

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo

Cholangiocarcinoma: a review of present challenges in diagnosis and management

José Víctor Pérez Navarro^a, Ilse Maria Tello Barba^b, Roberto Anaya-Prado^{b,*},
Luis F. Castelltort Cervantes^b, Daniel Schadegg Peña^b, Andrea Canton Diaz^b
y Rodrigo Ochoa Herrera^b

^aServicio de Cirugía General, Centro Medico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^bDirección de Educación e Investigación en Salud, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Introducción

El colangiocarcinoma (CCA) fue descrito por primera vez por Durand-Fardel en 1840; se trata de un tumor maligno que proviene de las células epiteliales de los conductos intra y extrahepáticos. Es un tumor raro, ya que solo representa el 2% de todos los cánceres; puede aparecer en cualquier parte del sistema biliar y se clasifica, según su sitio anatómico de presentación, en CCA extrahepático (CCE) y CCA intrahepático (CCI). La forma extrahepática se subdivide en 2, proximal, hiliar o perihiliar (del 40 al 70% de los casos) y distal (del 20 al 30% de los casos). El CCI es la segunda causa más común de cáncer hepático primario; sin embargo, dentro de los CCA solo representa del 5 al 10% de todos los casos. Además de esto, se reconocen 3 tipos macroscópicos diferentes de CCA: el tipo formador de tumor, el cual representa un nódulo bien delimitado del parénquima hepático; el tipo periductal infiltrante, el cual muestra infiltración extensa a lo largo de las estructuras portales intrahepáticas, y el tipo intraductal, en el cual el tumor está confinado dentro de los conductos biliares mayores. De los ya mencionados, el más frecuente es el formador de tumor, que representa

el 86% de los casos. Las diferencias anatómicas entre estos subtipos resulta en una presentación clínica dispar y, por lo tanto, cada caso requiere de una estrategia de tratamiento única¹⁻¹⁰.

Epidemiología

Los tumores hepatobiliares representan el 13% de las muertes por neoplasias malignas en el mundo y el 3% en los Estados Unidos. El CCA representa del 10 al 20% de las muertes por tumores hepatobiliares. La prevalencia del CCA tiene una gran variación geográfica, con sus índices más altos en Asia y los más bajos en Australia. Su incidencia anual es de aproximadamente 1 por 100.000 habitantes en Estados Unidos; 7,3 por 100.000 en Japón, y 2 por 100.000 en Inglaterra y Gales. Además, su prevalencia difiere según el grupo racial y étnico; en los Estados Unidos, los de mayor prevalencia son los hispanos, nativos americanos y japoneses (2,8-3,3/100.000), en tanto los de menor presentación son los blancos no hispanos y africanos (2,1/100.000). En las últimas 4 décadas, en este país la incidencia del CCI ha

*Autor para correspondencia: Blvd. Puerta de Hierro 5150, Fracc. Corporativo Zapopan, 45110 Zapopan, Jalisco.
tel. y fax: (33) 3848 5410.
Correo electrónico: robana@prodigy.net.mx (R. Anaya Prado).

incrementado en un 165%, pasando de 0,32 por 100.000 habitantes de 1975-1979 a 0,85 por 100.000 de 1995 a 1999, en tanto el CCE ha permanecido sin cambios. Se han reportado cambios similares en el incremento de la incidencia en Europa y Japón. La causa de esto aún no está clara y se continúa estudiando, aunque se cree que puede deberse a una mejor detección de la patología. En los países occidentales, la edad media de presentación es de 65 años, con un pico de incidencia en la octava década de la vida, y solo en raras ocasiones es diagnosticado en pacientes menores de 40 años, excepto en paciente con colangitis esclerosante primaria (CEP). En cuanto a la distribución por sexo, el hombre parece ser afectado discretamente más que la mujer (1,9 y 1,5/100.000, respectivamente)¹¹⁻²¹.

Factores de riesgo

En la mayoría de los casos se consideran esporádicos, aunque la etiología del CCA es oscura; solo en una pequeña porción de pacientes se puede establecer un factor de riesgo que, comúnmente, es una inflamación de larga evolución que ha generado un daño crónico al epitelio biliar. El factor de riesgo más común es la CEP, ya que entre un 5 y un 30% de los pacientes con esta enfermedad desarrollarán CCA; su índice de incidencia anual es del 0,6 al 1,5%, con una *odds ratio* (OR) de 10,7 a 47,1. La mayoría de los pacientes que desarrollan CCA lo harán dentro de los primeros 2,5 años posteriores al diagnóstico de la CEP. Además de esta, existen otros factores de riesgo, como son la enfermedad fibropoliquística congénita del sistema biliar, particularmente los quistes de colédoco y la enfermedad de Caroli. Los quistes de colédoco se asocian al 10-15% de los casos de CCA y existe un riesgo acumulado del 1% por año con esta enfermedad hasta llegar a los 15 a 20 años del diagnóstico, cuando permanece estable, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 32 años, lo cual es considerablemente menor a la edad promedio de presentación en la población general. Se ha documentado que en Asia, como en los países occidentales, la litiasis hepática, particularmente la que presenta piedras de bilirrubinato de calcio, puede ser responsable de un 5-10% de los CCA. Además de estos factores de riesgo establecidos, algunas otras condiciones se han asociado con el CCA (tabla 1), como la

derivación bilioentérica con colangitis recurrente, cirrosis biliar, colelitiasis, cirrosis hepática alcohólico nutricional, cirrosis no específica, diabetes, tirotoxicosis y pancreatitis crónica. También se ha considerado el thorostrast, que es un medio de contraste radiactivo utilizado entre 1930 y 1940; se ha asociado como un factor que aumenta 300 veces las posibilidades de CCA en relación con la población general. En tanto la obesidad, la cirrosis hepática no alcohólica, la infección por virus de la hepatitis B y C y el tabaquismo se han considerado exclusivamente factores de riesgo para el CCI^{13,22-33}.

Cuadro clínico

Los CCA son usualmente asintomáticos en estadios tempranos. Algunos de los síntomas de presentación son similares a los de los pacientes con colelitiasis. En los pacientes con CCI, regularmente se presentan de mayor a menor frecuencia con dolor abdominal, pérdida de peso e ictericia, en tanto los pacientes con CCE se presentan regularmente con ictericia silente. La exploración física puede revelar hepatomegalia, vesícula biliar palpable (signo de Courvoisier) o datos de hipertensión portal secundario a trombosis de la vena porta o compresión. Estos síntomas inespecíficos usualmente aparecen cuando la enfermedad está avanzada. En pacientes con CEP, debe sospecharse CCA cuando dentro del primer año del diagnóstico el paciente presenta ictericia, prurito, pérdida de peso o dolor abdominal, o cuando se observa un aumento del nivel de bilirrubinas³⁴⁻⁴⁰.

Diagnóstico

En análisis de laboratorio, la bilirrubina sérica esta elevada (más de 10 mg/dl) junto con la fosfatasa alcalina (ALP) y la gamma glutamil transferasa (GGT). Aunque en casos de obstrucción parcial de la vía biliar la bilirrubina puede ser normal y solo tener elevaciones de la ALP o la GGT. En cuanto a los marcadores tumorales, el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) y el antígeno carcinoembrionario son los más utilizados. En pacientes con colangitis esclerosante se ha reportado que el CA 19-9 tiene una sensibilidad del 50 al 100% y una especificidad del 50 al 98%. Se han propuesto varios valores corte para el CA 19-9, generalmente entre 100 U/ml y 200 U/ml, en donde se ha encontrado que un valor mayor de 100 U/ml tiene una sensibilidad del 53% y una especificidad del 75 al 90% para el diagnóstico de CCA en pacientes sin CEP. En un estudio se combinó el CA 19-9 con valor mayor de 180 U/ml con el ACE mayor de 5,2 ng/ml, logrando una sensibilidad del 100% y una especificidad del 78% para el CCA. Se han asociado niveles de CA 19-9 de 1.000 U/ml o más a la presencia de tumores irreseccables. A pesar de estos resultados, estos marcadores también se pueden elevar en otros tumores malignos, en colestasis sin cáncer y posterior a una lesión hepática. También el CA 19-9 no es útil en el 7% de la población que es negativa al antígeno de Lewis, ya que tienen niveles indetectables de este marcador. Por lo tanto, los valores elevados de estos marcadores no se deben de utilizar como única forma diagnóstica de CCA. Existen otros marcadores en el periodo de estudio, como los subtipos A y C de la mucina humana, que son los más promisoros para un uso clínico futuro, con una sensibilidad y una especificidad

Tabla 1 Factores de riesgo para colangiocarcinoma

Cirrosis
Enfermedades quísticas
Enfermedad de Caroli
Quistes de colédoco
Derivación bilioentérica
Hepatitis B
Hepatitis C
Paracitos hepatobiliares
<i>Clonorchis sinensis</i>
<i>Opisthorchis viverrini</i>
Litiasis biliar
Colangitis esclerosante primaria
Exposición a thorostrast

del 71 y el 90%, respectivamente, aunque su utilidad amerita una mayor evaluación⁴¹⁻⁴⁵.

En cuanto a la imagenología el ultrasonido es usualmente el primer medio de imagen que se utiliza cuando se sospecha de obstrucción biliar; el CCI puede ser identificado como una tumoración hepática; en contraste, el CCE regularmente son lesiones infiltrativas que son difíciles de detectar. En este estudio se puede apreciar dilatación de la vía biliar intrahepática sin una tumoración identificable, aunque se puede observar un engrosamiento, nódulo o irregularidad intraluminal. A pesar de todo esto, el ultrasonido tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad del 80 al 95% en el CCE⁴⁶⁻⁴⁹.

La tomografía computarizada de 3 fases es la que ofrece mayor información en cuanto a diseminación local, invasión vascular, afectación ganglionar y presencia de metástasis. En esta, el CCA se observa como una lesión hipodensa de márgenes irregulares, además de presentar dilatación y engrosamiento de la vía biliar intrahepática. Para el CCE, la precisión diagnóstica va del 79 al 92%, aunque subestima la extensión del tumor, particularmente en el tipo hiliar con un rango del 90 al 100%, en tanto detecta prácticamente todos los tumores mayores de 1 cm intrahepáticos. En cuanto a la precisión para la reseccabilidad, este estudio nos brinda un 60-85% en pacientes con CCA⁵⁰⁻⁵³.

La resonancia magnética, particularmente la colangiografía resonancia, es considerada el estudio diagnóstico de elección para el CCA; se ha demostrado en varios estudios, incluyendo metaanálisis, una sensibilidad y una especificidad del 90%. Tiene la ventaja de no ser invasiva y que no requiere instrumentación biliar. Nos permite una valoración completa de la anatomía biliar y la extensión del CCA, invasión vascular, infiltración ganglionar y metástasis. El CCI aparece como una lesión hipodensa en T1 e hiperintensa en T2 y con concentración del medio de contraste en el tumor en las imágenes tardías⁵⁴⁻⁵⁶.

También se pueden utilizar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiografía transhepática percutánea, aunque en épocas recientes han sido reemplazadas por la colangiografía resonancia debido a que son particularmente invasivas. Estas tienen la ventaja de dar imágenes dinámicas del sistema biliar y pueden determinar la localización y extensión del CCE dentro del sistema biliar. Tienen una sensibilidad y una especificidad del 75 al 85%, y del 70 al 75%, respectivamente, y tienen la ventaja de brindar una citología por cepillado y/o biopsia que confirma el diagnóstico de CCA, aunque esto último como medida de rutina ha reportado una sensibilidad del 9 al 24% y una especificidad del 61 al 100%⁵⁷⁻⁶⁰.

Estadificación

Los 3 sistemas más comúnmente utilizados para estadificar el CCA son el Bismuth-Corlette modificado, el del Comité Americano de Cáncer/Unión Internacional para el Control del Cáncer clasificación TNM y la Clasificación del Centro de Cancerología Sloan-Kettering.

La clasificación de Bismuth-Corlette modificado fue propuesta en los años 70 y se enfoca exclusivamente en el nivel y la extensión de la invasión del tumor a lo largo del árbol biliar (fig. 1). Este es, probablemente, el sistema más utilizado en el mundo para CCA, aunque no provee información clave, como afectación vascular, afectación a ganglios, me-

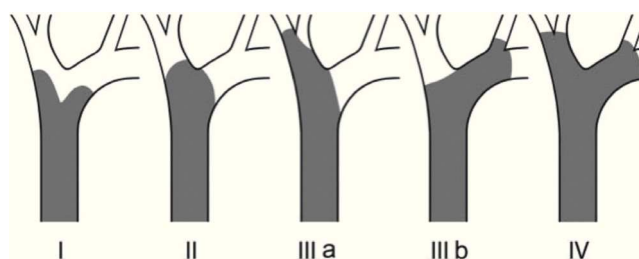


Figura 1. Estadificación del colangiocarcinoma Bismuth-Corlette.

Modificado de Bismuth H & Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975;140:170-1786.

tástasis o atrofia hepática, ya que inicialmente se concibió como guía para el manejo quirúrgico, aunque por sus limitaciones en muchos centros especializados ya no se utiliza para este principio^{6,61}. La clasificación TNM (tablas 2 y 3) está basada en los hallazgos histopatológicos; esta se asocia usualmente a la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud y es la más utilizada para clasificar el estadio del tumor posterior a la resección quirúrgica. Aunque esta clasificación entra dentro del sistema estandarizado del TNM para cáncer y, debido a su uso posquirúrgico, no es útil para una valoración preoperatoria y ayudar a distinguir entre las opciones quirúrgicas⁶².

Por último, mencionaremos el sistema del Centro de Cancerología Sloan-Kettering (tabla 4), el cual fue diseñado para predecir la reseccabilidad del tumor y pronóstico. Este clasifica el CCA según 3 factores, la extensión local del tumor, la localización del tumor en la vía biliar y la presencia de invasión a la vena porta y/o atrofia hepática lobar, aunque el tamaño del hígado no se especifica. Sus limitantes han sido la complejidad del mismo, ya que ha sido difícil su utilización en otros centros, y no evalúa los ganglios linfáticos, metástasis o afectación de la arteria⁶³.

Por lo tanto, podemos considerar en este aspecto que no existe un sistema de estadificación óptimo para esta patología que nos brinde información detallada acerca de la extensión de la enfermedad, afectación vascular y metástasis sin tener que someter a cirugía al paciente y, en consecuencia, nos dé información fidedigna de la reseccabilidad del tumor y sobrevida. Por lo anterior, es decisión de cada médico utilizar el sistema que considere adecuado para cada paciente según la evidencia disponible.

Tratamiento quirúrgico

Las opciones de tratamiento para el CCA son limitadas y se asocian a altos índices de recurrencia y una sobrevida corta. El tratamiento quirúrgico es la única opción de cura para el CCA, ya que cuando se puede reseccar el tiempo medio de sobrevida es de 36 meses con un índice de recurrencia del 62,2% después de 26 meses de seguimiento, en tanto, si el tumor es irreseccable, el paciente fallecerá dentro de los 6 a 12 meses posteriores al diagnóstico. A los 5 años, el índice de sobrevida es mejor para los pacientes con CCI (63%) que para los pacientes con CCE hiliar (30%) y distal (27%). El CCA solitario intrahepático se puede manejar con segmentecto-

Tabla 2 Clasificación TNM de colangiocarcinoma intrahepático

Tumor primario			
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	No hay pruebas de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	El tumor está restringido a la vía biliar, con extensión por encima de la capa del músculo o tejido fibroso		
T2a	El tumor invade más allá de la pared de la vía biliar para rodear tejido adiposo		
T2b	El tumor invade el parénquima hepático adyacente		
T3	El tumor invade las ramas unilaterales de la vena porta o la arteria hepática		
T4	El tumor invade la vena porta principal o sus ramas bilateralmente, o la arteria hepática común, o los radicales biliares secundarios bilateralmente, o los radicales biliares secundarios unilaterales con compromiso de la vena porta contralateral o la arteria hepática		
Ganglios linfáticos regionales			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales (incluso los ganglios a lo largo del conducto cístico, la vía biliar común, la arteria hepática y la vena porta)		
N2	Metástasis en la periaorta, pericava, arteria mesentérica superior o a los ganglios linfáticos de la arteria celiaca		
Metástasis a distancia			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadio anatómico/grupos pronósticos			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

mía o lobectomía, con índices de supervivencia del 22 al 63% a los 5 años, que se han correlacionado con resecciones con márgenes libres de tumor (R0), ausencia de metástasis a ganglios linfático o invasión vascular. También se debe de considerar que los factores asociados a una reducción de la supervivencia después de la resección incluyen la cirrosis, ya que pacientes con clase Child-Pugh B y C e hipertensión portal se deben de considerar como que presentan una contraindicación relativa a la cirugía. La resección quirúrgica del CCE también es el tratamiento de elección en ausencia de CEP. Para el CCE hiliar, el tratamiento es la resección del conducto hepático afectado con lobectomía o lobectomía extendida con linfadenectomía regional y hepaticoyeyunoanastomosis, los ganglios linfáticos se encuentran positivos en un 28% de los casos: en este grupo, se tiene una supervivencia del 20 al 30% a los 5 años posteriores a la cirugía en pacientes con resección R0. En tanto para los pacientes con CCE distal, regularmente ameritan un procedimiento de Whipple; en un 68% de ellos, tendrán ganglios linfáticos positivos; la supervivencia en este grupo a los 5 años es del 27%, con un promedio de 25 meses con resección R0. Es importante tener siempre en consideración que la cirugía debe de intentarse únicamente con objetivos curativos, ya que no existe ninguna mejora en la supervivencia si no se reseca todo el tumor⁶⁴⁻⁶⁷. Cerca del 16 al

25% de los pacientes que se someten a laparotomía tendrán un tumor irreseccable al momento de la cirugía. Las mayores determinantes de reseccabilidad son: extensión del tumor dentro del árbol biliar, afectación hepática, invasión vascular, atrofia lobar y metástasis. Según la clasificación de TNM, se consideran irreseccables todo estadio III y IV por CCA⁶⁴⁻⁶⁷.

En casos seleccionados, con una etapa temprana y tumores hiliares pequeños en que no es posible la resección total del tumor, se puede realizar hepatectomía con linfadenectomía regional para la resección completa de la enfermedad seguida de trasplante hepático. Se ha encontrado que este manejo quirúrgico, acompañado de un régimen estricto preoperatorio de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante puede, llegar a tener índices de supervivencia del 91 y el 76% a 1 y 5 años, respectivamente⁶⁴⁻⁶⁷.

Consideraciones anestésicas en el manejo de colangiocarcinoma y fallo hepático

La anestesia óptima se extiende más allá de la farmacología y de los procedimientos técnicos. Los pacientes con CCA requieren anestesia, dependiendo del procedimiento quirúrgico que se les realizara⁶⁸. Esto va desde la cirugía mínimamente

Tabla 3 Clasificación TNM colangiocarcinoma extrahepático

Tumor primario				
TX	No se puede evaluar el tumor primario			
T0	No hay pruebas de tumor primario			
Tis	Carcinoma in situ			
T1	El tumor está restringido histológicamente a la vía biliar			
T2	El tumor invade más allá de la pared de la vía biliar			
T3	El tumor invade la vesícula biliar, el páncreas, el duodeno u otros órganos adyacentes, sin compromiso del eje celiaco o la arteria mesentérica superior			
T4	El tumor compromete el eje celiaco o la arteria mesentérica superior Ganglios linfáticos regionales			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales			
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales			
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales Metástasis a distancia			
M0	No hay metástasis a distancia			
M1	Metástasis a distancia Estadio anatómico/grupos pronósticos			
Estadio	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	
IA	T1	N0	M0	
IB	T2	N0	M0	
IIA	T3	N0	M0	
IIB	T1	N1	M0	
	T2	N1	M0	
	T3	N1	M0	
III	T4	Cualquier N	M0	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	

Tabla 4 Sistema del Centro de Cancerología Sloan-Kettering

Tumor	Estadio (T). Descripción
T1	El tumor afecta a nivel de la confluencia biliar con afectación unilateral hasta una raíz biliar secundaria. No hay afectación de la vena portal o atrofia del hígado
T2	El tumor afecta a nivel de la confluencia biliar con afectación unilateral hasta una raíz biliar secundaria. Hay afectación de la vena porta ipsolateral o atrofia hepática lobar ipsolateral
T3	El tumor afecta a la confluencia biliar con afectación bilateral hasta las raíces biliares secundarias, extensión unilateral extensión a la raíz biliar secundaria con afectación de la vena porta contralateral, extensión unilateral a la raíz biliar secundaria con atrofia lobar hepática contralateral o afectación de la vena porta principal/bilateral

invasiva, laparoscopia diagnóstica, cirugía abierta, hasta el trasplante de hígado. El manejo anestésico en estos pacientes es dependiente no solo de la magnitud de la cirugía, sino de su enfermedad hepática y vías biliares de base^{68,69}. El hígado es el sitio principal de la biotransformación de los fármacos. Sin embargo, en pacientes con enfermedad parenquimatosa avanzada, la función de los sistemas orgánicos se encuentra alterada; esto unido al uso de agentes anestésicos eleva los riesgos anestésicos^{70,71}. La insuficiencia renal, el sangrado postoperatorio y la sepsis son las complicaciones más frecuentes responsables de la mortalidad en dichos pacientes^{68,70}.

La anestesia y la cirugía pueden agravar las alteraciones de los pacientes con hepatopatías previas y, en algunos casos, pueden precipitar a una insuficiencia hepática con consecuencias fatales; todo esto en relación con la etiología y la extensión del fallo hepático en cada paciente⁷¹. Es indispensable comprender la fisiopatología de las enfermedades hepáticas y de las vías biliares, tales como síntesis de albúmina, factores de coagulación, metabolismo de los fármacos, homeostasis de la glucosa y producción de bilirrubina; con el objetivo de brindar una atención perioperatoria óptima en la cirugía de CCA⁶⁹.

Anatomía, fisiopatología hepática y anestesia

El hígado pesa aproximadamente 1.500 mg, su flujo sanguíneo normal es de 1.500 ml/min en adultos, correspondiente a un 25-30% del gasto cardiaco. La arteria hepática suministra el 25-30% del flujo sanguíneo y el 70-75% restante proviene de la vena porta. La arteria hepática suministra el 45-50% de los requerimientos de oxígeno del hígado, mientras que la vena porta aporta el 50-55%. La unidad funcional del hígado es el hepatocito, ahí se lleva a cabo el metabolismo de carbohidratos, la síntesis de albúmina, el metabolismo de aminoácidos, la síntesis de urea, el metabolismo de ácidos grasos y colesterol, la formación de bilirrubina y el metabolismo de sustancias exógenas, entre ellas la mayoría de los medicamentos. La mayoría de los factores de coagulación y la vitamina K también se sintetizan en el hígado⁷⁰. Por su parte, la enfermedad hepática altera la función de varios órganos y sistemas que pueden afectar a la evolución del proceso anestésico-quirúrgico; las condiciones más frecuentemente asociadas se resumen en el (tabla 5). Cada una de estas afecciones debe evaluarse para establecer la repercusión que se pudiera tener en el transoperatorio y emitir las recomendaciones pertinentes para la optimización en el preoperatorio^{72,73}.

Manejo anestésico preoperatorio

La valoración preanestésica de los pacientes con hepatopatías debe centrarse en los patrones de lesión hepática y en la gravedad de la alteración funcional, así como en el fallo funcional de otros órganos y sistemas⁷¹. Los pacientes con hepatopatía presentan una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y de muerte perioperatoria, por lo que el manejo debe de ser óptimo⁷⁰. De esa manera, el enfoque clínico de un paciente con CCA debe ser minucioso y son indispensables los siguientes puntos clave:

- Interrogatorio: debe de realizarse detalladamente con el fin de identificar las características de la enfermedad hepática, el tiempo de aparición (aguda o crónica), origen (hepatocelular o colestásico), y grado de reversibilidad (presencia de cirrosis) en caso de que ya se cuente con el diagnóstico enfermedad hepática conocida, como es en el caso de la cirugía por CCA. Búsqueda intencionada de factores de riesgo (transfusiones sanguíneas, medicamentos, alcoholismo, toxicomanías, infecciones virales) y de sintomatología ligada a falla hepática (ictericia, coluria, acolia, astenia, adinamia, anorexia). Además, se debe preguntar acerca de anestésicos previos, antecedentes quirúrgicos, así como enfermedades en otros sistemas^{70,72}.
- Exploración física: valorar estado nutricional, ictericia, sangrado, ginecomastia, ascitis, hepatoesplenomegalia, cardiomiopatía, encefalopatía, presencia de circulación colateral, edemas maleolares, atrofia testicular, acropatía (indicador de compromiso hepatopulmonar) y estado hiperdinámico (visualización de telangiectasias y disnea)^{70,72}.
- Exámenes de laboratorio: los básicos para el estudio en el caso de hepatopatía por cáncer son: biometría hemática, recuento plaquetario, urea, creatinina, electrolitos séricos, glucemia, gasometría arterial, electrocardiograma, radiografía de tórax y muy importantes las pruebas funcionales hepáticas, las cuales se pueden dividir en 3 grupos (tabla 6):
 1. Función de la síntesis. El tiempo de protrombina refleja los niveles plasmáticos de factores de la coagulación sintetizados por el hígado: II, V, VII y IX, así como la determinación de albúmina sérica, que nos ayuda en hepatopatías crónicas⁷².
 2. Patrón colestásico (excretor). Los niveles plasmáticos de bilirrubina total, principalmente la directa, refleja la

Tabla 5 Condiciones más frecuentemente asociadas a falla hepática crónica

Sistema cardiovascular	Estado hiperdinámico caracterizado por baja resistencia vascular periférica, gasto cardiaco elevado, incremento de cortocircuitos arteriovenosos y menor volumen plasmático efectivo. Menor respuesta a catecolaminas, retención de sodio, favoreciendo la presencia de edema y ascitis. Desequilibrio entre aporte y consumo de oxígeno con saturación venosa mixta elevada
Función renal	Reducción del flujo sanguíneo cortical a pesar de un gasto cardiaco alto. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con retención del sodio. Alteraciones hidroelectrolíticas secundarias al hiperaldosteronismo y empleo de diuréticos
Sistema respiratorio	Enfermedad restrictiva y síndrome hepatopulmonar
Flujo hepático portal	Disminuido por incremento de las resistencias esplácnicas y menor flujo portal, favoreciendo la isquemia hepática
Coagulación	Anemia microcítica-macroscítica hipocrómica, coagulopatía por deficiencia de síntesis de factores de la coagulación V, VII, IX, X, II, I, prolongación del TP y TPT, trombocitopenia secundaria a hipersplenismo. Riesgo de CID, desviación de la curva de oxihemoglobina a la derecha
Sistema endocrino	Alteración en la síntesis y metabolismo de glucógeno, glucagón, hormona del crecimiento y resistencia a la insulina
SNC	Acumulación de toxinas y alteración de transmisores endógenos, originan edema de SNC
Alteración ácido base	Alcalosis metabólica, hiponatremia dilucional ⁷²

CID: coagulación intravascular diseminada; SNC: sistema nervioso central; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

Tabla 6 Clasificación Child-Pugh modificada

Criterio	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina sérica, mg/dl	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albúmina sérica, g/dl	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV
Tiempo de protrombina	1-4	4-6	> 6
INR	< 1,8	1,8-2,3	> 2,3

INR: razón normalizada internacional.

función excretora del hígado, tanto en enfermedad intrahepática como extrahepática. La intrahepática puede estar acompañada de elevación de ALP⁷².

3. Patrón hepatocelular. Determinado por los niveles de las aminotransferasas (aspartato *aminotransferasa*-alanina *aminotransferasa*). Se traducen en presencia de inflamación a nivel hepatocelular y ayudan a la diferenciación entre hepatitis aguda (niveles de enzimas hepáticas > 10 veces el valor normal) y hepatitis crónica (niveles hasta 5 veces el valor normal)⁷³. La gamma glutamil transpeptidasa es indicativa de daño hepatobiliar por alcohol⁷².
- Valoración del riesgo quirúrgico: el mejor índice para estimar el riesgo quirúrgico y valorar la reserva funcional hepática es la Clasificación de Child-Pugh modificada (tabla 7). Esta escala fue un modelo iniciado en el año 1964 por Child y Turcotte, con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con descompensación portal. Posteriormente, fue modificada por Pugh en el año 1972, al cambiar el parámetro de estatus nutricional por el tiempo de protrombina. Se realiza de acuerdo con el grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía. Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada), 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo) y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una supervivencia del paciente al año y a los 2 años^{72,74}.

Instauración de la terapéutica adecuada

El objetivo es conducir al paciente a quirófano, en el mejor estado general posible, en caso de cirugía electiva, como en el caso de cáncer de vías biliares, corrigiendo los parámetros clínicos y bioquímicos que incrementan el riesgo perioperatorio. Se deben de corregir los trastornos de la coagulación; si las plaquetas son menores de 50.000/mm³ (cada unidad de plaquetas aumenta el recuento de 5.000 a 10.000/mm³), si el tiempo de protrombina es mayor a 3 s, administrar vitamina K a 10 mg/día. La ascitis se puede corregir con restricción de sodio y diuréticos desde el preoperatorio. De la misma manera, se debe considerar al paciente con estómago lleno, para lo que es necesario una inducción de secuencia rápida en el transoperatorio. Por su parte, la profilaxis para la broncoaspiración, en estos casos, se maneja con antagonistas H2 de histamina, metoclopramida y citrato de sodio⁷⁰. La monitorización hemodinámica, hemostática, renal, ventilatoria y neuromuscular son de suma importancia durante el transoperatorio; algunos autores recomiendan el uso de dopamina a dosis bajas para la protección renal y efecto antialdosterona⁷⁰. Los bloqueadores beta no se contraindican y son de suma importancia cuando hay hipertensión portal.

La presencia de ascitis, hipoalbuminemia < 3 mg/dl, coagulopatía (tiempo de protrombina > 1,5 veces el control), creatinina sérica > 1,2 mg/dl en hombres y de 0,9 mg/dl en mujeres, junto a un procedimiento quirúrgico, se asocia a una alta mortalidad⁷². La ictericia obstructiva es un riesgo elevado para la presentación de complicaciones posquirúrgicas y la mortalidad perioperatoria (del 8 al 28%). De esta manera, se pueden identificar 3 criterios, los cuales incrementan la mortalidad: hematocrito inferior al 30%, bilirrubina total mayor a 11 mg/dl e ictericia secundaria a un proceso neoplásico (carcinoma de páncreas o CCA); en presencia de estos 3 factores, la mortalidad alcanza el 60%^{72,75}.

Inducción de anestesia en enfermedad hepatobiliar

Se decidirá el tipo de anestesia de acuerdo con el grado de reserva hepática de la Clasificación Child-Pugh modificada (tabla 7). La anestesia regional se podrá utilizar solamente en caso de que la clasificación resulte clase A, asumiendo que el estado de coagulación es aceptable y en casos

Tabla 7 Pruebas de laboratorio prequirúrgicas recomendadas en hepatopatía por cáncer

Función de la síntesis	El tiempo de protrombina refleja los niveles plasmáticos de factores de la coagulación sintetizados por el hígado: II, V, VII y IX, así como la determinación de albúmina sérica el cual nos ayuda en hepatopatías crónicas ⁷²
Patrón colestásico (excretor)	Los niveles plasmáticos de bilirrubina total, principalmente la directa, reflejan la función excretora del hígado tanto en enfermedad intrahepática como extrahepática. La intrahepática puede estar acompañada de elevación de fosfatasa alcalina ⁷²
Patrón hepatocelular	Determinado por los niveles de las aminotransferasas (aspartato <i>aminotransferasa</i> -alanina <i>aminotransferasa</i>). Se traducen en presencia de inflamación a nivel hepatocelular y ayudan a la diferenciación entre hepatitis aguda (niveles de enzimas hepáticas > 10 veces el valor normal) y hepatitis crónica (niveles hasta cinco veces el valor normal) ⁷³ La gamma glutamil transpeptidasa es indicativa de daño hepatobiliar por alcohol ⁷²

seleccionados de enfermedad hepática avanzada siempre y cuando el estado de coagulación sea aceptable y la cirugía se pronostique a tiempo corto perioperatorio, como en la escleroterapia^{68,69}. La anestesia general es la más utilizada en pacientes hepatópatas; se utilizará cuando la clase resulte B, C o sean grandes procedimientos quirúrgicos; en procedimientos laparoscópicos y en el CCA también es de elección⁷¹. La inducción de secuencia rápida es indicativa en pacientes con neumonía por aspiración y pacientes con ascitis; de no requerirse, debe de realizarse de manera cuidadosa la inducción del anestésico, ya que así disminuiríamos el efecto del anestésico. La succinilcolina es una elección adecuada para facilitar la intubación endotraqueal⁷¹.

Cuando se utiliza anestesia general, se recomiendan dosis modestas de analgésicos volátiles, ya que los anestésicos inhalados disminuyen el flujo sanguíneo hepático, a causa de un efecto vasodilatador sistémico y un discreto efecto inotrópico negativo⁷². Dentro de los anestésicos volátiles, el mejor estudiado en cuanto a toxicidad hepática es el halotano^{69,71}. La hepatitis por halotano es poco frecuente (1:25.000) y es posible que se deba a un mecanismo inmunitario estimulado por exposiciones repetidas⁶⁹. El halotano, el enflurano, el isoflurano y el desflurano producen hialuro trifluoroacetilo oxidativo reactivo, que puede tener reacciones cruzadas, pero la capacidad del metabolismo hepático de los anestésicos volátiles es un factor probable para la génesis de la hepatitis^{69,71}. El isoflurano, el desflurano y el sevoflurano presentan un menor metabolismo hepático que el halotano y el enflurano, y con ello se han asociado a una tasa menor de falla hepática^{71,73}. En caso de contar con el antecedente de reacción de hipersensibilidad hacia alguno de estos agentes, no se recomienda su utilización, ya que una segunda reacción podría ser catastrófica⁷¹.

El uso de relajantes musculares no despolarizantes debe de considerar el mecanismo de eliminación de estos agentes, considerando que la dosis inicial para conseguir la relajación total puede ser mayor en los pacientes con hepatopatías^{68,71}. El atracurio y el cisatracurio se recomiendan, ya que su metabolismo no depende de la función hepática o renal^{68,69,71}. La obstrucción biliar completa puede interferir con la eliminación de relajantes, como vecuronio y pancuronio, ya que dependen del metabolismo hepático⁶⁹. En pacientes con colestasis extrahepática y filtración glomerular normal, la galamina es más fiable⁷¹. Se recomienda el uso de sedantes y analgésicos de corta duración, ya que estos medicamentos pueden desencadenar episodios de encefalopatía hepática y delirio. El uso de benzodiazepinas o barbitúricos puede producir reacciones hepatotóxicas de carácter colestásico⁷³. Los narcóticos pueden provocar un espasmo del esfínter de Oddi, produciendo cólicos biliares en pacientes con colestasis, y dificultar la interpretación de las colangiografías intraoperatorias; se puede utilizar glucagón para aliviar el espasmo no mecánico del esfínter de Oddi⁷¹. La utilización de remifentanilo o dosis baja de fentanilo como opioide, en combinación con midazolam, es relativamente segura, ya que se elimina rápidamente, produciendo adecuada sedación, analgesia y anestesia⁶⁸. La liberación plasmática de fentanilo es significativamente más baja en pacientes cirróticos; la eliminación de la vida media se incrementa debido al decremento de liberación plasmática. El uso de midazolam, en pacientes con enfermedad hepática avanzada, es perju-

dicial debido a que se tiene una disminución en las tasas de filtración glomerular y esta complicación no se presenta con el uso de sufentanilo y propofol, porque estos se eliminan más lentamente⁶⁸.

Es de suma importancia la monitorización de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la presión venosa central, electrocardiográfica, la saturación de O₂ y los niveles de CO₂ durante el evento quirúrgico, para evitar la reducción del flujo sanguíneo hepático secundario a hiperventilación y la acumulación de CO₂ propia de la hipoventilación, con la consiguiente respuesta catecolaminérgica y la disminución del flujo hepático secundaria⁷⁶.

Conclusiones

Aunque se han tenido un avance significativo en el entendimiento del CCA, este aún permanece como uno de los problemas de más difícil manejo que enfrenta el cirujano. Para considerar una resección curativa, se requiere de márgenes histológico negativos, lo que significa una resección quirúrgica amplia, que solo se puede lograr en un 30% aproximadamente de todos los casos. Aunque se ha presentado progreso en el diagnóstico, la estadificación y el manejo del CCA, se necesita más trabajo para poder mejorar los índices de curación y, sobre todo, prevenir esta agresiva enfermedad.

Bibliografía

1. Renshaw K. Malignant neoplasms of the extra-hepatic biliary ducts. *Ann Surg.* 1922;76:205-221.
2. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: pattern of spread, the importance of hepatic resection for curative operation and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg.* 1998;228:385-394.
3. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann Surg.* 1996;224:463-473.
4. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:115-125.
5. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:33-42.
6. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140:170-178.
7. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med.* 1999;341:1368-1378.
8. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, O'Brien TR, Pfeiffer RM. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:873-875.
9. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. «Natural history» of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:425-429.
10. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging.* 2004;29:540-547.
11. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis.* 1994;14:109-114.
12. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol.* 2004;40:472-477.

13. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005;128:620-626.
14. 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;38:241-256.
15. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB*. 2008;10:186-189.
16. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol*. 2002;37:806-813.
17. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001;33:1353-1357.
18. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002;2:10.
19. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut*. 2001;48:816-820.
20. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int*. 2006;26:1047-1053.
21. Mouzas IA, Dimoulis P, Vlachonikolis IG, Skordilis P, Zoras O, Kouroumalis E. Increasing incidence of cholangiocarcinoma in Crete 1992- 2000. *Anticancer Res*. 2002;22:3637-3641.
22. Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wongpaitoon V, Pramoolsinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, et al. *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology*. 1985;89:151-156.
23. Tesana S, Takahashi Y, Sithithaworn P, Ando K, Sakakura T, Yutanawiboonchai W, et al. Ultrastructural and immunohistochemical analysis of cholangiocarcinoma in immunized Syrian golden hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and administered with dimethylnitrosamine. *Parasitol Int*. 2000;49:239-251.
24. Parkin DM, Srivatanakul P, Khat M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer*. 1991;48:323-328.
25. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 1995;19:637-641.
26. Lesurtel M, Regimbeau JM, Farges O, Colombat M, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatolithiasis: an unusual association in Western countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1025-1027.
27. Su CH, Shyr YM, Lui WY, P'Eng FK. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 1997;84:969-973.
28. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:308-311.
29. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, Boitnott JK, Cameron JL. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg*. 1994;220:644-652.
30. Scott J, Shousha S, Thomas HC, Sherlock S. Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature. *Am J Gastroenterol*. 1980;73:113-119.
31. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1221-1228.
32. Haswell-Elkins MR, Mairiang E, Mairiang P, et al. Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. *Int J Cancer*. 1994;59:505-509.
33. Jang KT, Hong SM, Lee KT, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct associated with *Clonorchis sinensis* infection. *Virchows Arch*. 2008;453:589-598.
34. De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245:755-762.
35. Chen MF, Jan YY, Jeng LB, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6:136-141.
36. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51 Suppl 6:VI1-VI9.
37. Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Semin Surg Oncol*. 2000;19:156-176.
38. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg*. 1995;32:1-90.
39. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:523-526.
40. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1205-1211.
41. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:204-207.
42. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, et al. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma - the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:616-620.
43. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:145-149.
44. Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, et al. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(1):99-103.
45. Bamrungphon W, Prempracha N, Bunchu N, Rangdaeng S, Sandhu T, Srisikho S, et al. A new mucin antibody/enzymelinked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Cancer Lett*. 2007;247:301-308.
46. Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol*. 1999;20:167-169.
47. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics*. 1999;19:1199-1218.
48. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *Am J Roentgenol*. 1997;168:985-989.
49. Robledo R, Muro A, Prieto ML. Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumors. *Radiology*. 1996;198:869-873.
50. Han JK, Choi BI, Kim AY, et al. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics*. 2002;22:173-187.
51. Watadani T, Akahane M, Yoshikawa T, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma using multidetector-row CT: correlation with histopathological findings. *Radiat Med*. 2008;26:402-407.
52. Seo H, Lee JM, Kim IH, et al. Evaluation of the gross type and longitudinal extent of extrahepatic cholangiocarcinomas on contrast-enhanced multidetector row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33:376-382.
53. Okumoto T, Sato A, Yamada T, et al. Correct diagnosis of vascular encasement and longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma by four-channel multidetector-row computed tomography. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217:1-8.

54. Domagk D, Wessling J, Conrad B, Fischbach R, Schleicher C, Bocker W, et al. Which imaging modalities should be used for biliary strictures of unknown aetiology? *Gut*. 2007;56:1032.
55. Lopera JE, Soto JA, Múnera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology*. 2001;220:90-96.
56. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, et al. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:155-164.
57. Rösch T, Meining A, Frohmorgen S, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:870-876.
58. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM, et al. Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1464-1469.
59. Domagk D, Poremba C, Dietl KH, et al. Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study. *Gut*. 2002;51(2):240-244.
60. Luna LE, Kipp B, Halling KC, Sebo TJ, Kremers WK, Roberts LR, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary structures. *Gastroenterology*. 2006;131:1064-1072.
61. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1992;215:31-38.
62. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A. Perihilar Bile Ducts. En: *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. Chicago: Springer; 2010. p. 718.
63. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;234:507-517.
64. Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:189-199.
65. Shimoda M, Kubota K. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1500-1504.
66. DeOliveira ML, et al. Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245:755-762.
67. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2000;6:309-316.
68. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. *Clinical anesthesia*. 6th ed. p. 1247-1277
69. Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, et al. *Schwartz principios de cirugía*. 9th ed. McGraw-Hill; 2010. p. 1731-1751.
70. Rodríguez MSL. Manejo perioperatorio del paciente con disfunción hepática. *Rev Electron Biomed/Electron J Biomed*. 2003;1(2):61-125.
71. Miller RD. *Anestesia*. 4.ª ed. p. 1913-1923.
72. Medina MV, Zea M, González Huevo S, Mondragón Sánchez R. Riesgo quirúrgico en el paciente con hepatopatía.
73. Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2010;121:192.
74. Míguez H, Meijide M. Child-pugh. Clasificación pronóstica de la hepatopatía.
75. Choi YM, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical results after pancreaticoduodenectomy in patients with distal common bile duct cancer: focused on the rate of decrease in serum bilirubin. *World J Gastroenterol*. 2008;14(7):1102.
76. Beltran J. Anestesia y reanimación del paciente hepatopáta. Hospital Clínic Provincial. Barcelona.