

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE CIRUGÍA GENERAL Y LAPAROSCÓPICA**

**“FACTORES PREDICTIVOS CLÍNICO, ANALÍTICOS E IMAGENOLÓGICOS DE
CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL VOZANDES QUITO, ENTRE LOS AÑOS 2005 A 2019”**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL Y LAPAROSCÓPICA.**

AUTORA: DRA. MARTA LUCÍA CUEVA ZAVALA

DIRECTOR CIENTÍFICO: DR. FRANS IVÁN SERPA LARREA

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO, 2020

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por haberme dado la oportunidad de realizar una carrera y darme las fuerzas necesarias para poder lograrlo con éxito y satisfacción.

A mi familia que son el pilar de mi vida, tanto a mis padres Daniel Cueva y Marta Zavala que han dedicado tanto esfuerzo y dedicación para poder culminar mis estudios, sin su ayuda hubiera sido imposible lograrlo. Gracias a su ejemplo de trabajo honrado y esfuerzo para todo lo que me proponga fue fundamental en el ejercicio de mi carrera. Al igual el agradecimiento a mis hermanos que siempre me han apoyado y sobre todo a mi cuñada Gloria Loor que es un pilar en la vida de mi familia y de mis hijas.

Además, agradecer de todo corazón a mi tía Beatriz Cueva que me apoyó económicamente a lo largo del posgrado haciendo factible la realización del mismo, y pedir a Dios toda la recompensa para ella, que es una persona de mucha admiración en nuestras vidas.

Pero sobre todo agradezco a Dios por mis hijas Sofía y Daniela que son el motor de mi vida, por ellas es mi esfuerzo y sacrificio para dejar un ejemplo en ellas de superación, convicción y que todo es posible con pasión en lo que hagamos.

Doy gracias a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por permitirme realizar mi especialización para ser cirujana y además al Hospital Un Canto a La Vida que me proporcionó una beca de estudios durante los cuatro años del posgrado siendo un apoyo incondicional, y a sus enseñanzas junto con sus médicos tratantes, que estuvieron siempre dispuestos a instruir y transmitir sus conocimientos, y destrezas quirúrgicas.

Finalmente, agradezco al Hospital Vozandes que me permitió realizar mi tesis en su institución y por las facilidades proporcionadas. Además, agradecer a mis tutores de tesis tanto al Dr. Frans Serpa y Dr. Rommel Espinoza que han sido una guía en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
CAPÍTULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	5
2. 1 MARCO TEÓRICO	5
2. 1. 1 ANATOMÍA DE LA VESÍCULA BILIAR.	5
2.1.2 VARIANTES ANATÓMICAS	6
2.1.3 FISIOLOGÍA	7
2.1.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VESÍCULA	12
2.1.5 PATOGÉNESIS	15
2.1.6 FACTORES DE RIESGO	17
2.1.7 HISTOPATOLOGÍA	28
2.1.8 ESTADIAJE	29
2.1.9. PRESENTACIÓN CLÍNICA	31
2.1.10 DIAGNÓSTICO	31
2.1.11 CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR INCIDENTAL	37
2.1.12 MANEJO	39
2.1.13 CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS	45
2.1.14 PRONÓSTICO	47
2.1.15 MORTALIDAD	49
CAPÍTULO III	51
3. 1 MÉTODOS	51
3.1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	51
3.1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	51
3.1.3 JUSTIFICACIÓN	51
3.1.4 OBJETIVO GENERAL	53
3.1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53

3.1.6 HIPÓTESIS	54
3.1.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	54
3.1.8 DISEÑO MUESTRAL	58
3.1.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	59
3.1.10 TIPO DE ESTUDIO	60
3.1.11 RECOLECCIÓN DE DATOS	60
3.1.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	60
3.1.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS	61
CAPÍTULO IV	62
4.1 RESULTADOS	62
4.1.1 ANÁLISIS UNIVARIADO	62
4.1.2 ANÁLISIS BIVARIADO	66
4.1.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO	72
CAPÍTULO V	75
5.1 DISCUSIÓN	75
CAPÍTULO VI	84
6.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	84
6.1.2 CONCLUSIONES	84
6.1.3 RECOMENDACIONES	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
APÉNDICE	98

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de variables	55
Tabla 2: Características de las comorbilidades	63
Tabla 3: Hallazgos de exámenes de imagen	65
Tabla 4: Hallazgos de exámenes de laboratorio	66
Tabla 5: Resultados de las variables edad, género, región sierra	68
Tabla 6: Resultados hallados de comorbilidades	688
Tabla 7: Resultados de hallazgos de estudios de imagen.....	69
Tabla 8: Alteración en las pruebas de laboratorio	700
Tabla 9: Distribución de casos y controles ajustados por género	733
Tabla 10: Diseño de hoja de recolección de la muestra	98

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución del género	63
Gráfico 2: Relación entre cáncer de vesícula biliar y género	67
Gráfico 3: Resultados de hiperbilirrubinemia, prolongación de tiempos de.....coagulación y fosfatasa alcalina.	711
Gráfico 4: Resultados de elevación de ALT, AST y GGT.....	72

RESUMEN

El presente estudio es de tipo analítico de caso y control, retrospectivo, cuyo objetivo fue analizar los factores predictivos para el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. Se revisó la base de datos de todos los pacientes con de cáncer de vesícula biliar (casos) y los pacientes con colecistitis (controles), del Hospital Vozandes, entre los años 2005 a 2019. Se utilizó el programa estadístico SPSS, se analizó el Odds Ratio (OR) con índice de confianza (IC) de 95%, margen de error menor al 5% y valor p estadísticamente significativo <0.05 . Resultados: fueron estadísticamente significativos, las variables obesidad, hiperbilirrubinemia, elevación de ATL, AST, FA y GGT, engrosamiento focal de la pared vesicular, masa en la vesícula biliar, engrosamiento de la pared sin líquido vesicular, conducto biliar $> 7\text{mm}$, masa en órganos adyacentes y linfadenopatía, todos ellos factores de riesgo de cáncer de vesícula biliar, y además la variable obesidad es independiente al género ($p= 0,04$). Conclusiones: existen factores predictivos clínico, analíticos e imagenológicos para cáncer de vesícula biliar en pacientes con colecistitis.

Palabras clave: cáncer de vesícula biliar, carcinoma de vesícula biliar, factores de riesgo, colecistitis.

ABSTRACT

The present study is a retrospective case-control analytical type, the objective of which was to analyze the predictive factors for the diagnosis of gallbladder cancer. The database of all patients with gallbladder cancer (cases) was reviewed and patients with cholecystitis (controls), at the Hospital Vozandes, between the years 2005 to 2019. The statistical program SPSS was used, the Odds Ratio (OR) with 95% confidence index (CI), error margin less than 5% and statistically significant p value <0.05 were analyzed. Results: the variables obesity, hyperbilirubinemia, elevation of ATL, AST, FA and GGT, focal thickening of the gallbladder wall, mass in the gallbladder, thickening of the wall without gallbladder fluid, bile duct $> 7\text{mm}$, mass in adjacent organs and lymphadenopathy were statistically significant, all of which are risk factors for gallbladder cancer, and furthermore, the obesity variable is independent of gender ($p = 0.04$). Conclusions: there are clinical, analytical and imaging predictive factors for gallbladder cancer in patients with cholecystitis.

Key words: gallbladder cancer, risk factors, cholecystitis.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El carcinoma de vesícula biliar (GBC) es una neoplasia relativamente rara, es el sexto cáncer gastrointestinal más común, aunque es la neoplasia maligna más frecuente de las vías biliares, representando entre el 80% al 95%. Estos tumores epiteliales además de surgir de la vesícula biliar, también pueden localizarse en los conductos biliares extrahepáticos o la ampolla de Vater, en su totalidad conocidos anatómicamente como el tracto biliar. (Hundal & Shaffer, 2014)

El cáncer de vesícula biliar muestra una marcada variación geográfica y étnica. En varios países europeos y en los Estados Unidos de América, el GBC es raro, pero se han observado tasas de incidencia y mortalidad relativamente altas en determinados países de Europa central. Se encontraron tasas muy altas en las poblaciones indios mapuche chilenos (25.3 por 100,000), así como en el norte de la India. En Ecuador (12.9 por 100,000), considerado como una alta incidencia. (International et al., 2016) (Goussous et al., 2018)

El cáncer de vesícula biliar generalmente se presenta en una de estas tres formas: (a) malignidad sospechada preoperatoriamente, (b) malignidad descubierta accidentalmente en la colecistectomía realizada por supuesta enfermedad benigna (menos del 1%) y (c) malignidad diagnosticada incidentalmente en el examen patológico luego de una colecistectomía de rutina. (Kanthan, Senger, Ahmed, & Kanthan, 2015)

La tasa de detección de cáncer de vesícula biliar incidental (iGBC) es de 0.19 al 2.1%, pudiendo ocurrir enfermedad residual dando un mal pronóstico. El cáncer de vesícula biliar puede enmascarse por colecistitis aguda y solo se diagnostica después de una colecistectomía de emergencia en el estudio histopatológico de la muestra de la vesícula biliar. Es necesario un diagnóstico preoperatorio preciso de GBC para orientar la extensión y el tipo de operación. (S. H. Kim, Jung, Ahn, & Kim, 2017)

El cáncer de vesícula biliar incidental no es fácil de detectar por lo que es importante tener un alto índice de sospecha que puede evitar reoperaciones innecesarias y el derrame de bilis, que comúnmente ocurre en éstos casos hasta un 44% y de los cuales el 72.7% puede desarrollar carcinomatosis peritoneal ocasionando un mal pronóstico para el paciente con una peor media de sobrevida en comparación con pacientes sin carcinomatosis (6.7 versus 45.5 meses, $p=0.006$). (Goussous et al., 2018)

Se han identificado varios factores de riesgo para iGBC, que incluyen la edad de 65 años o más, fosfatasa alcalina elevada (>120 U/l) y sexo femenino. Al analizar pacientes mayores de 44 años, CA 19-9 elevado, combinados con CEA elevados y / o CA 125, pólipo $>1,2$ cm, y el engrosamiento focal de la pared de la vesícula biliar se identificaron como factores de riesgo predictivos (Muszynska, Lundgren, & Lindell, 2018). Así mismo, hay otros factores predictivos que pueden ayudar al cirujano a diagnosticar iGBC como el engrosamiento de la pared vesicular en ausencia de líquido perivesicular (presentándose en un 73.9% en iGBC) y conducto biliar común dilatado (>7 mm). (Goussous et al., 2018)

La exéresis quirúrgica completa, de tipo R0, es el único tratamiento de los cánceres de la vesícula biliar que permite supervivencias prolongadas, ésta implica la resección en bloque de la vesícula biliar y de los tejidos adyacentes invadidos (o con posibilidad de ser invadidos) y la linfadenectomía de los relevos ganglionares del pedículo hepático, de la región celíaca y, en casos seleccionados, de los ganglios retropancreáticos. (Gainant & Mathonnet, 2015)

Para los tumores de estadio pT1a, la colecistectomía simple es una exéresis oncológica. Para los estadios superiores no metastásicos está indicada la resección del parénquima hepático adyacente al lecho vesicular. Puede tratarse de una resección limitada al lecho vesicular de 2 cm de grosor, de una bisegmentectomía IVb-V, con la posibilidad de extenderla al segmento VI; o de una hepatectomía derecha ampliada al segmento IV en caso de invasión del hilio hepático. (Gainant & Mathonnet, 2015)

Cuando el cáncer se ha descubierto de forma secundaria tras una colecistectomía por litiasis, la necesidad de obtener una resección R0 conduce a la reintervención para efectuar la exéresis adecuada en caso de estadio superior a T1a, con un tiempo óptimo de intervalo de la reoperación de 4 a 8 semanas, teniéndose en cuenta tanto las consideraciones técnicas y la biología del tumor. (Shenoy et al., 2016)

La etapa T avanzada (incluidos los tumores T4) no es una contraindicación para la resecabilidad siempre que se encuentren en el fondo de la vesícula; estos tumores requieren resección hepática mayor con posible resección del colon transverso. Lograr una resección curativa de un tumor avanzado localizado en el infundíbulo es mucho más difícil, ya que requiere la resección del conducto biliar, el bulbo duodenal y, potencialmente, la cabeza pancreática junto con una hepatectomía importante, especialmente si los vasos del lado derecho (arteria hepática derecha, vena porta derecha) están involucrados. (Valle et al., 2018)

La GBC localmente avanzado o con ganglios linfáticos positivos se asocia con resultados deficientes. La resección definitiva puede ser posible en un subconjunto de pacientes seleccionados para cirugía después de una respuesta favorable a la neoadyuvancia que se asocia con la supervivencia a largo plazo. La gemcitabina y el cisplatino se han convertido en el tratamiento estándar en estos casos, con posterior cirugía definitiva ante una respuesta favorable a la quimioterapia. (Chen & Glover, 2016)

Cuando la exéresis no es factible, los tratamientos paliativos se basan en primer lugar en los métodos endoscópicos. El pronóstico poco favorable de estos cánceres guarda relación con la invasión precoz del parénquima hepático y la extensión ganglionar. (Gainant & Mathonnet, 2015)

Los factores pronósticos que pueden ayudar a predecir la supervivencia después de la resección incluyen la estadificación T de la lesión original; grado de afectación ganglionar; metástasis e ictericia. (Wernberg & Lucarelli, 2014)

La etiología del cáncer de vesícula biliar es poco conocida, con solo unos pocos factores de riesgo establecidos, en su mayoría no modificables, con mayor peso la historia de cálculos biliares de colesterol, y la identificación de factores de riesgo modificables para el cáncer de vesícula biliar se ve obstaculizada por su rareza y mal pronóstico (Campbell et al., 2018). Por lo que el presente estudio intenta identificar y analizar factores predictivos de cáncer de vesícula biliar en pacientes con colecistitis, para así poder dar un acercamiento a un diagnóstico oportuno de esta patología.

Este trabajo de investigación está clasificado por: capítulo I, que se describe una introducción a lo que se refiere al cáncer de vesícula biliar y su impacto en la población. En el capítulo II se describe un marco teórico que incluye una revisión actual de bibliografía sobre el cáncer de vesícula biliar con sus factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Capítulo III se indica la metodología realizada en el estudio, tanto los objetivos, variables a estudiar, diseño muestral, y tipo de análisis estadístico.

En el capítulo IV se exponen los resultados hallados en el estudio junto con tablas y gráficos. En el capítulo V se describe la discusión de los resultados obtenidos con la literatura similar. En el capítulo VI se indican las conclusiones, y las recomendaciones de detallan en el capítulo VII. Finalmente, se puntualizan las referencias bibliográficas y anexos del estudio.

CAPÍTULO II

2. 1 MARCO TEÓRICO

2. 1. 1 ANATOMÍA DE LA VESÍCULA BILIAR.

La vesícula biliar es un saco en forma de pera, y mide entre 7 a 10 cm de largo, con una capacidad promedio de 30 a 50 mililitros, sin embargo, ante una obstrucción puede llegar a distenderse hasta una capacidad de 300 mililitros. Se divide en cuatro áreas anatómicas que son: el fondo es el extremo ciego y redondeado, contiene la mayor parte del músculo liso del órgano, a diferencia del cuerpo que es el área de mayor almacenamiento de bilis y contiene casi todo el tejido elástico; el cuerpo, que se extiende desde el fondo y se ahusa al cuello para formar un área en forma de embudo; el cuello, que tiene una curvatura discreta que puede formar una convexidad que es el infundíbulo. (F. Charles Brunicardi, 2013)

Los sinusoides de Rokitansky-Aschoff son invaginaciones del epitelio en la lámina propia, músculo y tejido conectivo de la subserosa, y están presentes en un 40% de las vesículas biliares, y en la gran mayoría en las vesículas inflamadas. Las válvulas de Heister son capas de mucosa en espiral ubicadas en el cuello de la vesícula biliar y en la mucosa del conducto cístico, sin embargo, no cumplen función de válvula. (Charles J. Yeo, Chairman, Surgery, University, & Philadelphia, 2015)

La capa peritoneal que recubre el fondo y la superficie inferior de la vesícula biliar es la misma que recubre al hígado. En ocasiones, la vesícula posee un recubrimiento peritoneal completo y está suspendida de la superficie inferior del hígado en un mesenterio, y rara vez se encuentra encajada profundamente en el parénquima hepático, conocida con vesícula biliar intrahepática. (Charles Brunicardi et al., 2013)

La vesícula biliar está recubierta por tejido cilíndrico alto y único, plegado de forma excesiva y con contenido de colesterol y glóbulos de grasa. Las glándulas túbulo alveolares localizadas en la mucosa del infundíbulo y cuello elaboran y secretan moco hacia la luz de la vesícula biliar. Sobre el recubrimiento epitelial está apoyado la lámina

propia, además posee una capa muscular con fibras longitudinales y circulares. (Charles Brunnicardi et al., 2013)

La subserosa perimuscular contiene tejido conjuntivo, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos, y adipositos. Esta capa es recubierta por la serosa excepto cuando la vesícula biliar se encuentra encajada al hígado. La vesícula biliar se diferencia histológicamente del resto del tubo digestivo porque carece de muscular de la mucosa y de subserosa. (Charles Brunnicardi et al., 2013)

La vesícula biliar se separa del parénquima hepático por el plato cístico, que se constituye con tejido conectivo aplicado en la cápsula de Glisson. El triángulo del Calot está bordeado por el conducto hepático común a la izquierda, conducto cístico hacia inferior y arteria cística en el borde superior. El suministro arterial de la vesícula biliar está dado por la arteria cística, la cual se origina usualmente de la arteria hepática derecha en más del 90 % de las veces, casi siempre se localiza en el triángulo hepatocístico, y cuando llega al cuello de la vesícula se divide en ramas anterior y posterior. (Braunwarth et al., 2018)

El drenaje venoso se dirige directamente al parénquima hepático o hacia el plexo del conducto biliar común. Los vasos linfáticos drenan en ganglios de la vesícula biliar y con frecuencia hay un ganglio linfático que recubre la penetración de la arteria cística en la pared de la vesícula. La inervación proviene del vago y de ramas simpáticas que pasan a través del plexo celíaco, a un nivel simpático preganglionar de T8 y T9. Los impulsos del hígado, vesícula biliar y conductos biliares pasan por medio de fibras simpáticas aferentes a través de los nervios esplácnicos y median el dolor en el cólico biliar. (W. Mulholland, 2016)

2.1.2 VARIANTES ANATÓMICAS

Solo una tercera parte se aplica a los individuos la descripción típica del árbol biliar, y la vesícula biliar puede estar en posiciones anormales, estar duplicada, bilobulada,

intrahepática, vesícula en gorro frigio (18% en colecistografías), rudimentaria o estar ausente de manera congénita, esta última con una incidencia de 0.03%. La duplicación de la vesícula biliar con dos cavidades y dos císticos está presente en casi uno de cada 4000 personas, esta duplicación es clínicamente importante cuando alguna patología afecta a uno o ambos órganos. (Charles Brunicardi et al., 2013)

También se ha reportado casos de vesícula biliar flotante con una incidencia de 5%, conteniendo una inserción de peritoneo hacia la fosa cística en el hígado, pudiendo producirse torsión alrededor de su pedículo, convirtiéndose en una indicación quirúrgica. Los conductos pequeños de Luschka, presentes en un 10% de las vesículas biliares normales, puede drenar directamente del hígado al cuerpo de la vesícula biliar. En casi el 5% de los casos existe un conducto hepático derecho accesorio. (Charles J. Yeo et al., 2015)

Las anomalías de las arterias hepáticas y císticas son muy comunes existiendo hasta en el 50 % de las personas. La presencia de dos arterias hepáticas derechas puede presentarse en un 5%, una originada de la arteria hepática común y la otra de la arteria mesentérica. La arteria hepática derecha se origina de la arteria mesentérica superior en casi el 20% de los pacientes. La arteria cística proviene de la arteria hepática derecha aproximadamente el 90% de los casos, en un 15 al 20% puede existir arterias cística doble o accesoria, triplicaciones en menos de 1%. En un 15% de las personas la arteria hepática derecha pasa por el triángulo de Calot, muy cerca del conducto cístico. (Charles Brunicardi et al., 2013)

2.1.3 FISIOLOGÍA

2.1.3.1 Formación y composición de la bilis

El hígado produce de manera continua bilis y la excreta a los canalículos biliares, produciéndose aproximadamente entre 500 a 1000 ml de bilis diariamente. La secreción de ésta depende de estímulos neurógenos, humorales y químicos. La estimulación vagal aumenta la secreción de bilis, en tanto que la estimulación de

nervios espláncnicos disminuye el flujo biliar. El ácido clorhídrico, las proteínas digeridas de forma parcial y los ácidos grasos en el duodeno, estimulan la liberación de secretina del duodeno, que a su vez incrementa la producción y el flujo de bilis. Las hormonas colecistoquinina, glucagón y gastrina aumentan su secreción. (Charles J. Yeo et al., 2015)

La principal función de la vesícula biliar es concentrar y almacenar la bilis durante el ayuno, con una liberación coordinada posterior a la ingesta de alimentos, y teniendo capacidades de secreción, absorción y motoras. La mucosa de la vesícula biliar tiene la mayor capacidad absorptiva por unidad de cualquier estructura del cuerpo. Las células epiteliales de la vesícula biliar secretan dos productos importantes al lumen, que son las glucoproteínas y los iones de hidrógeno. (J. Yeo et al., 2016)

La acidificación de la bilis ocurre por el transporte de iones hidrógeno, a través del epitelio de la vesícula, con el intercambio de iones de sodio, y esta acidificación promueve la solubilidad de calcio, lo cual previene su precipitación a sales de calcio. La acidificación produce que la bilis de la vesícula biliar baje su pH a 7.1 – 7.3, en comparación con la bilis secretada del hígado con pH de 7.5 a 7.8, de modo que las pérdidas excesivas de bilis pueden causar acidosis metabólica. (Charles J. Yeo et al., 2015)

La bilis es la ruta de excreción de ciertos productos metabólicos como la bilirrubina y colesterol, y además facilita la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. La bilis es secretada por transporte activo de sus solutos a los canalículos seguido por flujo pasivo de agua que representa el 85% del volumen de la bilis. Los principales productos orgánicos de la bilis son la bilirrubina, fosfolípidos, sales biliares y colesterol. (J. Yeo et al., 2016)

Usualmente la bilis está concentrada entre cinco a diez veces por la acción del agua y electrolitos dando un cambio en la composición de la misma, y a medida que se concentra la bilis en la vesícula biliar, ocurren cambios en la capacidad de solubilizar el colesterol, aumentando la solubilidad en la fracción micelar, pero se disminuye la

estabilidad de las vesículas de fosfolípidos y colesterol, produciendo una tendencia a formar cristales de colesterol, debido a que se dan preferentemente a mecanismos vesiculares y no micelares. (Charles J. Yeo et al., 2015)

El llenado de la vesícula biliar está dado por la contracción del esfínter de la ampolla, manteniendo una presión constante en el conducto biliar común de 10 a 15 mmHg. La vesícula biliar no solo se llena de forma pasiva durante el ayuno, y los periodos de llenado se acompañan de periodos de vaciamiento cortos (10 al 15% del volumen) de bilis concentrada, que están coordinados a través del duodeno de la fase III del complejo mioeléctrico migratorio, también mediado por la motilina. (J. Yeo et al., 2016)

Cuando el vaciamiento es estimulado por la alimentación la vesícula libera un 50 a 70% de sus contenidos cada 30 a 40 minutos con la contracción de la misma y relajación del esfínter de Oddi, y posteriormente un llenado gradual durante los siguientes 60 a 90 minutos. (Charles J. Yeo et al., 2015)

La bilis fluye desde el hígado a través de los conductos hepáticos hacia el conducto hepático común, a través del colédoco y, por último, al duodeno. Cuando el esfínter de Oddi está intacto, el flujo de bilis se dirige a la vesícula biliar. El esfínter de Oddi regula el flujo de bilis y de líquido pancreático hacia el duodeno, y previene la regurgitación de contenido duodenal a la vía biliar, lográndose con el mantenimiento de presiones más altas en el vía biliar y pancreática en comparación con el duodeno, junto con las contracciones fásicas de alta presión de esfínter, que en la manometría registra una frecuencia de casi 4 por minuto y una frecuencia de 12 - 140 mmHg. (Charles Brunicaudi et al., 2013)

El esfínter de Oddi tiene alrededor de 4 a 6 mm de largo y una presión basal en reposo de 13 mmHg sobre la presión duodenal. El reflejo colecisto-esfínter de Oddi le permite al esfínter humano relajarse cuando se contrae la vesícula, asimismo como ocurre con la distensión del antro, por un aumento de las concentraciones de colecistoquinina, lo que origina una disminución de la amplitud de las contracciones

fásicas y una presión basal reducida que permite un aumento de flujo de bilis al duodeno. (Charles J. Yeo et al., 2015)

2.1.3.2 Secreción de sales biliares

Los ácidos biliares se forman en una tasa de 500 a 600 mg al día. La secreción de ácidos biliares es la principal fuente osmótica para la liberación de bilis, y la mayor reserva de ésta se encuentra en la vesícula biliar seguido por el hígado, intestino delgado y conductos biliares extrahepáticos. Los ácidos biliares son sintetizados a partir del colesterol por medio de la vía clásica que conlleva a la formación del ácido cólico, y por una vía alterna que lleva a la formación de ácido quenodexicólico, en menor frecuencia. (Charles J. Yeo et al., 2015)

En el plasma, los ácidos biliares circulan unidos a proteínas como la albúmina o las lipoproteínas. En el hígado, en el espacio de Disse es muy eficiente la absorción de sales biliares hacia los hepatocitos, éste mecanismo está mediado por mecanismos dependientes e independientes de sodio. Más del 80% de la absorción de taurocolato es mediante la vía dependiente de sodio, y menos del 50% de la absorción de colato. (Charles J. Yeo et al., 2015)

2.1.3.3 Circulación enterohepática

Las sales biliares que son sintetizadas en el hígado y liberadas al duodeno, son absorbidas en el intestino delgado, especialmente en el íleon y regresan al hígado mediante la vena porta. Este ciclo de ácidos biliares entre el hígado y el intestino se conoce como circulación enterohepática, y dicho flujo es conocido como reserva circulante de bilis, en donde casi el 95% de sales biliares es reabsorbido, por lo cual la reserva total de bilis que es de 2 a 4 gr que es reciclada por esta circulación enterohepática entre 6 a 10 veces por día, solo aproximadamente 600 mg de sales biliares se excreta hacia el colon. (Charles Brunicaudi et al., 2013)

La acción de las bacterias sobre las sales biliares en el colon conlleva a la formación de sales biliares secundarias, del colato a desoxicolato y del quenodesoxicolato a litocolato. La circulación enterohepática crea una retroalimentación negativa en la síntesis de sales biliares, por ejemplo, cuando se reseca el íleon terminal o existen enfermedades primarias del íleon puede interrumpirse la circulación enterohepática generando pérdidas muy grandes de sales biliares, por lo que se aumenta la producción de las mismas y se mantiene una reserva normal. (Mulholland et al., 2016)

2.1.3.4 Saturación de colesterol

El colesterol es insoluble en la bilis por lo que se forman las micelas para mantenerlo en esta solución, formándose el complejo de sal-fosfolípido-colesterol, sin embargo, gran parte de colesterol biliar permanece en vesículas, formadas de doble capas de lípidos de colesterol y de fosfolípidos en formas unilamelares y multilamelares. La teoría actual sugiere que, en los estados de excesiva producción de colesterol, estas vesículas pueden exceder su capacidad de transportar colesterol y puede ocurrir una precipitación de cristales de colesterol. (Mulholland et al., 2016)

La solubilidad de colesterol depende de la concentración relativa de colesterol, sales biliares y fosfolípidos, la cual se ha desarrollado un modelo matemático el cual el valor numérico conocido como el índice de saturación de colesterol (litogénico), expresa los grados relativos de saturación de colesterol, cuando éste índice es superior a 1, la solución está súper saturada de colesterol. Los cambios en las concentraciones relativas de sales biliares, colesterol o fosfolípidos alteran la capacidad de las micelas, cambiando el índice de saturación de colesterol en la solución. (Mulholland et al., 2016)

2.1.3.5 Metabolismo de la bilirrubina

El grupo hem liberado al momento de la degradación de los eritrocitos es la fuente de aproximadamente el 80 al 85% de bilirrubina que se produce diariamente, y el 15 al 20% se produce de la degradación de las hemoproteínas hepáticas. Hay la

conversión inicial de hem a biliverdina, luego ésta es reducida a bilirrubina antes de liberarse a la circulación, dando la forma no conjugada de la bilirrubina, uniéndose a proteínas como la albúmina antes de ser absorbida y procesada en el hígado, el cual es el único órgano capaz de retirar el complejo bilirrubina-albúmina de la circulación y de esterificar la bilirrubina potencialmente tóxica a derivados hidrosolubles, monoconjugados y desconjugados no tóxicos. Es excretada luego al duodeno esta bilirrubina conjugada. (Charles J. Yeo et al., 2015)

El color de la bilis se debe a la presencia del pigmento diglucoronido de bilirrubina, que es el producto metabólico del catabolismo de la hemoglobina y se encuentra 100 veces más concentrado en la bilis en comparación al plasma, y en el intestino las bacterias lo convierten a urobilinógeno. (Brunicardi, 2011)

2.1.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VESÍCULA

El carcinoma de vesícula biliar (GBC) es una neoplasia relativamente rara, es el sexto cáncer gastrointestinal más común, aunque es la neoplasia maligna más frecuente de las vías biliares, representando entre el 80% al 95%. Estos tumores epiteliales pueden surgir de la vesícula biliar, los conductos biliares extrahepáticos o la ampolla de Vater, en su totalidad anatómicamente conocida como el tracto biliar. El GBC es una enfermedad multifactorial resultante de un proceso de múltiples pasos que involucra alteraciones genéticas acumulativas que conducen a la transformación neoplásica; historia de cálculos biliares, obesidad, infecciones y etnia que se han asociado con un mayor riesgo de GBC. (Schmidt, Marcano-bonilla, & Roberts, 2019)

Según las estimaciones actuales, más de 178,000 nuevos casos de GBC y 143,000 muertes por GBC ocurrieron en todo el mundo en 2012, representando menos del 1.5% del número total de casos y el 1.7% del total de muertes relacionadas con el cáncer. En América Central y del Sur, se estimaron aproximadamente 15,000 casos nuevos de GBC y 13,000 muertes relacionadas con cáncer en 2012. Las tasas de incidencia de GBC han aumentado en las últimas 3-4 décadas en algunas partes de Japón y China,

mientras que en otras regiones del mundo las tasas se han mantenido estables o han disminuido. (International et al., 2016)

De acuerdo a los resultados de GLOBOCAN 2018 las estimaciones de cáncer de vesícula biliar son de 219.420 casos nuevos en todo el mundo, representando el 1.2% de todos los cánceres y con una estimación de muertes por año de 165.087 casos. (Bray, Ferlay, & Soerjomataram, 2018)

El cáncer de vesícula biliar muestra una marcada variación geográfica y étnica. En varios países europeos y en los Estados Unidos de América (EE. UU.), el GBC es raro. (Randi, Franceschi, & Vecchia, 2006). Según las estadísticas de Cancer Journal for Clinicians del 2019 en EE. UU, el GBC y otros cánceres biliares se presentaron 12.360 casos nuevos, de los cuales hubo 3.960 muertes estimadas; éstas cifras relativamente bajas a diferencia de otros cánceres más comunes en EE. UU como el cáncer de mama (271.270 casos nuevos en 2019). (Siegel & Miller, 2019)

Sin embargo, se han observado tasas de incidencia y mortalidad relativamente altas en países seleccionados de Europa central, y se encontraron tasas muy altas en las poblaciones de indios mapuche chilenos, así como en el norte de la India. Estas diferencias pueden tener varias interpretaciones, pero se refieren particularmente a la distribución mundial de cálculos biliares. Sin embargo, solo una pequeña proporción (1-3%) de pacientes con cálculos biliares desarrollan GBC, y se ha propuesto que otros factores de riesgo desempeñan un papel, además de la presencia de factores genéticos y medioambientales. (Randi et al., 2006)

Los datos de los indios mapuches de Valdivia, Chile y América del Sur, muestran la tasa de cáncer de vesícula biliar como: 12.3 / 100000 para los hombres y 27.3 / 100000 para las mujeres. Las personas nativas en estos países superan las tasas de mortalidad por cáncer de vesícula biliar del cáncer cervical (8.0 / 100000), mama (8.7 / 100000), pancreático (7.4 / 100000) y cáncer de ovario (7.3 / 100000). Los indios americanos en Nuevo México, EE. UU., también tienen una tasa anual promedio muy alta de GBC (8.9/ 100000). Aunque la incidencia mundial de cáncer de vesícula biliar

es de menos de 2/100000 personas, se ha registrado una amplia variación. (Sharma, Sharma, Gupta, Yadav, & Kumar, 2017)

Los residentes del cinturón IndoGanóstico, en particular las mujeres del norte de la India (21.5 / 100000) y el sur de Karachi, Pakistán (13.8 / 100000) han sido reportados como una de las regiones más afectadas. El cáncer de vesícula biliar también se encuentra en alta frecuencia en Europa del Este incluyendo a Polonia (14/100000 en Polonia), República Checa y Eslovaquia y Asia, Ecuador (12.9 per 100,000), mientras que los estadounidenses de ascendencia india (3.7 a 9.1 por 100000), Israel (5/100000) y Japón (7/100000) han mostrado una prevalencia intermedia de cáncer de vesícula biliar. (Sharma et al., 2017)

Los datos recogidos por el Registro Nacional de Tumores (RNT) a lo largo de 25 años, muestran que la incidencia estandarizada en la ciudad de Quito, ha variado de 8,5 x 100.000 habitantes en 1986 a 5,8 en 2010 en mujeres y de 4,9 a 4,3 en hombres, es decir que hay una tendencia descendente para los dos sexos. A pesar de esto, la tasa de incidencia es una de las más altas del mundo, ubicándonos en 4to lugar en mujeres y 9no en hombres entre los 70 países que publican en CI5C. (Patricia Cueva y José Yépez, 2014)

El cáncer de vesícula biliar reportado en Quito – Ecuador entre 2006 y 2010 tiene un total de 644 casos (2.1%), de los cuales 230 pertenecen a varones (1.6%), y 414 a mujeres (2.5%). Con una mayor frecuencia de presentación en edades avanzadas (75% más de 60 años) tanto para mujeres como para hombres. En cuanto al diagnóstico histopatológico el más común es el adenocarcinoma (87 %), sin embargo, solo 356 (50%) casos tienen reportado el histopatológico, debido a las dificultades para obtener biopsias. Entre los grupos vulnerables se encuentra la edad avanzada, región Sierra, mujeres y analfabetismo. (Patricia Cueva y José Yépez, 2014)

GBC es uno de los pocos tipos de cáncer que demuestran un sesgo de género en todo el mundo con una incidencia de hasta tres a seis veces mayor observada en mujeres que en hombres. Además, la incidencia aumenta de manera consistente con la

edad. Más de dos tercios de las personas diagnosticadas con GBC tienen más de 65 años, con una edad promedio de diagnóstico de 72 años. (Schmidt et al., 2019)

2.1.5 PATOGÉNESIS

El desarrollo del cáncer de vesícula biliar se ha relacionado con diversos factores genéticos y ambientales. Se ha encontrado que la infección crónica de la vesícula biliar y/o la exposición ambiental a químicos específicos, metales pesados e incluso muchos factores dietéticos se asocian con la formación de GBC. (Sharma et al., 2017)

En todo el mundo el cáncer de vesícula biliar afecta a las mujeres 2 a 3 veces más comúnmente que a los hombres, pero el sesgo varía mucho en diferentes partes del mundo, principalmente en las regiones de alta prevalencia de GBC. Ha sido propuesto la influencia de varias hormonas femeninas, el ciclo del colesterol y las infecciones por salmonela. La hormona femenina estrógeno causa un aumento de la sobresaturación del colesterol en la bilis y, por lo tanto, está implicada en la patogénesis del GBC mediada por cálculos biliares. (Sharma et al., 2017)

La base de datos sueca de cáncer familiar y registro de cáncer de Utah, ha reportado la agrupación familiar del cáncer de vesícula biliar según los registros médicamente confirmados, en los que se calculó que el 26% de los cánceres de vesícula biliar son familiares. También se ha informado que la transmisión materna favorece más que el cáncer de vesícula biliar familiar paterno. (Sharma et al., 2017)

El cáncer de vesícula biliar puede surgir en el fondo de la vesícula biliar (60%), el cuerpo (30%) o el cuello (10%). La falta de una capa serosa de la vesícula biliar adyacente al hígado permite la invasión hepática y la progresión metastásica siendo una de las principales causas de su mal pronóstico. La extensión directa del cáncer de vesícula biliar típicamente involucra el hígado (segmentos IV y V), el conducto biliar, el duodeno, el colon, la pared parietal y/o las vísceras abdominales. (Kanthan et al., 2015)

La diseminación del cáncer de vesícula biliar se produce a través de cuatro rutas: (a) invasión local de las otras estructuras cercanas, (b) diseminación linfática, (c) diseminación peritoneal y (d) diseminación hematológica. La metástasis hepática suele ser el resultado de la invasión directa del hígado y del tracto portal. (Kanthan et al., 2015)

La patogénesis multietapa del carcinoma de vesícula biliar comienza con cálculos biliares que dan lugar a una condición llamada colecistitis crónica, que aumenta el riesgo de formación de cáncer de vesícula biliar. Más del 90% de los pacientes con carcinoma de vesícula biliar muestran displasia y carcinoma in situ (CIS). (Sharma et al., 2017)

2.1.5.1 Patogénesis molecular

Se han descrito dos rutas biológicas independientemente distintas basadas en pruebas morfológicas, genéticas y moleculares que conducen al cáncer de vesícula biliar: (1) una secuencia de carcinoma de displasia que surge del epitelio metaplásico y (2) una secuencia de adenoma-carcinoma. (Kanthan et al., 2015)

Teoría 1: En la vesícula biliar crónicamente inflamada, la metaplasia es común y está presente en más del 50%. Esta teoría sugiere que la displasia progresa a carcinoma in situ (CIS) que se vuelve invasivo. Esta teoría es apoyada por el hallazgo de que más del 80% de los cánceres de vesícula biliar invasivos tienen regiones adyacentes de CIS y displasia epitelial. (Kanthan et al., 2015)

Teoría 2: Menos del 3% de los carcinomas precoces tienen restos adenomatosos, lo que sugiere que este mecanismo tiene una importancia limitada en la vía carcinogénica. Sigue siendo debatido en la literatura si los adenomas son o no verdaderos precursores de los carcinomas invasivos de vesícula biliar. Solo el 1% de las muestras de colecistectomía tienen pólipos adenomatosos como lesiones preneoplásicas. (Kanthan et al., 2015)

2.1.5.2 Alteraciones genéticas

Las alteraciones genéticas conocidas incluyen mutaciones de K-RAS (en 3-40%, más probablemente en Asia Oriental), PI3KCA (12%), p53 (40%) y oncogenes BRAF (33%), y amplificación de Her-2 / Neu (15%). Otras alteraciones genéticas descritas incluyen la pérdida de expresión del gen de la tríada de histidina frágil (FHIT), la inestabilidad de microsatélites, la sobreexpresión de P13-K / Akt, VEGF y p21. (Milind Javle et al., 2015)

Sharayu Mhatre y sus colegas publicaron el primer estudio de asociación de genoma completo en el que se informó que sus datos explican el 23% de la variación de riesgo de cáncer de vesícula biliar, corresponde a un riesgo relativo familiar (FRR) de 3.15 veces. El cáncer de vesícula biliar mostró un alto riesgo familiar de 5.05 para 10 hijos (edad máxima 66 años) de los padres afectados. Se observó una asociación significativa solo para los hijos cuyas madres fueron diagnosticadas con cáncer de vesícula biliar (2.83), lo que sugiere una transmisión materna preferencial del riesgo de la enfermedad. (Hemminki, Hemminki, Försti, Sundquist, & Li, 2017)

2.1.6 FACTORES DE RIESGO

2.1.6.1 Edad

Las tasas de cáncer de vesícula biliar tienden a aumentar con el avance de la edad. La mediana de edad fue de 67 años en un informe del Memorial Sloan-Kettering de 435 pacientes con cáncer de vesícula biliar. Los datos de EE. UU. de 2010 revelan que las tasas de incidencia ajustadas por edad aumentaron de 0.16 / 100,000 (para aquellos 20-49 años) a 1.47 / 100,000 (para aquellos 50-64 años), a 4.91 / 100,000 (65-74 años), y a 8.69 / 100,000 para personas mayores de 75 años. (Hundal & Shaffer, 2014)

2.1.6.2 Sexo

En todo el mundo, la incidencia de cáncer de vesícula biliar suele ser aproximadamente el doble en mujeres que en hombres. La importancia de las hormonas sexuales femeninas se fortalece a través del cáncer de vesícula biliar asociado con una alta paridad y un mayor número de embarazos. El papel del receptor de estrógeno y la expresión del receptor de progesterona en el cáncer de vesícula biliar no es significativamente diferente entre hombres y mujeres. Sin embargo, la coexpresión de ambos receptores aumenta en las mujeres con cáncer de vesícula biliar en comparación con los hombres. (Hundal & Shaffer, 2014)

2.1.6.3 Estatus socioeconómico

En un estudio en Chile por Serra et al. se observó que el nivel socioeconómico muy bajo se asoció con GBC, con un odds ratio (OR) de 6.3 (IC 95%: 1.7–23.0). Es razonable que las personas con un nivel socioeconómico muy bajo tengan menos acceso al sistema de atención médica y, por lo que es más probable que tengan una enfermedad biliar calculosa de larga data. (Salazar, Ituarte, Abriata, Santoro, & Arroyo, 2019)

2.1.6.4 Obesidad

Las personas obesas (índice de masa corporal [IMC] mayor a 30 kg/m²) muestran un mayor riesgo independiente de desarrollar cáncer de vesícula biliar. Por cada aumento de 5 puntos en el IMC, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vesícula biliar aumenta en 1.59 para las mujeres y 1.09 para los hombres (Hundal & Shaffer, 2014).

Así mismo, hay asociación entre el aumento de la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, la relación cintura-cadera y la relación cintura-altura para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar. (Schmidt et al., 2019) Incluso se ha observado un aumento de riesgo de GBC en mujeres con sobrepeso (IMC 25 – 29.9), mientras no hay asociación con GBC y hombres con sobrepeso. (Tan et al., 2015)

La obesidad y el síndrome metabólico también plantean otros problemas de salud, algunos de los cuales pueden predisponer al cáncer de vesícula biliar. La diabetes, por ejemplo, es un factor de riesgo para la formación de cálculos. El riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar en personas con diabetes mellitus existe, incluso en ausencia de cálculos biliares. (Hundal & Shaffer, 2014)

Una posible explicación sobre la asociación de cáncer de vesícula biliar con la obesidad y sobrepeso en mujeres más que en hombres, se indica porque en las mujeres las hormonas sexuales, como el estrógeno, aumenta la secreción de colesterol y disminuye la secreción de sales biliares, mientras que las progestinas actúan reduciendo la secreción de sales biliares y deteriorando el vaciado de la vesícula biliar que conduce a la estasis. Así contribuyendo a la formación de cálculos biliares, que puede indirectamente aumentar el riesgo de GBC. (Tan et al., 2015)

Además, en las personas obesas que generalmente se acompaña de síndrome metabólico ocurre una alteración en los niveles circulantes de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina- 1, adipocinas, factores inflamatorios, y citocinas pro inflamatorias, con lo que contribuyen a los procesos relacionados con el cáncer incluyendo señales de crecimiento, inflamación, y alteraciones vasculares. (Tan et al., 2015)

2.1.6.5 Exposiciones

Se ha formulado la hipótesis de que diversas exposiciones ambientales contribuyen al cáncer de vesícula biliar. Los metales pesados, como el níquel y el cadmio, han sido implicados, aunque todavía no se ha determinado una verdadera asociación. Los mineros a menudo están expuestos al radón, un gas inhalado, que se ha asociado con el cáncer de pulmón y la vesícula biliar (Hundal & Shaffer, 2014). El tabaquismo y el alcohol se han descrito como factores de riesgo para GBC, aunque con un bajo nivel de evidencia. (Salazar et al., 2019)

Se ha demostrado que los pacientes con cáncer de vesícula biliar tienen niveles significativamente más bajos de selenio y zinc y niveles más altos de cobre, plomo, cadmio, cromo y níquel en el suero y la bilis en comparación con los pacientes con colelitiasis. Mientras que el selenio y el zinc son antioxidantes, los metales pesados restantes son carcinógenos bien reconocidos. (Kanthan et al., 2015)

Las concentraciones elevadas de aflatoxina en los chiles rojos que son consumidos en áreas andinas de Chile, Bolivia y Perú, presentan las más altas tasas estandarizadas por edad de GBC. (Salazar et al., 2019)

2.1.6.6 Cálculos biliares

Dentro de los Estados Unidos, los cálculos de colesterol son el tipo predominante de cálculos y se forman como resultado de la sobresaturación del colesterol de la bilis, acelerada nucleación del cristal de colesterol y la alteración de la motilidad de la vesícula biliar. Existe una asociación genética potencial que aumenta de forma independiente el riesgo de colelitiasis y, por lo tanto, de cáncer de vesícula biliar. (Wernberg & Lucarelli, 2014)

Se cree que la irritación crónica y la inflamación resultante conducen al cáncer de vesícula biliar en una secuencia de displasia a carcinoma. Además, la colecistitis puede favorecer la activación de oncogenes, inhibición de genes supresores, la disregulación de la proliferación celular y de los mecanismos de apoptosis, favoreciendo la aparición de cáncer. Los cálculos biliares son la principal causa de inflamación e irritación del epitelio de la vesícula biliar. (Sachs, Akintorin, & Tseng, 2018)

Por lo tanto, los factores de riesgo para el cáncer de vesícula biliar son similares a los de la enfermedad de cálculos biliares, incluidos el sexo femenino, la obesidad y la edad, entre otros. Los cálculos biliares más grandes (> 2-3 cm) tienen una mayor asociación con el cáncer de vesícula biliar, con cálculos >3cm siendo de 9.2 a 10.1 veces más riesgosos de ser malignos en comparación con los <1cm. (Sachs et al., 2018)

Además, entre el 79% y el 98% de los pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula biliar tienen antecedentes personales de enfermedad de cálculos biliares (la mayoría de las veces cálculos grandes, sintomáticos y de colesterol). El síndrome de Mirizzi, caracterizado por irritación crónica de la vesícula biliar de un cálculo impactado, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar. (Yeo, Charles J., Jeffrey B Matthews, David W. Mc Fadden, John H. Pemberton, 2016)

Sin embargo, se ha estimado que solo del 0.3% al 3% de los pacientes con cálculos biliares desarrollarán cáncer de vesícula biliar, eliminando cualquier beneficio teórico para la colecistectomía profiláctica, contando con indicaciones específicas para la misma por riesgo de desarrollo de cáncer. (Yeo, Charles J., Jeffrey B Matthews, David W. Mc Fadden, John H. Pemberton, 2016)

Indicaciones de colecistectomía profiláctica: En la actualidad, la colecistectomía profiláctica no se recomienda para la mayoría de los casos de colelitiasis asintomática. Sin embargo, hay ciertos casos en los que puede justificarse una colecistectomía profiláctica para cálculos biliares silenciosos. Como indicaciones la vesícula en porcelana, cálculos mayores de 3 cm de diámetro e historia familiar de cáncer de vesícula biliar. (Yeo, Charles J., Jeffrey B Matthews, David W. Mc Fadden, John H. Pemberton, 2016)

2.1.6.7 Infeccioso

La infección bacteriana crónica, la mayoría de las especies de *Helicobacter* y *Salmonella*, también se asocia con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar. (Sachs et al., 2018)

Las regiones con alta incidencia de fiebre tifoidea (> 100/100 000 casos / año) incluyen el sur-centro de Asia y el sudeste asiático. Las regiones de incidencia media (10-100 / 100 000 casos / año) incluyen el resto de Asia, África, América Latina y el Caribe y Oceanía, excepto Australia y Nueva Zelanda. En regiones endémicas, aproximadamente 1-4% de las personas con infección aguda se convierten en

portadores crónicos asintomáticos de *Salmonella typhi* (*S. typhi*). La infección crónica por *S. typhi* es dos veces más común en mujeres que en hombres (Schmidt et al., 2019).

Estudios de Bolivia y México reportan un aumento de 12 veces de cáncer de vesícula biliar en personas con fiebre tifoidea, y estudios en India usando serología Vi presenta un riesgo aumentado en 7.9 veces para cáncer. (Nagaraja & Eslick, 2014)

La infección crónica de la vesícula biliar puede predisponer al carcinoma de la vesícula biliar por varios mecanismos. La producción de la enzima beta-glucuronidasa por parte de la bacteria puede conducir a la desconjugación de las toxinas conjugadas y los ácidos biliares, que pueden convertirse así en cancerígenos. La acción de la glucuronidasa conduce al ensamblaje de un intermediario altamente activo, que se une al ADN y tiene potencial mutagénico. (Nagaraja & Eslick, 2014)

El estado crónico de portador de tifoidea también induce una mayor concentración de radicales libres en el tejido de la vesícula biliar, que se ha demostrado que disminuye después de la terapia con antibióticos. (Nagaraja & Eslick, 2014)

Una vez que se reconoce el papel de la infección tifoidea crónica en la carcinogénesis, se pueden instituir estrategias para curar o erradicar la fiebre tifoidea de la sociedad mediante antibióticos, vacunación y prácticas higiénicas. Dado el alto riesgo asociado con este estado de portador, las opciones de manejo deben incluir una colecistectomía electiva o un control cuidadoso mediante ultrasonido durante décadas. (Nagaraja & Eslick, 2014)

2.1.6.8 Anomalías

La unión anómala del conducto pancreatobiliar es una afección congénita en la que el conducto pancreático y el conducto biliar se unen más proximalmente en su trayecto de lo normal, localizado fuera de la pared duodenal en donde el esfínter no está presente. Esto se caracteriza por un canal común alargado en imágenes. Esta malformación se asocia con un aumento en todos los cánceres de las vías biliares,

incluido el cáncer de vesícula biliar, aunque el riesgo relativo es incierto. (Sachs et al., 2018)

Esta anomalía anatómica congénita permite que los fluidos pancreáticos refluyan hacia el sistema biliar, causando inflamación crónica y alteraciones genéticas, lo que lleva a una proliferación celular aumentada que produce hiperplasia / displasia / carcinoma. Esta anomalía puede detectarse mediante colangiografía con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o mediante ecografía endoscópica (EUS). (Kanthan et al., 2015)

Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer de vesícula biliar tienen esta anomalía. Estos pacientes también tienen una mayor frecuencia de mutaciones de Kras. Esta anomalía se observa particularmente en mujeres jóvenes asiáticas sin cálculos biliares y el cáncer de vesícula biliar ocurre en 10% a 15% de pacientes asiáticos con esta anomalía. (Kanthan et al., 2015)

Entre los pacientes que no tienen una unión anómala, el reflujo pancreaticobiliar puede ser secundario a un canal común largo o a una alta confluencia de los conductos pancreaticobiliar. Una longitud de canal mayor de 8 mm es más frecuente en pacientes con cáncer de vesícula biliar (38%) en comparación con la vesícula biliar normal (3%). En estos pacientes, se cree que el reflujo pancreaticobiliar causa irritación severa de la mucosa de la vesícula biliar. (Kanthan et al., 2015)

2.1.6.9 Pólipos vesiculares

Los pólipos se detectan incidentalmente en 0.3-12.3% de los pacientes que se someten a ultrasonografía de la vesícula biliar o colecistectomía. El potencial maligno de estas lesiones es pequeño pero significativo, con estudios previos que sugieren que entre el 3 y el 8% de todos los pólipos vesiculares son malignos. (Elmasry et al., 2016)

Mientras que casi el 5% de todos los adultos tienen pólipos en la vesícula biliar, la mayoría son pseudopólipos sin potencial neoplásico: colesterolesis (60% de pólipos en la vesícula biliar), adenomiosis (25%) o inflamatorios (10%). Otros posibles pólipos de la vesícula biliar incluyen pólipos no neoplásicos (hiperplásicos e inflamatorios) y neoplásicos (adenomas, leiomiomas, fibromas y lipomas). (Kanthan et al., 2015)

Los pólipos de la vesícula biliar son lesiones mucosas exofíticas malignas o potencialmente malignas, como adenomas, adenocarcinomas o carcinomas. Tener en cuenta que los pseudopólipos, son definidos como inflamación, hiperplasia, colesterolesis y adenomiomatosis. Las pautas actuales para el tratamiento de los pólipos de la vesícula biliar se centran principalmente en su tamaño. En estudios se han identificado a pólipos <5 mm representan más del 50% de los pólipos, los > 10 mm representan 0-12.3% de pólipos y el 44.8% en otro estudio. Los pólipos que miden 6-10 mm representaron el 16.4-42.1% de los pólipos. (Elmasry et al., 2016)

En un seguimiento se ha registrado la aparición de vesículas con pólipos, un 50 - 94.3% se mantuvieron estables o disminuyeron de tamaño, en vesículas con pólipos que aumentaron en tamaño en el seguimiento varió de 5.0 a 26.5%, y se observó una proporción significativa de pólipo vesiculares, entre 1,6 y 40,9%, que no se visualizaron en el seguimiento. Un informe reciente concluyó que la displasia a la transformación del adenocarcinoma puede llevar más de diez años, lo que respalda largos períodos de seguimiento para los pólipos de la vesícula biliar. (Elmasry et al., 2016)

Los factores de riesgo establecidos para pólipos vesiculares verdaderos y malignos son: tamaño mayor de 6 mm, con riesgo que aumenta con el tamaño, crecimiento de pólipo durante el seguimiento, pólipo solitario y origen étnico indio. (Elmasry et al., 2016)

Para el diagnóstico de verdaderos pólipos vesiculares por ecografía transabdominal, la sensibilidad es del 83,1%, la especificidad del 96,3%, el valor predictivo positivo del 14,9% (7,0% para pólipos malignos) y el valor predictivo negativo del 99,7%.

Dicho de otra manera, el 85.1% de los pacientes con un pólipo vesicular que se diagnostica con ultrasonografía en realidad no tiene un verdadero pólipo. Entre los pacientes con un informe de ultrasonografía de falso positivo, el examen patológico muestra un pseudopólipo en 59%, colelitiasis en 38%, adenomas benignos en 4%, estos conocidos por aumentar la tasa de resultados falsos positivos. (Martin, 2018)

Dada la imposibilidad de encontrar los pólipos reportados en la ecografía en un número significativo de exámenes histológicos, parece prudente sugerir el uso de otras modalidades de imágenes como la colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (CPRM), Tomografía por emisión de positrones (PET-CT), o la supuestamente mayor precisión de la ecoendoscopia (exactitud del 97%), especialmente cuando se considera la colecistectomía. (Elmasry et al., 2016)

La ecoendoscopia puede ser invasiva pero no conlleva los mismos riesgos que la colecistectomía (mortalidad resultante de lesiones en vasos sanguíneos, intestino y conducto biliar, 0.3 – 1%). (Elmasry et al., 2016)

Las indicaciones en general de manejo de pólipos vesiculares se pueden clasificar de acuerdo a su tamaño como, si los pacientes con pólipos de menos de 10 mm declinan de la colecistectomía, se les debe seguir con ecografía transabdominal a los 6 y 12 meses para verificar el crecimiento rápido del pólipo y otras características de alto riesgo, durante al menos 2 años hasta que la estabilidad del pólipo se establezca firmemente. (Martin, 2018)

A los pacientes con pólipos de 10-20 mm se les debe ofrecer una colecistectomía y, si la cirugía está contraindicada, deben seguirse con una ecografía transabdominal a los 6 y 12 meses (los pólipos de 10-20 mm de tamaño tienen una incidencia del 43% - 77% de cáncer de vesícula biliar). Los pacientes con pólipos mayores de 20 mm deben proceder a la colecistectomía con el mismo umbral para las contraindicaciones quirúrgicas que otros procedimientos oncológicos. (Martin, 2018)

A los pacientes con pólipos de cualquier tamaño se les debe ofrecer una colecistectomía si tienen cualquiera de las siguientes características de alto riesgo: crecimiento rápido de 3 mm o más en un período de 6 meses, pólipos sésiles, pólipos solitarios, pared engrosada de la vesícula biliar, coledocolitiasis, cólico biliar, dolor atípico en el cuadrante superior derecho, historia de quiste del colédoco, colangitis esclerosante primaria comórbida o edad mayor de 50 años. (Martin, 2018)

Sin embargo, un estudio sugiere que los pólipos de más de 2 cm son más probables de albergar displasia de alto grado / malignidad y los autores concluyen que todos los pólipos > 2 cm deben retirarse, mientras que los <2 cm pueden seguirse con ultrasonido de serie cada 3-6 meses. (Kanthan et al., 2015)

Igualmente, en guías europeas de manejo de pólipos vesiculares se indica la colecistectomía con las recomendaciones antes descritas, pero adicionalmente, se da pautas para los pacientes con pólipos desde 6mm, de los cuales, si no presentan síntomas y sin factores de riesgo de malignidad se indica seguimiento hasta por 5 años, y en el caso de no presentar síntomas, pero con factores de riesgo se indica colecistectomía. (Wiles et al., 2017)

En el estudio de Patel et al. se evidenció que el 54.5% de los pacientes con pólipos vesiculares tuvieron más vigilancia por ultrasonografía desde su inicial diagnóstico. El rendimiento de la patología premaligna / maligna fue del 1.97% con una tasa de detección anual de 12.0 casos por 1000 pacientes. Sin embargo, la captación de seguimiento de pacientes con pólipos fue subóptima en un 32,8% por lo que se debe enfatizar la vigilancia de estos pacientes y nuevas directrices de tratamiento. (Patel, Dajani, Vickramarajah, & Huguet, 2018)

2.1.6.10 Vesícula de porcelana

La inflamación crónica puede llevar a la deposición de calcio dentro de la pared de la vesícula biliar, también conocida como vesícula biliar de porcelana; dado que la inflamación de la vesícula biliar es un factor de riesgo para el cáncer de vesícula biliar,

la vesícula de porcelana sigue siendo una indicación para la colecistectomía en pacientes apropiados. (Sachs et al., 2018)

Aunque menos del 1% de las muestras de vesícula biliar demuestran este cambio, solo las muestras con calcificación punteada en las imágenes se consideran potencialmente "pre malignas", ya que la calcificación transmural es menos probable que desarrolle malignidad (Kanthan et al., 2015). La vesícula biliar de porcelana se detecta en 0.06 a 0.08 por ciento de las muestras de colecistectomía, y es más frecuente en mujeres. (Salazar et al., 2019)

Se ha estimado una incidencia global de 5% de malignidad asociada con calcificación de la vesícula biliar, un patrón de calcificación de la mucosa no difusa conlleva un mayor riesgo de malignidad. (Wernberg & Lucarelli, 2014)

2.1.6.11 Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un síndrome fibroinflamatorio crónico relacionando la inflamación crónica con la carcinogénesis. Hay una mayor frecuencia de lesiones masivas de vesícula biliar en pacientes con CEP; la base presumiblemente se relaciona con la inflamación en curso, lo que facilita una secuencia de metaplasia-displasia-carcinoma. Aquellos pacientes con CEP por lo tanto, deben someterse a una vigilancia anual del cáncer de vesícula biliar, a través de la detección de ultrasonido abdominal, para las masas. (Hundal & Shaffer, 2014)

2.1.6.12 FACTORES HEREDITARIOS

El cáncer de vesícula biliar es conocido que puede ocurrir como parte de síndromes de cánceres hereditarios, siendo el síndrome de Lynch, neurofibromatosis 1 y el síndrome de Gardner's, de los que se han identificado. Desarrollar una comprensión completa de las transformaciones genéticas involucradas en la carcinogénesis de la vesícula biliar podría ayudar a seleccionar marcadores para detectar la enfermedad, especialmente en regiones de alta incidencia de cáncer de vesícula biliar y así se podría

guiar la toma de decisiones con respecto a la colecistectomía profiláctica en portadores de mutaciones. (Barreto, Dutt, & Chaudhary, 2014)

2.1.7 HISTOPATOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (2010) clasifica al cáncer de vesícula biliar en varios subtipos morfológicos con su relevancia pronóstica asociada. El más frecuente es el adenocarcinoma puro (86%), con subtipos biliar, gástrico e intestinal, además existen las variantes mucinosas, de células de sello, de células claras y hepatoides de importancia pronóstica. El resto de los adenocarcinomas (72.8%) se categorizan en el subgrupo NOS (no especificado de otro modo). (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

Adenocarcinoma papilar que comprende el 8% de todos los carcinomas, se ha considerado un subtipo de buen pronóstico según lo descrito por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, con una categoría bien diferenciada debido a la arquitectura mantenida del tumor y menos atipia citológica. (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

El adenocarcinoma mucinoso comprende el 5.5% de todos los adenocarcinomas, representa un patrón moderadamente diferenciado debido a la frecuente descohesión y al notable pleomorfismo nuclear, y se caracteriza por la presencia de más del 50% de mucina extracelular, siendo un subtipo de tumor poco común. Carcinoma de células de anillo de sello comprende el 0.5% (2/437) de todos los carcinomas, con un patrón moderadamente diferenciado. (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

El subtipo adenoescamoso está presente en 4.1% de los casos, el carcinoma de células escamosas puro constituye el 1,1% de los casos. El 0,7% de los casos se clasifican en subgrupo neuroendocrino. El carcinoma de células pequeñas representa el 0.5% de los casos. La diferenciación de los tumores neuroendocrinos del carcinoma de células pequeñas en la citología se basa en la ausencia de mitosis y necrosis y la

presencia de rosetas bien formadas. (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

Cuando una combinación de características del adenocarcinoma convencional y el tumor neuroendocrino están presentes, los casos se clasifican en el grupo de carcinoma adenoneuroendocrino mixto. Este grupo comprende el 1,4% de los casos. El subgrupo de carcinoma indiferenciado consiste en el 5,5% de los casos. La clasificación histológica para el cáncer de vesícula biliar que se ha reconocido como una variable pronóstica significativa, se clasifica de G1 (bien diferenciado) a G4 (indiferenciado); los pacientes se presentan con mayor frecuencia con tumores G3 (mal diferenciados). (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

La propensión del cáncer de vesícula biliar a penetrar más allá de la capa muscular de la pared de la vesícula biliar da como resultado una alta probabilidad de penetración del tumor en el hígado, la cavidad peritoneal y los espacios linfovascuales en el momento del diagnóstico. La revisión de la literatura sugiere que solo el 10% de los casos están confinados a la pared de la vesícula biliar en el momento del diagnóstico; el 59% presenta invasión directa al parénquima hepático, el 45% presenta metástasis a los ganglios linfáticos y el 20% presenta metástasis extrahepáticas distantes. (Yeo, Charles J., Jeffrey B Matthews, David W. Mc Fadden, John H. Pemberton, 2016)

2.1.8 ESTADIAJE

El cáncer de vesícula biliar se estadia en función del sistema de estadificación TNM. El estadio T se basa en la profundidad de la invasión de las capas de la vesícula biliar, mientras que el estadio N se basa en la afectación de los ganglios linfáticos y el estadio M representa la enfermedad metastásica. (Sachs et al., 2018)

Las tasas metastásicas también aumentan con una invasión más profunda del tumor de la vesícula biliar. La progresión de los tumores T2 a T4 aumenta la probabilidad de metástasis a distancia del 16% -79% y el riesgo de afectación ganglionar del 33% al

69%. La invasión tumoral puede verse facilitada por la falta de serosa adyacente al hígado, lo que permite la afectación hepática y una designación automática de T3. (Hundal & Shaffer, 2014)

La estadificación previa del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) (séptima edición) reflejó un sesgo hacia la ubicación de los ganglios linfáticos afectados. La estadificación reciente de AJCC (octava edición) se concentra más en el número de ganglios y distingue la enfermedad T2 según la ubicación de la invasión (T2a: lado visceral de la vesícula biliar, T2b: lado hepático de la vesícula biliar), basándose en la localización del tumor es predictiva de recurrencia y supervivencia después de la resección de T2 GBC. (Sachs et al., 2018)

En la AJCC 8, los nódulos linfáticos metastásicos a lo largo del conducto cístico, conducto biliar común, arteria hepática y / o vena porta se clasifican en estadios N1 y N2, dependiendo de la participación de 1-3 y > 4 nódulos linfáticos (NL), respectivamente. Los NL metastásicos a los linfáticos periaórticos, pericaval, de la arteria mesentérica superior y / o de la arteria celíaca, considerados una etapa N2 en la séptima edición de AJCC anterior (AJCC 7), ahora se clasifican como metástasis a distancia (M1). (Lee, Chiang, Lee, Conrad, & Chun, 2018)

Finalmente, el AJCC 8 ahora recomienda la resección de mayor o igual a 6 NL en pacientes con tumor T1b o mayor. Estudios retrospectivos previos han sugerido que la eliminación de 6 NL puede mejorar la estratificación del riesgo y la calidad de estadificación. Sin embargo, se tiene datos quirúrgicos mundiales que muestran que solo la mitad (50.7%) de los pacientes recibía alguna linfadenectomía, con solo el 12% de los pacientes que alcanzaban el nuevo estándar de muestreo de > o igual 6 NL, y de esos pacientes que se sometieron a una linfadenectomía, la mediana del número de NL eliminados fue de dos. (Lee et al., 2018)

El estadiaje de acuerdo a la AJCC 8 de GBC se la clasifica al siguiente orden: Estadio 0: carcinoma in situ; Estadio I: T1a tumor invade la lámina propia, T1b tumor invade la capa muscular; Estadio II: T2a tumor invade el tejido perimuscular en el lado

peritoneal, N0, M0. T2b tumor invade el tejido perimuscular del lado hepático, N0, M0; Estadio IIIA: T3 tumor invade la serosa hacia el parénquima hepático, N0, M0; Estadio IIIB: T3, N1 (invasión a 1 a 3 nódulos linfáticos), M0; Estadio IVA: T4 tumor invade la vena porta, la arteria hepática, o invade dos o más órganos adyacentes, N0, o T4, N1; Estadio IVB: cualquier estadio T, con N2 (invasión >4 nódulos linfáticos), o M1 (enfermedad metastásica distante). (Marrero et al., 2018)

2.1.9. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de vesícula biliar generalmente se presenta en una de estas tres formas: (a) malignidad sospechada preoperatoriamente, (b) malignidad descubierta accidentalmente en la colecistectomía realizada por supuesta enfermedad benigna (menos del 1%) y (c) malignidad diagnosticada incidentalmente en el examen patológico luego de una colecistectomía de rutina. (Kanthan et al., 2015)

Más de dos tercios de los pacientes con cáncer de vesícula biliar solo se diagnostican durante la cirugía o postoperatorio. En la presentación, el cáncer de vesícula biliar a menudo es similar al cólico biliar o la colecistitis crónica. El dolor en el cuadrante superior derecho o epigástrico es el síntoma más común (54- 83%), seguido de ictericia (10-46%), náuseas y vómitos (15-43%), anorexia (4-41%) y pérdida de peso (10-39%). (Kanthan et al., 2015)

La ictericia puede ser consecuencia de la invasión directa del árbol biliar o de una enfermedad metastásica al ligamento hepatoduodenal. Solo el 3-8% de los pacientes tienen una masa palpable. Entre los pacientes que se presentan sintomáticamente, los tumores generalmente están avanzados, con un 75% no resecable. Entre los pacientes con diagnóstico preoperatorio del síndrome de Mirizzi, 6-27.8% de los pacientes tendrán un diagnóstico final de cáncer de vesícula biliar. (Kanthan et al., 2015)

2.1.10 DIAGNÓSTICO

2.1.10.1 Pacientes con cálculos biliares

El GBC puede enmascarse por colecistitis aguda y se puede diagnosticar después de una colecistectomía de emergencia en el estudio histopatológico de la muestra de la vesícula biliar. Algunos estudios han informado sobre los puntos que pueden conducir al diagnóstico diferencial entre la colecistitis aguda y el GBC. Sin embargo, este diagnóstico diferencial todavía es difícil en pacientes que necesitan colecistectomía de emergencia. (S. H. Kim et al., 2017)

Es necesario un diagnóstico preoperatorio preciso de GBC para orientar la extensión y el tipo de operación. Sin embargo, el diagnóstico por imágenes preoperatorias varía de 0,2 a 25.4%. El diagnóstico diferencial entre GBC con colecistitis aguda y colecistitis aguda simple, se ha observado una anomalía en las pruebas de función hepática en pacientes con GBC, y los pacientes con colecistitis aguda muestran más leucocitosis y un nivel más alto de INR y de proteína C reactiva (PCR). (S. H. Kim et al., 2017)

El grosor y el realce en el patrón de la pared de la vesícula biliar, volumen de la vesícula biliar, ganglios linfáticos regionales, masa de la vesícula biliar en tomografía computarizada e insuficiencia hepática son hallazgos sugestivos de GBC. (S. H. Kim et al., 2017)

2.1.10.2 Imágenes del cáncer de vesícula biliar

Los avances recientes en los estudios por imagen han incrementado la detección de GBC preoperatorio. En el artículo de revisión de la “Revista De Hepatología Clínica Y Experimental”, describe ciertas características que pueden estar presentes en el cáncer de vesícula biliar y diferenciarlas de una enfermedad benigna, como son: engrosamiento de la pared vesicular, pólipos, invasión hepática, invasión vascular, metástasis a nódulos linfáticos y metástasis peritoneales. (Kalra et al., 2019)

El ultrasonido es la primera modalidad empleada para la evaluación de las patologías del tracto biliar, sin embargo, con pobre distinción entre enfermedad benigna y maligna. Entre los estudios que han tomado un rol más exacto en el diagnóstico del cáncer de la vesícula biliar están la tomografía computarizada múltiple detector, resonancia magnética, eco endoscopia, tomografía por emisión de positrones y ultrasonido de alta definición. (Kalra et al., 2019)

Igualmente, los hallazgos por imágenes del GBC incluyen una masa que reemplaza una parte o el total de la vesícula biliar (45% - 60%), engrosamiento de la pared (20% - 30%) y una lesión polipoide intraluminal (15% - 25%). (Sandrasegaran & Menias, 2017)

Se han descrito cuatro patrones básicos de carcinoma de vesícula biliar visualizados en imágenes transversales: masa polipoidea dentro del lumen de la vesícula biliar, engrosamiento focal de la pared, engrosamiento difuso de la pared y reemplazo masivo de la vesícula biliar.

Cáncer de vesícula biliar que forma masa:

Una gran masa que surge de la vesícula biliar se considera GBC hasta que se demuestre lo contrario. Es importante determinar la diseminación local, como en el hígado, el duodeno, la flexión hepática del colon, el diafragma, la vena porta y sus ramas, y las arterias hepáticas. Es importante distinguir entre los ganglios linfáticos hiliares hepáticos y los ganglios más distantes en los sitios celíaco, mesentérico y retroperitoneal. (Sandrasegaran & Menias, 2017)

La presencia de una masa grande de la vesícula biliar que casi llena o reemplaza la luz, que a menudo invade directamente el parénquima hepático circundante, es altamente sugestiva de carcinoma de vesícula biliar, que ocurre en aproximadamente 45 - 60%, en la ecografía, la TC o la resonancia magnética.

Cáncer de vesícula biliar con engrosamiento de la pared:

El GBC puede presentar engrosamiento irregular o nodular de la pared de la vesícula biliar. El diagnóstico diferencial se le realiza con entidades benignas como la adenomiomatosis y varios tipos de colecistitis. Es difícil distinguir el GBC precoz de la adenomiomatosis. (Sandrasegaran & Menias, 2017)

- *Patrón de engrosamiento de la pared: enfocado en adenomiomatosis:* A menudo se puede confundir la adenomiomatosis con el GBC en las imágenes por tomografía cuando se manifiesta como uno de dos patrones: engrosamiento segmentario en el cuerpo y el fondo de la vesícula biliar o engrosamiento focal en el fondo. Sin embargo, se puede sugerir la posibilidad de malignidad cuando se observa calcificación en la pared vesicular, en cambio en la adenomiomatosis se identifica divertículos intramurales, que aparecen como pequeñas lesiones redondas, hipodensas intramurales. (S. W. Kim, Kim, Yang, Ryu, & Won, 2015)

Una mejor diferenciación entre estas dos entidades se podría lograr con el uso de ecografía de alta resolución o resonancia magnética, con características evidentes de quistes intramurales en ambas técnicas y focos ecogénicos intramurales en la ecografía de alta resolución. (S. W. Kim et al., 2015)

Sin embargo, otro problema es el cáncer de vesícula biliar que surge de la adenomiomatosis, con una incidencia que varía del 1 al 7%. Con lo que dificultaría un diagnóstico temprano de cáncer en presencia de adenomiomatosis, por lo que esta entidad tiende a detectarse en edades avanzadas. (S. W. Kim et al., 2015)

- *Patrón de engrosamiento de la pared: centrado en la colecistitis:* Como resultado de un cáncer obstructivo en el cuello de la vesícula biliar puede desarrollarse una colecistitis aguda usual y otras presentaciones como colecistitis gangrenosa, hemorrágica, o perforada. Por lo tanto, la inspección cuidadosa de la pared de la

vesícula biliar para detectar la presencia de engrosamiento focal o masa polipoide es obligatoria en la interpretación de la imagen. (S. W. Kim et al., 2015)

2.1.10.3 Citología

La citología de aspiración con aguja fina guiada por imagen (FNAC) se ha considerado superior en términos de rendimiento de diagnóstico y adecuación de la muestra a una mayor sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. Se ha encontrado que es una modalidad útil para el diagnóstico con sensibilidad reportada de 96.8% y una tasa de insuficiencia de 9.9%. Los falsos negativos son una limitación bien conocida de FNAC, que podría atribuirse a muestreo incorrecto, necrosis o fibrosis. En tumores malignos de la vesícula biliar se ha documentado un falso negativo del 3.1%. (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

Se observaron complicaciones infrecuentes en estudios anteriores con procedimientos que incluían punción de la vesícula biliar (aspiración biliar) que incluían una reacción vasovagal grave, hemorragia, hemobilia, hipotensión y bacteriemia. Sin embargo, en nuevas series de estudios no se ha presentado dichas complicaciones. (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

Además de la confirmación temprana y el diagnóstico preoperatorio de malignidad, permite la evaluación morfológica y la caracterización del subtipo apropiado de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es necesaria para el pronóstico de la enfermedad. (Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeeo Mathur, 2013)

2.1.10.4 Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales tienen una importancia creciente en el diagnóstico y la evaluación de GBC. El ensayo de CA 242, CA15-3, CA19-9 y CA 125 son marcadores bastante buenos para discriminar pacientes de carcinoma de la vesícula biliar de

coleditiasis. CA 242 y CA125 cuando se usan juntos logran la mejor sensibilidad y especificidad. Los marcadores séricos parecen ser menos sensibles cuando se usan individualmente en el carcinoma de la vesícula biliar, pero pueden ser útiles en combinación. (Andrén-sandberg, 2012).

2.1.10.5 Examen histopatológico

El diagnóstico confirmatorio de cáncer de vesícula biliar se da a través de la examinación histopatológica, por lo que es una práctica estándar enviar todas las muestras de vesícula biliar para el examen histopatológico de rutina (EHP) después de la operación de colecistectomía. Sin embargo, hay controversia en la literatura con respecto al EHP de rutina o selectiva de las muestras de vesícula biliar para enfermedades benignas. (Benkhadoura, Elshaikhy, Eldruki, & Elfaedy, 2019)

Los estudios que sugieren EHP de manera selectiva es: primero, es poco probable que tenga GBC incidental en una muestra de vesícula biliar de aspecto normal. Segundo, los GBC tempranos inesperados (etapas Tis y T1a), que pueden parecer normales en el examen general, no requieren tratamiento adicional ya que la colecistectomía simple es adecuada. Tercero, la EHP de rutina de todas las muestras de vesícula biliar sobrecarga el departamento de histopatología y los recursos hospitalarios. (Benkhadoura et al., 2019)

Adicionalmente, hay estudios que recomiendan el EHP de rutina para diagnosticar eventuales patologías distintas a las relacionadas con la enfermedad de cálculos biliares que pueden requieren tratamientos adicionales. Como se ha evidenciado en ciertos estudios en los que se han reportado diagnósticos histopatológicos en la vesícula biliar de linfoma, adenocarcinoma metastásico de origen gástrico, colecistitis granulomatosa la cual está relacionada con la sarcoidosis y la tuberculosis. (Charfi et al., 2018)

Una política de enfoque selectivo para EHP de las muestras de vesícula biliar puede ser segura en áreas con muy baja incidencia de GBC. Para así dar un enfoque más

rentable, disminuir la carga de trabajo del departamento de histopatología y sin comprometer el resultado del paciente. (Benkhadoura et al., 2019)

Sin embargo, existe controversia ya que en otros estudios se ha observado que un enfoque de rutina del análisis histológico en las colecistectomías que se realizan en respuesta a una indicación benigna puede descubrir una mayor proporción de casos de iGBC en comparación con un enfoque selectivo de análisis histológico. Por lo cual cuando se utiliza un enfoque selectivo, es importante tener en cuenta los factores de riesgo para el cáncer de vesícula biliar y examinar cuidadosamente la muestra de vesícula biliar antes de tomar la decisión de enviar el espécimen. (Lundgren, Muszynska, Ros, & Persson, 2017)

2.1.11 CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR INCIDENTAL

La tasa de detección de cáncer de vesícula biliar incidental (iGBC) es de 0.19 – 2.1%, pudiendo ocurrir enfermedad residual con un mal pronóstico. Este tipo de presentación se diagnostica después de una colecistectomía de emergencia en el estudio histopatológico de la muestra de la vesícula biliar. Sin embargo, si solo se lleva a cabo colecistectomía para iGBC, muchos pacientes tendrán enfermedad residual y la resección R0 es un factor pronóstico importante. (S. H. Kim et al., 2017)

Es necesario un diagnóstico preoperatorio preciso de iGBC para orientar la extensión y el tipo de operación. Hay que recordar que el diagnóstico por imágenes preoperatorias varía de 0,2 a 25.4%. Además, es posible que los radiólogos experimentados no estén disponibles en algunas situaciones de emergencia. (S. H. Kim et al., 2017)

Los pacientes con iGBC en los estudios de imagen, como en tomografía computarizada, muestran masas típicas en la vesícula biliar o engrosamiento focal de la pared en comparación con el engrosamiento difuso de la pared en pacientes con

colecistitis aguda. Algunos pacientes de iGBC muestran además engrosamiento mural irregular con realce de la vesícula biliar. (S. H. Kim et al., 2017)

Se han identificado varios factores de riesgo para iGBC, que incluyen la edad de 65 años o más, fosfatasa alcalina elevada (>120 U/l) y sexo femenino. Al analizar pacientes mayores de 44 años, CA 19-9 elevada, combinadas con CEA elevados y / o CA 125, cálculo $>1,2$ cm, y el engrosamiento focal de la pared de la vesícula biliar se identificaron como factores de riesgo predictivos. En otro estudio se encontró que la edad avanzada, el sexo femenino, la colecistitis aguda, la ictericia y la operación aguda fueron factores de riesgo preoperatorios univariados para GBC incidental. (Muszynska et al., 2018)

En el estudio de Muszynska et al., el cirujano clasificó correctamente por inspección macroscópica de la vesícula biliar 55 de 215 piezas quirúrgicas, lo que corresponde a una sensibilidad del 25%. Los pacientes con iGBC tuvieron más complicaciones intra y postoperatorias en relación con la colecistectomía en comparación con los pacientes con enfermedad benigna. Por ejemplo, la lesión de los conductos biliares, la colangitis, las infecciones postoperatorias y la pancreatitis aumentaron. (Muszynska et al., 2018)

La identificación preoperatoria de pacientes con mayor riesgo de iGBC brinda la oportunidad de optimizar el tratamiento quirúrgico. Esto puede incluir la programación de pacientes para la operación diurna, realizada por un cirujano experimentado, así como el envío de secciones por congelación para el examen histológico. (Muszynska et al., 2018)

Se ha descrito una herramienta para valorar el pronóstico de los pacientes con GBC, desarrollado por series multicéntricas, denominado el score predictor de riesgo para cáncer de vesícula biliar (GBPR). El score GBPR consiste en cuatro factores de riesgo derivados de la patología asociados con enfermedades locorregionales o diseminadas según los grupos de riesgo. Ayuda a redistribuir los cánceres T1b con mayor riesgo en función de pobres factores pronósticos adicionales. (Søreide et al., 2019)

Este score GBPR incluye datos de la categoría T, grado de diferenciación, infiltración linfovascular e infiltración perineural. Dividiéndolo en riesgo bajo, intermedio y alto. Así aportando a través de estos resultados una visión más amplia del estado del paciente con diagnóstico de iGBC. (Søreide et al., 2019)

Otra ayuda para un diagnóstico transquirúrgico de GBC es la muestra por congelamiento que puede realizarse cuando los cirujanos sospechan malignidad en el hallazgo intraoperatorio, sin embargo, se sabe que una muestra por congelamiento tiene una eficacia pobre con respecto a la detección de cáncer in situ por lo que se no es una técnica que excluya todo cáncer vesicular, pero si puede ser de ayuda para la toma de decisiones intraoperatoria en caso de positividad como la conversión de una técnica laparoscópica a abierta para realizar una cirugía oncológica. (Utsumi et al., 2017)

2.1.12 MANEJO

La única potencial cura para el GBC es la resección quirúrgica. Los factores más importantes para determinar la extensión de la resección y el pronóstico es la profundidad de la invasión del tumor o el estadio T. Conociendo que los tumores T1 y T2 están limitados a la pared de la vesícula, T3 y T4 se extienden más allá de ésta. (Bhattacharjee, 2018)

En los estadios I y II son resecables y con intención curativa, estadio III es localmente avanzado y con necesidad de resecciones mayores, y el estadio IV no es resecable debido a metástasis hematógenas o linfáticas distantes, implantes peritoneales o invasión de vasos principales como celiacos, arteria mesentérica superior, aorta o vena cava (Bhattacharjee, 2018).

Sin embargo, en las guías ESMO (Sociedad Europea de Medicina Oncológica), indica que en etapas T avanzadas (incluidos los tumores T4) no es una contraindicación para la resecabilidad, siempre que se encuentren en el fondo de la

vesícula; estos tumores requieren resección hepática mayor con posible resección del colon transverso. (Valle et al., 2018)

Lograr una resección curativa de un tumor avanzado localizado en el infundíbulo es mucho más difícil porque requiere la resección del conducto biliar, el bulbo duodenal y, potencialmente, la cabeza pancreática junto con una hepatectomía mayor, especialmente si los vasos del lado derecho (arteria hepática derecha, vena porta derecha) están involucrados. (Valle et al., 2018)

Para dirigir el indicado tratamiento de GBC depende del tipo de presentación del cáncer, de acuerdo a las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) lo clasifican en: hallazgo incidental en la cirugía, hallazgo incidental en la revisión de la patología, masa en la imagen, ictericia y enfermedad metastásica. Generalmente, los pacientes que se presentan como hallazgo incidental son tumores en estadios tempranos y las demás presentaciones ya son estadios tardíos, sin embargo, hay ciertos criterios de resección en estos estadios. (Lurie, Cancer, & Abbott, 2020)

2.1.12.1 Hallazgo incidental en la cirugía

En este escenario la NCCN recomienda realizar en la cirugía un estadiaje intraoperatorio, congelación de la vesícula biliar resecada y de los ganglios sospechosos. Posteriormente en el manejo postquirúrgico se indica realizar tomografía computarizada y resonancia magnética de abdomen y pelvis con contraste intravenoso y tomografía de tórax con o sin contraste. (Lurie et al., 2020)

De acuerdo con los resultados de los exámenes de imagen se clasifica al tumor como resecable o irresecable. Para los tumores resecables el tratamiento primario sería la colecistectomía, resección hepática en bloque (segmentos IVb y V), linfadenectomía portal, y resección biliar extrahepática en caso de invasión maligna. Mientras que para los tumores irresecables se recomienda considerar testeo molecular como inestabilidad de microsatélite, y así indicar la adecuada terapia sistémica, además de terapia de radiación paliativa. (Lurie et al., 2020)

1.2.12.2 Hallazgo incidental en la revisión patológica

De acuerdo a esta presentación las guías NCCN el manejo a seguir va a depender del estadiaje asignado, siendo así, para tumores en T1a con márgenes negativos no es necesario una segunda cirugía y bastará con la colecistectomía simple siempre y cuando se haya logrado obtener un R0, con lo que se indicará únicamente observación y seguimiento del paciente. (Lurie et al., 2020)

No se ha demostrado diferencias en la sobrevida entre pacientes que se han sometido a una cirugía versus dos cirugías en estadio T1a. Sin embargo, un factor que puede afectar el pronóstico en un paciente con tumor en estadio temprano es la perforación de la vesícula biliar y con el consecuente derrame de la bilis en la cavidad abdominal, con lo que podría provocar carcinomatosis (73%) o metástasis en puertos laparoscópicos (17%), con una sobrevida a los 2 años de tan sólo 18,5%. (Ioannis T, 2016)

Otro tipo de presentación es si tiene nódulo positivo del conducto cístico, en donde las guías nos indican realizar tomografía computarizada y resonancia magnética de abdomen y pelvis con contraste intravenoso y tomografía de tórax con o sin contraste, considerar estadiaje laparoscópico y testeo molecular. Posteriormente se designará una quimioterapia neoadyuvante, y de acuerdo a la valoración individual del paciente se indicará la resección hepática+ linfadenectomía portal, +- excéresis del conducto biliar en caso de compromiso maligno. (Lurie et al., 2020)

En ciertas revisiones sistemáticas se ha identificado si la resección del conducto biliar extrahepático de rutina en pacientes con cáncer de vesícula biliar presenta beneficios frente a los casos seleccionados, los cuales se ha observado que al realizar la excéresis de rutina del conducto biliar presenta mayores tasas de complicaciones postquirúrgicas, no hay diferencias en la recurrencia, no diferencias en la sobrevida general, y no hay una mejor disección de ganglios linfáticos, por lo cual se recomienda realizar este tipo de procedimiento en caso de estar comprometido la región biliar. (Nigri et al., 2016)

Igualmente, se han revisado a pacientes que han sido sometidos a resección del conducto biliar de rutina desde tumores T2 en adelante sin compromiso biliar, en quienes se observó que no hubo diferencias entre tasas R0, tasas de morbilidad y factores de TNM, sin embargo, no hubo beneficios en la sobrevida. (Fujii et al., 2018)

Finalmente, la presentación de cáncer incidental post colecistectomía, es el tumor T1b o mayor en el cual se realiza igualmente una estadificación ya sea imagenológica o por laparoscopia, considerar una revisión de la placa microscópica y, se va a clasificar a esta fase en resecable e irresecable de acuerdo a los resultados obtenidos. La exploración inicial debe ser guiada a descartar metástasis en nódulos linfáticos en el eje celíaco y surco aortocaval ya que éstos contraindicarían a la reoperación. (Lurie et al., 2020)

En el caso de ser un tumor resecable se opta por la resección hepática la cual se debe obtener márgenes negativos con hepatectomía de segmentos IVB-V+ linfadenectomía portal +- resección del conducto biliar. Si al tumor se lo considera no resecable se debe optar por terapia sistémica, paliativa y ameritar radioterapia. (Lurie et al., 2020)

En pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental que se han sometido a reoperaciones, se ha comparado entre pacientes con y sin resección de puertos laparoscópicos. En los que se evidenció que no hay diferencias entre el estadio T, compromiso de nódulos linfáticos y la tasa de recurrencia a distancia entre estos pacientes. Además, la resección de puertos laparoscópicos no se asoció con mejoría en la sobrevida. Por lo que no se recomienda este tipo de procedimiento de rutina, únicamente en caso de estadiaje. (Poultides et al., 2017)

2.1.12.3 Masa en la imagen

En caso de presentarse una paciente con exámenes de imagen con evidencia de una masa en la vesícula biliar, las guías de la NCCN recomiendan realizar tomografía computarizada y resonancia magnética de abdomen y pelvis con contraste intravenoso

y tomografía de tórax con o sin contraste, pruebas de función hepática, evaluación de la reserva hepática, realizar CEA y Ca19-9, considerar estadiaje laparoscópico y una valoración multidisciplinaria. De acuerdo a estos resultados se clasificará igualmente en tumor resecable o irresecable.

Como previamente se ha descrito en enfermedad resecable se optará por una colecistectomía radical (hepatectomía en bloque+ linfadenectomía portal +- resección del conducto biliar). Si hay evidencia de enfermedad avanzada locoregional (masa invadiendo el hígado y/o enfermedad nodal, incluyendo nódulo cístico positivo) se debe considerar la quimioterapia neoadyuvante. Si se asigna un estadiaje no resecable se realiza biopsia, posible testeo molecular y terapia sistémica con terapia de radiación paliativa. (Lurie et al., 2020)

2.1.12.4 Ictericia en la presentación

En caso de que un paciente debute con ictericia al momento del diagnóstico de GBC, se debe realizar todos los pasos antes descritos en caso de masa en examen de imagen. Con la adición de realizar un drenaje biliar, ésta se la debe considerar antes de realizar ya sea una resección quirúrgica o terapia sistémica. La presencia de ictericia es generalmente un indicador de pobre pronóstico, por lo que estos pacientes requieren una cuidadosa valoración quirúrgica. Sin embargo, la ictericia se la considera una contraindicación relativa, con la posibilidad de intento de resección curativa en casos seleccionados de enfermedad resecable en centros expertos. (Lurie et al., 2020)

Una revisión sistemática y meta-análisis sobre los resultados obtenidos de pacientes con GBC que presentan ictericia se observó que la sobrevida fue peor, presentan una enfermedad más avanzada y mayores tasas de morbilidad que los pacientes sin ictericia. Se observó que en pacientes en estadio T3 con extensión del tumor a las estructuras hiliares es muy probable que requiera una hepatectomía derecha o una hepatectomía extendida con linfadenectomía y reconstrucción del conducto biliar siempre que la arteria hepática izquierda y la vena porta izquierda no estén involucradas. (Hodson et al., 2018)

Estos procedimientos más complejos podrían explicar las altas tasas de fugas biliares y falla hepática en los pacientes con ictericia. Sin embargo, a pesar de la ictericia obstructiva se puede optar por una cirugía con resección R0 en pacientes con localización del tumor hacia el infundíbulo en quienes la ictericia se deba por el compromiso del conducto hepático común o por una linfadenopatía periportal, presentándose éstas en un estadio más temprano de la enfermedad. (Hodson et al., 2018)

A diferencia de los pacientes en quienes el tumor se localice hacia el fondo de la vesícula biliar comprometiendo el segmento V del hígado, duodeno y colon, siendo que la ictericia se deba a una enfermedad más avanzada con compromiso del conducto hepático con o sin compromiso de la bifurcación hiliar, trombosis de la vena porta, y/o múltiples metástasis del hígado. En estos pacientes no se puede optar por resección quirúrgica. (Hodson et al., 2018)

En una serie multi-institucional se demostró que los pacientes con ictericia que se beneficiaban de la cirugía eran los que presentaban niveles bajos de Ca 19-9 (<50), pacientes más jóvenes y sin invasión linfovascular, tenían una sobrevida favorable. (Zaidi & Maithel, 2018)

2.1.12.5 Enfermedad metastásica

En el caso de presentarse un paciente con enfermedad metastásica, se indica realizar biopsia, testeo molecular, y como tratamiento primario la terapia sistémica, y cuidados de soporte. Hay una limitación de estudios clínicos de un régimen estándar o definitivo que brinde beneficios en la terapia sistémica. Se ha indicado como primera línea a regímenes de gemcitabina y fluoropirimidina, a ser utilizados antes o después de la quimiorradiación. (Lurie et al., 2020)

En cuanto al estado post resección para cada tipo de presentación del cáncer de vesícula biliar, se debe realizar un seguimiento del paciente, con la realización de

estudios de imagen cada 3 a 6 meses por 2 años, y luego cada 6 a 12 meses por 5 años. Se debe considerar realizar CEA y Ca 19-9. (Lurie et al., 2020)

2.1.13 CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS

2.1.13.1 Resultados de linfadenectomía

Según consensos de guías clínicas se ha descrito que la linfadenectomía portal se debe realizar en pacientes con tumores a partir de estadios T1b en adelante. En una revisión se identificó que los pacientes con tumor en T1a presentaron resecciones linfáticas positivas en un 13%, T1b 12% y T2 un 40%. De los cuales se evidenció que no hay un beneficio en la sobrevida en pacientes con enfermedad T1a, a diferencia de los pacientes en T1b y T2 con una mejora en la sobrevida general. Por lo que a pesar de la positividad nodal en cáncer T1a, no hay impacto en la sobrevida. (Köhn et al., 2018)

La linfadenectomía portal es requerida en iGBC independientemente del estado del nódulo cístico, debido a que éste solo predice al estado de los nódulos linfáticos del pedículo hepático y no de los nódulos más distantes como los D2 (nódulos de la arteria hepática común, y nódulos peripancreáticos). Por lo que los pacientes con cáncer sin enfermedad residual al momento de la resección oncológica y enfermedad regional limitada al nódulo cístico inicialmente resecado, tienen similar sobrevida a los pacientes pN0. (Vega et al., 2017)

2.1.13.2 Linfadenectomía portal laparoscópica versus abierta

Se han informado tres tipos de propagación del cáncer de vesícula biliar: metástasis en los ganglios linfáticos a través de la invasión linfática, diseminación tumoral a través del flujo linfático a lo largo de los pedículos de Glisson y metástasis hematogena del hígado a través de las venas císticas. Por lo que la metástasis es más comúnmente dada por vía linfática, la linfadenectomía portal es de vital importancia en este tipo de cáncer. (J. Shindoh et al., 2016).

En un estudio se identificó el rendimiento de la resección de nódulos linfáticos de acuerdo al tipo de abordaje, en el cual el 52% se realizó una cirugía laparoscópica con un porcentaje de conversión del 20%, en el que la resección de nódulos linfáticos (>3) fue mayor en la técnica abierta (47%) que en la laparoscópica (34%), pero no se evidenció una diferencia significativa con la sobrevida en general. Hay que tener en cuenta que la nueva edición de las guías AJCC recomiendan la excéresis de más de 6 nódulos linfáticos. Se ha observado que sólo el 5,3% de los pacientes tienen el número recomendado de nódulos resecados. Por lo que se recomienda realizar éste tipo de procedimientos en manos de expertos y en centros especializados. (Ong et al., 2018)

2.1.13.4 Tiempo de intervalo para la re-resección en iGBC

El intervalo de tiempo óptimo para la re-resección del cáncer de vesícula biliar descubierto incidentalmente parece ser entre 4 y 8 semanas después de la colecistectomía inicial. Ya que en estos pacientes se ha observado una mayor sobrevida general que los pacientes re operados antes de las 4 semanas, y después de las 8 semanas. (Buettner et al., 2017)

A los pacientes que se les opera antes de las 4 semanas puede no permitir la evaluación completa del tumor y la estadificación. La inflamación en el campo quirúrgico puede hacer que la visualización de estructuras importantes en la imagen transversal sea casi imposible en el período postoperatorio temprano. Mientras que a los pacientes que se les re opera muy tarde (>8 semanas) puede permitir una mayor diseminación sistémica de la enfermedad. (Buettner et al., 2017)

2.1.13.5 Resección radical laparoscópica

Al evaluar a un paciente con GBC incidental, se deben tomar algunas consideraciones como: conocer si hubo perforación de la vesícula biliar con derrame de bilis, si la vesícula fue extraída en una bolsa y el informe histopatológico completo. En la cirugía se debe explorar el espacio de Morrison para valorar crecimiento de células tumorales esparcidas en el caso de que hubo derrame de bilis; la extracción de

muestras de nódulos linfáticos en el espacio para-aórtico para una examinación por congelación ya que si está positivo no hay razón para una cirugía radical. (C. Muñoz, 2018)

Con la sección del ligamento hepatoduodenal y maniobra de Kocher se logra realizar la linfadenectomía extendida, cuyos límites son la vena cava inferior infrarrenal a la derecha y la aorta a la izquierda, y el límite superior es la vena renal izquierda. La linfadenectomía del pedículo hepático y del eje celíaco son las mismas que la de la cirugía abierta. Se sigue con la linfadenectomía de los nódulos del grupo retropancreático, de la arteria hepática común, de la arteria esplénica y de las áreas del pedículo hepático. Se sigue con la resección de los segmentos hepáticos IVb y V. (C. Muñoz, 2018)

En una primera instancia se conocía que la laparoscopia era una contraindicación en el tratamiento de GBC debido a que posiblemente había esparcimiento de células tumorales por el pneumoperitoneo, sin embargo, al momento se conoce que el riesgo de desarrollar implantes es poco probable si se toman las adecuadas medidas. Y así ofreciendo todas las ventajas de la laparoscopia frente a la cirugía abierta. Hay que tomar en consideración que este tipo de cirugía debe ser realizada por cirujanos expertos en centros especializados. (C. Muñoz, 2018).

2.1.14 PRONÓSTICO

El pronóstico del GBC es malo, aproximadamente el 30% de los pacientes con lesiones confinadas a la mucosa de la vesícula biliar sobreviven 5 años y el 10% con etapas más avanzadas sobreviven 1 año. Un pequeño porcentaje de pacientes se diagnostica en una etapa temprana donde la resección quirúrgica completa proporciona una posibilidad de curación (International et al., 2016).

Debido a la rareza de la enfermedad, es difícil determinar la tasa de supervivencia global, que varía entre 5% y 12%. Para el cáncer incidental de la vesícula biliar, que

se encuentra con mayor frecuencia en la resección laparoscópica del cólico biliar o la colelitiasis sintomática, la cura es posible y las tasas de supervivencia son mucho mejores. (Sachs et al., 2018)

En la mayoría de los casos, el cáncer de vesícula biliar se desarrolla de 5 a 15 años, cuando la metaplasia progresa a displasia, carcinoma in situ y luego cáncer invasivo. La progresión es con frecuencia rápida y silenciosa, lo que presagia un pronóstico deprimente. Menos del 10% de los pacientes tienen tumores que son resecables en el momento de la cirugía, mientras que casi el 50% tienen metástasis a los ganglios linfáticos. (Hundal & Shaffer, 2014)

Con la edición más reciente del sistema de estadificación TNM, el estado ganglionar parece ser el más sugestivo para el pronóstico general. Oh y sus colegas encontraron que a medida que aumentaba el estado ganglionar, independientemente de la etapa T, hubo una disminución en las tasas de supervivencia a 3 años. (Wernberg & Lucarelli, 2014)

Los factores pronósticos que pueden ayudar a predecir la supervivencia después de la resección incluyen la estadificación T de la lesión original; grado de afectación ganglionar; metástasis; e ictericia que puede significar invasión biliar y posible obstrucción. Las tasas de supervivencia a 5 años comienzan en 80% para la etapa 0, luego disminuyen progresivamente a 50% para la etapa I, 28% para la etapa II, 8% para la etapa IIIa, 7% para la etapa IIIb, 4% para la etapa IVa y finalmente, 2% para el estadio IVb. (Hundal & Shaffer, 2014)

Sin embargo, en un estudio multicéntrico internacional muestran mejores tasas de supervivencia de acuerdo a la localización del tumor hacia la cara hepática o peritoneal de la vesícula biliar, y ésta localización predice un mejor pronóstico para los tumores localizados en la cara peritoneal. Para los pacientes en etapa T2 presentaron una supervivencia del 52.1% a los 3 años y 42.6% a los 5 años, si se localizaba en el lado hepático y si se presentaba el tumor en el lado peritoneal la supervivencia ascendía a 73.7% a los 3 años y 64.7% a los 5 años ($p=0.0006$). (J. Shindoh et al., 2016)

Los tumores T1 tenían un buen pronóstico sin importar la localización (sobrevida a los 5 años, 85% lado hepático, 90% lado peritoneal), mientras que los tumores T3 tenían mal pronóstico sin importar la localización (sobrevida a los 5 años, 29% lado hepático, 25% lado peritoneal). (J. Shindoh et al., 2016)

La diferencia del pronóstico de acuerdo a la localización del tumor en el lado hepático o peritoneal probablemente se deba a que los pacientes con tumor localizado en el lado hepático presentaron al histopatológico tasas de invasión vascular y neural significativamente más altas que en el lado peritoneal, al igual que el compromiso nodal y metástasis hepáticas. (J. Shindoh et al., 2016)

Se ha descrito en la literatura el valor pronóstico de los marcadores tumorales, como CEA (antígeno carcinoembriónico) y CA19-9 (antígeno carbohidratado 19-9) por separado. Igualmente, la combinación preoperatoria de estos dos marcadores es un indicador efectivo para predecir un mal pronóstico para los pacientes sometidos a resecciones por GBC. Mientras que si estos marcadores tumorales se mantienen dentro de parámetros normales se ha observado un mejor pronóstico. (Wen et al., 2017)

En el estudio de Zhijian et al. reportó que los pacientes con elevación de la combinación de los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 tuvieron una media de supervivencia de 6.2 meses y la tasa de supervivencia a los 3 años apenas de 2.2%. Por lo que se cuestiona la justificación de realizar resecciones radicales en estos pacientes. Sin embargo, el uso de estos marcadores pueden ser una guía para la terapia personalizada de neoadyuvancia en pacientes con GBC. (Wen et al., 2017)

2.1.15 MORTALIDAD

El cáncer de vesícula biliar se encuentra entre la minoría de los cánceres que presentan una mayor proporción de mortalidad por cáncer que la incidencia. Si bien la incidencia representa el 1.2% de todos los diagnósticos de cáncer, la mortalidad por cáncer de vesícula biliar representa el 1.7% de todas las muertes por cáncer. Alrededor

de 165,000 personas murieron de cáncer de vesícula biliar en 2018. De ellas, aproximadamente 70,000 eran hombres y 95,000 eran mujeres. (Rawla, Sunkara, Thandra, & Barsouk, 2019)

Los países con las cinco tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas por 100,000 para hombres en 2018 son Bolivia (9.6), Tailandia (7.8), República de Corea (5.0), Chile (4.3) y Japón (4.2). Los países con las cinco tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas por 100,000 para mujeres en 2018 son Bolivia (11.5), Chile (6.4), Bangladesh (5.0), Tailandia (5.7) y Nepal (4.9). (Rawla et al., 2019)

En Ecuador la tasa cruda de mortalidad por cáncer de vesícula biliar es de 2.8 por 100,000 habitantes, de ésta de acuerdo a los grupos de edad el de mayor mortalidad, con una tasa de 43,5 están los pacientes mayores de 75 años de edad. (Patricia Cueva y José Yépez, 2014)

CAPÍTULO III

3.1 MÉTODOS

3.1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El problema del tema de esta investigación se basa en las altas tasas de irrecabilidad en el cáncer de vesícula biliar que no son diagnosticados a tiempo dando tasas de supervivencia global del 5 al 12%, consideradas como muy bajas, y la mitad de los casos con metástasis a ganglios linfáticos. Una adecuada evaluación preoperatoria e intraoperatoria en pacientes a los que se les realiza colecistectomía en enfermedad litiasica inflamatoria, pero que presentan ciertos factores predictivos de cáncer de vesícula biliar nos ayudará a diferenciar estas patologías para determinar una adecuada toma de decisión de tratamiento quirúrgico, dando así una posibilidad potencial de cura y poder mejorarlas tasas de supervivencia ya descritas.

3.1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores predictivos clínicos, analíticos e imagenológicos para el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar en los pacientes atendidos en el Hospital Vozandes Quito entre los años 2005 al 2019?

3.1.3 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vesícula biliar es una patología rara categorizada con un mal pronóstico por su gran agresividad, sin embargo, el Ecuador ocupa una de las tasas más altas de incidencias a nivel Mundial, a diferencia de Estados Unidos y Europa que tienen las tasas más bajas.

Según los reportes de cáncer de vesícula biliar en el Registro Nacional de Tumores se han encontrado un total de 644 casos entre los años del 2006 al 2010, de los cuales la mayoría corresponden al sexo femenino y pacientes mayores de 75 años de edad, además otros grupos de riesgo como residentes de la Sierra y analfabetos.

El diagnóstico histopatológico más común en éste registro son los adenomas y adenocarcinoma con 244 casos (68.5%), sin embargo, solo 356 (50%) casos tienen reportado el histopatológico de los 644 que representan el total. (P. Cueva 2014)

La presentación del cáncer de vesícula biliar puede tener varios escenarios entre ellos: malignidad sospechada preoperatoria, malignidad descubierta accidentalmente en la colecistectomía realizada por supuesta enfermedad benigna y malignidad diagnosticada incidentalmente en el examen patológico luego de una colecistectomía de rutina, siendo estas dos últimas presentaciones las más frecuentes, en un 50-70% la presentación de cáncer incidental, como una única oportunidad de curación.

Estas presentaciones imitan en un inicio a un cuadro clínico de colecistitis, con presencia de dolor abdominal epigástrico, náusea, vómito y anorexia, sin embargo en caso de presentar ictericia puede deberse a una invasión al árbol biliar o enfermedad metastásica, estando en etapas avanzadas con un porcentaje de no resecabilidad del 75%, por lo que es importante un diagnóstico diferencial preoperatorio e intraoperatorio entre la enfermedad vesicular benigna y sospecha de malignidad para una adecuada terapéutica al momento de la cirugía y orientar la extensión y el tipo de operación.

Muchos pacientes tendrán enfermedad residual en caso de una colecistectomía simple cuando se da un diagnóstico de colecistitis en lugar de cáncer y la resección R0 es un factor pronóstico importante. En ciertos casos se puede conducir a una reintervención para efectuar la exéresis adecuada al establecerse un estadio superior a T1a, incluyendo, además de la colecistectomía, la excéresis de los tejidos adyacentes invadidos y linfadenectomía de los grupos ganglionares implicados en la invasión.

Adicionalmente, al tener una sospecha prequirúrgica de cáncer de vesícula biliar se puede ayudar a los cirujanos el evitar los casos de cáncer incidental y evitar el derrame de bilis durante la colecistectomía que puede transformar una enfermedad en etapas iniciales en enfermedad irresecable debido a la carcinomatosis, conocido como un importante factor pronóstico.

El pronóstico se asocia con la extensión ganglionar y al carácter completo de la excéresis, con tasas de supervivencia en 5 años de hasta el 80% en estadio 0, pero llegando a ser tan bajas de hasta 2% en estadio IVb. (A.Gainant, 2015)

El presente trabajo de investigación tiene como intención realizar un análisis de cuáles son los factores predictivos del cáncer de vesícula biliar para una aproximación diagnóstica preoperatoria e intraoperatoria, como medio para planificar una adecuada terapia quirúrgica con intención curativa o direccionar las conductas de acuerdo a la mejor estrategia para el bienestar del paciente.

El conocimiento adquirido podrá ser interpretado como políticas de salud para el discernimiento de ciertos grupos de paciente que pueden estar en riesgo de ser sometidos a una cirugía inefectiva en un escenario de una enfermedad vesicular benigna en lugar de un cáncer vesicular con posibilidad de resecabilidad a tiempo.

3.1.4 OBJETIVO GENERAL

Analizar los factores predictivos para el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, en la población en estudio.

3.1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los factores epidemiológicos relacionados con el cáncer de vesícula biliar que se presentaron en los pacientes atendidos en el Hospital Vozandes Quito.
- Determinar los factores clínicos, analíticos e imagenológicos predictivos para el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar.
- Establecer los determinantes predictivos de irresecabilidad en cáncer de vesícula biliar.

3.1.6 HIPÓTESIS

3.1.6.1 Hipótesis de trabajo

Existen factores predictivos para diferenciar preoperatoriamente y transquirúrgico la colecistitis litiasica aguda en comparación a cáncer de vesícula biliar.

3.1.6.2 Hipótesis nula

No existen factores predictivos para diferenciar preoperatoriamente y transquirúrgico la colecistitis litiasica aguda en comparación al cáncer de vesícula biliar.

3.1.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La matriz de variables se la describe a continuación:

Variable respuesta o dependiente:

- Cáncer de vesícula biliar

Variable independiente:

- Factores predictivos

Variables intervinientes:

- Obesidad
- HTA
- Diabetes Mellitus
- Colecistitis

Tabla 1: Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable	Unidad de medida	Instrumento
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Grupos de edad: 18 a 64 años 65 a 100 años	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa y Nominal Dicotómica	Adulto, Adulto mayor	Lista de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Género: Masculino Femenino	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa y Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Lista de recolección de datos
Región Sierra	Paciente que haya nacido o procedente de la Sierra	Sierra	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa y Nominal Dicotómica	Si No	Lista de recolección de datos
Obesidad	Paciente con un IMC igual o superior a 30	IMC =>30	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa y Nominal Dicotómica	Si No	Lista de recolección de datos
Diabetes Mellitus	Es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica.	Diabetes Mellitus	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa y Nominal Dicotómica	Si No	Lista de recolección de datos

Hipertensión arterial	Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Hipertensión arterial	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Lista de recolección de datos
Factores predictivos imagenológicos	Un factor predisponen evidenciado en resultados de exámenes de imagenología que aumenta el riesgo de una persona de presentar una afección o enfermedad.	Masa en la vesícula biliar	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si /No	Lista de recolección de datos
Cáncer de vesícula biliar	Presencia de masa en	Engrosamiento focal de la pared vesicular.	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No	Lista de recolección de datos
		Linfadenopatía			Si/No	
		Engrosamiento de la pared vesicular con presencia de líquido perivesicular.			Si/No	
		Dilatación del conducto biliar común >7mm.				
		Cálculo >1cm			Si/No	

	vesícula biliar observada en estudios de imagen o histopatológico						
		AST (aspartato aminotransferas)				Si/No	
		a) > 41 U/L					
		ALT (alanino aminotransferas)				Si/No	
	Un factor predisponen evidenciado en resultados de exámenes de laboratorio que aumenta el riesgo de una persona de presentar una afección o enfermedad.	a) > 37 U/L					
Factores predictivos analíticos		FA (fosfatasa alcalina) > 120 U/L	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si/No	Lista de recolección de datos
		GGT (Gama glutamil transferasa) > 85 U/L				Si/No	
		Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 1 mg/dl)				Si/No	
		Prolongación de tiempos de coagulación (INR >1)				Si/No	
Irresecabilidad	Cáncer que se ha diseminado hasta los tejidos que rodean la vesícula biliar (como el hígado, el estómago, el	Masa en órganos adyacentes a vesícula biliar	Frecuencia y porcentaje	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No	Lista de recolección de datos

<p>páncreas, el intestino o los ganglios linfáticos en el área) y que no se puede extirpar por medio de cirugía.</p> <p>Criterios de Tokio (2018):</p> <p>Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar a partir de 4mm, líquido perivesicular, agrandamiento de vesícula, ó cálculos retenidos</p> <p>+ Leucocitosis, PCR elevada, ó fiebre</p> <p>+ Signo de Murphy clínico positivo</p>	<p>Presenta</p> <p>No presenta</p>	<p>Frecuencia y porcentaje</p>	<p>y</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Lista de recolección de datos</p>
--	------------------------------------	--------------------------------	----------	--------------------	---------------------	--------------------------------------

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

3.1.8 DISEÑO MUESTRAL

El universo del estudio consiste en todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar atendidos en el Hospital Vozandes Quito durante el periodo entre los años 2005 al 2019.

Se utilizó un muestreo no probabilístico debido a la baja incidencia de cáncer de vesícula biliar en Ecuador, el intervalo de confianza 95%, margen de error 5%, cálculo de la muestra de acuerdo al número total de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar como casos y los controles son los pacientes que presentan el factor de riesgo, pero no tienen la enfermedad siendo así pacientes diagnosticados de colecistitis, de los cuales tienen una relación con los casos de tres a uno debido a que se trata de un evento crónico raro.

3.1.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión son los mismos para los casos como para los controles.

3.1.9.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar (casos).
- Pacientes con diagnóstico de colecistitis para los controles.
- Pacientes a partir de los 18 años de edad.
- Pacientes que se realizaron tratamiento quirúrgico o paliativo por cáncer de vesícula biliar.

3.1.9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con registro médico incompleto.
- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Colecistectomías como parte de otro procedimiento (hepatectomía, Whipple, colectomía, cirugía citoreductora, entre otras).

3.1.10 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio no experimental retrospectivo, analítico de caso control. Se inició por la toma de datos de pacientes con cáncer de vesícula biliar (casos) para comparar con pacientes de colecistitis y se midió si existe relación entre variables presentes en colecistitis (controles) que puedan considerarse como factores predictivos para cáncer de vesícula biliar.

3.1.11 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó la solicitud de permisos y autorización en el Hospital Vozandes Quito. Luego se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para el estudio, al igual que pacientes con colecistitis como controles, cuyos datos se extrajeron de las historias clínicas físicas. Las variables se recolectaron por medio de una hoja de recolección de datos que luego se transcribió en el programa Excel, la codificación de cada paciente se realizó mediante un código alfanumérico aleatorio en vista de mantener la confidencialidad de los pacientes.

3.1.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Desde la base de datos descrita en el programa SPSS se realizó el análisis estadístico tipo descriptivo de la información obtenida de la siguiente manera:

- **Análisis univariado:** Para variables cuantitativas se obtuvo media, moda, rango, desviación estándar, para las variables cualitativas se realizó frecuencias absolutas y relativas, porcentajes; y se representó en tablas y gráficos.
- **Análisis bivariado y multivariado:** Se elaboraron tablas de contingencia 2x2 para analizar la relación entre los factores predictivos de cáncer de vesícula biliar. Se analizará el Odds Ratio (OR) con índice de

confianza (IC) de 95% y valor p estadísticamente significativo <0.05 , margen de error menor al 5%. Se utilizará el programa SPSS en su última versión. En el análisis multivariado se relacionó las variables más importantes estratificadas de acuerdo al género.

3.1.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- **Propósito de la investigación.-** Realizar un análisis comparativo no experimental entre la relación de los factores predictivos de cáncer de vesícula biliar para una sospecha diagnóstica prequirúrgica y tranquirúrgica, y así poder establecer una correcta técnica quirúrgica y procedimientos a realizarse en el momento de la colecistectomía y/o previos a ella.
- **Procedimiento.-** Solicitud del permiso al Hospital Vozandes Quito para realizar la investigación, identificación de pacientes con cáncer de vesícula biliar y enfermedad vesicular, recolección de datos desde la historia clínica electrónica en el sistema electrónico, elaboración de base de datos, análisis de los resultados y presentación del informe final.
- **Consentimiento informado.-** Para la presente investigación no es necesario el consentimiento informado debido a que no se indagó directamente al paciente y los datos se obtuvieron directamente de su historia clínica electrónica.
- **Confidencialidad de la información.-** Se otorgó garantía de que la información personal fue protegida para que no sea divulgada sin consentimiento del paciente en estudio. Dicha garantía se lleva a cabo por medio de un grupo de reglas que limitan el acceso a ésta información. Esta información es accesible sólo para aquellos autorizados a tener acceso a ella.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

Durante el periodo del 2005 al 2019 en el Hospital Vozandes se atendieron un total de 27 pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, mediante un muestreo no probabilístico. Estos casos se parearon con 81 controles con diagnóstico de colecistitis que pertenecen a la población fuente. El número de controles es mayor al de los casos, siendo tres a uno con respecto a ellos, para evitar que se afecte la factibilidad operativa del estudio y mejorar la eficacia estadística. Con esto se obtuvo un total de 108 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.1.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

La edad se encontró en un promedio entre 52 años (rango de 23 a 91 años; desviación estándar 18.9 años), sin embargo, al considerar esta variable como cualitativa nominal dicotómica, se la organizó en dos grupos etarios comprendidos entre los 18 a 64 años denominados como adultos, y entre los 65 a 100 años denominados adultos mayores. De los cuales se identificaron 35 (32,4%) pacientes en el grupo etario de adulto y 73 (67,6%) en el grupo de adulto mayor.

Del total de pacientes 70 fueron femeninos y 38 masculinos, con los respectivos porcentajes descritos en el gráfico 6. De los pacientes pertenecientes a la región sierra se identificaron a 88 (81,5%) y los que no pertenecen a ésta se halló en 20 (18,5%) pacientes.

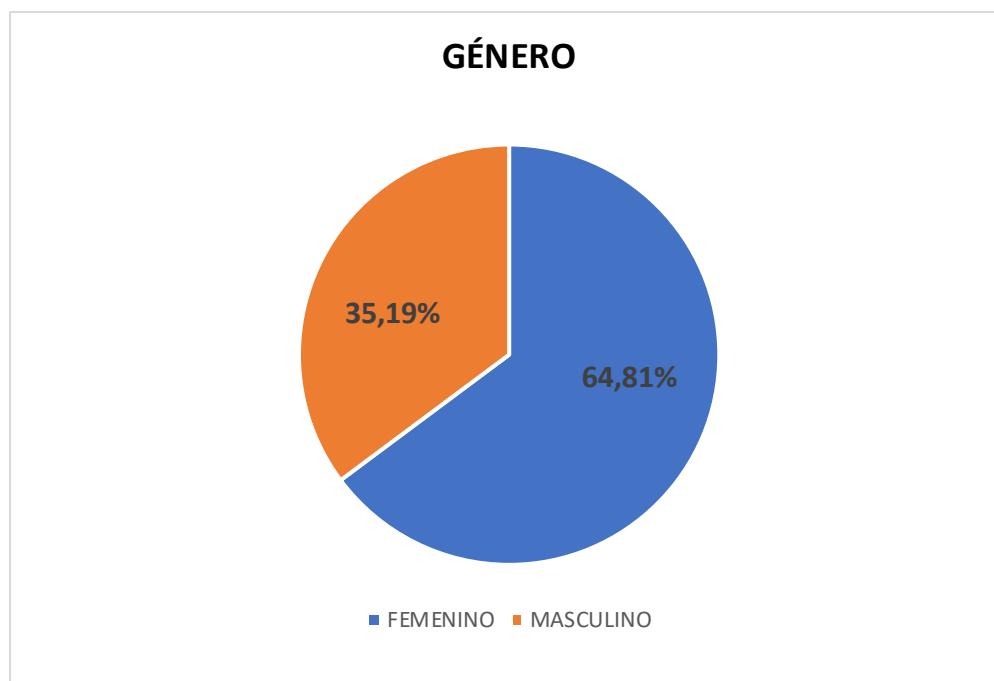


Gráfico 1: Distribución del género

Fuente: base de datos del Hospital Vozandes

Elaborador por: Cueva, M. (2020)

De acuerdo al análisis univariado se describió a las comorbilidades que se asociaron como factores de riesgo para cáncer de vesícula biliar a la obesidad, diabetes e hipertensión arterial, de las cuales ésta última es la que se presentó con más frecuencia y la obesidad la menos frecuente en su presentación. Se resume en la tabla 2 los resultados.

Tabla 2: Características de las comorbilidades

Variable	N (108)/ Porcentaje (100%)
Obesidad	18 (16.7%)
Diabetes	31 (28.7%)
Hipertensión arterial	41 (38%)

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito

Entre los resultados de los hallazgos de exámenes de imagen, denominados como factores predictivos imagenológicos, se encuentran las variables de masa en vesícula biliar, engrosamiento focal de pared vesicular, linfadenopatía, engrosamiento de la pared vesicular sin presencia de líquido perivesicular, cálculo >1cm y dilatación del conducto biliar común >7mm. De ellos el engrosamiento de la pared vesicular sin líquido perivesicular es el hallazgo que más se encuentra presente (45,4%), y masa en la vesícula la menos frecuente encontrándose solamente en 8 pacientes del total. En la tabla 5 se detallan los resultados. A la variable irrescabilidad definida como masa en órganos adyacentes se encontró en un 8,3%.

Igualmente, los datos hallados de los resultados de laboratorio se les identificó como factores predictivos analíticos como son la elevación de aspartato aminotransferasa (AST >41 U/L), elevación de alalino aminotransferasa (ALT >37 U/L), elevación de fosfatasa alcalina (FA >120 U/L), elevación de gama glutamil aminotransferasa (GGT >85%), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 1 mg/dl), y prolongación de los tiempos de coagulación (INR >1).

De todas ellas se pudo observar una predominancia de valores normales de estas pruebas en el total de la población, sin embargo, de éstos la hiperbilirrubinemia es la prueba alterada con más frecuencia (36,1%) y la prolongación de tiempos de coagulación (INR) fue la prueba que en menos frecuencia estuvo alterada (7,4%). En las tablas 3 y 4 se describen las frecuencias y porcentajes de cada una de las variables, tanto de hallazgos imagenológicos como de laboratorio.

Tabla 3: *Hallazgos de exámenes de imagen*

Variable	N (108)/ Porcentaje (100%)
Masa en vesícula biliar	8 (7,4%)
Engrosamiento focal de la pared vesicular	17 (15,7%)
Linfadenopatía	17 (15,7%)
Engrosamiento de pared vesicular sin líquido perivesicular	49 (45,4%)
Cálculo >1cm	29 (26,9%)
Conducto biliar >7mm	25 (23,1%)
Masa en órganos adyacentes a la vesícula biliar	9 (8,3%)

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes

Tabla 4:
Hallazgos de exámenes de laboratorio

Variable	N (108)/ Porcentaje (100%)
ALT elevada	37 (34.3%)
AST elevada	37 (34.3%)
FA elevada	22 (20.4%)
GGT elevada	24 (22.2%)
Hiperbilirrubinemia	39 (36.1%)
Prolongación de tiempos de coagulación	8 (7,4%)

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gama glutamil transferasa.

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito

Se identificó que de los 108 pacientes estudiados la colecistitis se presentó en 80 pacientes siendo el 80,6%. Esto dado a que no todos los pacientes de cáncer de vesícula biliar presentaron esta patología.

4.1.2 ANÁLISIS BIVARIADO

En relación al análisis bivariado, se calculó el OR para cada una de las variables antes mencionadas, con una prueba de hipótesis de Chi cuadrado y valor p estadísticamente significativo de <0.05 .

En cuanto a la variable edad, se observó que el grupo etario adulto mayor es un factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar en relación a la colecistitis comparado

al grupo etario de adulto (18 a 64 años de edad), con un valor $p = <0,0001$ (OR de 7,5, IC: 2,8-18,7).

Se identificó que la relación entre cáncer de vesícula biliar y género no es estadísticamente significativa, sin embargo, en los casos se presentó más cáncer de vesícula biliar en las mujeres que en los varones, 16,6% y 8,3% respectivamente.

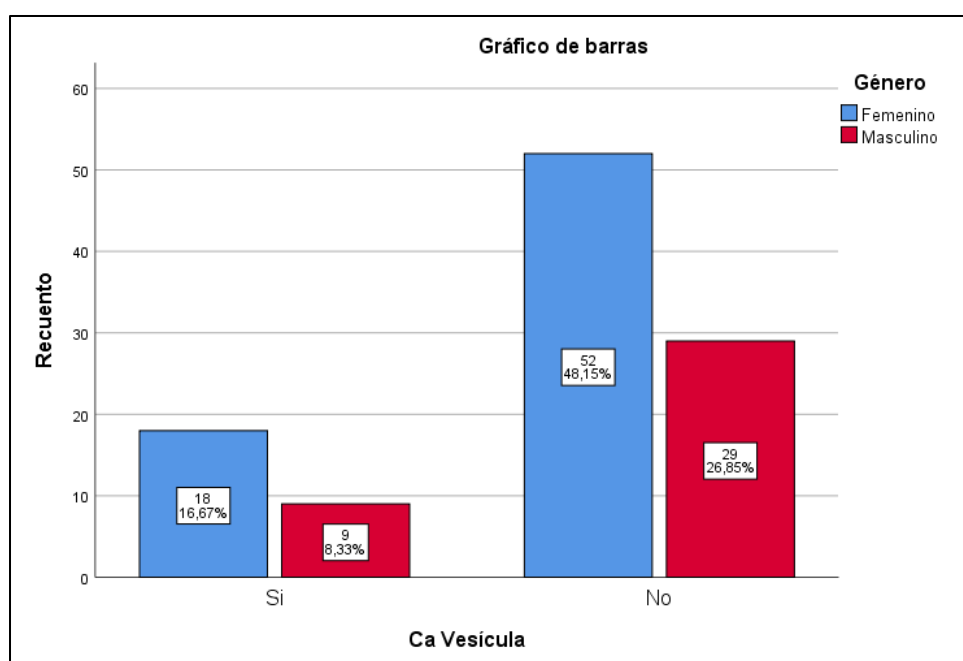


Gráfico 2: Relación entre cáncer de vesícula biliar y género

Fuente: base de datos Hospital Vozandes

Al analizar la variable demográfica de región sierra no se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar (valor $p=0,3$). En la tabla 5 se muestra las características obtenidas de edad, género y región sierra.

Tabla 5: Resultados de las variables edad, género, región sierra

Variable	Casos No. 27 (100%)	Controles No. 81 (100%)	OR (IC 95%)	Valor p
Adulto mayor	18 (16,6%)	17 (15,7%)	7,5 (2,8-19,7)	<0,0001
Género femenino	18 (16,6)	52 (48,1)	1,1 (0,4-2,7)	0,5
Región sierra	23 (21,2)	65 (60,1)	1,4 (0,4-4,6)	0,3

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito

Las características de comorbilidades en los casos y controles, en las que el cruce de las variables de diabetes, hipertensión arterial resultaron ser estadísticamente no significativos (valor $p=0,2$ y $0,3$, respectivamente), a excepción de la obesidad que fue estadísticamente significativa ($p=0,002$), siendo factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar en comparación a los controles. En la tabla 6 se especifican los resultados de las variables mencionadas.

Tabla 6: Resultados hallados de comorbilidades

Variable	Casos No. 27 (100%)	Controles No. 81 (100%)	OR (IC 95%)	Valor p
Diabetes	6 (5,5)	25 (23,1)	0,6 (0,2-1,7)	0,2
Hipertensión arterial	14 (12,9)	27 (25)	2,1 (0,8-5,2)	0,6

Obesidad	10 (9,6)	8 (7,4)	5,3 (1,8-15,6)	0,02
----------	----------	---------	----------------	------

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito

En relación a los resultados obtenidos de las características de los hallazgos en los exámenes imagenológicos se observó una asociación positiva del riesgo de cáncer de vesícula biliar con la presencia de masa en la vesícula biliar, engrosamiento focal de la pared vesicular, engrosamiento de la pared vesicular sin líquido perivesicular, conducto biliar >7mm y masa en órganos adyacentes. De ellos la presencia de una masa en la vesícula biliar se presentó en 8 de los casos y en ninguno de los controles.

Además, para la variable linfadenopatía, visualizada ya sea en estudios de imagen o directamente en la cirugía, se observó una significancia estadísticamente positiva para cáncer de vesícula biliar. De ésta, no se observó la presencia de linfadenopatía en el grupo control, y una frecuencia de 17 pacientes de los 27 casos. Al igual la presencia de masa en órganos adyacentes se observó en 9 pacientes de los 27 casos y ninguno de los controles. Sin embargo, la variable cálculo > 1cm, no se identificó una significancia estadística entre cáncer de vesícula biliar (casos) y colecistitis (controles) con un valor de $p=0,4$. En la tabla 7 se especifica los valores de OR y valor p.

Tabla 7: Resultados de hallazgos de estudios de imagen

Variable	Casos No. 27(100%)	Controles No. 81(100%)	OR (IC 95%)	Valor p
Masa en vesícula biliar	8 (7,4)	0	5,2 (3,5-7,8)	<0,0001
Engrosamiento focal de la pared vesicular	9 (8,3)	8 (7,4)	4,05 (1,5-13,4)	0,007
Cálculo >1cm	8 (7,4%)	21 (19,4)	1,2 (0,4-3,1)	0,4
Linfadenopatía	17 (15,7)	0	9,1 (5-16,3)	<0,0001

Engrosamiento de la pared vesicular sin líquido	21 (19,4)	28 (25,9)	6,6 (2,3-18,3)	0,000
perivesicular				
Conducto biliar >7mm	19 (17,5)	6 (5,5)	29,6 (9,1-95,8)	0,000
Masa en órganos adyacentes a la vesícula biliar	9 (8,3)	0	5,5 (3,6-8,3)	<0,0001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito

Se describen en la tabla 8 el análisis de las variables de los casos y controles de acuerdo a los resultados de laboratorio, en el que la presencia de elevación en las pruebas de AST, ALT, FA, GGT, e hiperbilirrubinemia muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p = < 0,0001$) con respecto al riesgo de padecer cáncer de vesícula biliar, a excepción de la prolongación de tiempos de coagulación, el cual estuvo alterado en 8 pacientes, en igual proporción tanto 4 para casos y 4 en controles (valor $p = 0,1$).

Tabla 8: Alteración en las pruebas de laboratorio

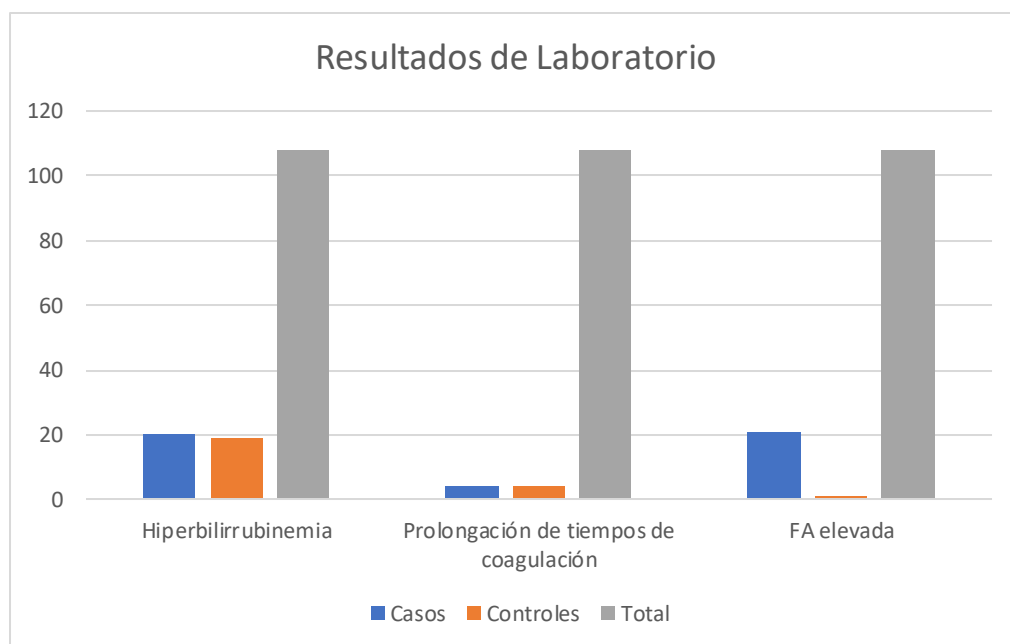
Variable	Casos No. 27 (100%)	Controles No. 81 (100%)	OR (IC 95%)	Valor p
Hiperbilirrubinemia	20 (18,5)	19 (17,5)	9,3 (3,4-25,4)	<0,0001
ALT elevada	23 (21,3)	14 (12,9)	27,5 (8,2-92)	<0,0001
AST elevada	23 (21,3)	14 (12,9)	27,5 (8,2-92)	<0,0001
FA elevada	21 (19,4)	1 (0,9)		<0,0001
GGT elevada	22 (20,3)	2 (1,8)		<0,0001

Prolongación de tiempos de coagulación	4 (3,7)	4 (3,7)	3,3 (0,7-14,4)	0,1
--	---------	---------	----------------	-----

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferas; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gama glutamil transferasa.

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

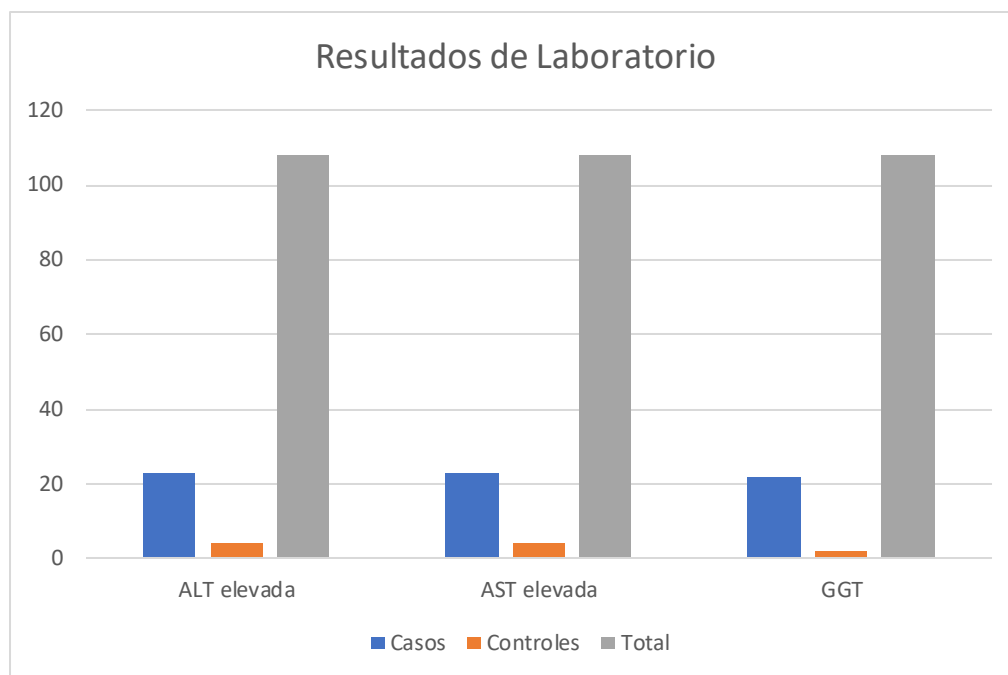
Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito



FA: fosfatasa alcalina

Gráfico 3: Resultados de hiperbilirrubinemia, prolongación de tiempos de coagulación y fosfatasa alcalina.

Fuente: base de datos del Hospital Vozandes



ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT, gama glutamil transferasa

Gráfico 4: Resultados de elevación de ALT, AST y GGT

Fuente: base de datos del Hospital Vozandes

4.1.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

En el análisis multivariado (tabla 9) se realizaron cruces de variables con más relevancia para el estudio, tanto de los resultados de laboratorio como de los estudios de imagen en relación al género femenino y masculino. En cuanto a los hallazgos en los estudios de imagen se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la asociación de cáncer de vesícula biliar y la presencia de cálculo >1cm, engrosamiento de la pared vesicular sin líquido perivesicular, conducto biliar >7mm, engrosamiento focal de la pared vesicular, masa en órganos adyacentes y linfadenopatía en relación al género.

De estas asociaciones, de los 15 casos que presentaron cálculos >1cm, 11 fueron mujeres y 4 varones, y de los 21 casos con engrosamiento de la pared vesicular sin

líquido perivesicular, 14 fueron mujeres y 7 varones. Igualmente, no hubo asociación significativa entre cáncer de vesícula biliar con las variables de los resultados de laboratorio, como la hiperbilirrubinemia, prolongación de los tiempos de coagulación y GGT elevada en relación al género.

Sin embargo, se observó una predominancia tanto de los resultados alterados en los exámenes de laboratorio e imagen más en las mujeres. Como por ejemplo presencia de GGT elevada en el cáncer de vesícula biliar más en mujeres con el 55,5% y en varones 25,9%, esta diferencia no significativa. Prolongación de tiempos de coagulación se presentó en igual proporción entre mujeres y en varones ($p=0,2$). Finalmente, hiperbilirrubinemia en un 48,1% en mujeres y 25,9% en varones con cáncer de vesícula biliar ($p=0,5$).

Mientras que se halló una asociación estadísticamente significativa entre cáncer de vesícula biliar y obesidad de acuerdo al género ($p=0,04$), con una presentación en los casos de 22,2% en mujeres y 14,8% en varones.

Tabla 9: Distribución de casos y controles ajustados por género

Variable	Casos No. 27		Controles No. 81		OR 95%	IC	Valor p
	Mujer	Varón	Mujer	Varón			
Obesidad	6	4	2	6	0,3 (0,1-1)	0,04	
Engrosamiento de pared vesicular sin líquido perivesicular	14	7	14	14	0,5 (0,2-1,1)	0,09	
Cálculo >1cm	6	2	14	7	1,2 (0,5-3,2)	0,3	
Engrosamiento focal de la pared vesicular	6	3	6	2	1,3 (0,4-4,2)	0,4	
Linfadenopatía	13	4	0	0	1,9 (0,5-6,4)	0,2	
Conducto biliar >7mm	13	6	3	3	0,9 (0,3-2,4)	0,5	
Masa en órganos adyacentes	4	5	0	0	0,4 (0,1-1,5)	0,1	
GGT elevada	15	7	0	2	0,8 (0,3-2,2)	0,4	
Hiperbilirrubinemia	13	7	12	7	0,9 (0,4-2,1)	0,5	

Prolongación de tiempos de coagulación	2	2	2	2	0,4 3,7)	(0,05-	0,2
---	---	---	---	---	-------------	--------	-----

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Elaborado por: Cueva, M. (2020)

Fuente: Historias clínicas, Hospital Vozandes Quito

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

El mal pronóstico del cáncer de vesícula biliar cambia dramáticamente si se lo diagnostica precozmente o de manera incidental en la cirugía por lo que el objetivo principal de este estudio es identificar factores predictivos para GBC.

En el presente trabajo se identificó que el grupo etario adulto mayor comprendido entre los 65 a 100 años, se presentó como factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar con un riesgo de 5,3 veces más de presentar esta patología en comparación al grupo de colecistitis (IC: 2,8-19,7, valor $p=0,000$).

Esto se puede comparar a otros estudios en los que la edad mayor presenta más riesgo de adquirir cáncer de vesícula biliar, como lo relata Rawla et al. en el que describe una edad promedio al diagnóstico de cáncer de vesícula biliar de 72 años, y es más común a partir de los 60 años de edad. Esto es debido a que la malignidad toma décadas en desarrollarse. (Rawla et al., 2019)

De los 108 pacientes estudiados en este trabajo, hubo una predominancia de mujeres (66,6%) con cáncer de vesícula biliar que en varones (33,3%) de los 27 casos incluidos, lo cual se compara con la literatura atribuyendo al género femenino como factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar. En un estudio de caso control en India se atribuyó que las mujeres con menarquia temprana, menopausia tardía y embarazos múltiples presentaron un mayor riesgo de desarrollar GBC (Salazar et al., 2019). Sin embargo, en el presente trabajo no se encontró significancia estadística con el género y cáncer de vesícula biliar.

El principal factor de riesgo para GBC es la enfermedad de cálculos biliares (GSD), que conduce a un estado inflamatorio constante estimulado por ciclos recurrentes de muerte celular y regeneración de la capa epitelial. Con un riesgo de 21 a 57 veces de desarrollar GBC. Dada la alta frecuencia de metaplasia en la colecistitis crónica, ésta es considerada como el sitio de inicio del GBC (Espinoza et al., 2018).

Adicionalmente, cabe destacar que la mayoría de diagnósticos en la histopatología posterior a la colecistectomía puede presentarse desde un 49% hasta un 81% la colecistitis crónica (Benkhadoura et al., 2019) (Espinoza et al., 2018). Dado a esto se ha seleccionado como grupo control a pacientes con colecistitis.

En este estudio de caso control, se encontró que la obesidad tiene un riesgo de 5,3 veces más para desarrollar cáncer de vesícula biliar que los pacientes que no presentan obesidad. Al igual, se demostró que la asociación de obesidad y cáncer de vesícula biliar es mayor en mujeres que en varones, con una razón de momios de 0,3. Éstos resultados son consistentes con estudios previos como el meta-análisis de W. Tan et al. en el que la posible carcinogénesis pueda estar relacionada con el estado proinflamatorio propio de la obesidad, contribuyendo al proceso relacionado al cáncer.

Además, explica la posible asociación de cáncer de vesícula biliar con la obesidad en mujeres es más que en varones, ya que las hormonas sexuales femeninas influyen negativamente en la secreción de bilis y la función de la vesícula biliar. Los estrógenos aumentan la secreción de colesterol y disminuye la secreción de sales biliares, mientras que las progestinas actúan reduciendo la secreción de sales biliares y alterando el vaciado de la vesícula biliar que conduce a la estasis. (Tan et al., 2015)

Al observar los resultados de la presencia de comorbilidades que puedan influir en el desarrollo de GBC, a excepción de la obesidad como ya se describió previamente, la diabetes e hipertensión arterial no mostraron ser estadísticamente significativos ($p=0,6$ y $0,2$, respectivamente).

Estos hallazgos no se correlacionan con lo descrito en la literatura, siendo la diabetes un factor de riesgo para GBC como lo describe en un meta-análisis de estudios observacionales sobre la influencia de la diabetes tipo II y el cáncer de vesícula biliar, se observó un riesgo de 1,56 veces de GBC en comparación a los individuos que no presentan diabetes, y esta relación es independiente al consumo de tabaco, al género, índice de masa corporal e historia de cálculos biliares. (Gu, Yan, Cao, Fan, & Wang, 2016).

No obstante, en el presente estudio, los resultados de relación entre hipertensión arterial y GBC se correlacionan con un estudio prospectivo sobre los factores de riesgo metabólicos con el cáncer de vesícula biliar, en el cual se identificó que la presión arterial, colesterol y triglicéridos no están relacionados significativamente con el GBC, mientras si hay una asociación con el aumento del índice de masa corporal y la alteración en el metabolismo de la glucosa. (Borena et al., 2014)

La característica demográfica de residir en región sierra no es significativo para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, a diferencia como lo detallan el estudio de Cueva et al. en donde se observó que la tasa de incidencia de cáncer de vesícula biliar en Ecuador es mayor en las provincias de la serranía, 8.7 en Loja, 5.8 en Quito y 5.5 en Cuenca por 100.000 habitantes que, en las provincias de la costa, con 1,7 en Manabí y 1.8 en Guayaquil por 100.000 habitantes (Patricia Cueva y José Yépez, 2014).

En el presente estudio de los 108 pacientes, 88 (81,4%) tuvo la asignación de procedencia y residencia en la región Sierra, teniendo en cuenta que la atención a estos pacientes es en una institución de Quito, con lo que probablemente influya en los resultados.

Algunos estudios han reportado varios factores de riesgo para GBC, de los cuales en este trabajo se los ha querido clasificar en factores predictivos analíticos e imagenológicos. En cuanto a los hallazgos de laboratorio se incluyeron a las variables de hiperbilirrubinemia, elevación de ATL, AST, GGT y FA, de los cuales mostraron tener significancia estadística para los pacientes con cáncer de vesícula biliar comparado al grupo control ($p = <0,0001$).

En el estudio de Pitt et al. observó que la elevación de la fosfatasa alcalina (FA, >120 U/L) estuvo asociado a iGBC, conociéndose que una causa común de elevación de FA y GGT es la obstrucción biliar con lo que además se puede correlacionar con la ictericia (hiperbilirrubinemia) en los pacientes con cáncer de vesícula biliar (Pitt, Jin, Hall, Strasberg, & Pitt, 2014).

Similares resultados se observan en el estudio de Koshenkov et al. que se observó la elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina, alanino aminotrasferasa y aspartato aminotrasferasa, clasificados como pruebas de función hepática, se asignaron como predictores de iGBC (Koshenkov, Koru-sengul, Franceschi, Dipasco, & Rodgers, 2012).

Adicionalmente, en este trabajo se observó que la prolongación de tiempos de coagulación no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los casos de cáncer de vesícula biliar y colecistitis ($p= 0,1$). Similares resultados se obtuvieron en el estudio de Kim et al., quien evidenció un INR mayor en los pacientes con colecistitis (1.2) que en GBC (1.05) ($p= 0,002$). Al igual que nuestros resultados no se observó una relación entre la prolongación de tiempos de coagulación y cáncer de vesícula biliar y colecistitis.

Adicionalmente, en nuestros resultados no se identificó que la hiperbilirrubinemia, la elevación de GGT y prolongación de tiempos de coagulación sean factores independientes en relación al género para la presentación de GBC.

Se puede relacionar que las alteraciones de las pruebas de laboratorio hayan sido más frecuentes en los casos debido a que la mayoría de los pacientes con cáncer de vesícula biliar se presentaron en estadios más avanzados de la enfermedad.

De acuerdo a los resultados de los hallazgos en los exámenes de imagen se asignó como factores predictivos de GBC al engrosamiento focal de la pared vesicular, masa en vesícula biliar, engrosamiento de la pared vesicular sin líquido perivesicular, dilatación del conducto biliar $> 7\text{mm}$ y linfadenopatía, todas ellas en relación con el desarrollo de GBC significativamente, a excepción de la presencia de cálculo $> 1\text{cm}$ el cual no presentó una significancia estadística entre casos (26,9%) y controles (73,1%).

El engrosamiento de la pared vesicular, es un predictor que está presente en los casos de cáncer de vesícula biliar incidental o inicial, aunque también está presente en

enfermedades benignas del tracto biliar, como lo muestra en el estudio de Koppatz et al. en el cual de un 0.5% de presentación de iGBC de colecistectomías, sólo el 20% de los pacientes del estudio presentaron engrosamiento de la pared vesicular, pero de ellos todos los casos de cáncer tuvieron este predictor (Koppatz, Nordin, Scheinin, & Sallinen, 2018).

En el presente estudio se identificó que la presencia de engrosamiento focal de la pared vesicular es un factor de riesgo para GBC en relación al grupo control, con un Odds Ratio de 4,05 ($p= 0,007$). Actualmente existen varias técnicas más avanzadas de estudios de imagen con buenas sensibilidades y especificidades para diferenciar entre hallazgos de malignidad y enfermedad benigna, sin embargo, no todas ellas llegan al cien por ciento.

Entre ellas la tomografía computarizada presenta una sensibilidad del 82.5% y especificidad del 75.9% para un diagnóstico de malignidad de acuerdo al engrosamiento de la pared vesicular, sin embargo, con un sesgo en cuanto a la diferenciación con la colecistitis xantogranulomatosa y la adenomiomatosis (Kalra et al., 2019).

En la resonancia magnética las imágenes típicamente de GBC aparecen hipointenso en T1W e hiperintenso en T2W, y con la administración de gadolinium se evidencia un reforzamiento arterial heterogéneo que persiste en la fase venosa. Debido a la mejor resolución en tejidos blandos la resonancia magnética provee excelente delineación entre el compromiso de la vesícula y tracto biliar, con una sensibilidad de hasta el 100% y especificidad del 70% para detectar lesiones malignas de 0.8 cm. (Kalra et al., 2019)

Se ha identificado que el engrosamiento focal tiene más relación con GBC que el engrosamiento difuso de la pared vesicular, debido a que éste último se puede presentar con más frecuencia en otras patologías benignas como la colecistitis, adenomiomatosis, enfermedad intrínseca del hígado, insuficiencia cardíaca congestiva y falla renal (H. Mitchell, et al., 2016) (S. W. Kim et al., 2015).

Por lo que se escogió en este estudio la característica de engrosamiento focal de la pared vesicular como predictor de GBC, junto con otra variable que se ha identificado que se relaciona con el cáncer como es el engrosamiento de la pared vesicular sin la presencia de líquido perivesicular con un riesgo de 6,6 veces más de presentarse en GBC que en colecistitis, esta última en la que se evidencia más la característica de edema o líquido perivesicular (Kalra et al., 2019).

La presencia de masa en la vesícula biliar puede ser un hallazgo sutil desde masas pequeñas focales hasta unas de mayor tamaño, o masas polipoideas en el estudio de imágenes, con una exactitud para el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar de 84 a 92% por tomografía computarizada (H. Mitchell et al., 2016). Este hallazgo resultó con un OR de 5,2 (IC: 3,5-7,8, $p < 0,0001$) en relación al cáncer de vesícula biliar en el presente estudio.

De los cuales, 8 (29,6%) de los 27 casos presentaron esta condición, de ellos se acompañó juntamente otras características de fase avanzada de la enfermedad como la linfadenopatía, y masa en órganos adyacentes las cuales demostraron ser estadísticamente significativa entre los pacientes de cáncer de vesícula biliar y colecistitis (OR: 9,1 IC: 5-16,3; OR 5,5 IC: 3,6-8,3, respectivamente, $p < 0,0001$).

Como lo indica en el estudio de Sandrasegaran et al., una masa alargada que nace de la vesícula biliar es cáncer hasta que se demuestre lo contrario, es importante además evaluar la diseminación local y diferenciar entre nódulos linfáticos hiliares hepáticos con los nódulos más distantes como los celíacos, mesentéricos y retroperitoneales (Sandrasegaran & Menias, 2017).

Igualmente, en el estudio de Y. Ahn et al. recomienda que una sospecha prequirúrgica para GBC debe tener sobre todo en pacientes mayores de 65 años de edad, y si adicionalmente presentan metástasis en nódulos linfáticos e invasión linfovascular son factores predictores de mal pronóstico. (Ahn et al., 2016)

Del presente trabajo de los 27 casos de cáncer de vesícula biliar, solo 3 de ellos fue un diagnóstico de cáncer incidental de los cuales solo dos pacientes en estadio temprano, y de los demás 25 casos presentaron diagnósticos en etapas avanzadas evidenciada en los estudios de imagen. Sin embargo, cabe mencionar que la mayoría de éstos no contaba con un reporte histopatológico (sólo el 29,6% biopsias) para un diagnóstico confirmatorio, y a muchos de ellos se les indicó terapia paliativa.

Este hallazgo está en relación a lo que la literatura nos menciona sobre el pobre diagnóstico temprano que se tiene con el cáncer de vesícula biliar con consecuencias de la pobre sobrevida. Por lo que es de vital importancia acceder a técnicas avanzadas y estudios analíticos que nos permitan un mejor diagnóstico y más temprano.

Hoy en día solo un tercio de los GBC son diagnosticados preoperatoriamente y la mayoría de los casos se los diagnostica después de un examen histopatológico después de una colecistectomía (Düzköylü, Bektaş, & Kozluklu, 2016), no así en este estudio en que los casos fueron diagnosticados en etapas avanzadas preoperatoriamente.

Además, es de importancia dar un diagnóstico definitivo a través de biopsias para una adecuada estratificación de la enfermedad y seguimiento. En el estudio de P. Cueva et al. se observó que, de todos los cánceres de vesícula biliar incluidos en el Registro Nacional de Tumores solo el 50% tenían diagnóstico histopatológico de este cáncer, esto puede ser atribuido a la dificultad de tomar las biopsias. Al igual que se identificó en el presente estudio pocos fueron los pacientes que se logró obtener diagnósticos histopatológicos y de todos los casos solo 5 de ellos se realizaron cirugías de carácter curativo.

En este trabajo se identificó que el factor de presentar un cálculo > 1cm de diámetro no fue estadísticamente significativo con respecto a los casos y controles ($p=0,4$). Se sabe por la literatura que hasta un 90% de los pacientes con GBC presentan enfermedad litiasica siendo un fuerte predictor, sin embargo, solo el 0,3 a 0,5% de las colelitiasis y colecistitis desarrollan cáncer. Este riesgo se aumenta entre mayor

diámetro tenga el cálculo debido a la respuesta inflamatoria y obstrucción que provoca (Sandrasegaran & Menias, 2017).

Una variable identificada en el estudio fue la dilatación del conducto biliar $>7\text{mm}$, la cual fue estadísticamente significativa para cáncer de vesícula biliar. Como le detalla en el trabajo de C. Muszynska et al. en el cual la presencia de conducto biliar común dilatado fue un factor de riesgo independiente para GBC, y adicionalmente un hallazgo interesante en el grupo de los pacientes con cáncer de vesícula biliar, fue que presentaron una cirugía más demandante obteniendo más comúnmente perforación de la vesícula biliar y lesión de la vía biliar que en el grupo control con enfermedad benigna (Muszynska et al., 2018).

La variable masa en órganos adyacentes se observó únicamente en los casos con cáncer de vesícula biliar en un 8,3% y ninguno en los controles, siendo significativo esta asociación con un OR de 5,5 (IC: 3,6-8,3 $p<0,0001$). Además, este hallazgo es conocido como un predictor de enfermedad avanzada y ésta a su vez es más evidenciada en los varones (Düzköylü et al., 2016), en el presente estudio no se encontró asociación significativa de esta variable en cuanto al género, sin embargo, 5 de los 9 casos que presentaron la manifestación de masa en órganos adyacentes fueron varones.

Las limitantes en este estudio fue el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta que el cáncer de vesícula biliar es una enfermedad poco frecuente y esto podría ocasionar sesgos en los resultados, sin embargo, al escoger a los controles se los realizó en base de que al ser el GBC una patología poco común con una incidencia menos del 10%, los controles se los tomó en una período de tiempo similar, en la misma institución de los casos, de manera aleatorizada, en una proporción de 3 controles por cada caso y mantenían la cualidad de presentar los mismos factores de riesgo que los casos.

Es de importancia estos estudios en nuestro medio ya que el Ecuador ocupa uno de los países con más incidencia a nivel mundial de GBC y elevada mortalidad. Debido al hecho de tener una pequeña muestra es lo que se explica que los rangos en el

intervalo de confianza sean amplios, con lo que los resultados con significancia estadística se deben analizar con cuidado.

Otra de las limitantes de este estudio es el análisis retrospectivo, no aleatorizado de los casos, por lo que se pueden esperar sesgos, siendo difícil de evitar. Además de la limitante de un análisis de pocos casos al ser el estudio realizado en una única institución, pudiendo mejorar estos factores en contra en futuros estudios multicéntricos.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1.2 CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados del estudio se puedan dar varias conclusiones, como son:

- Se puede concluir que hay factores predictivos, tanto clínico, analíticos e imagenológicos, para cáncer de vesícula biliar en pacientes con colecistitis.
- De las características demográficas de los pacientes, las variables género y procedencia de la región sierra, no es factor predictivo para cáncer de vesícula biliar. A excepción de la edad en la que el grupo etario adultos mayores es un factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar.
- El factor predictivo clínico para cáncer de vesícula biliar se concluye que es la obesidad un predisponente, no siendo así las otras variables de comorbilidad como la diabetes y la hipertensión arterial.
- En cuanto a los factores predictivos analíticos como la elevación de alalino transferasa, aspartato transferasa, fosfatasa alcalina, gama glutamil transferasa e hiperbilirrubinemia se relacionan en la presentación de cáncer de vesícula biliar. Se concluye además que la prolongación de tiempos de coagulación no es factor predictivo para cáncer de vesícula biliar.
- De acuerdo a los factores predictivos clasificados en hallazgos de exámenes de imagen se atribuye que el engrosamiento focal de la pared vesicular, engrosamiento de la pared sin líquido perivesicular, conducto biliar dilatado y masa en la vesícula biliar son estadísticamente significativos para cáncer de vesícula biliar en pacientes con colecistitis. No hay relación entre la presencia de cálculo >1 cm y cáncer de vesícula biliar.
- De todas las variables observadas con significancia estadística solo la obesidad en un factor predictor independiente al género.

- Las variables que no se relacionan con el cáncer de vesícula biliar de acuerdo a hallazgos de laboratorio y de imagen son: prolongación de tiempos de coagulación y cálculo mayor a 1 cm.
- Se concluye que el factor predictor de masa en órganos adyacentes se considera una característica de cáncer de vesícula biliar con criterio de irresecabilidad.
- Se concluye en este estudio que la hipótesis planteada se acepta en la cual existen factores predictivos para diferenciar preoperatoriamente y quirúrgico la colecistitis litíase en comparación al cáncer de vesícula biliar.

6.1.3 RECOMENDACIONES

De acuerdo a las observaciones, resultados y conclusiones del estudio se puede recomendar lo siguiente:

- Se recomienda analizar en los pacientes con colecistitis una posible asociación con la presencia de cáncer de vesícula biliar en quienes presenten los factores predictivos clínicos de adulto mayor y obesidad.
- Se recomienda asociar a los pacientes con colecistitis el riesgo de presentar cáncer de vesícula biliar en caso de tener los factores predictivos analíticos de elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa, elevación de fosfatasa alcalina, elevación de gama glutamil transferasa e hiperbilirrubinemia.
- Se recomienda un análisis de factores predictivos imagenológicos para cáncer de vesícula biliar en paciente con colecistitis si presentan los hallazgos de engrosamiento focal de la pared vesicular, masa en vesícula biliar, engrosamiento focal sin líquido perivesicular, conducto biliar dilatado.
- El factor predictivo de masa en órganos adyacentes se recomienda sea caracterizado como enfermedad avanzada por su carácter de irresecabilidad.

- Se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados para un mejor análisis de resultados con menos sesgos.
- Estudios multicéntricos para una mayor recopilación de casos de cáncer de vesícula biliar.
- Se recomienda más atención en el correcto diagnóstico de cáncer de vesícula biliar a través de estudios de histopatología.
- Un mayor detalle de los hallazgos intraoperatorios de las características de la vesícula biliar y posteriormente de la pieza quirúrgica en la patología para un mejor acercamiento diagnóstico sobre todo en resultados con displasia en los que se podría recomendar un seguimiento de estos pacientes a largo plazo.
- Diagnóstico y manejo multidisciplinario del cáncer de vesícula biliar tanto por clínica, imagenología clínica e intervencionista y cirugía general como hepatopancreatobiliar.
- Uno de los primeros exámenes de diagnóstico que alertan sobre un posible cáncer de vesícula biliar es la ecografía por lo que se recomienda una estandarización de los hallazgos encontrados para una aproximación diagnóstica más confiable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahn, Y., Park, C., Hwang, S., Jang, H., Choi, K., & Lee, S. (2016). Incidental gallbladder cancer after routine cholecystectomy: when should we suspect it preoperatively and what are predictors of patient survival? *Annals of Surgical Treatment and Research*, 131–138.
- Andrén-sandberg, Å. (2012). Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer. *North American Journal of Medicine Sciences*, 4(7), 293–300. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.98586>
- Barreto, S. G., Dutt, A., & Chaudhary, A. (2014). A genetic model for gallbladder carcinogenesis and its dissemination. *Annals of Oncology*, (April), 1086–1097. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu006>
- Benkhadoura, M., Elshaikhy, A., Eldruki, S., & Elfaedy, O. (2019). Routine histopathological examination of gallbladder specimens after cholecystectomy: Is it time to change the current practice? *Turk J Surg*, 35(2), 86–90. <https://doi.org/10.5578/turkjsurg.4126>
- Bhattacharjee, P. K. (2018). Management of Gallbladder Carcinoma, 38(5), 197–203. <https://doi.org/10.4103/jmedsci.jmedsci>
- Borena, W., Edlinger, M., Bjørge, T., Ha, C., Nagel, G., Engeland, A., ... Manjer, J. (2014). A Prospective Study on Metabolic Risk Factors and Gallbladder Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer (Me-Can) Collaborative Study. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089368>
- Braunwarth, E., Stättner, S., Fodor, M., Cardini, B., Resch, T., Oberhuber, R., ... Öfner, D. (2018). Surgical techniques and strategies for the treatment of primary liver tumours: hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Eur Surg*, (50), 100–112. <https://doi.org/10.1007/s10353-018-0537-x>

- Bray, F., Ferlay, J., & Soerjomataram, I. (2018). Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brunicardi, F. C. (2011). Schwartz. Principios De Cirugía.
- Buettner, S., Poultsides, G., Tran, T., Idrees, K., Isom, C. A., Fields, R. C., ... Maithel, S. K. (2017). Association of Optimal Time Interval to Re-resection for Incidental Gallbladder Cancer With Overall Survival. *JAMA Surgery*, *152*(2), 143–149. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.3642>
- C. Muñoz C., Sergio Pacheco Santibañez, T. C. R. (2018). Totally Laparoscopic Radical Resection of Gallbladder Cancer: Technical Aspects and Long-Term Results. *World J Surg*, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4490-4>
- Campbell, P. T., Newton, C. C., Kitahara, C. M., Patel, A. V., Hartge, P., Koshiol, J., ... Robien, K. (2018). studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, (404), 1–21. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0796.Body>
- Charfi, S., Gouiaa, N., Mnif, H., Chtourou, L., Tahri, N., Abid, B., ... Boudawara, T. S. (2018). Histopathological findings in cholecystectomies specimens: A single institution study of 20,584 cases. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.06.008>
- Charles H. Mitchell, MD*, Pamela T. Johnson, MD*, Elliot K. Fishman, MD*, R. H., & Hruban, MD†, and Siva P. Raman, M. (2016). Features Suggestive of Galbladder Malignancy. *Comput Asist Tomogr*, *38*(2), 235–241. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182aafb6b.Features>
- Charles J. Yeo, M., Chairman, S. D. G. P. and, Surgery, D. of, University, T. J., & Philadelphia, P. (2015). *Shackelford's SURGERYof the ALIMENTARY TRACT*.
- Chen, J. E., & Glover, G. H. (2016). HHS Public Access, *25*(3), 289–313.

<https://doi.org/10.1007/s11065-015-9294-9>.Functional

Düzköylü, Y., Bektaş, H., & Kozluklu, Z. D. (2016). Incidental gallbladder cancers : Our clinical experience and review of the literature, 107–110. <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.2750>

Elmasry, M., Lindop, D., Dunne, D. F. J., Malik, H., Poston, G. J., & Fenwick, S. W. (2016). The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *International Journal of Surgery*, 33(2016), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.07.061>

Espinoza, J. A., Bizama, C., Ferreccio, C., Javle, M., Miquel, J. F., Koshiol, J., ... Institutet, K. (2018). The inflamatory inception og gallblader cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1865(2), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.004>.

F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, R. E. P. (2013). *Schwartz's Principles of Surgery. Llama and Alpaca Care: Medicine, Surgery, Reproduction, Nutrition, and Herd Health: First Edition* (Tenth Edit). <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2352-6.00055-9>

Fujii, Y., Nanashima, A., Hiyoshi, M., Imamura, N., Yano, K., & Hamada, T. (2018). Significance of bile duct resection for advanced gallbladder cancer without biliary infiltration. *The American Journal of Surgery*, (January 1990). <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.07.014>

Gainant, A., & Mathonnet, M. (2015). Cáncer de la vesícula biliar. Técnica quirúrgica. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo*, 31(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1282-9129\(15\)69833-6](https://doi.org/10.1016/S1282-9129(15)69833-6)

Goussous, N., Maqsood, H., Patel, K., Ferdosi, H., Muhammad, N., Sill, A. M., ... Cunningham, S. C. (2018). Clues to predict incidental gallbladder cancer.

Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International, 17(2), 149–154.
<https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.02.001>

Gu, J., Yan, S., Cao, H., Fan, J., & Wang, Y. (2016). Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev*, (June 2015), 63–72.
<https://doi.org/10.1002/dmrr>

Hemminki, K., Hemminki, A., Försti, A., Sundquist, K., & Li, X. (2017). Genetics of gallbladder cancer. *The Lancet Oncology*, 18(6), e296.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30324-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30324-8)

Hodson, J., Pawlik, T. M., Frcs, R. P. S., Frcs, K. J. R., Frcs, P. M., Frcs, D. F. M., ... Frcs, R. M. (2018). Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta - analysis. *J Surg Oncol.*, (June), 1–9. <https://doi.org/10.1002/jso.25186>

Hundal, R., & Shaffer, E. A. (2014). Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology*, 99–109.

International, T., Epidemiology, C., Izarzugaza, M. I., Fernández, L., Forman, D., & Sierra, M. S. (2016). Burden of gallbladder cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 44, S82–S89. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.021>

Ioannis T. Konstantinidis, MD; Vikram Deshpande, MD; Muriel Genevay, M. et al. (2016). Trends in Presentation and Survival for Gallbladder Cancer During a Period of More Than 4 Decades. *American Medical Association*, 144(5), 441–447.

Junichi Shindoh, MD, PhD1, 2, Xabier de Aretxabala, MD3, Thomas A. Aloia, MD1, J., Carlos Roa, MD, MSc8, Giuseppe Zimmitti, MD1, 5, Milind Javle, MD6, Claudius Conrad, M., PhD1, Dipen M. Maru, MD7, Taku Aoki, MD, PhD2, Luca

Vigano, MD5, Dario Ribero5, I., Roa, MD4, Norihiro Kokudo, MD, PhD2, Lorenzo Capussotti, MD5, and J.-N., & Vauthey, M. (2016). Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Annals of Surgery*, 261(4), 733–739. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000728>.

Kalra, N., Gupta, P., Singhal, M., Gupta, R., Gupta, V., Srinivasan, R., ... Khandelwal, N. (2019). Cross-sectional Imaging of Gallbladder Carcinoma: An Update. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(3), 334–344. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.005>

Kanthan, R., Senger, J., Ahmed, S., & Kanthan, S. C. (2015). Gallbladder Cancer in the 21st Century, 2015.

Kim, S. H., Jung, D., Ahn, J. H., & Kim, K. S. (2017). Differentiation between gallbladder cancer with acute cholecystitis: Considerations for surgeons during emergency cholecystectomy, a cohort study. *International Journal of Surgery*, 45(2017), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.07.046>

Kim, S. W., Kim, H. C., Yang, D. M., Ryu, J. K., & Won, K. Y. (2015). Gallbladder carcinoma: causes of misdiagnosis at CT. *Clinical Radiology*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.10.016>

Köhn, N., Maubach, J., Warschkow, R., Tsai, C., Nussbaum, D., Candinas, D., ... Worni, M. (2018). High rate of positive lymph nodes in T1a gallbladder cancer does not translate to decreased survival: a population-based, propensity score adjusted analysis. *Hpb*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.05.007>

Koppatz, H., Nordin, A., Scheinin, T., & Sallinen, V. (2018). The risk of incidental gallbladder cancer is negligible in macroscopically normal cholecystectomy specimens. *Hpb*, 20(5), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.006>

- Koshenkov, V. P., Koru-sengul, T., Franceschi, D., Dipasco, P. J., & Rodgers, S. E. (2012). Predictors of Incidental Gallbladder Cancer in Patients Undergoing Cholecystectomy for Benign Gallbladder Disease. *Journal of Surgical Oncology*, (July), 1–6. <https://doi.org/10.1002/jso.23239>
- Lee, A. J., Chiang, Y.-J., Lee, J. E., Conrad, C., & Chun, Y.-S. (2018). Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head & Neck*, 40(3), 457–466. <https://doi.org/10.1002/hed.24974>
- Lundgren, L., Muszynska, C., Ros, A., & Persson, G. (2017). Are Incidental Gallbladder Cancers Missed with a Selective Approach of Gallbladder Histology at Cholecystectomy? *World J Surg*, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4215-0>
- Lurie, R. H., Cancer, C., & Abbott, D. E. (2020). Hepatobiliary Cancers. *National Comprehensive Cancer Network*, 1–151.
- Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., & Roberts, L. R. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68(2), 723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
- Martin, E. (2018). Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography for gallbladder polyps: systematic review. *Canadian Journal of Surgery*, 61(3), 200–207. <https://doi.org/10.1503/cjs.011617>
- Michael W. Mulholland, Keith D. Lillemoe, Gerard M. Doherty, Ronald V. Maier, Diane M. Simeone, G. R. U. (2016). *Greenfield's Surgery Scientific Principles and Practice* (Fifth Edit).

- Michael W. Mulholland, MD, PhD, Keith D. Lillemoe, MD, Gerard M. Doherty, MD, Gilbert R. Upchurch, Jr., MD, Hasan B. Alam, MD, Timothy M. Pawlik, MD, MPH, P. (n.d.). *SURGERY Scientific Principles & Practice* (SIXTH EDIT).
- Milind Javle, M. D. ., , Asif Rashid, M.D., P. D. ., , Chaitanya Churi, M. B. B. S., Kar, S., M.B.B.S, M. P. H. ., , Mingxin Zuo, P. D. ., ... , and Ivan Roa, M. D. **. (2015). Molecular Characterization of Gallbladder Cancer using Somatic Mutation Profiling, *45*(4), 701–708. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.11.001>.
- Muszynska, C., Lundgren, L., & Lindell, G. (2018). Bile duct / Gallbladder Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.02.009>
- Nagaraja, V., & Eslick, G. D. (2014). Alimentary Pharmacology and Therapeutics Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer, 745–750. <https://doi.org/10.1111/apt.12655>
- Nigri, G., Berardi, G., Mattana, C., Mangogna, L., Petrucciani, N., Sagnotta, A., ... Ramacciato, G. (2016). Routine extra-hepatic bile duct resection in gallbladder cancer patients without bile duct infiltration: A systematic review. *Surgeon*, *14*(6), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2016.06.004>
- Ong, C. T., Leung, K., Nussbaum, D. P., Sun, Z., Gloor, B., Blazer, D. G., & Worni, M. (2018). Open versus laparoscopic portal lymphadenectomy in gallbladder cancer: Is there a difference in lymph node yield? *Hpb*, *20*(6), 505–513. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.10.015>
- Patel, K., Dajani, K., Vickramarajah, S., & Huguet, E. (2018). Five year experience of gallbladder polyp surveillance and cost effective analysis against new European

consensus guidelines. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.10.008>

Patricia Cueva y José Yépez, E. (2014). *EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN QUITO 2006-2010*. Sociedad De Lucha Contra El Cáncer Solca Núcleo De Quito. Retrieved from <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010>

Pitt, S. C., Jin, L. X., Hall, B. L., Strasberg, S. M., & Pitt, H. A. (2014). Incidental Gallbladder Cancer at Cholecystectomy. *Ann of Surg*, 260(1).
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000485>

Poultides, G., Tran, T., Idrees, K., Chelsea, A., Fields, R. C., Krasnick, B. A., ... Hatzaras, I. (2017). Routine port-site excision in incidentally discovered gallbladder cancer is not associated with improved survival: A multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *J Surg Oncol.*, 115(7), 805–811. <https://doi.org/10.1002/jso.24591>.

Rajni Yadav, Deepali Jain, Sandeep Mathur, A. S. (2013). Gallbladder carcinoma: An attempt of WHO histological classification on fine needle aspiration material. *CytoJournal*, 1–8. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.113627>

Randi, G., Franceschi, S., & Vecchia, C. La. (2006). Gallbladder cancer worldwide : Geographical distribution and risk factors, 1602(January), 1591–1602.
<https://doi.org/10.1002/ijc.21683>

Rawla, P., Sunkara, T., Thandra, K. C., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gallbladder cancer. *Clinical and Experimental Hepatology*, 93–102.

Sachs, T. E., Akintorin, O., & Tseng, J. (2018). How Should Gallbladder Cancer Be Managed? *Advances in Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2018.04.003>

- Salazar, M., Ituarte, C., Abriata, M. G., Santoro, F., & Arroyo, G. (2019). Gallbladder cancer in South America : epidemiology and prevention. *Chinese Clinical Oncology*, 8(4), 1–18. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.07.12>
- Sandrasegaran, K., & Menias, C. O. (2017). Imaging and Screening of Cancer of the Gallbladder and Bile Ducts. *Radiologic Clinics of North America*, 55(6), 1211–1222. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.005>
- Schmidt, M. A., Marcano-bonilla, L., & Roberts, L. R. (2019). Gallbladder cancer : epidemiology and genetic risk associations, 8(4). <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.13>
- Sharma, A., Sharma, K. L., Gupta, A., Yadav, A., & Kumar, A. (2017). Gallbladder cancer epidemiology , pathogenesis and molecular genetics : Recent update. *World J Gastroenterol*, 23(22), 3978–3998. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978>
- Shenoy, R., Mogal, H. D., Maithel, S. K., Shen, P., Idrees, K., Scoggins, C., ... Postlewait, L. M. (2016). Association of Optimal Time Interval to Re-resection for Incidental Gallbladder Cancer With Overall Survival. *JAMA Surgery*, 152(2), 143. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.3642>
- Siegel, R. L., & Miller, K. D. (2019). Cancer Statistics , 2019, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- Søreide, K., Guest, R. V, Harrison, E. M., Kendall, T. J., Garden, O. J., & Wigmore, S. J. (2019). Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *British Journal of Surgery*, 32–45. <https://doi.org/10.1002/bjs.11035>
- Tan, W., Gao, M., Liu, N., Zhang, G., Xu, T., & Cui, W. (2015). Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of

Observational Studies. *Nutrients Journal*, (Dm), 8321–8334.
<https://doi.org/10.3390/nu7105387>

Utsumi, M., Aoki, H., Kunitomo, T., Mushiake, Y., Yasuhara, I., & Arata, T. (2017). Evaluation of surgical treatment for incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy: single center results. *BMC Research Notes*, 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2387-1>

Valle, J. W., Borbath, I., Khan, S. A., Huguet, F., Gruenberger, T., & Arnold, D. (2018). clinical practice guidelines Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for clinical practice guidelines, 27(July).
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>

Vega, E. A., Vinuela, E., Yamashita, S., Sanhueza, M., Cavada, G., Diaz, C., ... Conrad, C. (2017). Extended Lymphadenectomy Is Required for Incidental Gallbladder Cancer Independent of Cystic Duct Lymph Node Status.
<https://doi.org/10.1007/s11605-017-3507-x>

Wen, Z., Si, A., Yang, J., Yang, P., Yang, X., Liu, H., & Yan, X. (2017). Elevation of CA19-9 and CEA is associated with a poor prognosis in patients with resectable gallbladder carcinoma. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 19(11), 951–956. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.06.011>

Wernberg, J. A., & Lucarelli, D. D. (2014). Gallbladder cancer. *Surgical Clinics of North America*, 94(2), 343–360. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.009>

Wiles, R., Thoeni, R. F., Barbu, S. T., Vashist, Y. K., Rafaelsen, S. R., Dewhurst, C., & Arvanitakis, M. (2017). Management and follow-up of gallbladder polyps. *Eur Radiol*, 2–11. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>

Yeo, Charles J., Jeffrey B Matthews, David W. Mc Fadden, John H. Pemberton, J. H. peters. (2016). *Shackelford's Surgey of the Alimentary Tract* (Seventh Ed).

Zaidi, M. Y., & Maithel, S. K. (2018). Updates on Gallbladder Cancer Management. *Current Oncology Repots*, 1–7.

BASE DE DATOS TESIS FINAL - Excel (Error de activación de productos)

Archivo Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista ¿Qué desea hacer?

martacueva27@gmail.com

Calibri 11 Fuente Alineación Número Estilos Celdas Modificar

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	X					
1	Edad	Género	Región	Obesidad	Diabetes	Hipertensión	Cáncer de	BbT	Inglis	ALT	37U	AST	41U	FA	120U	GGT	85U	Proteínas	Masa en v	Engrosam	Cálculo	1a	Linfadeno	Engrosam	CBC	7mm	Masa en o	Colestis
2	88	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	89	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
4	58	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5	85	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	37	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	35	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8	70	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	74	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10	54	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
11	66	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
12	74	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
13	81	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
14	77	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
15	81	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
16	81	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
17	83	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
18	91	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
19	80	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
20	88	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
21	40	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
22	78	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
23	65	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
24	65	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25	41	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
26	45	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
27	83	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
28	42	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
29	33	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30	80	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
31	53	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U							
32	73	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
33	28	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
34	58	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
35	68	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
36	54	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
37	75	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
38	23	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
39	35	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
40	50	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
41	78	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
42	56	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
43	39	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
44	59	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
45	46	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
46	50	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
47	48	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
48	56	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
49	68	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
50	83	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
51	78	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
52	80	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
53	70	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
54	63	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
55	41	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
56	73	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
57	24	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
58	30	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
59	25	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
60	45	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
61	40	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
62	55	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
63	24	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
64	78	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U							
65	37	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
66	53	2	1	2	2	2	1																					

BASE DE DATOS TESIS FINAL - Excel (Error de activación de productos)

Archivo Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista ¿Qué desea hacer?

martacueva27@gmail.com Compartir

Portapapeles Pegar Fuente Alineación Número Estilos Celdas Modificar

W4

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	X
93	78	2	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
94	23	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
95	22	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
96	36	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
97	45	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
98	38	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
99	47	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
100	44	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
101	41	2	1	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
102	54	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
103	33	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
104	67	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
105	63	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
106	28	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
107	37	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
108	31	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
109	32	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	
110																							
111																							
112																							
113																							
114																							
115																							
116																							
117																							
118																							
119																							
120																							
121																							
122																							
123																							
124																							
125																							

Hoja1 Hoja2

Listo

Escribe aquí para buscar

10-37 25/8/2020