

Colecistectomía como factor de riesgo para el cáncer colorrectal

Mavié Castellanos Gutiérrez¹, Felipe Neri Piñol Jiménez², Miguel Ángel Martínez Alfonso³, Silvia María Pozo Abreu⁴

Resumen

Evidencias científicas avalan la asociación entre colecistectomía y cáncer gastrointestinal, con reportes de un incremento significativo del riesgo de cáncer colorrectal después de la cirugía en estudios de casos y control realizados. **Objetivo:** Evaluar la colecistectomía como factor de riesgo para el cáncer colorrectal. **Método:** Se realizó un estudio analítico, de casos y controles no pareado, en el cual se incluyeron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal registrados en los servicios de anatomía patológica, luego de realizada una colonoscopia, en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso y el Hospital Clínico Quirúrgico 10 de octubre, en el período comprendido entre enero de 2018 hasta diciembre de 2021. Una vez seleccionados los pacientes, se tamizaron según los criterios de inclusión y exclusión para así determinar la muestra en el grupo casos y el grupo control. Para evaluar las variables se utilizó la prueba χ^2 -cuadrado, la prueba diferencia de medias para muestras independientes y la regresión logística múltiple con respuesta dicotómica. Los resultados fueron expuestos en tablas. **Resultados:** El grupo etario que predominó fueron los pacientes con 61 años y más (65.8 %) para los casos y (51.6 %) para los controles. Predominó el sexo femenino (68.0 %). De los pacientes con cáncer colorrectal, predominaron los colecistectomizados (58.0 %), obteniéndose evidencia estadística que afirma asociación entre la colecistectomía y aparición del cáncer colorrectal. **Conclusiones:** Se demostró que en los pacientes estudiados, la colecistectomía guardó relación directa con la aparición del cáncer colorrectal.

Palabras clave: cáncer colorrectal; colecistectomía

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia anual de 1 millón de casos y mortalidad anual mayor de 500 000 personas; representa la cuarta causa de muerte por tumores malignos, después del cáncer del pulmón, próstata y mama. (1)

Evidencias científicas demuestran que el número de casos en las próximas dos décadas se incrementará como consecuencia del envejecimiento y de la expansión poblacional, tanto en países desarrollados como en vías

de desarrollo. Estudios epidemiológicos a nivel mundial, reportan que el CCR ocupa el tercer lugar como tumor maligno más frecuente y el segundo más frecuente en los países occidentales, afectando tanto a hombres (550 000) como mujeres (470 000). El 60 % de los casos son diagnosticados en países desarrollados: Norteamérica, norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda, sin embargo, los estudios realizados tanto en el continente americano como en Europa demuestran una alta prevalencia del CCR. Asimismo, en algunos países del Caribe las cifras no son despreciables. Sin embargo, las tasas de incidencia más bajas del mundo se reportan en Asia y África. Esto pone en evidencia que el riesgo de CCR varía de un país a otro. Por otra parte, el riesgo también varía entre los individuos de un mismo país según su dieta, estilo de vida y factores hereditarios. (2,3)

1. Especialista en Medicina General Integral y Gastroenterología. Profesor Auxiliar UCM-H. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre". La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1257-1412>. Correspondencia: maviecastellano@infomed.sld.cu

2. Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Gastroenterología. Profesor e Investigador Titular. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-8875>

3. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Hospital Universitario Calixto García. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8263-399x>

4. Especialista en Medicina General Integral y Bioestadística. Máster en atención integral al niño. Profesor Asistente UCM-H. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre". La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

El CCR predomina en personas adultas mayores, con una edad de presentación promedio de 70 años, y un incremento de casos entre los 40 y sobre todo los 50 años. Afecta a hombres y mujeres casi por igual, con un ligero predominio en el sexo femenino en cuanto a prevalencia, y al sexo masculino en cuanto a mortalidad. El CCR es el tercer cáncer más frecuente en los varones (después del cáncer de pulmón y próstata) y el segundo más frecuente en mujeres (después del cáncer de mama) en la actualidad, en todo el mundo. (4-6)

Según el Anuario Estadístico de Salud de Cuba, entre los años 2000 y 2020 el CCR pasó de la cuarta causa de muerte en el 2000, a la tercera en el 2020, con una tasa anual de 22,7 por 100 000 habitantes (2 548 defunciones), con predominio femenino sobre el masculino con 25,0 y 20,5 respectivamente. La tasa por cáncer de recto fue de 3,4 por 100 000 habitantes (385 defunciones) cuya localización estuvo distribuida entre la porción rectosigmoidea y el ano, con predominio del grupo de edad de 60 a 79 años. Estos resultados no son exclusivos del ámbito cubano, pues internacionalmente tienen un comportamiento similar. (7)

Por tal motivo, las autoridades sanitarias cubanas promueven el estudio de las lesiones que pudieran evolucionar hacia esta enfermedad, así como los factores de riesgo que influyen en su génesis. (8)

Las evidencias obtenidas en revisiones sistemáticas reportan la asociación de múltiples factores de riesgo como: edad, obesidad, dieta (grasa, consumo de alcohol y de cigarrillos), estilo de vida sedentario, antecedentes patológicos, y factores ambientales y dietéticos, como agentes que intervienen en la carcinogénesis del CCR. (9-11)

Múltiples son las lesiones descritas en la mucosa del colon que pueden evolucionar hacia el CCR, entre ellas, úlceras, colitis y pólipos adenomatosos. Este último es uno de los factores de riesgo más estudiado; son considerados como lesiones con alto potencial de riesgo de malignidad para el CCR, debido a su progresión hacia la displasia de alto grado y al carcinoma en un tiempo variable, entre 5 y 15 años (secuencia adenoma - carcinoma). (12)

Muchos agentes considerados mutágenos, han sido evaluados para tratar de explicar el origen de estas lesiones. De todos ellos en los últimos tiempos los más estudiados

estudiados son los ácidos biliares (AB), de los cuales existen evidencias cada vez más fuertes que los consideran agentes inflamatorios y carcinogénicos endógenos. (13-15) Estudios realizados en nuestro país demuestran que la presencia de niveles elevados de ácidos biliares totales en heces en la luz del colon modifica la morfología de la mucosa colónica por lisis de la membrana celular y estímulo de la proliferación celular a nivel de las criptas del colon. (16-18)

El vertimiento de exceso de ácidos biliares hacia el intestino está presente en enfermedades tan frecuentes como la litiasis vesicular y al estar colecistectomizado. Los mecanismos propuestos para explicar el incremento del riesgo de cáncer gastrointestinal y muchas de las lesiones que lo preceden asociados a la litiasis vesicular, son: la alteración del flujo de la bilis (su incremento y persistencia en la luz intestinal), las sales biliares y el metabolismo de control de los niveles hormonales que actúan como citoprotectores. (19)

En las dos décadas pasadas se han realizado estudios relacionados con la determinación de los niveles de ácidos biliares totales en pacientes con cáncer y pólipos de colon cuyos resultados han sido contradictorios. En Cuba y Latinoamérica por primera vez fueron mostrados resultados importantes por los Dres. C Felipe Piñol Jiménez y Manuel Paniagua Estévez, los cuales desde el año 1992 comenzaron una investigación sobre el tema, demostrando en pacientes cubanos la asociación entre los niveles de ácidos biliares totales en heces (ABTH) y la presencia de lesiones premalignas en la mucosa gastrointestinal. (20-29)

El objetivo principal de este artículo es evaluar la colecistectomía como factor de riesgo para el CCR.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles no pareado, en el cual se incluyeron los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de colon registrados en los servicios de anatomía patológica, luego de realizada una colonoscopia, del Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso y el Hospital Clínico Quirúrgico 10 de octubre, atendidos en el período comprendido entre enero de 2018 hasta diciembre de 2021. Una vez seleccionadas las historias clínicas, se tamizaron según

los criterios de inclusión y exclusión para así determinar la muestra en el grupo controles (152 pacientes).

Para el grupo control se realizó un muestreo aleatorio simple entre todas las historias clínicas de pacientes con estudio colonoscópico realizado en el mismo período de tiempo, hasta completar el número necesario para el estudio. Posteriormente, según los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó la muestra para el grupo controles (250 pacientes).

Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron registrados en una ficha de recolección de datos que incluyó datos generales, antecedente de colecistectomía o no, diagnóstico endoscópico de cáncer colorrectal u otro, también datos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión (DM, alcoholismo, fumador, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, antecedentes de cáncer personal, acromegalia, uso de tratamiento hormonal, uso de calcio, uso de AINES, historia familiar de cáncer colorrectal e IMC>30kg/m²).

Población

Estuvo formada por todas las historias clínicas de los pacientes registrados en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso y Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, que se realizaron una colonoscopia en el período comprendido entre enero de 2018 hasta diciembre de 2021.

Criterios de los casos

Se consideró como casos aquellos pacientes que tenían diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal, con biopsia procedente de una colonoscopia, mayores de 18 años y de ambos sexos, sin criterios que los excluyeran.

Criterios de los controles

Aquellos que tenían diagnóstico diferente de cáncer colorrectal, en estudio colonoscópico realizado, mayores de 18 años y de ambos sexos, sin criterios que los excluyeran.

Criterios excluyentes

Antecedentes personales de cáncer, acromegalia, uso de tratamiento hormonal, e IMC>30 kg/m², antecedentes de tratamiento con ácido ursodesoxicólico, colestiramina, fibra dietética, calcio, las sales biliares, antecedentes de hepatopatías crónicas diagnosticadas, colectomía subtotal o con anastomosis íleo-rectal.

Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, colecistectomizado o no, diagnóstico endoscópico e histológico de cáncer colorrectal y localización de las lesiones. Se confeccionó una base de datos en Excel 2010. Se realizó el análisis y procesamiento estadístico de base de datos, se utilizó para el procesamiento estadístico el Paquete SPSS V21.

Se empleó la prueba χ^2 -cuadrado de homogeneidad para identificar asociación entre el sexo y presencia de colecistectomía, previa comprobación de que no existía más del 20 % de las celdas con frecuencias esperadas menores de 5. Se empleó la corrección por continuidad en caso de las tablas de contingencia 2x2. Para la variable edad se utilizó la prueba Diferencia de medias para muestras independientes, previa comprobación del cumplimiento de los supuestos para el uso de la misma.

Una vez realizados los análisis bivariados de cada variable con la presencia o no de cáncer, los resultados significativos permitieron incluir dichas variables en un análisis con la prueba Regresión logística múltiple con respuesta dicotómica. Además, se incluyeron en la regresión todas las variables por así considerarlo los autores del presente estudio. Se comprobó el ajuste del modelo de regresión a través de la prueba Hosmer-Lemeshow.

Para todas las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación del 5 %. Se solicitó la autorización de las instituciones implicadas en el estudio y se realizó el compromiso de mantener confidencialidad de los datos y la utilización de los resultados solo con fines investigativos, teniendo en cuenta los criterios de la Declaración de Helsinki. (30)

RESULTADOS

De acuerdo al grupo de edad, el más frecuente en el estudio correspondió a los pacientes con 61 años y más para ambos grupos representando el 65.8 % para los casos y el 51.6 % para el grupo control, seguidos por el grupo de 41 a 60 años de edad que representó el 43.6 % para los controles y el 31.6 % para los casos.

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio

Características	Grupo				Total (n=402)	
	Casos (Presencia de cáncer colorrectal) (n=152)		Controles (No presencia de cáncer colorrectal) (n=250)			
	No.	%	No.	%	No.	%
Edad:						
20-40	4	2.6	12	4.8	16	4.0
41-60	48	31.6	109	43.6	157	39.0
61 y más	100	65.8	129	51.6	229	57.0
Sexo:						
Femenino	106	69.7	166	66.4	272	67.7
Masculino	46	30.3	84	33.6	130	32.3
Antecedentes patológicos personales de cáncer:						
Sí	21	13.8	34	13.6	55	13.7
No	131	86.2	216	86.4	347	86.3
Colecistectomía:						
Sí	88	57.9	17	6.8	105	26.1
No	64	42.1	233	93.2	297	73.9

Se realizó la comparación de medias entre ambos grupos y se obtuvo suficiente evidencia, desde el punto de vista estadístico ($t= 2.926$, 400 gl, $p= 0.004$, $D= 3.652$ e IC 95 %: 1.199 a 6.105) para plantear que existe diferencia de medias de edad en el grupo de pacientes con cáncer y los que no presentaron cáncer, siendo la edad media mayor en el grupo de pacientes con cáncer (Media= 64.63 años, DE= 11.7 años). (Tabla 1)

Del total de pacientes del estudio, predominaron las mujeres, con casi un 68.0 % ($n=272$). Del total de casos con cáncer predominaron las mujeres, con alrededor del 70.0 % ($n= 106$). En el análisis estadístico no se obtuvo suficiente evidencia estadística ($\chi^2_{CY}= 0.341$, $p= 0.560$) de asociación entre el sexo y la presencia de cáncer.

En cuanto a la presencia de antecedentes patológicos familiares de cáncer se observó que en los casos con cáncer el 13.8 % sí existía ($n= 21$), pero no se encontró evidencia suficiente para afirmar, desde el punto de vista estadístico ($\chi^2_{CY}= 0.00$, $p= 1.000$), que la presencia de esos antecedentes y el cáncer están asociados.

En relación con la localización del CCR, en los pacientes colecistectomizados, las localizaciones más frecuentes fueron en colon sigmoides y unión rectosigmoidea.

De los pacientes con presencia de cáncer, casi un 58.0 % tenían colecistectomía realizada ($n= 88$); se encontró suficiente evidencia estadística ($\chi^2_{CY}= 125.250$, $p= 0.000$)

para afirmar que existe asociación entre la presencia de cáncer y colecistectomía.

Se procedió a realizar la regresión logística y se incluyeron finalmente todas las variables estudiadas a pesar de que no todas resultaron significativas; los resultados pueden verse en la tabla 2.

Solo la presencia de colecistectomía alcanzó la significación estadística ($W= 91.879$, 1 grado de libertad y $p= 0.000$); su odds ratio fue de 18,365 (IC 95% para EXP(B)= 10.128 y 33.301) por lo que puede afirmarse que es aproximadamente 18 veces más probable tener CCR si se tiene realizada una colecistectomía que cuando no se tiene, controlando el resto de las variables.

Tabla 2. Regresión logística múltiple para cáncer colorrectal

Variables	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	0.016	0.011	2.220	1	0.136	1.016	0.995	1.037
Sexo	-0.148	0.267	0.309	1	0.578	0.862	0.511	1.454
APF	0.209	0.357	0.342	1	0.558	1.232	0.612	2.482
Colecistectomía	2.910	0.304	91.879	1	0.000	18.365	10.128	33.301
Constante	-2.197	0.693	10.049	1	0.002	0.111		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, sexo, APF, colecistectomía.

DISCUSIÓN

El CCR es prevenible y sensible al tratamiento cuando se diagnostica precozmente, por lo que en la actualidad la principal medida de prevención se basa en la detección precoz, utilizándose como herramienta fundamental la pesquisa de poblaciones con factores de riesgo, según planificación de los programas de pesquisa para CCR de cada nación.

Evidencias científicas han sido expuestas acerca de la asociación entre la colecistectomía y el cáncer gastrointestinal, con un incremento significativo del riesgo de cáncer colorrectal después de realizada la cirugía en estudios de casos y controles realizados. (31-33)

En la presente investigación se demostró que existe una fuerte asociación entre la colecistectomía y el CCR. Estos resultados coinciden con los encontrados por Schernhammer ES y colaboradores (34), en un estudio de cohorte donde obtuvieron, tras 16 años de seguimiento,

que el 22.2 % de las mujeres incluidas en la investigación previamente colecistectomizadas, presentaron un CCR. En el análisis multivariado, el antecedente de colecistectomía fue asociado positivamente con el riesgo de CCR (OR 1.22; IC 95 %: 0.95–1.56). Este riesgo asociado a la colecistectomía, fue mayor para el CCR localizado en colon proximal y el recto, lo cual difiere de los resultados del presente estudio, en el cual las localizaciones más frecuentes fueron en colon sigmoides y unión rectosigmoidea.

Esta asociación entre colecistectomía y CCR también fue reportada en el estudio realizado por Olivera Armas G en el año 2013, (35) donde encuentra un OR de 5.4. Otro estudio, donde se demuestra la asociación entre colecistectomía y el CCR es en el realizado por López Pilco (36) en el cual esta asociación queda demostrada (RR: 9.063; IC 95 %: 5.58 – 14.72).

Otros estudios que refuerzan la asociación entre estar colecistectomizado y la aparición de CCR son los de Bajor A y colaboradores (37) y Galitskiĭ MV y colaboradores (38).

En el estudio, la proporción de adenomas con alto grado de displasia fue importante en el grupo de los colecistectomizados, hecho que coincide con lo reportado por Vinikoor LC y colaboradores (39) y Zhao C y colaboradores (40), quienes señalan en su metaanálisis una asociación significativa de adenomas colónicos en pacientes colecistectomizados, sin especificar a qué tipo de displasia se asocian.

En cuanto a la edad, estos resultados son similares, sin coincidir totalmente con otros reportados en la literatura, como el estudio de Olivera Armas (35) en el cual el grupo etario más frecuente fue de 40 a 65 años. En otros estudios similares al nuestro, se encuentra predominio de edades más tempranas, como el de López Pilco KR y colaboradores, (36) en el cual predominan los pacientes de 40 a 59 años en 39 % del total de la muestra.

En cuanto al sexo, a pesar de que el sexo y tener antecedentes patológicos familiares de CCR no resultaron significativos desde el punto de vista estadístico, en el presente estudio se encontró que las mujeres predominaron en ambos grupos, lo cual coincide con los resultados de otros estudios como el de López Pilco KR y colaboradores. (36)

Asimismo, Olivera Armas (34) reporta que el sexo femenino fue el más frecuente, con un 65.9 % en el grupo con cáncer colorrectal. Coinciden nuestros resultados además con los estudios de Shaffer EA y colaboradores, (41) que reafirman que la mayoría de los pacientes colecistectomizados son mujeres, mientras que los hombres sufren de litiasis igual, pero reciben menos tratamiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que la colecistectomía guarda relación directa con la aparición del cáncer colorrectal, por lo que constituye un factor de riesgo para este tipo de cáncer.

Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer

Abstract

Introduction: Scientific evidence supports the association between cholecystectomy and gastrointestinal cancer; a significant increase in the risk of colorectal cancer has been reported after surgery in case-control studies. **Objective:** To evaluate cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer. **Method:** An analytical, case-control, unpaired study was carried out, in which the clinical records of patients with a pathological diagnosis of colorectal cancer registered in the pathological anatomy services were included, after performing a colonoscopy, at the National Center of Minimal Access Surgery and the Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, in the period between January 2018 and December 2021. Once the mentioned patients were selected, they were screened according to the inclusion and exclusion criteria in order to determine the sample in the case group and the control group. To evaluate the variables, the Chi-square test, the difference of means test for independent samples, and multiple logistic regression with dichotomous response were used. The results were displayed in tables. **Results:** The age group that prevailed were patients aged 61 and over (65.8 %) for the cases and (51.6 %) for the controls. The female sex predominated (68.0 %). Of the patients with colorectal cancer, those undergoing cholecystectomy (58.0 %) predominated, obtaining statistical evidence that affirms an association between cholecystectomy and the appearance of colorectal

cancer. **Conclusions:** It was shown that cholecystectomy is directly related to the appearance of colorectal cancer. between cholecystectomy and the appearance of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; cholecystectomy

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereyra L, Steinberg L. Vigilancia colonoscópica: ¿el talón de Aquiles de la prevención del cáncer colorrectal? *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2020 [citado 7 Ene 2023]; 50(4): 96-103. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1993/199367756022/199367756022.pdf>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 [citado 27 Dic 2022]; 136(5): E359-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
3. Gajardo-González DA, Torres-Mejías JH, Díaz-Herrera CH, Pino-Villalón JL. Factores asociados al estilo de vida en pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en un Hospital de Chile. *Perspect Nut Hum* [Internet]. 2018 [citado 16 Dic 2022]; 20(1): 39-48. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Perspectivasennutricionhumana/2018/vol20/no1/4.pdf>
4. Rubio González, T., Verdecia Jarque, M. Algunos aspectos genéticos y epidemiológicos relacionados con el cáncer colorrectal. *Medisan*. 2016; 20(3): 372-83. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300014
5. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [citado 16 Dic 2022]; 25(1): 1-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>
6. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [citado 16 Dic 2022]; 41(9): 585-596. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570518302383>
7. Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (DNE). Anuario estadístico de salud 2021. La Habana, Cuba: MINSAP; 2021. p. 65-68. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
8. Moreta MJ, Llach J, Moreira L. Cáncer colorrectal: factores de riesgo, diagnóstico y cribado. *Medicina* [Internet]. 2022 [citado 16 Dic 2022]. 44(3): 372-85. Disponible en: <https://www.revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/2183>
9. Berkowitz L, Álvarez M. Impacto del cigarrillo en el tracto gastrointestinal: efecto diferencial en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. *ARS MEDICA Rev Cien Med* [Internet]. 2017 [citado 16 Dic 2022]; 42(1): 34-40. Disponible en: <https://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/download/401/554/>
10. Cob Guillén E, Cohen Rosenstock S, Cob Sánchez A. Obesidad y cáncer. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2018 [citado 16 Dic 2022]; 35(2): 45-53. Disponible: <https://www.binasss.sa.cr/ojssalud/index.php/mlcr/article/view/100>
11. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019 [citado 16 Dic 2022]; 7(21): 609. Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/27916/2644>
12. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 [citado 27 Dic 2022]; 69(3): 184-210. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875085/>
13. Piñol Jiménez FN, Ruiz Torres JF, Segura Fernández N, Proaño Toapanta PS, Sánchez Figueroa EM. Actividad biológica y toxicológica de los ácidos biliares en la actualidad. *Rev Cubana Invest Biomed* [Internet]. 2020 [citado 27 Dic 2022]; 39(1): e260. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/260>
14. Piñol Jiménez FN, González Fabian L, Morera Pérez M. Colecistectomizados, litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces como factores de riesgo para

- lesiones colónicas. *Rev Cubana Cir* [Internet]. 2018 [citado 27 Dic 2022]; 57(2): [aprox. 11p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932018000200004
15. Jenkins G, Hardie JL. *Bile Acids Toxicology and Bioactivity*. Cambridge, UK: RSC Publishing; 2008. p. 170. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/9781847558336>
16. Farhana L, Nangia-Makker P, Arbit E, Shango K, Sarkar S, Mahmud H, et al. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016 [citado 13 Ene 2023]; 7(1): 181. Disponible en: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-016-0439-4>
17. Piñol JF, Liborio RC, Paniagua EM, Borbolla EB, Gra BO, Cendán A. Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2006 [citado 16 Ene 2022]; 45(2): [aprox. 10p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232006000200002&script=sci_arttext&lng=en
18. Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon. [Tesis Doctoral]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario "General Calixto García"; 2006. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=356>
19. Debruyne PR, Bruyneel EA, Li X, Zimber A, Gespach C, Mareel MM. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat Res* [Internet]. 2001 [citado 10 Ene 2022]; 480-481: 359-69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506828>
20. Paniagua M, Pinol F, Cendan A. Effect of microcrystalline cellulose on alkalinegastritis due to bile reflux. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 1997 [citado 3 Dic 2021]; 27(2): 75-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412131>
21. Piñol Jiménez F, Paniagua Estévez M, Pérez Sánchez G, Gra Oramas B, Cendán Cordoví A, Borbolla Busquets E. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2010 [citado 13 Dic 2021]; 49: 17-32. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v49n1/med03110.pdf>
22. Paniagua EM, Roque LJ, Cerdán CA, Rodríguez MA. Determinación de ácidos biliares totales en heces en pacientes con neoplasia de colon y pólipos adenomatosos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1994; 24: 99-104.
23. Paniagua EM, Valdés L, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en la excreción de los ácidos biliares totales en heces. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1996; 26: 173-176.
24. Wang S, Dong W, Liu L, Xu M, Wang Y, Liu T, et al. Interplay between bile acids and the gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis. *Mol Carcinog* [Internet]. 2019 [citado 13 Dic 2021]. 2019; 58(7): 1155-67. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/mc.22999>
25. Sánchez-Pernaute A. La secreción biliar: en la encrucijada de la carcinogénesis colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2007 [citado 22 Feb 2023]; 99(9): 487-90. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000900001&lng=es
26. Piñol Jiménez FN, Clavería Centurión NE, Segura Fernández NV, Bejarano JC, Proaño Toapanta PS. Asociación entre los niveles elevados de ácidos biliares y cáncer digestivo. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2023]; 40(1): e989. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100012&lng=es
27. Piñol Jiménez FN, González Fabian L, Ikehara Huamaní MJ, Galainiega J, Morera Pérez M, Vegas Sánchez A. Inmunoexpresión p53, sangre oculta en heces de pacientes colecistectomizados y colelitiasis con adenomas colónicos. *Rev Cubana Cir* [Internet]. 2015 [citado 17 Dic 2022]; 54(4): 333-341. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000400006&lng=es.
28. Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, Jung YD. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J Clin Cases* [Internet]. 2018 [citado 13 Dic 2022]; 6(13): 577-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232560/>.
29. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2008 [citado 13 Dic 2022]; 65(16): 2461-83. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6>

30. Barrios Osuna Irene, Anido Escobar Vivianne, Morera Pérez Maricela. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2023]; 42(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000100014
31. Harrison EM, O'Neill S, Meurs TS, Wong PL, Duxbury M, Paterson-Brown S, et al. Hospital volume and patient outcomes after cholecystectomy in Scotland: retrospective, national population based study. BMJ [Internet]. 2012 [citado 11 Jul 2021]; 344: e3330. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/bmj.e3330>
32. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. Gastroenterology [Internet]. 1993 [citado 11 Jul 2021]; 105(1): 130-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514030>.
33. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1996 [citado 6 May 2022]; 31(2): 160-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8658039>.
34. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. Br J Cancer. [Internet]. 2003 [citado 6 May 2022]; 88(1): 79-83. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600661
35. Olivera Armas GY. Colecistectomía como factor de riesgo para cáncer de colon en pacientes adultos [Tesis]. Trujillo, Perú: Biblioteca Digital UNT; 2003. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/701>
36. López Pilco KR. Colecistectomía como factor de riesgos para cáncer colorrectal en adultos: un estudio multicéntrico [Tesis]. Trujillo, Perú: Universidad Privada Antenor Orrego; 2020. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/6036>
37. Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: short and long term effects in the intestine. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2010 [citado 6 May 2022]; 45(6): 645-64. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3109/00365521003702734>
38. Galitskiĭ MV, Khomeriki SG, Nikiforov PA. Expression of proliferation and apoptosis markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy. Eksp Klin Gastroenterol [Internet]. 2009 [citado 6 May 2022]; (5):28-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205327/>
39. Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2007 [citado 6 May 2022]; 16(7): 1523-5. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0243>
40. Zhao C, Ge Z, Wang Y, Qian J. Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012 [citado 6 May 2022]; 24(4): 375-81. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f86b
41. Shaffer EA, Small DM. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity. J Clinical Invest [Internet]. 1977; 59(5): 828-40. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/108705>

Recibido: 5, noviembre, 2022

Aceptado: 29, febrero, 2023