatasa alcalina ⁽¹⁸⁾. Según De Groen, la ictericia predomina en el CCEH y el dolor abdominal en el CCIH ⁽¹⁹⁾. Así, cuanto más distal sea la localización predominará el cuadro obstructivo biliar. En tanto que, en el CCIH la obstrucción es de presentación tardía por las múltiples vías de drenaje. ⁽¹⁹⁾ El CC es de crecimiento lento y tiene baja probabilidad de metástasis, pero, por presentar síntomas tardíos, su cercanía

al hilio hepático y su capacidad invasora del tejido perineural, lamentablemente en un gran porcentaje de casos es irresecable al momento del diagnóstico ⁽²⁰⁾. Se debe diferenciar de otros cuadros como los procesos inflamatorios crónicos de vía biliar por LES, enfermedad de Wegener, Panarteritis Nodosa y Síndrome de Sjogren ⁽²³⁾. Si presenta patrón colestásico, hay elevación de la bilirrubina total a predominio de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y Gamma Glutamil Transpeptidasa GGTP) ⁽³⁸⁾

Los estudios imagenológicos ayudan más al diagnóstico, así, la ecografía abdominal es el estudio inicial, se busca la presencia de dilatación de la vía biliar. La Tomografía helicoidal multicorte, a su vez, permite un diagnóstico más preciso con el empleo con fases de contraste arterial y venoso, se puede visualizar la dilatación de la vía biliar, localización, tamaño, compromiso vascular del hilio hepático y la presencia de adenopatías ⁽³¹⁾. Y la colangiografía magnética, es la que tiene mejor sensibilidad para el estudio de la lesión hiliar ^(31,37) permite evaluar la vía biliar por encima y por debajo de la obstrucción, detectar tumoraciones intrahepáticas, observar la causa de ictericia y su comportamiento anatómico ⁽³⁴⁾ La biopsia por la Pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica (PCRE) constituye la herramienta más útil para el diagnóstico histopatológico del CC, con una sensibilidad para la citología por cepillado de 37 a 63% y una especificidad de 89 a 100%. ⁽³⁷⁾

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) estableció un sistema para estadiaje del CC, así tenemos: ⁽²⁵⁾

a. Estadiaje del CCIH:

- ♣ Estadío 0 (Tis, N0, M0): El cáncer solo ha crecido en la capa más interna del conducto biliar (Tis) y no ha invadido ganglios linfáticos regionales (N0) o sitios a distancia (M0)
- ♣ Estadío I (T1, N0, M0): El cáncer es un tumor único que ha invadido las capas más profundas de la pared del conducto biliar (T1) pero no ha

invadido vasos sanguíneos. No invade tampoco nódulos linfáticos ni sitios a distancia.

- ♣ Estadío II (T2, N0, M0): El cáncer puede ser un tumor único que ha invadido vasos sanguíneos (T2a) o múltiples tumores (T2b). El cáncer no ha invadido nódulos linfáticos o ningún órgano o estructura cercana.
- ♣ Estadío III (T3, N0, M0): El cáncer ha crecido hacia las estructuras cercanas como el duodeno, colon, estómago, pared abdominal, diafragma o nódulos linfáticos alrededor de la vena porta (t3). No hay invasión de nódulos linfáticos o sitios a distancia.
- ♣ Estadío IV: dividido en 2 grupos:
 - Estadío IVA (T4, N0, M0) OR (cualquier T, N1, M0): Cualquier cáncer que haya invadido el Hígado por los conductos biliares o que haya crecido hacia los nódulos linfáticos. No hay metástasis a distancia.
 - Estadío IVB (cualquier T, cualquier N, M1): Cualquier cáncer que haya invadido sitios a distancia.

b. Estadiaje CCEH Perihiliar o Tumor de Klatskin

- ♣ Estadío 0 (Tis, N0, M0): El cáncer solo ha crecido en la mucosa (capa más interna del conducto biliar) y no ha invadido capas más profundas del conducto biliar (Tis) No ha invadido ganglios linfáticos regionales (N0) o sitios a distancia (M0)
- ♣ Estadío I (T1, N0, M0): El cáncer ha invadido las capas más profundas de la pared del conducto biliar (T1) como la capa muscular o tejido fibroso subyacente. No invade tampoco nódulos linfáticos ni sitios a distancia.
- ♣ Estadío II (T2, N0, M0): El cáncer es un tumor único que ha crecido a través de la pared del conducto biliar e invade la grasa periférica (T2a) o tejido hepático (T2b). El cáncer no ha invadido nódulos linfáticos o ningún órgano o estructura cercana.
- ♣ Estadío III : se divide en dos categorías:
 - Estadío III A (T3, N0, M0): El cáncer ha se ha extendido hacia las ramas principales de los principales vasos sanguíneos hepáticos

de un lado (Vena Porta y Arteria Hepática) (T3). No hay invasión de nódulos linfáticos o sitios a distancia.

Estadío III B (T1-T3, N1, M0): El cáncer ha crecido hacia las capas más profundas de la pared del conducto biliar. (T1) y puede haber invadido a través de la pared a la grasa periférica o al tejido hepático (T2). El cáncer puede haber crecido en las ramas de los vasos principales del hígado de un lado (T3). Las células cancerígenas se encuentran en nódulos linfáticos cercanos (N1) No existe expansión a distancia (M0).

♣ Estadío IV: dividido en 2 grupos:

Estadío IVA (T4, N0-1, M0): El cáncer está creciendo dentro de los principales vasos sanguíneos del Hígado (Vena Porta o Arteria Hepática Común), está creciendo en las ramas de estos vasos en ambos lados o parte del cáncer está creciendo directamente dentro del conducto biliar mientras que otra parte del tumor crece en uno de los vasos principales (T4). El cáncer puede invadir nódulos linfáticos (N0 o N1) pero no hay metástasis a distancia.

Estadío IVB (cualquier T, N2, M0) o (cualquier T, cualquier N, M1): el cáncer puede haber invadido ganglios linfáticos por fuera del tumor (N2) o ha invadido sitios a distancia (tejidos u órganos fuera del conducto biliar) como pulmones o huesos (M1)

Estadíaaje del CCE distal

- ♣ Estadío 0 (Tis, N0, M0): El cáncer solo ha crecido en la capa más interna del conducto biliar (Tis) y no ha invadido ganglios linfáticos regionales (N0) o sitios a distancia (M0)
- ♣ Estadío IA (T1, N0, M0): El cáncer ha invadido las capas más profundas de la pared del conducto biliar (T1) pero no ha invadido todo el trayecto a través de la pared. No invade tampoco nódulos linfáticos ni sitios a distancia.
- ♣ Estadío IB (T2, N0, M0): El cáncer ha crecido en el conducto biliar (T2) pero no ha invadido órganos o estructuras cercanas o no ha invadido nódulos linfáticos (N0) o metástasis a distancia (M0)

- ♣ Estadío II A (T3, N0, M0): El cáncer ha crecido hacia las estructuras cercanas como el hígado, vesicular biliar, páncreas o el duodeno pero no hay invasión de los vasos sanguíneos principales del estómago e intestinos (Tronco celiaco y Art. Mesentérica Superior) (T3). No hay invasión de nódulos linfáticos o sitios a distancia.
- ♣ Estadío IIB (T1 t2 T3; N1; M0): El cáncer puede o no haber invadido órganos cercanos fuera del conducto biliar. Ha invadido nódulos linfáticos (N1) pero no ha hecho metástasis a distancia.
- ♣ Estadío III (T4, cualquier N, M0): El cáncer ha crecido en una o dos de los vasos sanguíneos principales que irrigan el estómago e intestinos (T4). Podría haber o no haber invasión a nódulos linfáticos pero no hay metástasis a distancia,
- ♣ Estadío IV (cualquier T, cualquier N, M1): El cáncer ha invadido sitios a distancia (M1)

Los estadios III y IV son de carácter irreseccable pero puede haber excepciones ⁽²⁵⁾. El objetivo de la estadificación preoperatoria es determinar la reseccabilidad. Se toman 4 puntos críticos: la extensión local dentro del árbol biliar, la invasión vascular, la presencia o no de atrofia lobar hepática y la presencia de metástasis intrahepáticas y a distancia. ⁽²⁵⁾

El manejo quirúrgico se realiza con la resección completa del cáncer hasta tener márgenes negativos. Es la única alternativa para curación que tiene una tasa de supervivencia a los cinco años que fluctúa entre 20-40% para el CCIH ⁽³¹⁾. No son tributarios de manejo quirúrgico los que presenten invasión de Vena Porta o Arteria Hepática contralateral, y metástasis ganglionar a través del ligamento hepatoduodenal ⁽³⁷⁾. Solo el 33-50% son tumores reseccables, el 28% pueden tener márgenes histológicos negativos ⁽³⁸⁾.

Las técnicas quirúrgicas más usadas son:

CCIH: resección hepática. Supervivencia a 5 años del 79% sin compromiso ganglionar y 1 cm de margen negativo.

Tumores más grandes: Resección hepática extendida. Si son irresecables realizar ablación por radiofrecuencia. Vía abierta o vía laparoscópica.

Tumor hiliar o de Klatskin: resección de vía biliar con o sin resección hepática más linfadenectomía y anastomosis biliodigestiva.

- Tipo I y II: resección de vía extrahepática + colecistectomía + linfadenectomía + anastomosis hepato yeyunal en Y de Roux.

- Tipo III: lo anterior + lobectomía hepática derecha o izquierda

- Tipo IV: resección de vía biliar+ vesícula + linfadenectomía + lobectomía hepática extendida mortalidad quirúrgica de cirugía resectiva: 10%

La Hemipatectomía con o sin Pancreatoduodenectomía, además de, la resección de conducto biliar Extrahepático y linfadenectomía regional ha sido recientemente reconocida como tratamiento Standard curativo para CCA hiliar. (21, 39, 37,32)

El trasplante de hígado para CC es controversial. En series multicéntricas, la sobrevida a tres años sólo alcanza al 30% (40), además que depende de la disponibilidad de donantes, de factores de enfermedad del paciente y del tiempo de espera para hallar un donante compatible. La quimioterapia neoadyuvante o quimiorradiación pre-operatoria ha mejorado el porcentaje de supervivencia a 1,3 y 5 años (36). Sin embargo, el rol de la quimioterapia es discutible aún en CC (19,23). La radiación postoperatoria radioterapia intraoperatoria y radioterapia intraluminal o braquiterapia aún no han demostrado utilidad (23).

La necesidad de drenar la vía biliar en el preoperatorio en estos pacientes permanece en debate. El drenaje biliar puede ser realizado en forma percutánea o endoscópica; ya sea a través de un drenaje nasobiliar o la colocación de una prótesis biliar. La colocación de stents es la terapia paliativa

de primera elección en pacientes con CC hiliar y CCEH distal con una corta expectativa de vida ⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, un drenaje exitoso (disminución del nivel de bilirrubina total > 30-50%) solo se alcanza en 69-91% de las estenosis Bismuth tipo I y II y 15-73% de los tumores Bismuth tipo III y IV. Esto se ve reflejado en el tiempo de supervivencia según la clasificación de Bismuth Corlette:

- Bismuth Tipo I 149-160 días
- Bismuth Tipo II 84-131 días
- Bismuth Tipo III 62-70 días

En casos seleccionados con CCA distal se puede considerar una terapia con colocación de bypass quirúrgico. ⁽³⁹⁾ Whipple describió a la Pancreatoduodenectomía, la cirugía de elección de tumores de vía biliar distal. Con una mortalidad < 5%, sin embargo, de manera general, la mortalidad quirúrgica en cirugía resectiva es actualmente de 10% ⁽²⁰⁾, demostrando una mejora en comparación a cifras de 32-46% ^(31,32,33) hace más de 10 años.

La mortalidad en CC está entre 5-10%, responsable del 1.3 % a 2.6 % de las muertes anuales relacionadas a cáncer a nivel mundial ⁽²³⁾. Chile y Japón tienen las tasas más altas de mortalidad en el mundo, seguido del Este Asiático y la India; mientras que la menor tasa de mortalidad la tiene Australia ^(22,21). En los casos de CC irresecable, la mortalidad llega al 100% dentro de 6 meses-1 año posterior al diagnóstico por insuficiencia hepática o infecciones oportunistas. ⁽²⁰⁾ En los últimos años la pancreatoduodenectomía se ha establecido como tratamiento de elección para el CC medio y distal ⁽³²⁾ con supervivencia a los cinco años de 13% a 44% ⁽¹⁸⁾. La sobrevida de CC en estadios avanzados es menor de 2 años ⁽¹⁹⁾.

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

ACOLIA: Heces de color blancas que estén descritas en la HC

ALCOHOL: Personas que se embriagan por lo menos una vez a la semana

COLANGIOCARCINOMA: Presencia de neoplasia maligna en conducto biliar de origen primario

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: Enfermedad diagnosticada y que este descrita en la historia clínica.

COLURIA: Orinas oscuras descritas en la historia clínica.

DERIVACION BILIO DIGESTIVA: Reporte operatorio

DIABETES: Niveles de glucosa mayor a 120 que cuenten en exámenes de laboratorio

DOLOR EN EPIGASTRIO: Descripción del dolor en la Historia clínica

DOLOR EN HIPOCONDRIO DERECHO: Descripción del dolor en la historia clínica

DRENAJE BILIAR PERCUTNAEO: Reporte de procedimiento

DRENAJE INTERNO CON STENT: Reporte de procedimiento

EDAD: Según años cumplidos al momento de realizar la historia clínica.

FIEBRE: Temperatura mayor igual 38 grados Celsius descritos en la historia clínica.

HEPATITIS VIRAL B: Examen de laboratorio positivo para hepatitis B

HEPATITIS VIRAL C: Examen positivo para virus de hepatitis C

HEPATOLITIASIS: Cálculos en hígado o vías biliares descritos en la historia clínica.

HIPOACOLIA: Heces de color disminuido a lo habitualmente descritas en la historia clínica.

ICTERICIA: Niveles de bilirrubina estipulada en los exámenes de laboratorio

LOCALIZACION ANATOMICA: Según la localización en exámenes de imágenes

MORTALIDAD: Pérdida de las funciones vitales de los pacientes con CC. Se expresa la frecuencia (en porcentajes) de los casos fallecidos durante el periodo de estudio.

PROCEDENCIA: Lugar donde nació o vivió por lo menos 5 años

PRURITO: Picazón que este descrita en la historia clínica.

RESECCION QUIRURGICA: Reporte operatorio de procedimiento

SEXO: Genero del paciente consignado en la historia clínica.

VARIACION PONDERAL DE BAJA DE PESO: Valor de peso descritos en la historia clínica.

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS

- Hipótesis general

- “Existe asociación entre los factores clínicos y epidemiológicos y el colangiocarcinoma en el Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo”

- Hipótesis específicas

- “Las características epidemiológicas: edad, sexo, consumo de alcohol, procedencia, colangitis esclerosante primaria, hepatolitiasis, hepatitis viral C y B, diabetes están asociadas a colangiocarcinoma”
- “Las características clínicas: ictericia, coluria, hipoacolia, acolia, prurito, dolor en hipocondrio derecho, dolor en hipogastrio, fiebre, variación ponderal de baja de peso, están asociadas a colangiocarcinoma”

3.2 VARIABLES: INDICADORES

Las variables a tomar en cuenta de acuerdo a los objetivos del presente protocolo de investigación serán:

Edad

Indicador: Años de vida

Sexo:

Indicador: Masculino, Femenino

Localización anatómica:

Indicador: Intrahepática, Peri hiliar, Extrahepática

Ictericia:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Coluria:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Hipoacolia:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Acolia:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Prurito:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Dolor en hipocondrio derecho:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Dolor en epigastrio:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Fiebre:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Variación ponderal de baja de peso:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Colangitis esclerosante primaria :

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Hepatitis:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Hepatitis viral C:

Hepatitis viral B:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Diabetes:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Alcohol:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Resección quirúrgica:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Drenaje biliar percutáneo:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Drenaje interno con stent:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Derivación bilio-digestiva:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

Mortalidad:

Indicador: Presencia o ausencia del factor

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio tipo cuantitativo.

4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio fue:

Observacional, por cuanto no existe intervención. No se manipulan las variables, sólo se las observa.

Correlacional: ya que se pretende estudiar y analizar las asociaciones entre dos o más variables estudiadas.

Retrospectivo: los datos fueron de eventos acontecidos en el pasado.

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población del estudio estuvo conformada por los 38 pacientes con diagnóstico de Colangiocarcinoma en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012-2015.

Tamaño de la Muestra: No fue necesario calcular el tamaño de muestra porque se tomó a toda la población.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

La unidad de muestreo fue: Un paciente con diagnóstico de colangiocarcinoma atendido en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

La unidad de análisis fue: Una historia clínica de paciente con diagnóstico de colangiocarcinoma atendido en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

Criterios de Inclusión:

- Paciente con diagnóstico de neoplasia maligna originada del epitelio de los conductos biliares (Colangiocarcinoma).

Criterios de Exclusión:

- Paciente con hepatocarcinoma.
- Paciente con diagnóstico de cáncer de Vesícula biliar.
- Paciente con diagnóstico de cáncer de Ampolla de Vaters
- Paciente con diagnóstico de cáncer de Páncreas.
- Paciente con metástasis a Conductos biliares.
- Pacientes con historia clínica incompleta o extraviada.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **Técnica:** Los datos para la investigación se obtuvieron mediante la revisión documentaria de las historias clínicas.

- **Instrumento:** Se aplicó la ficha Ad-hoc de recolección de datos elaborado por el autor del estudio, la que no requiere validación.
- **Control de la calidad de los datos:** Para evitar los sesgos de selección se verificó que todos los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión del estudio. Para no introducir sesgos de información, el autor del estudio fue el encargado de la revisión de las historias clínicas y se verificó en dos ocasiones el correcto llenado de la hoja de datos en el programa estadístico SPSS.21, para no introducir errores en su digitación.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se realizaron los siguientes procedimientos:

- Aprobación del proyecto por la Dirección General del Hospital Nacional Dos de Mayo y por la Jefatura del Servicio de Cirugía General.
- Aprobación del proyecto de investigación por la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.
- Se coordinó con la Jefatura del Servicio de Cirugía para el acceso a los registros de pacientes atendidos en el periodo de estudio, mediante la cual se obtuvo el número de las historias clínicas y se elaboró un marco muestral de los 45 pacientes con CC.
- Se obtuvieron sólo 38 historias clínicas y se seleccionó los pacientes que ingresaron al estudio teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se llenaron los datos en el instrumento. Se eliminaron las historias clínicas incompletas.
- Una vez concluida la recolección de datos, se procedió a elaborar una hoja de datos en el programa SPSS.21 para el análisis estadístico.
- Se redactó el informe de tesis para su revisión y aprobación.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los datos se realizó en el programa estadístico *Statistical Package for Social and Sciences* (SPSS.21). Se ejecutó un análisis estadístico descriptivo mediante la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas obtenidas, y para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central obteniéndose la frecuencia, rangos, medias y desviaciones estándar.

El análisis inferencial se realizó con la prueba del chi cuadrado con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ para demostrar asociaciones simples entre variables categóricas.

Dado que en la investigación no se realizó ninguna intervención en los individuos sujetos de estudio, no fue necesario tener el consentimiento informado, sin embargo durante desarrollo de la investigación se actuó en base a los principios de la bioética en investigación en seres humanos, así, se mantuvo estricta confidencialidad y anonimidad de la identidad de los pacientes, por lo que, la ficha de recolección de datos no incluye el nombre el cual fue codificado a fin de salvaguardar este principio.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

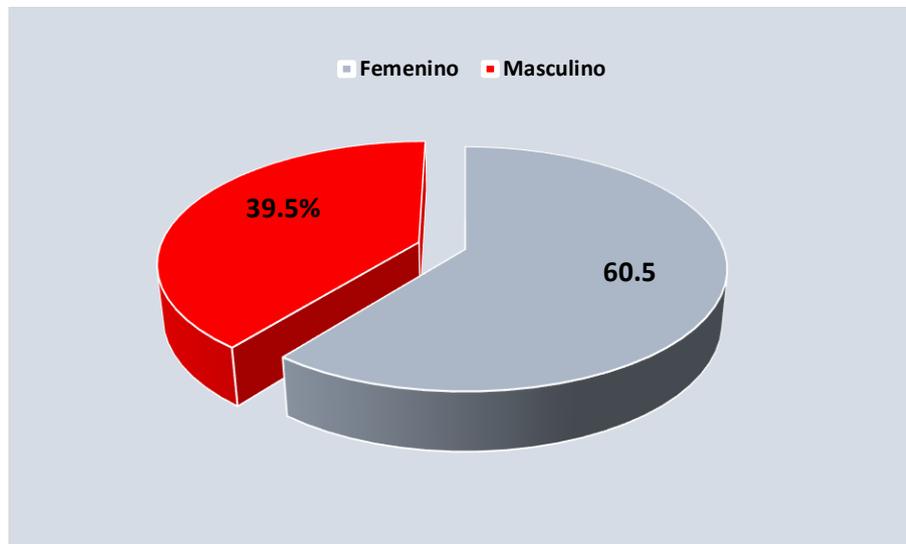
5.1 RESULTADOS

En el Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, entre los años 2012-2015, se atendieron 38 casos de colangiocarcinoma, los cuáles presentaron una edad media de 62.7 ± 14.8 años (rango: 38-94 años), mayormente mujeres (60.5%), edad entre 70-79 años (26.3%), procedentes de Lima (42.1%) y antecedentes de alcohol en el 23.7%. (Tabla N° 1 y Figuras N° 1 y 2)

Tabla N° 1. Características epidemiológicas asociadas al Colangiocarcinoma. Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.

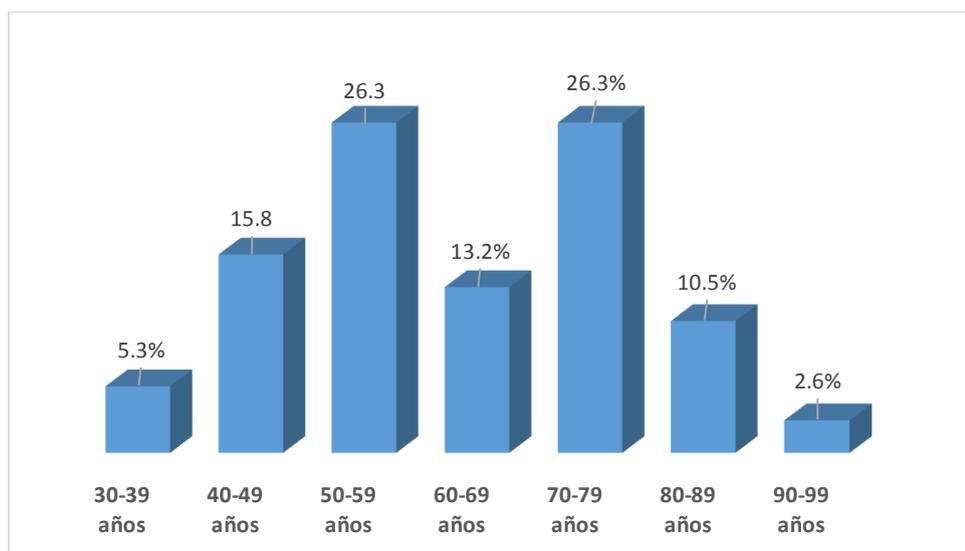
Características epidemiológicas	N°	%
Sexo		
Femenino	23	60.5
Masculino	15	39.5
Grupo etáreo		
30-39 años	2	5.3
40-49 años	6	15.8
50-59 años	10	26.3
60-69 años	5	13.2
70-79 años	10	26.3
80-89 años	4	10.5
90-99 años	1	2.6
Procedencia		
Lima	16	42.1
Sierra	14	36.8
Selva	7	18.4
Costa	1	2.6
Alcohol		
Si	9	23.7
No	29	76.3
Total	38	100.0

Figura N° 1. Distribución del Colangiocarcinoma según sexo. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.



La relación varón: mujer fue 1:2, con predominio del sexo femenino. (Figura 1)

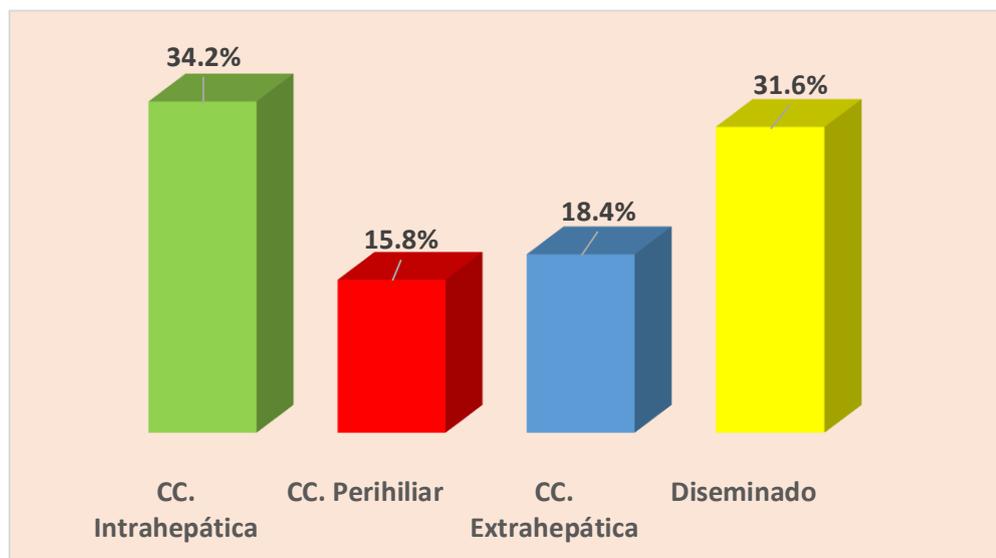
Figura N° 2. Distribución del Colangiocarcinoma según grupos etáreos. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.



La edad más afectada por el colangiocarcinoma está entre los 40-79 años de vida. (Figura 2)

Las características clínicas del colangiocarcinoma fueron: el 34.2% eran colangiocarcinomas intrahepáticos (CCIH), 15.8% eran colangiocarcinoma perihiliar (CCH), 18.4% eran colangiocarcinomas extrahepáticos (CCEH) y 31.6% colangiocarcinomas diseminados (Figura N° 3); el 89.5% presentó ictericia, el 86.8% dolor en hipocondrio derecho, 55.3% dolor epigastrio, 52.6% hepatolitiasis, 44.7% fiebre, 44.7% baja de peso, 36.8% coluria, 28.9% prurito, 13.2% acolia, 2.6% colangitis esclerosante y 2.6% hipoacolia (Tabla N° 2 y Figuras N° 4)

Figura N° 3. Distribución de los Colangiocarcinomas según localización anatómica. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.

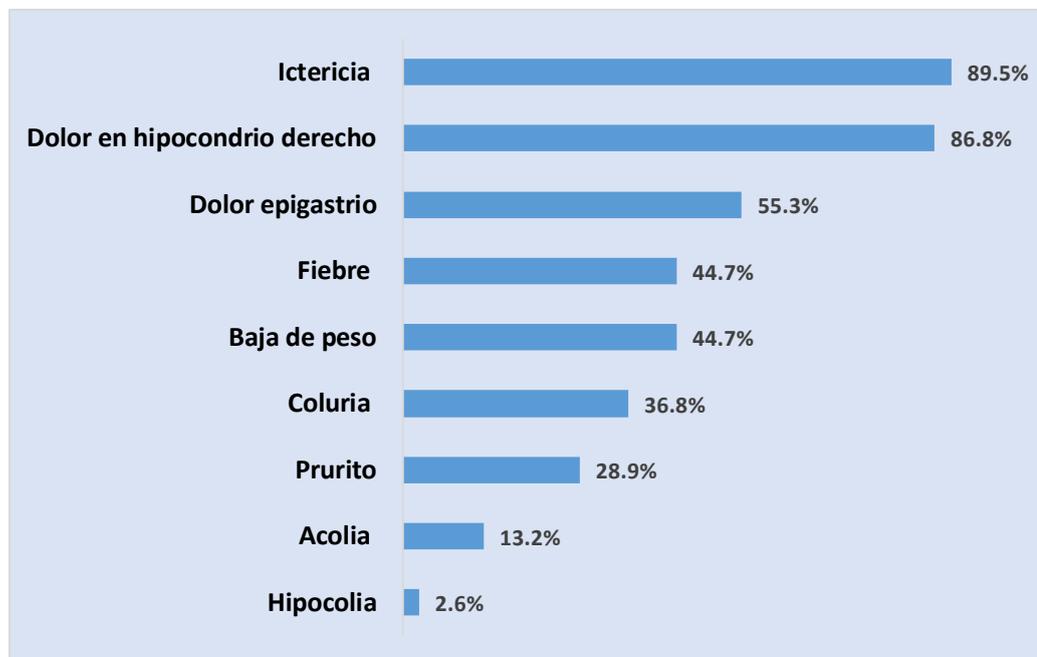


Los colangiocarcinomas más frecuentes de la serie fueron el CCIH y el CC diseminado o multifocal. (Figura 3)

Tabla N° 2. Características clínicas asociadas al Colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.

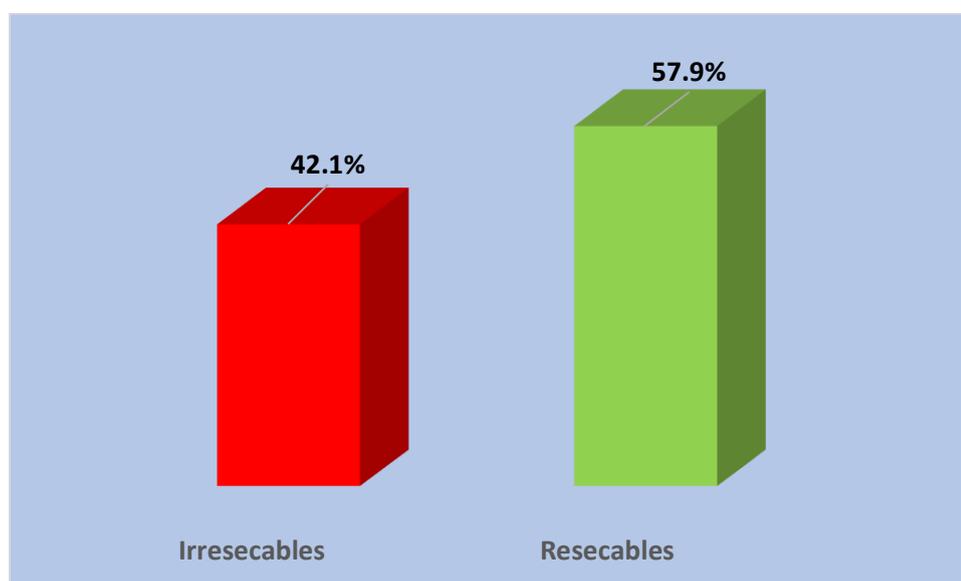
Característica clínicas	N°	%
Ictericia		
Si	34	89.5
No	4	10.5
Dolor en hipocondrio derecho		
Si	33	86.8
No	5	13.2
Dolor epigastrio		
Si	21	55.3
No	17	44.7
Fiebre		
Si	17	44.7
No	21	55.3
Baja de peso		
Si	17	44.7
No	21	55.3
Coluria		
Si	14	36.8
No	24	63.2
Prurito		
Si	11	28.9
No	27	71.1
Acolia		
Si	5	13.2
No	33	86.8
Hipocolia		
Si	1	2.6
No	37	97.4
Comorbilidades		
Hepatitis		
Si	20	52.6
No	18	47.4
Diabetes mellitus		
Si	6	15.8
No	32	84.2
Colangitis esclerosante		
Si	1	2.6
No	37	97.4
Virus de la Hepatitis C		
Si	0	0.0
No	38	100.0
Virus de la Hepatitis B		
Si	0	0.0
No	38	100.0
Total	38	100.0

Figura N° 4. Características Clínicas del Colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.



Las características clínicas más frecuente de los colangiocarcinomas fueron ictericia, dolor en hipocondrio derecho, dolor epigastrio y hepatolitis (Figura N° 4)

Figura N° 5. Manejo quirúrgico de los colangiocarcinomas en los Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.



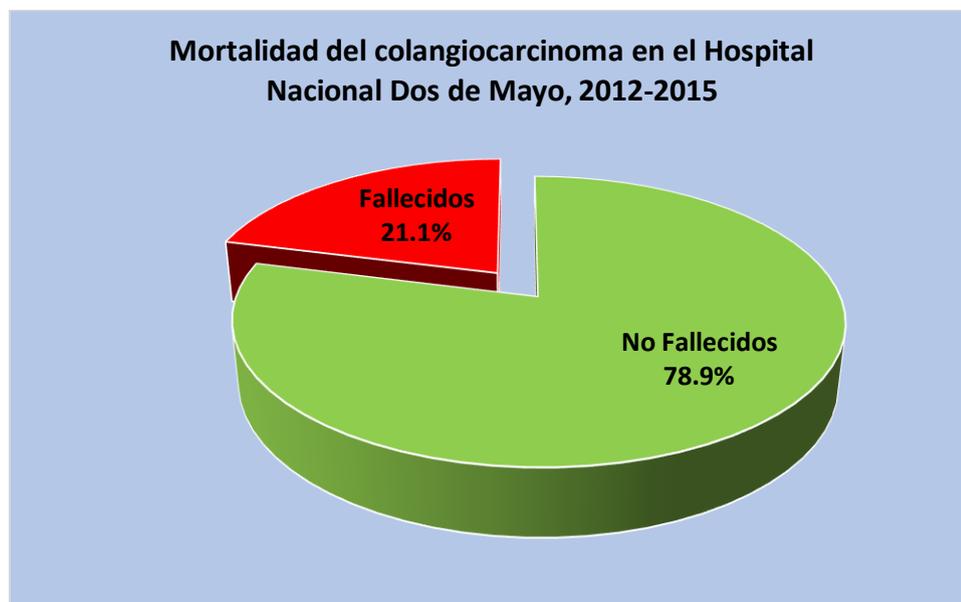
El 57.9% de los colangiocarcinomas fueron resecables al momento del diagnóstico vs. 42.1% que fueron irresecables. (Figura N° 5)

El 100% de los CCEH, el 83.3% de CC perihiliar y el 76.9% de los CCIH fueron resecables. El 100% de los CC diseminados fueron irresecables al momento del diagnóstico ($p < 0.001$); el drenaje biliar percutáneo fue realizado en el 61.5% de los CCIH, 50% del CC perihiliar, 42.9% del CCEH y 25% de los CC diseminados; el drenaje biliar con Stent fue realizado en el 28.6% de los CCEH y 8.3% del CC diseminado; sólo realizó una derivación bilio-digestiva en un caso de CCIH. (Tabla N° 3)

Tabla N° 3. Manejo quirúrgico del Colangiocarcinoma en los Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.

Manejo quirúrgico	Colangiocarcinoma								p
	Intra-hepática		Perihiliar		Extra-hepático		Diseminado		
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
Resección quirúrgica									
Si	10	76.9	5	83.3	7	100.0	0	0.0	0.001
No	3	23.1	1	16.7	0	0.0	12	100.0	
Drenaje biliar percutáneo									
Si	8	61.5	3	50.0	3	42.9	3	25.0	0.327
No	5	38.5	3	50.0	4	57.1	9	75.0	
Drenaje biliar Stent									
Si	0	0.0	0	0.0	2	28.6	1	8.3	0.125
No	13	100.0	6	100.0	5	71.4	11	91.7	
Derivación bilio-digestiva									
Si	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0.578
No	12	92.3	6	100.0	7	100.0	12	100.0	

Figura N° 6. Mortalidad asociada al colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.



Los colangiocarcinomas tuvieron una mortalidad total de 21.1% (Figura N° 6)

La mortalidad global encontrada entre los pacientes con CC en el Hospital Nacional Dos de Mayo fue 21.1%. Entre los factores asociados para mortalidad en CC fueron: la edad, mayor mortalidad en pacientes con edad \geq 63 años que aquellos con <63 años (31.3% vs. 13.6%, respectivamente), mayor mortalidad en el sexo masculino que en el femenino (21.7% vs. 20% respectivamente), el 37.5% de los que procedían de Lima fallecieron; el 50% de los CC perihiliares, 33.3% de los CC diseminados y 7.7% de los CCIH fallecieron, todos los casos de CCEH no fallecieron en el periodo de estudio; sólo la acolia y coluria fueron la sintomatología asociada estadísticamente significativa para mortalidad en colangiocarcinoma ya que se presentaron en 60% y 42% de los fallecidos, respectivamente. (Tabla N° 4)

Tabla N° 4. Factores asociados a mortalidad en colangiocarcinoma. Servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2012-2015.

	Mortalidad				P
	Si		No		
	N°	%	N°	%	
Edad media ≥ 63 años	5	31.3	11	68.8	0.189
Edad media <63 años	3	13.6	19	86.4	
Sexo masculino	3	20.0	12	80.0	0.898
Sexo femenino	5	21.7	18	78.3	
Procedencia Lima	6	37.5	10	62.5	0.163
CC. diseminado	4	33.3	8	66.7	0.061
CC. extrehepática	0	0.0	7	100.0	
CC. perihiliar	3	50.0	3	50.0	
CC. intrahepática	1	7.7	12	92.3	
Acolia	3	60.0	2	40.0	0.022
Coluria	6	42.9	8	57.1	0.012
Ictericia	7	20.6	27	79.4	0.838
Prurito	4	36.4	7	63.6	0.139
Dolor hipocondrio derecho	6	18.2	27	81.8	0.265
Dolor en epigastrio	5	23.8	16	76.2	0.643
Fiebre	2	11.8	15	88.2	0.206
Baja de peso	6	28.6	15	71.4	0.206
Diabetes	2	33.3	4	66.7	0.421
Alcohol	3	33.3	6	66.7	0.301
Resección quirúrgica	4	18.2	18	81.8	0.611
Drenaje biliar percutáneo	5	29.4	12	70.6	0.255

5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El colangiocarcinoma (CC) es la segunda neoplasia maligna del hígado después del hepatocarcinoma, su incidencia y prevalencia ha ido creciendo en los últimos años, y se describe que sería del 10-15% de las neoplasias malignas primarias de hígado. Se sabe que las tasas más altas a nivel mundial están en Japón e Israel, en tanto que en Sudamérica, Chile y Argentina son los que reportan la mayor cantidad de casos de la Región. ^(1,3-5) Aún se desconocen aspectos relacionados con su causa, pero el 95% se corresponde con el tipo histológico de adenocarcinomas. ⁽⁸⁾ En nuestro país, esta neoplasia aún no se conoce bien porque está asociada a una alta mortalidad y baja sobrevida post-manejo quirúrgico, así como también porque se diagnostica tardíamente por cursar asintomática o con sintomatología inespecífica, esto finalmente, determina que no puedan recibir tratamiento quirúrgico en un gran porcentaje de estos casos. Son pocos los estudios realizados en población peruana ⁽²⁵⁻²⁷⁾, por lo que, para obtener información de la experiencia lograda por el equipo médico-quirúrgico del Hospital Nacional Dos de Mayo, un importante nosocomio público.

En el Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo, entre los años 2012-2015, se atendieron 38 casos de CC, cuyas características epidemiológicas fueron: edad media de 62.7 ± 14.8 años (rango: 38-94 años), con predominio entre 40-79 años, afecta principalmente al sexo femenino que masculino (60.5%vs.39.5% respectivamente) con una razón varón:mujer de 1:2; la mayoría de casos eran procedentes de Lima (42.1%) y con antecedentes de consumo de alcohol en el 23.7%. Estas características epidemiológicas del CC en pobladores peruanos son similares a lo observado en otras regiones con respecto a edad de afectación, predominio del sexo femenino con una razón varón:mujer de 1:2 y procedencia de áreas urbanas. Así tenemos los estudios de Saure ⁽¹³⁾ que en su serie las mujeres fueron el 67% y la edad promedio fue 60 años; Achurra ⁽¹⁵⁾ la edad mediana fue 63 años

y 80% eran mujeres, y, Martínez ⁽²⁴⁾ 75% era en mujeres. En cambio, Nari ⁽¹⁶⁾ presentó una serie con edad mediana de 66 años pero predominando en varones (58%). En el Perú, Coila ⁽²⁵⁾ reporta una serie de 44 casos de CC atendidos en el INEN, donde el 52% fueron mujeres con edad promedio de 62 años, similar a nuestra serie. Y García ⁽²⁶⁾ reporta que en su serie las mujeres fueron 58.3%, y la razón varón:mujer fue 1:1.4. y el 61.7% de su serie oscilaba entre los 70 y 89 años.

Las características clínicas del CC observadas en la serie fueron: la localización en orden de frecuencia fue 34.2% colangiocarcinomas intrahepáticos (CCIH), 15.8% colangiocarcinoma perihiliar (CCH), 18.4% colangiocarcinomas extrahepáticos (CCEH) y 31.6% colangiocarcinomas diseminados; presentaron sintomatología inespecífica, así, en orden de frecuencia tenemos la ictericia (89.5%), dolor en hipocondrio derecho (86.8%), dolor epigástrico (55.3%), hepatolitiasis (52.6%), fiebre (44.7%), baja de peso (44.7%), coluria (36.8%), prurito (28.9%), acolia (13.2%), colangitis esclerosante (2.6%) e hipoacolia (2.6%). La sintomatología es variable en los distintos estudios, así, para la serie de Saure ⁽¹³⁾ el 87% fueron sintomáticos, 57% con dolor abdominal, 23% bajó de peso, 6% ictericia y fiebre; en tanto que, Martínez ⁽²⁴⁾ reporta ictericia (65%), síndrome consuntivo (59%) y coluria (46%). Coila ⁽²⁵⁾ en el INEN reporta que la CC más frecuente fue CCEH, 52% CC perihiliar y CCIH 13%, resultados contrarios a lo encontrado en el Hospital Nacional Dos de Mayo. En tanto que García ⁽²⁶⁾ en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reporta baja de peso (57%), dolor hipocondrio derecho (43%), coluria, dolor epigástrico, ictericia, hiporexia, náuseas/vómitos (29%) y acolia (14.2%) Resaltaremos el hecho que algunos factores de riesgo importantes para CC descritos por la literatura no estuvieron presentes en nuestra serie, así tenemos, los virus de la hepatitis B y C reportados por Min Li ⁽¹⁸⁾, Tsan-Hua ⁽¹⁹⁾, Ning-fu ⁽²⁰⁾, Tao ⁽²¹⁾ y Takahiko ⁽²³⁾, así como también la colangitis esclerosante que está ampliamente documentado como precursor del CC como señala Steven ⁽¹⁷⁾ y Morris ⁽²²⁾, aunque podría ser por epidemiología

regional ya que Martínez ⁽²⁴⁾ en México tampoco encontró asociación entre colangitis esclerosante y CC.

Las características clínicas del CC en los pobladores peruanos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, fueron predominantemente de presentación intrahepática seguida de las formas diseminadas y con sintomatología de debut inespecífica (ictericia, dolor en hipocondrio derecho, dolor epigástrico y hepatolitiasis).

En el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012-2015, el manejo quirúrgico de los casos de CC al momento de su diagnóstico se pudo realizar en el 57.9% vs. 42.1% que fueron irresecables. La irresecabilidad encontrada en nuestra serie fue superior a otros estudios, así, Saure ⁽¹³⁾ reporta que no pudieron resear al 13% de su serie, Nari ⁽¹⁶⁾ señala que el 78% de su serie fue resecable. Aunque, los pacientes que evolucionaron de una colangitis esclerosante a CC tienen una menor tasa de resecabilidad como señala Steven ⁽¹⁷⁾. El CC tiene tasas elevadas de mortalidad perioperatoria por ser una neoplasia que cursa asintomática y generalmente al momento de su diagnóstico está diseminada y ya no puede ser resecada quirúrgicamente, de esta manera, se pierde el único tratamiento conocido hasta la actualidad para esta neoplasia. Otros tratamientos como quimioterapia y radioterapia adyuvante o coadyuvante aún carecen de evidencia y a pesar que se describe ha mejorado la sobrevida en algunas series como la de Ariizumi ⁽¹⁴⁾ y Nari ⁽¹⁶⁾, su uso se determinará en cada caso en particular.

Al observar el manejo quirúrgico por tipo de CC, encontramos que el 100% de los CCEH, el 83.3% de CC perihiliar y el 76.9% de los CCIH fueron resecables, mientras que el 100% de los CC diseminados fueron irresecables ($p < 0.001$). Esto también concuerda con lo descrito anteriormente, el CC al momento del diagnóstico generalmente está en estadios avanzados porque avanzó asintomática. Otras acciones como la necesidad de drenaje biliar fueron adoptados según la conveniencia de estos procedimientos para otorgar

calidad de vida a los pacientes, así el drenaje biliar percutáneo fue realizado en el 61.5% de los CCIH, 50% del CC perihiliar, 42.9% del CCEH y 25% de los CC diseminados; para los casos más complicados se utilizó el drenaje biliar con Stent el mismo que fue realizado en el 28.6% de los CCEH y 8.3% del CC diseminado; sólo realizó una derivación bilio-digestiva en un caso de CCIH.

La mortalidad perioperatoria asociada a CC en el Hospital Nacional Dos de Mayo alcanzó al 21.1% de la serie, es decir, aproximadamente la quinta parte de los pacientes intervenidos fallecieron. Saure ⁽¹³⁾ señala una mortalidad de 19%, Nari ⁽¹⁶⁾ 15%, Achurra ⁽¹⁵⁾ reporta una mortalidad muy inferior a la nuestra (6%). Considerando que el estudio fue retrospectivo, y que las historias clínicas no contienen toda la información actualizada, dado que muchos casos no tienen controles posteriores y/o se desconoce su condición de salud actual. Es decir, probablemente, la mortalidad sea más alta, ya que está descrito que la supervivencia a tres años no alcanza ni a la tercera parte de todos los intervenidos y menos de la quinta parte llega a sobrevivir hasta los cinco años. En nuestra serie, la mortalidad fue más alta en los CC perihiliares seguidas de los CC diseminados, Achurra ⁽¹⁵⁾ reporta mayor mortalidad en los casos de CC perihiliar de su serie. Ningún caso de CCEH había fallecido en el periodo postquirúrgico inmediato. Finalmente, una búsqueda de factores asociados a mortalidad, sólo evidenció que la acolia y coluria fueron los únicos factores asociados a mortalidad en CC con significancia estadística. Aunque la mortalidad se correspondió a mayor edad o sexo masculino y en los que procedían de áreas urbanas como Lima, sin embargo, estos no fueron significativos. Esto podría explicarse porque el $p > 0.05$ se debería a que el tamaño de la muestra fue insuficiente.

Las autoridades de la institución donde se realizó el estudio tienen la oportunidad de incluir en su protocolo de tratamiento los hallazgos de la presente investigación, en especial, si se tiene el objetivo de disminuir la mortalidad institucional por esta causa, así, los factores asociados a

mortalidad demostrados por la investigación podrían ser usados como marcadores de mal pronóstico, o ser considerados como indicadores para no retrasar la intervención quirúrgica. En el mismo sentido, considerando que no se observó ninguna mortalidad en los CCEH, estas patologías deberían de ser priorizadas por el equipo médico a fin de no retrasar la intervención quirúrgica y de esta manera, otorgarle al paciente una mejor sobrevida y calidad de vida.

Por estas consideraciones, se deben realizar investigaciones en el tema de fondo, aunque las líneas de investigación deberían estar orientadas al diagnóstico precoz, morbilidad post-quirúrgica, tiempo de sobrevida y calidad de vida, que no fueron objetivos del presente estudio. Debido a que se usaron historias clínicas como fuentes primarias, una limitación del estudio fue la calidad de las historias clínicas que no permitieron contar con toda la información, en especial de la mortalidad.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

1. El colangiocarcinoma es una neoplasia hepática con una alta tasa de mortalidad porque cursa asintomática y generalmente al momento de su diagnóstico está diseminada y no puede ser resecada quirúrgicamente, perdiéndose la oportunidad del único tratamiento conocido hasta la actualidad para esta neoplasia. Estas observaciones mundiales también fueron encontradas al revisar las experiencias del manejo quirúrgico en los servicios de Cirugía del Hospital Nacional Dos de Mayo.
2. La investigación confirma que las características epidemiológicas descrito por la literatura médica para el colangiocarcinoma en pobladores peruanos son similares a lo observado en otras latitudes con respecto a edad de afectación, predominio del sexo femenino con una razón varón:mujer de 1:2 y procedencia de áreas urbanas.
3. Las características clínicas de presentación del colangiocarcinoma, en los pobladores peruanos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, fueron predominantemente de presentación intrahepática

seguida de las formas diseminadas y con sintomatología de debut inespecífica (ictericia, dolor en hipocondrio derecho, dolor epigástrico y hepatolitiasis).

4. La investigación demuestra que los colangiocarcinomas atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo son resecables en más de la mitad de los casos al momento del diagnóstico en especial las formas CCEH, pero no así para las formas diseminadas que en todos los casos fueron irresecables. Fue necesario realizar drenaje biliar percutáneo, con colocación de Stent y raramente se realizaron derivaciones bilio-digestivas.
5. La mortalidad del colangiocarcinoma en el Hospital Nacional Dos de Mayo se pudo detectar hasta en la quinta parte de los pacientes intervenidos, aunque, probablemente sea más alta, esto debido a que sólo se usaron las historias clínicas como fuente de información, y muchos casos no tienen controles posteriores y se desconoce su estado actual. Los colangiocarcinomas perihiliares tuvieron la mayor mortalidad de la serie seguidas de las presentaciones diseminadas. Ningún caso de colangiocarcinoma extrahepático había fallecido en el periodo postquirúrgico inmediato. La acolia, coluria y hepatolitiasis fueron los únicos factores asociados a mortalidad en colangiocarcinoma con significancia estadística.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Recomiendo que la Jefatura de Cirugía de la institución donde se ejecutó la investigación considere incluir en su protocolo de tratamiento los hallazgos, en especial los factores asociados a mortalidad que podrían ser empleados como marcadores de mal pronóstico, o ser considerados como indicadores para no retrasar la intervención quirúrgica.
2. En el mismo sentido, dada la nula mortalidad de los colangiocarcinomas extrahepáticos, se debería priorizar el manejo quirúrgico de estos casos a fin de otorgar mejor sobrevida y calidad de vida.
3. Debido a que se realizó un estudio retrospectivo, consideramos pertinente realizar estudios prospectivos con seguimiento de los casos a fin de tener toda la información, ya que la calidad de las historias clínicas no permite contar con toda la información, en especial de la mortalidad, la cual está descrita por la literatura como muy alta, con bajas tasas de sobrevida a los tres años.
4. Sugerimos realizar estudios complementarios para conocer la morbilidad y la sobrevida a cinco años de los pacientes intervenidos quirúrgicamente en este nosocomio, dado que estos no fueron objeto de estudio en la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, Giordano TP. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population- based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009 49: 116-123
- Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965;38: 241–56
- Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis based on molecular mechanisms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(6):463–6.
- Manzanera Díaz M. Factores pronósticos de resecabilidad, morbimortalidad y supervivencia en los tumores de la confluencia biliar [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 2000
- Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353-1357
- Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004;239:265-271.
- Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic Colangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40(3):472–477.
- Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr., McCashland T, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2;774-779.
- Vega P, Arribas J, González M, Moreno S, Aburto JM. Colangiocarcinoma polipoideo difuso de colédoco. *Cir Esp* 2004; 75: 365-8.

Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumberg L. Cancer of Bile Duct. En: Abeloff M (ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.

Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102(4):763–79

BIBLIOGRAFÍA

1. OPS/OMS Salud en las Américas 2007-Volumen I Regional
2. MINSA- Dirección general de Epidemiología- Estudio de carga de enfermedad en el Perú 2004 publicado en Julio del 2006
3. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
4. Veillette G., Fernandez del Castillo F. *Surg Clin N Am*, 2008; (88): 1429–1447
5. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int*, 2006; 26(9):1047–53
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71–96
7. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2: 10
8. Zografos G, Farfaras A, Zagouri F, Chrysikos D, Karaliotas K. Hepatobiliary. *Pancreat Dis Int*, February 2011; 10(15): 11-17
9. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29: 540-547
10. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology*, 2008; 48: 308–321.
11. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med*, 2009; 341: 1368–1378.

12. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6458–66.
13. Saure A. Resultados del tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma intrahepático. *Rev Chil Cir.* Abril 2016; 68 (2): 154-163
14. Ariizumi S.I, Kotera Y, Takahashi Y, Ogata S, Omori A, Yamashita S, et al. Adjuvant therapy after surgery for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal HPB.* April 2016; 18(1): 465
15. Achurra P, Rebolledo R, Contreras T, Saez J, Bachler J.P, Martínez J, Jarufe N, Guerra F. Surgical Treatment Of Hiliar Colangiocarcinoma: Perioperative And Survival Analysis. *Journal HPB.* April 2016; 18(1): 465
16. Nari GA, Palacios OG, López B.S, Albiol m, Falgueras L, Castro G.E, Figueras J. Colangiocarcinoma hiliar: el número de ganglios positivos y la relación ganglios positivos/ganglios totales son un factor pronóstico importante de supervivencia. *Rev. Cir. Esp.* 2014; 92(4): 247-253
17. Steven A. Sclerosing Cholangitis. En: Maingot F. *Abdominal operation.* Editorial Panamericana 2012; 2: 1789-802.
18. Min Li, Jinzheng L, Peizhi L, Hongyang L, Tianyi S, Rongtao Z, Jianping G. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* Oct 2012; 27(10): 1561-1568
19. Tsan-Hua Y, Ray-Hwang Y, Yu-Ling C, Wan-Ching Y, Hey-Chi H, Yung-Ming J. Viral hepatitis is associated with intrahepatic cholangiocarcinoma with cholangiolar differentiation and N-cadherin expression. *Modern Pathology*, 2011: 24: 810–819
20. Ning-fu P, Le-qun L, Xiao Q, Ya G, Tao P, Kai-yin X, et al. Evaluation of Risk Factors and Clinicopathologic Features for Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Southern China: A Possible Role of Hepatitis B Virus. 2011; 18(5): 23-28
21. Tao L.L, Xiao D.H, Quiang Q, Lei C, Liu W, Zhang SM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Journal Liver International*, February 2010; 30(2): 215-221

22. Morris S.G, Bhati C, Olliff S, Hübscher S, Gunson B, Mayer D, Mirza D, Buckels J, Bramhall SR. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: a 24-year experience. *Dig Surg.* 2008;25(2):126-32
23. Martínez G.MN, Mondragón S.R, Gómez G.E, Núñez N.RA, Bernal M.R, Oñate O.LF, Ruíz M.JM. Factores epidemiológicos y resultados de tratamiento del colangiocarcinoma periférico y perihiliar. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 67, Núm. 4, 2002
24. Coila C.EA. Valoración de los signos radiológicos más frecuentes relacionados al colangiocarcinoma obtenidos mediante la técnica de Resonancia Magnética. Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas 2011 – 2013. [Tesis para Licenciatura en Tecnología Médica en el área de Radiología, Facultad de Medicina, E.A.P. de Tecnología Médica, UNMSM, 2015]
25. Núñez J.JJ, . Anchante C.E, Torres C.V, Yeren P.C, Carrasco M.F, Becerra O, Cordero P.E, Sumire J. Colangiocarcinoma en tercio medio de la vía biliar principal tratado con cirugía radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, Lima, Perú. *Rev. gastroenterol. Perú* (en línea), 2015; 35 (4): 343-348. (citado 8 de febrero 2017). Disponible en: ISSN 1022-5129.
26. García R.LM. Aspectos epidemiológicos y clínicos del colangiocarcinoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud, 2006-2012. [Tesis para título de Médico-Cirujano, Facultad de Medicina Humana-Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú, 2014]
27. Wu TT, Levy M, Correa AM, et al. Biliary intraepithelial neoplasia in patients without chronic biliary disease: analysis of liver explants with alcoholic cirrhosis, hepatitis C infection, and noncirrhotic liver diseases. *Cancer* 2009;115:4564– 75.
28. Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:127–37.

29. Tischoff I, Markwarth A, Witzigmann H, Uhlmann D, Hauss J, Mirmohammadsadegh A, et al. Allele loss and epigenetic inactivation of 3p21.3 in malignant liver tumors. *Int J Cancer* 2005;115:684-689
30. Brugge WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:4561-5.
31. Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 333-48.
32. Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Takegawa S, Kiriya M, Dohba S, Kojima Y, Saitoh Y. Magnitude of combination therapy of radical resection and external beam radiotherapy for patients with carcinomas of the extrahepatic bile duct and gallbladder. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2231-2242
33. Young Koog Cheon. The Role of Photodynamic Therapy for Hilar Cholangiocarcinoma. *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol 25. No. 4 December 2010.
34. Di Vita G, Patti R, Famà F, Balistreri CR, Candore G, Caruso C. Changes of inflammatory mediators in obese patients after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2045-2050
35. Burgos L. Colangiocarcinoma. Actualización, diagnóstico y terapia. *Rev Med Chile*. 2008; 136: 240-8.
36. Fernández R.M, Guerra V.JM, Colina R, Delgado F. Comorbidity negatively influences prognosis with extrahepatic cholangiocarcinoma. *W. J. Gastroenterol*. 2009. Nov 14; 15(42): 5279-5286.
37. Giménez M, Andreacchio A. Carcinoma de vías biliares. Tumor de Klatskin. En: Galindo F, editor. *Cirugía digestiva*. Buenos Aires: SACD; 2009;4(466):1-12.
38. Brenes PC. Tumor de Klatskin. *Rev Med Cos Cen*. 2010; 592: 169-71.
39. Castaño L.R. Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Rev Col Gastroenterol*. 2011; 26 (2): 116-24.

40.Lu BC, Ren PT. Treatment of hilar cholangiocarcinoma of Bismuth-Corlette type III with hepaticojejunostomy. *Wspolczesna Onkol.* 2013; 17 (3): 298-301.

ANEXOS

ANEXO N° 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MEDICION	INDICADOR
EDAD	Número de años cumplidos	Según años cumplidos al momento de realizar HC	cuantitativa	Ordinal	Edad en años
SEXO	Características genotípicas del paciente	Genero del paciente consignado en la HC	categoría	Dicotómica	0 femenino 1 masculino
LOCALIZACION ANATOMICA	Lugar donde se encuentra la lesión	Según la localización en exámenes de imágenes	categoría	Polinómica	0 intrahepatica 1 peri hiliar 2 extrahepatica
ICTERICIA	Coloración amarillenta de escleras y piel por aumento de bilirrubinas mayor a 2	Niveles de bilirrubina estipulada en los exámenes de laboratorio	categoría	Dicotómica	0 no 1 si
COLURIA	Presencia de bilirrubina en orina	Orinas oscuras descritas en la HC	categoría	Dicotómicas	0 no 1 si
HIPOACOLIA	Aclaramiento del color habitual de heces	Heces de color disminuido a lo habitual descritas en la HC	categoría	Dicotómicas	0 no 1 si
ACOLIA	Heces de color blanco	Heces de color blancas que estén descritas en la HC	categoría	Dicotómica	0 no 1 si
PRURITO	Picazón en diferentes zonas de la piel	Picazón que este descrita en la HC	categoría	Dicotómica	0 no 1 si

DOLOR EN HIPOCONDRIO DERECHO	Dolor en la parte superior derecha de abdomen	Descripción del dolor en la historia clínica	categoría	Politónica	0 leve 1 moderado 2 severo
DOLOR EN EPIGASTRIO	Dolor en la parte superior y central de abdomen	Descripción del dolor en la Historia clínica	categoría	Politónica	0 leve 1 moderado 2 severo
FIEBRE	Temperatura corporal mayor e igual a 38 grados Celsius	Temperatura mayor igual 38 grados Celsius descritos en la HC	cuantitativa	dicotómica	0 temperatura menor 38 1 temperatura mayor igual 38
VARIACION PONDERAL DE BAJA DE PESO	Disminución del peso mas del 10% en 5 meses	Valor del peso descritos en la HC	categoría	dicotómica	0 no 1 si
COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA	Enfermedad inflamatoria progresiva de vías biliares	Enfermedad diagnosticada y que este descrita en la HC	categoría	dicotómica	2 no 3 si
HEPATOLITIASIS	Litiasis en hígado y vías biliares	Cálculos en hígado o vías biliares descritos en la HC	categoría	Dicotómica	0 no 1 si
HEPATITIS VIRAL C	Infección por virus de hepatitis tipo C	Examen positivo para virus de hepatitis C	Categoría	Dicotómica	0 no 1 si
HEPATITIS VIRAL B	Infección por el virus de hepatitis tipo B	Examen de laboratorio positivo para hepatitis B	categoría	Dicotómica	0 no 1 si
DIABETES	Niveles de glucosa en sangre mayor de 120 mg/dl	Niveles de glucosa mayor a 120 que cuenten en exámenes de laboratorio	categoría	Dicotómica	0 no 1 si

ALCOHOL	Producto derivado de la fermentación de diversos frutos y tubérculos, que produce embriagues	Personas que se embriagan por lo menos una vez a la semana	categoría	dicotómica	0. si 1. no
PROCEDENCIA	Lugar donde un individuo nació o vivió por muy largo tiempo	Lugar donde nació o vivió por lo menos 5 años	cualitativa	politómica	0. Lima 1. Sierra 2. Selva 3. costa
RESECCION QUIRURGICA	Extirpar una parte anatómica del cuerpo	Reporte operatorio de procedimiento	categoría	dicotómica	0 no 1 si
DRENAJE BILIAR PERCUTNAEO	Dren colocado en la vía biliar con drenaje extracorpóreo	Reporte de procedimiento	categoría	dicotómica	0 no 1 si
DRENAJE INTERNO CON STENT	Stent colocado en el colédoco mediante CPRE	Reporte de procedimiento	categoría	dicotómica	0 no 1 si
DERIVACION BILIO DIGESTIVA	Anastomosis del colédoco con alguna porción del intestino	Reporte operatorio	categoría	dicotómica	0 no 1 si
MORTALIDAD	Pacientes Fallecidos	Historias Clínicas que se encuentran en el archivo del mortuorio del Hospital	categoría	dicotómica	0 no 1 si

ANEXO N° 2. INSTRUMENTO DEL ESTUDIO

Ficha de recolección de datos

Ficha Numero:

Edad: _____

Procedencia: _____

Sexo: 1. Masculino () 2. Femenino ()

LOCALIZACION ANATOMICA:

1. Intrahepatica () 2. Peri hiliar () 3. Extrahepatica ()

ICTERICIA:	1. Si ()	2. No ()
COLURIA:	1. Si ()	2. No ()
HIPOACOLIA:	1. Si ()	2. No ()
ACOLIA:	1. Si ()	2. No ()
PRURITO:	1. Si ()	2. No ()
DOLOR EN HIPOCONDRIO DERECHO:	1. Si ()	2. No ()
DOLOR EN EPIGASTRIO:	1. Si ()	2. No ()
FIEBRE:	1. Si ()	2. No ()
VARIACION PONDERAL DE BAJA DE PESO:	1. Si ()	2. No ()
COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA	1. Si ()	2. No ()
HEPATOLITIASIS:	1. Si ()	2. No ()
HEPATITIS VIRAL C:	1. Si ()	2. No ()
HEPATITIS VIRAL B:	1. Si ()	2. No ()
DIABETES:	1. Si ()	2. No ()
ALCOHOL:	1. Si ()	2. No ()
RESECCION QUIRURGICA:	1. Si ()	2. No ()
DRENAJE BILIAR PERCUTNAEO:	1. Si ()	2. No ()
DRENAJE INTERNO CON STENT:	1. Si ()	2. No ()
DERIVACION BILIO DIGESTIVA:	1. Si ()	2. No ()
MORTALIDAD:	1. Si ()	2. No ()