

11227
24/31



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**LA COLECISTECTOMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE GARCINOMA COLORECTAL**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Medicina Interna
presenta:

Dr. Miguel Francisco Herrera Hernández



**TESIS CON
FALDA DE ORO**

México, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	32

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	32

LA COLECISTECTOMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE CARCINOMA COLORECTAL

En México el tubo digestivo ocupa el tercer lugar en frecuencia como asiento de neoplasias malignas, según registros de la S.S.A. obtenidos en 1982 (1). En un estudio cooperativo efectuado en la Ciudad de México, en el que participan 7 instituciones de la localidad, se demostró que el carcinoma colorectal ocupa el segundo lugar en frecuencia - entre los tumores malignos del tracto gastrointestinal (2).

Existen múltiples estudios epidemiológicos tendientes a investigar posibles factores etiológicos y/o de riesgo para el desarrollo de la neoplasia; algunos han mostrado marcadas variaciones en su distribución geográfica, - - siendo más frecuente en países desarrollados (3,4). Esta predisposición, no parece explicarse por fenómenos raciales, ya que por ejemplo los japoneses que migran a California retienen su baja incidencia de la neoplasia mientras persisten con sus hábitos culturales de origen, incrementándose el riesgo conforme evolucionan en el proceso de "occidentalización" (5). Tampoco la geografía explica por sí sola - el fenómeno, ya que por ejemplo los diversos grupos étnicos que habitan en una misma región tanto en Africa como en - - Hawai difieren entre sí en cuanto a la frecuencia de desarro

llo de la neoplasia (6).

Se ha propuesto estrecha relación del cáncer de colon con la dieta particularmente aquella alta en grasa y carne de bovino habiéndose informado, por algunos autores, que una dieta deficiente en fibra o bien la ingesta de azúcar refinada juegan un papel importante en su génesis (7-10). Otros factores probablemente relacionados con el desarrollo de cáncer de colon son: la exposición al asbesto, cuyos trabajadores exhiben una mayor frecuencia de la neoplasia (11), las características del hábito intestinal y también se ha informado mayor ocurrencia en obreros de la industria textil (12-14).

Se ha tratado de investigar además, el papel que juega la flora intestinal en el desarrollo de carcinoma colorectal; estudios comparativos de flora fecal en poblaciones con diferente frecuencia de cáncer de colon (15,16) encuentran un aumento en la cantidad de bacteroides en la población de mayor riesgo, a diferencia de las de menor riesgo donde se encuentra un incremento en la cantidad de estreptococos, enterococos y lactobacilos. Lo anterior sugiere una cierta asociación entre las características de la flora (incremento de los bacteroides) y el aumento en la degradación de sales biliares, situación que también se ha encontrado en otras poblaciones de alto riesgo.

De la misma forma, se ha propuesto que la influencia de la dieta puede ser a través de su actividad en la microflora intestinal, así como en la concentración de los ácidos biliares (A.B.) y esteroles neutros en la materia fecal. Lo anterior se apoya en el hecho de que al modificar una dieta alta en carne por una dieta vegetariana en un grupo de individuos, hubo notable modificación en la cantidad de anaerobios fecales así como en los factores de excreción de esteroles y ácidos neutros (10,17).

Ha sido postulado también, que las bacterias colónicas producen carcinógenos o cocarcinógenos mediante aromatización del núcleo de los A.B. por la clostridia nuclear deshidrogenante (18,19). Inhoffen (20) revisó las similitudes estructurales entre los esteroides y los carcinógenos aromáticos policíclicos demostrando que el ácido deoxicólico puede ser convertido químicamente en un carcinógeno muy potente (20 metilcolantreno) vía el dihidronorcolene; éste último no es un carcinógeno en sí pero puede ser convertido en uno mediante la acción de las bacterias intestinales.

Recientemente, ha sido explorada en múltiples estudios la posible relación entre el antecedente de colecistectomía y el desarrollo de carcinoma colorectal. Hasta el momento actual, de los 18 estudios más significativos que investigan la posible asociación, 11 de ellos aportan datos en favor de su existencia y 7 muestran datos en contra. De

los 11 estudios en los que se propuso asociación significativa, en 4 ésta asociación se encontró solamente en mujeres (21-25) y en 3 de éstos, fue mas estrecha con los tumores de colon derecho. En otros 3 estudios, la asociación solo fue encontrada con los tumores localizados en el colon derecho (26-28) y de ellos en uno, con mayor intensidad en mujeres y en los 3 restantes se identificó la asociación para cualquier localización del tumor e independientemente del sexo (29-31), haciéndose notar no obstante en uno de ellos un mayor grado de asociación en colon derecho, en otro en el izquierdo y en el restante en colon derecho y rectosigmoides.

De los 7 estudios en los que no se encontró asociación significativa (32-37) uno, solo se investigó en mujeres; en otro únicamente se encontró correlación cuando se consideró el grupo de mujeres menores de 50 años de edad portadoras de litiasis vesicular, evidencia que ha sido negada por otros autores (38,39), y en otro mas (14) la correlación fue inversa.

¿Cuales han sido los mecanismos fisiopatogénicos propuestos para explicar la asociación entre colecistectomía y el desarrollo de cáncer de colon? Antes de entrar en detalle revisaremos algunos aspectos de la composición y fisiología normal de la bilis (40,41).

La bilis se compone en el 82% de agua, 12% A.B. 4% fosfolípidos y lecitina y 0.7% colesterol no esterificado. Su secreción oscila entre 500 y 600 cc. en 24 horas y la "masa total" de A.B. es de 2 a 4 gr. Se estima que dicha masa circula de 5 a 10 veces en un día y que su absorción intestinal es del 95% con una pérdida fecal entre 0.3 y 0.6 gr/dl.

Se reconocen dos tipos principales de A.B.; los primarios que se sintetizan a partir del colesterol, se conjugan con glicina y taurina y son el cólico y el quenodeoxicólico y los secundarios, que se forman en el colon como metabolitos bacterianos de los A.B. primarios y son el litocólico y deoxicólico. Los ácidos cólico, queno y deoxicólico son absorbidos en la pared intestinal para cerrar el circuito de circulación enterohepática.

Otro tipo de A.B. formados por metabolismo bacteriano, son los cetoácidos, los cuales se obtienen mediante oxidación del grupo hidroxilo de los A.B. secundarios a un grupo ceto. Estos metabolitos intestinales, al retornar al hígado se reducen para formar tanto el ácido quenodeoxicólico como el ursodeoxicólico.

Múltiples investigadores han estudiado los cambios que ocurren en las características de la bilis posterior a la realización de colecistectomía (42-45) encontrándose en resumen las siguientes alteraciones:

a) En ausencia de vesícula biliar, la secreción de la bilis no se encuentra sujeta a la estimulación por colecistoquinina, pasando en forma constante al intestino durante las 24 horas.

b) La frecuencia de reciclaje de la bilis aumen-ta y con ello también aumenta el tiempo de exposición de los A.B. primarios a las bacterias del colon con el consecuente aumento en la proporción de A.B. secundarios.

c) La proporción de cetoácidos también se ve incrementada, y

d) La masa total y la síntesis de A.B. no se modifica.

Se ha demostrado incremento en la proporción de - A.B. secundarios en pacientes con cáncer de colon (46,47), lo que permite suponer, que dicha alteración podría ser condicionante de la neoplasia. Esta posibilidad se ve apoyada además por estudios en animales de experimentación, en donde se demostró que al administrar estos ácidos junto con - carcinógenos conocidos a ratas, aumentaba el porcentaje de animales que desarrollaban neoplasias comparado con controles, así como en el número de neoplasias desarrolladas por animal (48-51).

El objetivo del presente estudio es investigar si un grupo de pacientes que desarrollaron cáncer de colon tienen el antecedente de haber sido sometidos a colecistectomía con una frecuencia diferente en relación a un grupo comparativo y dado el caso, analizar las implicaciones causales de la asociación entre cáncer de colon y colecistectomía.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de 200 pacientes con cáncer de colon (grupo I) confirmados histopatológicamente, que constituyen la totalidad de enfermos vistos por esta patología en el INNSZ entre Enero de 1976 y Julio de 1985.

Se seleccionaron 200 pacientes controles apareados por edad (± 2 años), sexo, estrato socioeconómico y año de atención, tomados de los registros de egresos del hospital, quienes habian sido estudiados por enfermedades diferentes al cáncer de colon y la litiasis vesicular (grupo II). Se investigó el antecedente de colecistectomía, así como apendicectomía y hemorroidectomía como procedimiento quirúrgico de contraste, tomándose en consideración solo aquellos procedimientos realizados con mas de un año de anterioridad al diagnóstico de la neoplasia. Como criterio de validación para la presencia o ausencia de alguno de los antece-

dentes quirúrgicos, se revisó además de la sección de antecedentes de las historias clínicas o notas de ingreso, si se describía o no una cicatriz quirúrgica sugestiva, en la sección de exploración abdominal. Fueron recabados además la variedad histológica del tumor y su localización. Los resultados se analizaron con la prueba de X^2 de proporciones y se calculó el riesgo relativo de los tres procedimientos quirúrgicos a través de la razón de productos cruzados (52). Asimismo se calcularon intervalos de confianza para esta última razón, de acuerdo al método de Miettinen (53).

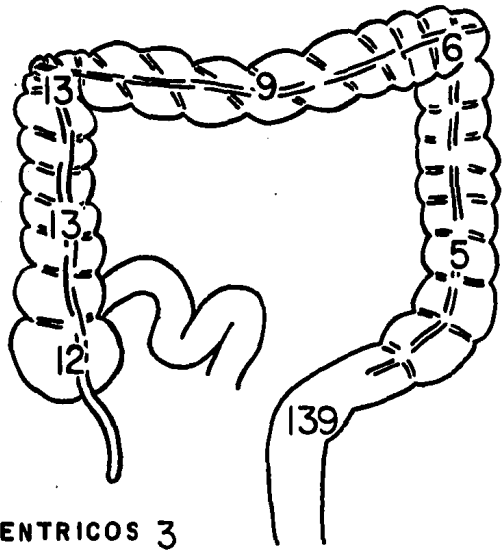
RESULTADOS:

En cada grupo, 100 pacientes correspondieron al sexo masculino y 100 al femenino; la edad promedio en ambos fue de 58 años con DE 14.7; el estrato económico de pertenencia y el año de atención fueron estrictamente semejantes en ambos grupos. El diagnóstico histológico predominante en el grupo I fue el adenocarcinoma, que fue documentado en el 97% de los enfermos.

En la figura 1, se muestra la distribución de la neoplasia en los diferentes segmentos colónicos; destaca la mayor frecuencia en rectosigmoides que correspondió al 70% y el hallazgo de 3 tumores multicéntricos.

La frecuencia de colecistectomía y apendicectomía

DISTRIBUCION DE LA NEOPLASIA EN LOS DIFERENTES SEGMENTOS COLONICOS



MULTICENTRICOS 3

fue similar en ambos grupos, encontrándose que 25 pacientes del grupo I y 26 del grupo II habian sido colecistectomizados, y en cuanto al antecedente de apendicectomía, en 41 pacientes del grupo I y en 31 del grupo II era positivo; lo anterior traduce un riesgo relativo del 0.96 y 1.3 para cada procedimiento en el grupo I con respecto al grupo II. Ocho pacientes de cada grupo habian sido sometidos a hemorroidectomía, dando por resultado un riesgo similar. (Tabla 1).

Tres de los pacientes con carcinoma de colon, habian sido sometidos a colecistectomía, apendicectomía y hemorroidectomía respectivamente, en un lapso previo menor a un año antes del diagnóstico de la neoplasia, por lo que dichos procedimientos no fueron incluidos en el análisis, y 2 pacientes del grupo control también habian sido sometidos a colecistectomía y apendicectomía en forma respectiva, antes de un año a la fecha elegida para su inclusión en este estudio, por lo que también fueron descartados para efectos del análisis estadístico.

Al analizar la frecuencia de los tres procedimientos quirúrgicos en relación al sexo, encontramos similitud en su frecuencia entre ambos grupos, haciéndose notar predominio del antecedente de colecistectomía y apendicectomía en el sexo femenino y del de hemorroidectomía en el masculino tanto en el grupo I como en el grupo II (Tabla 2).

TABLA 1

RIESGO RELATIVO DE CADA PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

ANTECEDENTE QUIRURGICO	GRUPO I (CASOS) n=200		GRUPO II (CONTROLES) n=200		P*	rr
	n	%	n	%		
COLECISTECTOMIA	25	12.5	26	13	ns	0.96
APENDICECTOMIA	41	20.5	31	15.5	ns	1.3
HEMORROIDECTOMIA	8	4	8	4	ns	1

* PRUEBA DE χ^2

TABLA 2

FRECUENCIA DE CADA PROCEDIMIENTO QUIRURGICO EN RELACION AL SEXO

	CASOS		CONTROLES		P*
	HOMBRES n=100	MUJERES n=100	HOMBRES n=100	MUJERES n=100	
COLECISTECTOMIA	7	18	9	17	ns
APENDICECTOMIA	14	27	9	22	ns
HEMORROIDECTOMIA	7	1	5	3	ns

* PRUEBA DE χ^2

Se analizó también la frecuencia del antecedente de colecistectomía en relación al sitio de asiento de la neoplasia, dividiéndose para esto las localizaciones en colon ascendente, transverso, descendente y tumores multicéntricos y para el análisis estadístico, se clasificaron los casos solo en 3 categorías: ascendente, descendente y otros; tampoco fueron encontradas diferencias significativas del antecedente entre los pacientes quienes desarrollaron el tumor en los diferentes segmentos colónicos (Tabla 3).

Tomando en cuenta que en estudios realizados con finalidades similares a este, se ha informado cierto grado de asociación dependiente del sexo en relación a los diferentes segmentos colónicos; se analizaron los tres procedimientos quirúrgicos en forma separada, investigando los grados de asociación entre el sexo y el desarrollo de la neoplasia en los diversos segmentos; solo se encontraron diferencias significativas entre el antecedente de apendicectomía y el desarrollo de carcinoma en colon transverso en los pacientes del sexo masculino. En las tablas 4 a 9 se desglosan los datos derivados de este tipo de análisis.

Dentro de los diagnósticos mas frecuentemente encontrados en los pacientes del grupo control, están la diabetes mellitus en 63 pacientes, la cirrosis hepática en 27 casos, la arterioesclerosis en 15, enfermedades hematológicas diversas en 12 y el resto de los anotados en la tabla 10.

TABLA 3

FRECUENCIA DE COLECISTECTOMIA EN RELACION
AL SITIO DEL CARCINOMA DE COLON

LOCALIZACION	COLECISTECTOMIA	
	n	%
COLON ASCENDENTE	7/38	18.4
COLON TRANSVERSO	0/9	0
COLON DESCENDENTE*	18/150	12
TUMORES MULTICENTRICOS	<u>0/3</u>	0
TOTAL	25/200	

* INCLUYE RECTOSIGMOIDES

TABLA 4

RIESGO RELATIVO DE LA COLECISTECTOMIA
DE ACUERDO AL SITIO DE LOCALIZACION DEL TUMOR

H O M B R E S

SITIO DEL TUMOR	CON COLECISTECTOMIA		SIN COLECISTECTOMIA		RIESGO RELATIVO	χ^2	INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%		
	n	%	n	%					
COLON ASCENDENTE	3	(43)	15	(16.1)	2	0.32	0.18	-	22.1
COLON TRANSVERSO	0	(0)	5	(5.4)	0.87	0.5	0.59	-	1.21
COLON DESCENDENTE	4	(57)	72	(77.4)	0.56	0.88	0.17	-	1.9
TUMORES MULTICENTRICOS*	0	(0)	1	(1.1)	3.15	-	-	-	-
TOTAL DE CASOS	7	(100)	93	(100)	0.76	0.27	0.27	-	2.14
TOTAL DE CONTROLES	9	(100)	91	(100)	1				

* El pequeño número de enfermos no justifica la realización de pruebas estadísticas.

TABLA 5

RIESGO RELATIVO DE LA COLECISTECTOMIA
DE ACUERDO AL SITIO DE LOCALIZACION DEL TUMOR

M U J E R E S

SITIO DEL TUMOR	CON COLECISTECTOMIA n	%	SIN COLECISTECTOMIA n	%	RIESGO RELATIVO	χ^2 _C	INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%
COLON ASCENDENTE	4	(22.2)	16	(19.5)	1.22	0.10	0.36 - 4.2
COLON TRANSVERSO*	0	(0)	4	(4.9)	0.53	-	- -
COLON DESCENDENTE	14	(77.8)	60	(73.2)	1.13	0.015	0.16 - 8
TUMORES MULTICENTRICOS*0	0	(0)	2	(2.4)	0.95	-	- -
TOTAL DE CASOS	18	(100)	82	(100)	1.07	0.03	0.5 - 2.3
TOTAL DE CONTROLES	17	(100)	83	(100)	1		

* El pequeño número de enfermos no justifica la realización de pruebas estadísticas.

TABLA 6

RIESGO RELATIVO DE LA APENDICECTOMIA
DE ACUERDO AL SITIO DE LOCALIZACION DEL TUMOR

H O M B R E S

	APENDICECTOMIA		SIN APENDICECTOMIA		RIESGO RELATIVO	χ^2 C	INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%	
	n	%	n	%				
COLON ASCENDENTE	7	(50)	11	(12.8)	6.43	9.22	1.93	- 21.4
COLON TRANSVERSO	0	(0)	5	(5.8)	0.88	0.5	0.6	- 1.25
COLON DESCENDENTE	6	(43)	70	(81.4)	0.87	0.68	0.62	- 1.2
TUMORES MULTICENTRICOS*	1	(0.7)	0	(0)	28.9	-	-	-
TOTAL DE CASOS	14	(100)	86	(100)	1.6	0.72	0.54	- 4.74
TOTAL DE CONTROLES	9	(100)	91	(100)	1			

* El pequeño número de enfermos no justifica la realización de pruebas estadísticas.

TABLA 7

RIESGO RELATIVO DE LA APENDICECTOMIA
DE ACUERDO AL SITIO DE LOCALIZACION DEL TUMOR

M U J E R E S

	APENDICECTOMIA		SIN APENDICECTOMIA		RIESGO RELATIVO	χ^2 C	INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%	
	n	%	n	%				
COLON ASCENDENTE	5	(18.5)	15	(20.5)	1.18	0.09	0.4 - 3.48	
COLON TRANSVERSO*	0	(0)	4	(5.5)	0.4	-	- -	
COLON DESCENDENTE	22	(81.5)	52	(71.2)	1.5	0.97	0.67 - 3.4	
TUMORES MULTICENTRICOS*	0	(0)	2	(2.8)	1.7	-	- -	
TOTAL DE CASOS	27	(100)	73	(100)	1.3	0.43	0.6 - 2.85	
TOTAL DE CONTROLES	22	(100)	78	(100)	1			

* El pequeño número de enfermos no justifica la realización de pruebas estadísticas.

TABLA 8

RIESGO RELATIVO DE LA HEMORROIDECTOMIA
DE ACUERDO AL SITIO DE LOCALIZACION DEL TUMOR

H O M B R E S

	HEMORROIDECTOMIA		SIN HEMORROIDECTOMIA		RIESGO	χ^2	INTERVALO DE
	n	%	n	%	RELATIVO	C	CONFIANZA DE 95%
COLON ASCENDENTE	2	(28.6)	16	(17.2)	2.38	0.2	0.05 - 106.4
COLON TRANSVERSO	0	(0)	5	(5.4)	1.6	2	0.083 - 3
COLON DESCENDENTE	5	(71.4)	71	(76.3)	1.3	0.014	0.02 - 100.3
TUMORES MULTICENTRICOS*0		(0)	1	(1.1)	5.8	-	- - -
TOTAL DE CASOS	7	(100)	93	(100)	1.4	0.09	0.16 - 12.6
TOTAL DE CONTROLES	5	(100)	95	(100)	1		

* El pequeño número de enfermos no justifica la realización de pruebas estadísticas.

TABLA 9

RIESGO RELATIVO DE LA HEMORROIDECTOMIA
DE ACUERDO AL SITIO DE LOCALIZACION DEL TUMOR

M U J E R E S

	HEMORROIDECTOMIA		SIN HEMORROIDECTOMIA		RIESGO RELATIVO	χ^2 _C	INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%	
	n	%	n	%				
COLON ASCEDENTE	0	(0)	20	(20)	0.68	0.23	0.14	- 3.3
COLON TRANSVERSO*	0	(0)	4	(4)	3.1	-	-	-
COLON DESCENDENTE	1	(100)	73	(74)	4	0.51	.08	- 17.9
TUMORES MULTICENTRICOS*0		(0)	2	(2)	0.14	-	-	-
TOTAL DE CASOS	1	(100)	99	(100)	0.32	1.02	0.04	- 2.9
TOTAL DE CONTROLES	3	(100)	97	(100)	1			

* El pequeño número de enfermos no justifica la realización de pruebas estadísticas.

TABLA 10

DIAGNOSTICOS PRINCIPALES ENCONTRADOS
CON MAYOR FRECUENCIA EN EL GRUPO CONTROL

<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>NO. DE CASOS</u>
- DIABETES MELLITUS	63
- CIRROSIS HEPATICA	27
- ARTERIOESCLEROSIS	15
- ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA	13
- ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS DIVERSAS	12
- HERNIAS DIVERSAS	9
- ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS DIVERSAS	8
- HIPERTENSION ARTERIAL	7
- CRECIMIENTO PROSTATICO	7 (2 malignos)
- INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	6
- CARCINOMA GASTRICO	6
- ABSCESO HEPATICO AMIBIANO	5
- ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	4
- ALTERACIONES EN LA ESTATICA PELVICA	3
- LITIASIS URINARIA	3

DISCUSION:

Este estudio al igual que otros llevados a cabo con objetivos similares no mostró mayor frecuencia del antecedente de colecistectomía en un grupo de pacientes con carcinoma de colon con respecto a un grupo comparativo, es decir, no sugiere una asociación significativa entre la realización de colecistectomía y el desarrollo de carcinoma de colon; este hecho se pone de manifiesto al encontrar que 25 de los 200 pacientes portadores de carcinoma de colon (12.5%) habían sido sometidos a colecistectomía, frecuencia similar a la encontrada en el grupo control, en el que 26 pacientes (13%) contaban con el antecedente de dicho procedimiento. La semejanza en la frecuencia de colecistectomía en ambos grupos no se modificó al analizarlos por separado y así por ejemplo no se encontraron diferencias en relación al sexo en ambos grupos ni al evaluarse en forma aislada a los diversos segmentos colónicos, haciéndose solo evidente una mayor frecuencia de colecistectomía en las mujeres de ambos grupos, lo que va acorde con el hecho conocido de que la prevalencia de litiasis vesicular es mayor en mujeres y por ende, ellas cuentan también con mayores oportunidades de ser sometidas a colecistectomía.

En relación al diseño metodológico de este trabajo su estructura corresponde a la de un estudio de casos y controles, cuya fuerza para determinar causalidad ha sido debatida por algunos autores (52,54), no obstante este re.

presenta un modelo reconocido para la investigación de relaciones causa-efecto y pensamos que constituye un diseño - apropiado para los fines de este estudio por los argumentos que se anotan a continuación.

Dentro de los diseños metodológicos diferentes al aquí presentado que podrían utilizarse para demostrar causalidad se encuentra en primer lugar el experimento comparativo, cuyas características fundamentales estriban en seleccionar una población de sujetos y decidir por un procedimiento aleatorio que integrantes de la población serán sometidos a la maniobra cuyos efectos son el propósito del estudio, realizándose el seguimiento para la detección del supuesto efecto. Las observaciones deben llevarse a cabo preferentemente en forma ciega, es decir sin que el observador conozca que integrantes de la población fueron sometidos a la maniobra bajo estudio. A primera vista se comprende que este modelo no podría ser aplicable para nuestros fines, tomando en cuenta que la colecistectomía no es un procedimiento susceptible de aleatorización.

Otro diseño apropiado para explorar causalidad lo constituye el estudio de cohortes, en el cual se selecciona una población y se lleva a cabo su seguimiento a través de diversos indicadores, este subgrupo se compara con otro de iguales características salvo el factor de riesgo bajo estudio (en nuestro caso correspondería a la colecistectomía).

Si el efecto (carcinoma de colon) se presenta con una frecuencia estadísticamente diferente entre un subgrupo y otro, podrá postularse o no una relación causal entre el factor de riesgo y la enfermedad en cuestión. El principal problema para la realización de este tipo de diseño es la dificultad que existe para llevar a cabo el seguimiento, ya que se requiere para propósitos de validez metodológica, el haber coservado por lo menos el 80% de la cohorte inicial, lo cual sería prácticamente imposible obtener en una población de enfermos como las que acuden a nuestra Institución, procedentes de diversos estados del país, que deben sufrir diferentes situaciones propias de los habitantes de esta nación como: migraciones internas, aislamiento geográfico, analfabetismo, etc. Otro aspecto a considerar en los estudios de cohortes (seguimiento) es el tamaño de la población, que permita incluir un número suficiente de sujetos expuestos al supuesto factor de riesgo como para poder encontrar un número de pacientes que presenten la asociación (factor de riesgo estudiado + enfermedad en cuestión) de suficiente magnitud como para realizar comparaciones; y finalmente la serie de casos, que constituye el modelo apropiado para estos fines.

Dentro de los estudios de casos y controles se reconocen algunos factores que intervienen en relación directa como su validez, denominados como reglas de Mantel y Haenszel y que analizaremos a continuación en relación al presente -

estudio (52).

La primera de las reglas se refiere a que la observación del factor de riesgo se lleve a cabo sin sesgo, - lo que alude a que el método para llevar a cabo la recolección de los datos en ambos grupos debe ser similar. Para evitar este posible sesgo, diseñamos una forma de recolección de datos que nos permitiera su búsqueda con una intensidad homogénea y así el antecedente de colecistectomía fue obtenido de la sección correspondiente a los antecedentes personales de las historias clínicas y corroborado en la sección de exploración física abdominal en base a la identificación o no de herida quirúrgica sugerente, llevándose a cabo la búsqueda de igual forma en ambos grupos.

Regla 2. Selección de un grupo representativo de enfermos. En un afán de estudiar una muestra representativa de los pacientes del hospital, dentro del grupo de estudio incluimos la totalidad de enfermos atendidos en el Instituto por cáncer de colon entre 1976 y 1985; consideramos que este propósito fue cumplido, basados en el hecho de que a todos los enfermos con evidencia de neoplasia colónica en nuestro hospital se les realiza biopsia para establecer el diagnóstico histológico y que el grupo de enfermos con carcinoma de colon fue obtenido de los informes de biopsias practicadas en el hospital.

Regla 3. Selección del grupo control entre pacientes con variedad de enfermedades. Nuestro grupo control, además de haber incluido una amplia gama de enfermedades (Tabla 10), muestra gran similitud con el de enfermos portadores de carcinoma de colon, tomando en cuenta los criterios requeridos para su selección, es decir, la edad promedio en ambos grupos era la misma con una dispersión análoga, había la misma proporción de sexo y el estrato socioeconómico y el año de atención también fueron similares.

Regla 4. Grupo control adicional elegido de la población general. Este grupo es imposible en nuestro medio, tomando en cuenta la dificultad para encontrar una población sana que reúna ciertas características de similitud como para ser susceptible de compararse con el grupo de estudio. En lugar de un grupo control adicional nosotros consideramos pertinente analizar en forma comparativa la frecuencia de otros dos procedimientos quirúrgicos que sirvieron como control y que fueron la apendicectomía y la hemorroidectomía; la frecuencia de hallazgos del primero fue similar en ambos grupos, lo que va acorde con los datos informados en la literatura, predominante en un estudio longitudinal llevado a cabo en 1770 pacientes por Moertel y cols. (55), en el que se encontró que la realización de apendicectomía no ofrecía riesgo adicional para el desarrollo de carcinoma de colon, evidencia que había sido propuesta por otros autores en años anteriores (56-58). En este estudio

llamó la atención el encontrar mayor frecuencia de apendicectomía en los pacientes del sexo masculino con carcinoma de colon transverso, tomando en cuenta que hasta este momento dicha asociación no había sido informada. Pensamos que probablemente dicha asociación no es real, tomando en cuenta que se efectuaron múltiples comparaciones de los mismos datos contra un grupo control, lo que aumenta las probabilidades de encontrar por lo menos una diferencia significativa; existe también la posibilidad de un sesgo anamnésico mayor para la apendicectomía que para la colecistectomía, es decir, mayores oportunidades de recordar el haber sido sometido a colecistectomía, tomando en cuenta que la apendicectomía es un procedimiento de menor magnitud y que con mayor frecuencia se sucede en las etapas iniciales de la vida; - además de que es esperable que al comparar múltiples segmentos colónicos contra un mismo grupo control, al disminuir la frecuencia del antecedente en uno de ellos, este aumente en forma proporcional en otra localización. Finalmente, - habrá que considerar la posibilidad de que dicha asociación fuera verdadera para lo que se requiere de estudios diseñados específicamente a explorar tal cuestión.

Finalmente la regla 5, enuncia que debe diseñarse un método rígido predeterminado para la selección del grupo control, lo que fue ya comentado con detalle en relación a la regla 3 y a lo que únicamente cabe agregar que del grupo control fueron excluidos los pacientes cuyo motivo de in

greso fuera litiasis biliar, con la finalidad de evitar que el antecedente de colecistectomía estuviese subrepresentado en el grupo control y de esta manera provocar una sobrerrepresentación espuria de la colecistectomía en el grupo de - casos, que diera la impresión de una relación causal.

Con las limitaciones expresadas antes, podemos - concluir de nuestro estudio que no hay asociación entre la colecistectomía, y el desarrollo de cáncer de colon.

Revisaremos algunas de las condiciones que se - - requieren para establecer el diagnóstico de causalidad, que aunados a los resultados del presente estudio nos permiten rechazar la hipótesis de causa efecto entre ambas entidades.

A continuación se anotan los criterios propuestos por el departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Universidad de McMaster para llegar al diagnóstico de causalidad (59) .

1. ¿Existen evidencias experimentales verdaderas en humanos?
2. ¿La asociación es fuerte?

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

3. ¿Es la asociación consistente de estudio a estudio?
4. ¿Es correcta la relación temporal?
5. ¿Existe un gradiente de dosis respuesta?
6. ¿Tiene la asociación sentido epidemiológico?
7. ¿Tiene la asociación sentido biológico?
8. ¿Es la asociación específica?
9. ¿Existen asociaciones causales análogas previas?

En relación a la evidencia experimental verdadera en humanos, en forma estricta tendríamos que contestar que no existe, ya que si bien es cierto que algunos estudios similares a este han mostrado asociación, éstos no constituyen verdaderos modelos experimentales y el hecho de que se haya demostrado alteración en la proporción de ácidos biliares (secundarios/primarios) en pacientes colecistectomizados y el sugerirse que estos puedan ser convertidos a elementos carcinógenos por las bacterias colónicas, o bien el haber demostrado mayor frecuencia de neoplasias en animales de experimentación al ser administrados éstos, no consideramos que sea una evidencia incontrovertible de causalidad.

En cuanto a la fuerza de asociación consideramos en primera instancia la evidencia en cuanto al tipo

de diseño metodológico: de los 11 estudios que apoyan la relación entre colecistectomía y carcinoma colo-rectal, so lo uno corresponde al modelo de estudio de cohorte, 7 tienen la estructura de casos y controles y 3 están constituidos por serie de casos; encontrándose que en dos, todo el mate rial fue obtenido de autopsias y en uno más el grupo control se constituyó con estudios necrópsicos. De los 7 estudios que no encuentran dicha asociación, uno corresponde a estudios de cohortes y 6 a casos y controles, obteniéndose en uno de ellos también el material de necropsias.

Tomando en cuenta la diversidad de resultados ano tada en párrafos anteriores, es fácil apreciar la falta de consistencia entre los diferentes estudios publicados hasta el momento.

Analizando la correlación temporal podríamos concluir que este elemento sí está presente ya que en la mayor parte de estudios, se limitó el antecedente a un tiempo su perior a un año previo a la detección de la neoplasia.

En lo referente a la dosis respuesta, esta característica es difícil de evaluarse en este tipo de estudios tomando en cuenta que solo es posible realizar la colecis-- tectomía en una sola ocasión, y que no se han encontrado di ferencias en cuando al tiempo transcurrido entre la instala ción de supuesto factor de riesgo y el desarrollo de la neo plasia.

No consideramos que existan consecuencias epidemiológicas, tomando en cuenta que la cirugía se lleva a cabo como tratamiento de la enfermedad vesicular litíásica y que si las evidencias para demostrar asociación no son concluyentes, menos aún existen datos para considerar la asociación con potenciales repercusiones epidémicas.

Finalmente en presencia de serias dudas acerca de la existencia de la supuesta asociación, carece de sentido especular acerca de su significado biológico (60). Por otra parte, resulta obvio que no pueda considerarse dicha asociación como específica y además no se han encontrado otras asociaciones análogas en humanos.

Derivado de lo discutido previamente, puede afirmarse que no existe base sólida para que la realización de una colecistectomía en los enfermos con indicación quirúrgica, sea condicionada por la supuesta relación causal entre dicho procedimiento y el carcinoma de colon.

B I B L I O G R A F I A

1. Eduardo Barroso: Comunicación Personal. Registro Nacional del Cáncer. S.S.A., 1982.
2. Villalobos, J.J., Cantú, G., Vargas, F., Reyes, E., Aranda Michel, J. y Sosa, R.: Séptimo Informe del Grupo de Estudio sobre Cáncer del Aparato Digestivo. 1985. Rev. Gastroenterol. Méx., 1986. En Imprinta.
3. Dool, R., Payne, P. and Waterhouse, J.: World wide distribution of Gastrointestinal Cancer. Nat. Cancer Inst. Monogr., 25: 173, 1967.
4. Davis, J.N.P., Knowelden, J. and Wilson, B.A.: Incidence rates of Cancer in Kyadondo Country, Uganda J. Nat. Cancer Inst., 35: 789, 1965.
5. Buell, P. and Dunn, J.E.: Cancer mortality among Japanese Issei and Nisei of California. Cancer, 18: 656, 1965.
6. Dool, R.: The geographic distribution of cancer. Br. J. Cancer, 23: 1, 1969.
7. Burkitt, D.P.: Large bowel carcinogenesis: an epidemiologic jigsaw puzzle. J. Natl. Cancer Inst. 54: 3, 1975.
8. Wynder, E.L.: The epidemiology of large bowel cancer. - Cancer Res., 35: 3388, 1975.
9. Wynder, E.L. and Shigematsu, T.: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. Cancer, 20: 1520, 1967.
10. Hill, M.J.: Metabolic epidemiology of dietary factors in large bowel cancer. Cancer Res., 35: 3398, 1975.

11. Selikoff, I.J., Churg, J. and Hammond, E.C.: Asbestos exposure and neoplasia. *J.A.M.A.*, 188: 22, 1964.
12. Bjelke, E.: Epidemiologic studies of cancer of the stomach colon and rectum. *Scand. J. Gastroenterol.*, 9 (Suppl.) 31: 1, 1974.
13. Vobecky, J., Devroede, G., Lacaille, J., et al.: An occupational group with a high risk of large bowel cancer. *Gastroenterology*, 75: 221, 1978.
14. Vobecky, J., Caro, J. and Devroede, G.: A case-control study of risk factors for large bowel carcinoma. *Cancer*, 51: 1958, 1983.
15. Aries, V., Crowther, J.S. Drasar, B.S., et al.: Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. *Gut*, 10: 334, 1969.
16. Hill, M.J., Drasar, B.S., Aries, V., et al.: Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet*, 1: 95, 1971.
17. Reddy, B.S., Weisburger, J.H. and Wynder, E.L.: Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J. Nutr.* 105: 878, 1975.
18. Hill, M.J.: Steroid nuclear dehydrogenation and colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 27: 1475, 1974.
19. Mastromarino, A., Reddy, B.S. and Wynder, E.L.: Metabolic epidemiology of colon cancer: enzymic activity of fecal flora. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1455, 1976.
20. Inhoffen, H.H., *Prog. Org. Chem.*, 2: 131, 1953.

21. Linos, D.A., Beard, M.C., O'Fallon, W., et al.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon. *Curr. Surg.*, 38: 391, 1981.
22. Turnbull, P.R., Smith, A.H. and Isbister, W.H.: Cholecystectomy and cancer of the large bowel. *Br. J. Surg.*, 68: 551, 1981.
23. Markman, M.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon (letter). *Lancet*, 2: 47, 1982.
24. Capron, J.P., Delamarre, J., Canarelli, J.P., et al.: - La cholecystectomie favorise T-elle l'apparition due cancer rectocolique. *Gastroenterol. Cli. Biol.*, 2: 383, 1978.
25. Moorehead, R.J., Kernohan, R.M., Patterson, C.C., et al.: Does cholecystectomy predispose to colorectal cancer? A case-control study. *Dis. Colon Rectum*, 29: 36, 1986.
26. Vernick, L.J., Kuller, L.H., Lohsoonthorn, P., et al.: Relationship between cholecystectomy and ascending colon cancer. *Cancer*, 45: 392, 1980.
27. Vernick, L.J. and Kuller, L.H.: A case-control study of cholecystectomy and right-side colon cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 116: 86, 1982.
28. Hon, A.: Cholecystectomy and large-bowel cancer. *Mount Sinai, J. of Med.*, 50: 359, 1983.
29. Allende, H.D., Ona, F.V. and Davis, H.T.: Gallbladder disease: risk factor for colorectal carcinoma? *J. Clin. Gastroenterol.*, 6: 51, 1984.
30. Manousos, O.N., Gerovassilis, F., Papadimitriou, C.H., et al.: Cholecystectomy and colon cancer. (Letter). *Lancet*, 2: 810, 1981.

31. Turnen, M.J., Kivilaakso, E.O.: Increased risk of colo-
rectal cancer after cholecystectomy. *Ann. Surg.*, 194:
639, 1981.
32. Blanco, D., Ross, R.K., Paganini-Hill, A., et al.: Cho-
lecystectomy and colonic cancer. *Dis. Colon Rectum*, 27:
290, 1984.
33. Abrams, J.S., Anton, J.R. and Dreyfuss, D.C.: The absence
of a relationship between cholecystectomy and the subse-
quent occurrence of cancer of the proximal colon. *Dis. -
Colon Rectum*, 26: 141, 1983.
34. Weiss, N.S., Darling, J.R. and Chow, W.H.: Cholecystecto-
my and the incidence of cancer of the large bowel. *Cancer*,
49: 1713, 1982.
35. Hoare, A.M.: Carcinoma of the colon and cholecystectomy,
Lancet, 2: 1395, 1974.
36. Narisawa, T., Sano, M., Sato, M., et al.: Relationship -
between cholecystectomy and colonic cancer in low-risk - -
Japanese Population. *Dis. Col. Rect.*, 26: 512, 1983.
37. Lowenfels, A.B., Schwartz, R. and Pitchumoni, C.: Chole-
lithiasis and cancer. *Gastroenterology*, 80: 1218, 1981.
38. Doouss, T.W. and Castleden, W.M.: Gallstones and carci-
noma of large bowel. *N.Z. Med. J.* 77: 162, 1977.
39. Castleden, W.M., Doouss, T.W., Jennings, K.P., et al.: - -
Gallstones, carcinoma of the colon and diverticular disease.
Clin. Oncol., 4: 139, 1978.
40. Sherlock, S.: Gallstones and inflammatory gall-blader -
diseases. *En diseases of the liver and biliary sistem.*
Blackwell London. p. 476, 1981.

41. Javitt, N.B.: Bile acids and hepatobiliary disease. En Schiff, L. and Schiff, E.R.: Diseases of the liver. Lippincott, U.S.A., p. 119, 1982.
42. Malagelada, J.R., Go, V.L.W., Summerskill, W.H.J., et al.: Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. Am. J. Dig. Dis., 18: 455, - 1973.
43. Almond, H.R., Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C., et al.: Bile acid pool, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy. N. Engl. J. Med., 289: 1213, 1973.
44. Hepner, G.W., Hofmann, A.F., Malagelada, J.R., et al.: - Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients. Gastroenterology, 66: 556, 1974.
45. Pomare, E.W. and Heaton, K.W.: The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism. Gut., 14: 753, 1973.
46. Reddy, B.S. and Wynder, E.L.: Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in - colon cancer patients with adenomatous polyps. Cancer, 39: 2533, 1977.
47. Hill, M.J., Drasar, B.S., Aries, V., et al.: Fecal bile acids and clostridia in patients with cancer of the large bowel. Lancet, 1: 535, 1975.
48. Chomchai, C., Nagalingappa, B. and Nigro, N.: The effect of bile on the induction of experimental intestinal tumors in rats. Dis Colon Rectum, 17: 310, 1974.
49. Nigro, N.D., Nagalingappa, B. and Chomchai, C.: A rat - model for studying colonic cancer. Dis. Colon Rectum, - 16: 438, 1973.

50. Reddy, B.S., Narisawa, T., Weisburger, J.H., et al.: Brief communication: Promoting effect of sodium deoxicholate on colon adenocarcinomas in germfree rats. J. Natl. Cancer Inst., 56: 441, 1976.
51. Narisawa, T., Magadia, N.E., Weisburger, J.H., et al.: Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis - after intrarectal instillation of N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. J. Natl. Cancer Inst., 55: 1093, 1974.
52. Feinstein, A.R.: Clinical Biostatistics XX. The epidemiologic trochoc, the ablative risk ratio, and "retrospective" research. Cli. Pharmacol. Ther., 14: 291, 1973.
53. Shapiro, S. and Slone, D.: The case-control study: consensus and controversy. (Coment.) J. Chronic. Dis. 32: 105, 1979.
54. Sackett, D.L.: Bias in analytic research. J. Chronic. Dis., 32: 51, 1979.
55. Moertel, et al.: Citado en Surg. Clin. N. A. Complications of appendectomy, 63 (6): 1245, 1983.
56. Bierman, H.R.: Human appendix and neoplasia. Cancer, - 21: 109, 1968.
57. Gross, L.: Incidence of appendectomies and tonsillectomies in cancer patients. Cancer, 19: 849, 1966.
58. McVay, J.R., Jr.: The appendix in relation to neoplastic disease. Cancer, 17: 929, 1964.
59. Department of Clinical epidemiology and biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre. How to read clinical journal: IV. to determine etiology or causation