



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
"DR. EDUARDO LICEAGA"  
CIRUGIA GENERAL**

**CARCINOMA INCIDENTAL DE VESÍCULA BILIAR: EXPERIENCIA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**T E S I S D E P O S G R A D O  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**P R E S E N T A :**

**JOSÉ LUIS CALDERÓN ÁLVAREZ TOSTADO**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. OSCAR CHAPA AZUELA**

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN  
CIRUGÍA GENERAL. JEFE DE UNIDAD 305 DE CIRUGÍA GENERAL.  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".

**México, D.F., Enero de 2016**



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.

---

**Dr. César Athié Gutiérrez**

Profesor titular del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General  
Director General Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

---

**Dr. Luis Mauricio Hurtado López**

Profesor adjunto del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General, Jefe de  
Servicio Cirugía General,  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

---

**Dr. Oscar Chapa Azuela**

Profesor adjunto del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General, Jefe de  
Unidad 305 de Cirugía General,  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

---

**Dr. José Luis Calderón Álvarez Tostado**

Médico Residente de Cirugía General  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

# CONTENIDO

<b>I. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>5</b>
<b>II. RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>III. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
• Planteamiento del problema .....	8
• Antecedentes y marco de referencia .....	8
• Justificación .....	13
• Objetivo general .....	14
• Objetivos específicos .....	14
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
• Tipo de estudio .....	15
• Población en estudio .....	15
• Criterios de inclusión y de exclusión .....	15
• Definición de las variables .....	16
• Recolección de datos .....	16
• Implicaciones éticas del estudio .....	17
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
• Tablas .....	19
• Gráficas .....	21
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>25</b>
<b>VIII. REFERENCIAS .....</b>	<b>26</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>29</b>
• Anexo 1 (cronograma de actividades)	

# **CARCINOMA INCIDENTAL DE VESÍCULA BILIAR: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**Institución:** Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

**Servicio:** Clínica de Cirugía Hepatopancreatobiliar

**Tipo de investigación:** Clínica.

**Financiamiento:** Recursos existentes en el hospital: estudios de laboratorio y patología quirúrgica.

**Investigadores:**

- José Luis Calderón Álvarez Tostado, Médico Residente de cuarto año de Cirugía general, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.  
RFC. CAAL841212 8C1  
Email: calder\_md@yahoo.com.mx  
Tel. 5689 5322  
Firma:
  
- Dr. Oscar Chapa Azuela  
Jefe de Unidad 305 de Cirugía General, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Profesor del curso de especialización en cirugía general UNAM.  
RFC CAAO600711 H78  
Tel. 5574 2324  
Firma:

**Inicio Protocolo:** Febrero 2015.

## **I. AGRADECIMIENTOS**

A mi familia por el apoyo incondicional que me han brindado desde el inicio de la carrera de medicina y han compartido mi etapa formativa hasta la culminación con una especialidad médica en cirugía general.

A mis maestros del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, por enseñarme el arte de la cirugía con paciencia y dedicación. En especial al Dr. Oscar Chapa Azuela por demostrar que un cirujano no solamente es aquel que cura con la ciencia, sino con la humanidad que cada uno llevamos en nuestro interior.

A el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” por ser mi casa durante cuatro años formativos en cirugía general. A sus pacientes por sus enseñanzas tanto médicas como humanas.

# CARCINOMA INCIDENTAL DE VESÍCULA BILIAR: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

## II. RESUMEN

**Objetivos.** Establecer la frecuencia del carcinoma incidental de vesícula biliar en pacientes sometidos a colecistectomía, urgente o electiva, en el hospital general de México y en consecuencia proponer recomendaciones para el manejo de dichos pacientes basados en los resultados encontrados.

**Metodología.** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal donde se estudiaron 17,805 pacientes sometidos a colecistectomía en el período comprendido de 2002-2013, con análisis histopatológico de la pieza operatoria. Las variables estudiadas fueron descripción histopatológica definitiva, edad, género y diagnóstico preoperatorio. Se analizó la información mediante programa Excel® y XPSS®.

**Resultados.** Se diagnosticaron 126 pacientes con carcinoma de vesícula biliar, representando el 0.7% de la muestra total. De ellos 113 del género femenino y 13 del género masculino. El rango de edad se encontró entre 19 y 86 años con un promedio de 58.7 años. En cerca del 70% de los casos se apreciaron cambios histológicos relacionados a colecistitis crónica. El 82.5% de los pacientes presentó litiasis vesicular, 13.4% reportaron pólipos de vesícula biliar y en 6% se observó litiasis y poliposis concomitante. En el estadiaje TNM se observaron 8 pacientes en estadio 0 (6.3%), 14 en estadio I (11.11%), 11 en estadio II (8.7%), 7 en estadio IIIA (5.5%), 47 en estadio IIIB (37.3%), 12 en estadio IVA (9.52%) y 27 en estadio IVB. Se diagnosticó CVB de forma incidental en 73 pacientes, representando el 57.93% del grupo con CVB. De ellos se identificaron 7 hombres y 66 mujeres, para una relación hombre-mujer de 1:9.4. De ellos, 36 pacientes fueron sometidos a cirugía electiva (49.3%) y 37 pacientes a cirugía de urgencia (50.6%). En el estadiaje TNM se observaron 7 pacientes en estadio 0 (9.5%), 13 en estadio I (17.8%), 10 en estadio II (13.6%), 3 en estadio IIIA (4.1%), 19 en estadio IIIB (26.02%), 8 en estadio IVA (10.95%) y 13 en estadio IVB (17.8%).

**Conclusiones.** Se observa una baja incidencia de carcinoma incidental de vesícula biliar en la población estudiada, en concordancia con la literatura internacional. El diagnóstico oportuno de la misma, podría facilitar un abordaje quirúrgico apropiado y resectivo en cerca de la mitad de los casos, por lo que establecer un algoritmo de manejo se convierte en necesario.

**Palabras Clave.** Carcinoma de vesícula biliar, carcinoma incidental, estudio histopatológico de vesícula biliar.

### III. INTRODUCCIÓN

- **Planteamiento del problema**

El carcinoma de vesícula biliar (CVB) es una neoplasia de vías biliares extrahepáticas poco frecuente, presenta una alta morbi-mortalidad y tasa de incidencia global del 0.3-1.5% (1). El diagnóstico incidental trans- o postoperatorio se estima entre el 0.2-2.8%; en dicho grupo cerca de 15-30% de los pacientes se encuentra asintomático y sin evidencia clínica preoperatoria sugestiva de la enfermedad (2). Representa actualmente la cuarta neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo alto, siendo el adenocarcinoma la variedad histológica más común en el 80% de los casos (3). Es una necesidad creciente el definir cuál es el procedimiento quirúrgico adecuado para cada estadio del CVB, basado en evidencia firme y en consecuencia proponer un algoritmo de manejo para la enfermedad.

- **Antecedentes y marco de referencia**

La distribución geográfica de pacientes diagnosticados con CVB es inusual. Mientras es una enfermedad poco común en Europa y Estados Unidos, es más frecuente en países como Chile, Bolivia, Perú, India, Bangladesh, Nepal, Japón, Corea, Eslovaquia, República Checa e Israel. La incidencia de CVB en la India va desde 1.01 en 100,000 para hombres a 10.1 10,000 para mujeres., pero el número actual puede ser más alto en zonas endémicas como el Oeste de Bihar y Uttar Pradesh del Este en donde representa el tercer cáncer más frecuente del tracto alimentario (4,5).

La supervivencia a la enfermedad depende de la habilidad para lograr una resección curativa dependiendo del estadio clínico. El rango de resección habitual va del 10 al 30%, por lo tanto implicando un pronóstico malo. La etiología del CVB es pobremente entendida a la fecha. La colecistitis crónica, quistes coledocianos, género femenino, edad y exposición a carcinógenos son algunos de los factores

reconocidos en el desarrollo del CVB, pero aún hace falta establecer una relación causa-efecto para cualquiera de estas variables (5).

Más del 80% de los pacientes a quienes les es diagnosticado carcinoma de vesícula biliar presentan litiasis vesicular concomitante, este es el factor más comunmente asociado al CVB, independientemente del género o la edad (6). El riesgo de CVB es 4 a 7 veces mayor en pacientes con litos mayores a 3 cm de diámetro (7). El desarrollo de CVB también se ha observado en pacientes que se encuentran en tratamiento para evitar el desarrollo de litos vesiculares (en base a ácido ursodesoxicólico). Sin embargo, el modo en el que los litos vesiculares favorecen el desarrollo de CVB aún no es claro. Estudios experimentales han demostrado irritación crónica de la mucosa de la vesícula biliar utilizando diferentes materiales tal como litos, cánicas, linolina, cuentas, etc (8). Esto ha demostrado que el trauma crónico y la inflamación consecuente pueden inducir displasia epitelial, carcinoma in situ y posteriormente cáncer invasor (9); pero no se ha probado firmemente una relación causa-efecto. Así mismo, se esperaría que el carcinoma escamoso fuera producto de la irritación crónica, sin embargo, es el adenocarcinoma la variedad histológica más frecuentemente observada. En alrededor del 10-40% de los pacientes con CVB, no se ha presentado asociación con colelitiasis; inclusive únicamente el 1-3% de los pacientes con colelitiasis desarrollan CVB (8). *Comfort et al* siguieron a un grupo de pacientes con diagnóstico de colelitiasis por un lapso de 10 a 25 años y solamente 1% de ellos desarrollaron CVB (10). Por lo tanto, no hay datos clínicos suficientes para refutar definitivamente esta asociación, sin embargo, la frecuencia de su presentación deben asentar precedentes comunes.

Aproximadamente 50% de los pacientes con CVB tienen una historia que sugiere colecistitis crónica. Se ha reportado que el CVB se desarrolla en el 10% de pacientes con colecistitis xantogranulomatosa, una variante de la colecistitis crónica (11). *Dixit et al* demostraron una baja asociación entre colecistitis xantogranulomatosa y CVB (4), por lo que se debe considerar un hallazgo incidental.

Existe un 20% de riesgo de desarrollar CVB en los pacientes que presentan vesícula calcificada o en porcelana (12), haciendo de este hallazgo una indicación absoluta para colecistectomía.

Los pólipos vesiculares se han considerado como factor de riesgo para la genesis de CVB. No existen estudios en los que se demuestre que la secuencia genética para desarrollo de pólipos y posteriormente cáncer en colon sea la misma que para vesícula. Sin embargo, estudios recientes demuestran que los pólipos mayores a 10 mm de diámetro presentan un alto potencial maligno. En un estudio realizado por Kozuka et al, se demuestra que todos los pólipos mayores a 12 mm de diámetro presentan cambios histológicos malignos (13). Si la presencia de pólipos vesiculares es diagnosticada en pacientes asintomáticos, se recomienda seguimiento y/o colecistectomía dependiendo del tamaño, número y crecimiento de los mismos, así como su asociación con litos vesiculares. Sin embargo, el parámetro que se debe tomar en cuenta para realización de colecistectomía, es el hallazgo de un pólipo mayor a 10 mm, relacionado o no a litos, con o sin síntomas (14).

Las anomalías cariotípicas, tal como la mutación del gen supresor p53, que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17, son comunes en dichos pacientes (15).

La confluencia anómala del conducto cístico con el conducto hepático común y las variaciones anatómicas disfuncionales en la unión pancreatobiliar, fueron identificados como factor de riesgo. El CVB se presentó en el 25% de 65 pacientes en quienes se identificó una unión anómala de los conductos pancreatobiliares, comparada con el 1.9% de 635 pacientes con anatomía normal. La unión anómala de los conductos se observa en aproximadamente el 17% de los pacientes con CVB comparada con el 3% de pacientes con otros desordenes hepatobiliares (16). Se piensa que la confluencia anómala de la unión pancreatobiliar permite el reflujo libre del jugo pancreático hacia la vesícula, permitiendo que la estasis del mismo genera daño en la mucosa y por lo tanto condicione la presencia de lesiones precancerosas. Los quistes coledocianos también se han asociado a transformación maligna si es que no son resecados completamente durante un procedimiento quirúrgico.

La asociación entre colangitis esclerosante y la colitis ulcerativa crónica inespecífica está muy bien documentada. El CVB se ha reportado de forma poco común en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Así mismo la poliposis colónica se ha relacionado en algunas ocasiones con CVB (17).

Estudios recientes han demostrado que las sales biliares pueden actuar como co-mutágenos, ya que pueden causar cambios displásicos en la mucosa colónica y gástrica. Shukla et al demostró que una elevada concentración de sales biliares secundarias puede estar relacionada al CVB. Los químicos como el o-aminoazotolueno, aflatoxina B y varios otros tipos de nitrosamias pueden estar implicados en la carcinogenesis en estudios experimentales (18). Esta observación se soporta en el alto riesgo para desarrollo de CVB que presentan individuos que se dedican a la industria del hule, automotriz, fabricantes de metales y carpinteros que se exponen a nitrosaminas (19,20).

El rol de la factores alimentarios en la génesis de CVB no está bien definido. Las regiones del Este de Europa y Bihar del Oeste en donde el CVB es altamente prevalente, solamente tienen en común la ingesta de agua proveniente del afluente del río Ganges, que es la fuente de agua potable principal de la zona. Se piensa también que la ingesta de aguas tratadas o industriales, con contaminantes ambientales específicos puedan actuar como cancerígenos. Se ha demostrado un efecto protector de la ingesta de vegetales en el desarrollo de CVB, mientras que el consumo de carnes rojas favorece su génesis. Otros estudios realizados por *Zatonski et al* prueban que el consumo de grasas, dietas ricas en proteínas, fibra, vitamina C y vitamina E actúan como factores protectores (21).

La alta frecuencia de CVB en mujeres sugiere que factores hormonales están claramente relacionados. Se ha observado un riesgo alto en mujeres que ingieren anticonceptivos orales. Como factores de riesgo se ha documentado el estado posmenopáusico, menarca temprana, inicio de vida sexual tardía, períodos intergenésicos y períodos menstruales prolongados. Estudios epidemiológicos también han establecido una fuerte asociación entre el CVB con estrógenos y obesidad (22).

Se ha observado un incremento en la frecuencia de CVB en pacientes con grupos de sangre A+ y AB+, apreciando mutaciones en alelos específicos en estos pacientes (23,24).

Las sales biliares primarias se degradan en sales biliares secundarias en el intestino grueso por el efecto de organismos anaerobios, algunos de los cuales se piensa están implicados en el desarrollo de cáncer de colon. *Fox et al* identificaron la presencia de especies de *Helicobacter* en bilis y en vesícula de pacientes con coledocitis y colecistitis (25), pero su relación con el carcinoma aún no ha sido establecida. Entre los agentes microbianos más frecuentemente asociados a la presencia de CVB se encuentra *Salmonella typhi*. Así mismo, existe un riesgo 6 veces mayor de desarrollar cáncer hepatobiliar en pacientes portadores de salmonella, pero aún no se ha elucidado un mecanismo por el cual se explique su desarrollo. Se sabe que aproximadamente el 10% de los pacientes con coledocitis son portadores de tifoidea. Se estableció un riesgo 8.5 veces mayor de desarrollar CVB en pacientes que presentaron cultivos positivos que aquellos que resultaron negativos (26).

Con el advenimiento y extensión de las técnicas quirúrgicas laparoscópicas, se ha incrementado el número de colecistectomías realizadas por este método. En consecuencia, el hallazgo incidental de CVB se ha realizado en estadios más tempranos, modificando el manejo y pronóstico de la enfermedad (1). Sin embargo, el CVB representa una entidad letal asociada a un pronóstico ominoso.

Un estudio reciente realizado en los Países Bajos, con un seguimiento a 3,917 pacientes demostró un sobrevida del 12% a 5 años (27), lo que demuestra la agresividad de la naturaleza de esta enfermedad. Aún existe controversia respecto a las conductas apropiadas en su tratamiento, cuando es un hallazgo incidental durante cirugía electiva o de urgencia. Ello torna compleja la toma de decisiones médico-quirúrgicas, ya que no existen guías clínicas bien documentadas al respecto; numerosos autores han reportado mal pronóstico en la evolución de dichos pacientes, atribuyéndolo a que en la primera cirugía no se llevó a cabo el

procedimiento óptimo. Los pacientes a los que se les sometió a cirugía, presentaron una supervivencia de 19-26% a 5 años (28).

El factor pronóstico más importante es la profundidad de invasión del cáncer en la pared vesicular, la presencia de nódulos linfáticos invadidos y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico. El sistema TNM se ha probado como útil en la clasificación, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. En los estadios curativos, la resección R0 es el factor pronóstico más importante (29).

La clasificación del CVB consiste en la realización de una historia clínica completa, exámen de sangre, pruebas de función hepática, radiografía de tórax, estudio de imagen de abdomen por ultrasonido, tomografía o resonancia magnética, colangiografía retrógrada endoscópica, colangiografía percutánea, colangioscopia, ultrasonido endoscópico y laparoscopia. Se debe realizar endoscopia alta y baja en estos pacientes en los que se observa una tumoración hepática única.

El estadiaje se debe llevar a cabo de acuerdo al sistema TNM 2010 de la American Joint Commission for Cancer (AJCC) para cáncer de vesícula biliar (30) [Tabla 1].

- **Justificación**

La frecuencia de diagnóstico de CVB de forma incidental es poco definida en nuestro medio, lo que convierte esta enfermedad en un problema de salud si no es detectada en forma oportuna. El conocer mejor las características demográficas de la población y proponer un algoritmo de manejo médico-quirúrgico permitirá resolver en forma eficiente la enfermedad al momento del diagnóstico, evitando su progresión, ya que cuenta con un alto índice de mortalidad. La realización del presente estudio aportará conocimiento acerca de la incidencia de CVB incidental en nuestro medio y puede asentar las bases para futuras investigaciones que tengan como objetivo valorar el manejo óptimo y pronóstico en este tipo de pacientes.

- **Objetivo principal**

- Establecer la frecuencia del diagnóstico de carcinoma incidental de vesícula biliar en pacientes sometidos a colecistectomía, urgente o electiva, en el hospital general de México.

- **Objetivos específicos**

- Conocer las características demográficas de la población estudiada asociadas al diagnóstico de carcinoma de vesícula biliar.
- Conocer la relación de diagnósticos preoperatorios comparados con diagnóstico histopatológico definitivo.
- Proponer en base a los resultados un algoritmo de manejo médico-quirúrgico para resolver eficientemente la enfermedad.

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio**

**Retrospectivo transversal observacional:** el estudio se determinará en un período de tiempo y sólo se tomará una medición de variables para cada caso.

**Aleatorio simple no estratificado:** la muestra se designa aleatoria porque se obtienen de una lista de pacientes en el sistema de resultados histopatológicos, que reportan resultados únicamente de vesícula biliar.

- **Población en estudio**

El universo estuvo conformado por 17,805 pacientes que fueron sometidos a cirugía en el servicio de cirugía general o cirugía oncológica del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”, de quienes se obtuvo como pieza operatoria la vesícula biliar. De los cuales 126 presentaron resultado histopatológico positivo para carcinoma de vesícula biliar.

- **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluirán en el estudio a aquellos pacientes con reporte histopatológico definitivo de pieza operatoria que consista en vesícula biliar desde el 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2013, intervenidos quirúrgicamente en este período. Se tomará en cuenta la descripción histopatológica definitiva, que permita la estadificación del paciente de acuerdo al sistema TNM 2010 para carcinoma de vesícula biliar.

<b>Criterios de inclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con resultado histopatológico definitivo de pieza operatoria que incluya vesícula biliar.</li><li>• Pacientes con diagnóstico histopatológico definitivo de carcinoma de vesículabiliar (in situ, adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma xantogranulomatoso.</li><li>• Pacientes con variables demográficas completas.</li><li>• Reportes que cuenten con diagnóstico preoperatorio establecido.</li></ul>

### Criterios de exclusión

- Pacientes con resultados incompletos en reporte histopatológico.
- Pacientes quienes por la descripción histopatológica definitiva no sea posible estadificarlos de acuerdo al TNM 2010.
- Pacientes sin diagnóstico preoperatorio.
- Pacientes con tumores no primarios de vesícula biliar.

- **Definición de variables**

**Diagnóstico preoperatorio:** Se describieron los diagnósticos prequirúrgicos registrados en el reporte histopatológico.

**Diagnóstico histopatológico:** Se describieron los resultados del análisis histológico realizado en las piezas operatorias de vesícula biliar.

**Estadio histológico:** De acuerdo a la clasificación TNM 2010 para carcinoma de vesícula biliar, se describió cada pieza operatoria con diagnóstico de carcinoma de vesícula biliar.

**Género:** Se reportó el sexo asociado al paciente descrito en el reporte histopatológico.

**Edad:** Se reportó la edad cumplida en años asociada al paciente descrita en el reporte histopatológico.

- **Recolección de datos**

Se revisó registro en sistema electrónico del Hospital General de México, de la base de datos del servicio de patología, en busca de reportes histopatológicos que incluyeran como pieza quirúrgica la vesícula biliar, contaran con datos completos y con número de reporte histopatológico en el período comprendido de 2002-2013.

Se recolectaron los datos entre los meses de marzo y mayo de 2015. Y se revisaron analíticamente las características designadas, estableciéndolas en una base de datos con campos y registros legibles.

Los datos fueron archivados y dispuestos en una base de datos construyendo tablas y gráficos que reportaran las características demográficas básicas de la población analizada, permitiera la identificación de los casos incidentales de carcinoma de vesícula biliar en relación al diagnóstico preoperatorio establecido comparado con el diagnóstico histopatológico definitivo. Así mismo se construyeron tablas comparativas para la estadificación TNM 2010 de carcinoma de vesícula biliar para hacer comparación de grupos de estudio.

- **Implicaciones éticas del estudio**

La investigación no generó riesgo hacia los pacientes, ya que se revisaron registros electrónicos, sin identificar al paciente personalmente y sin tratar aspectos sensibles a su conducta. No se reportaron conflictos de intereses previo, durante o posterior a la finalización del estudio.

## V. RESULTADOS

Se realizaron un total de 17,805 colecistectomías en el período que comprende del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2013, aproximadamente 1,628 anuales (4.4 diarias).

Las características analizadas fueron diagnóstico histopatológico definitivo, diagnóstico preoperatorio, edad, género y estadio clínico de acuerdo al TNM 2010 para carcinoma de vesícula biliar.

En la gran mayoría de los casos, 17,679 pacientes (99.3%), se obtuvo como resultado histológico colesterosis, colecistitis aguda litiásica, colecistitis aguda alitiásica, colecistitis crónica litiásica o colecistitis xantogranomatosa.

En la revisión histopatológica se diagnosticaron 126 pacientes con carcinoma de vesícula biliar, representando el 0.7% de la muestra total. De ellos 113 del género femenino y 13 del género masculino, observando una relación hombre/mujer de 1:8.6. El rango de edad se encontró entre 19 y 86 años con un promedio de 58.7 años [Gráfica 1]. Los síntomas y signos más frecuentes fueron dolor (epigástrico, hipocondrio derecho o Murphy positivo) 65.07%, fiebre 20.63%, ictericia 17.4% y otros síntomas (anorexia, náusea/vómito o dispepsia) 72.2% [Tabla 2]. En cerca del 70% de los casos se apreciaron cambios histológicos relacionados a colecistitis crónica [Gráfica 2].

El 82.5% de los pacientes presentó litiasis vesicular, 13.4% reportaron pólipos de vesícula biliar y en 6% se observó litiasis y poliposis concomitante [Gráfico 3]. En el estadiaje clínico/histológico se observaron 8 pacientes en estadio 0 (6.3%), 14 en estadio I (11.11%), 11 en estadio II (8.7%), 7 en estadio IIIA (5.5%), 47 en estadio IIIB (37.3%), 12 en estadio IVA (9.52%) y 27 en estadio IVB (21.4%) [Tabla 3] [Gráfica 5].

Se diagnosticó CVB de forma incidental en 73 pacientes, representando el 0.4% de la muestra total y el 57.93% del grupo con CVB [Gráfica 4]. De ellos se identificaron 7 hombres y 66 mujeres, para una relación hombre-mujer de 1:9.4. De ellos, 36

pacientes fueron sometidos a cirugía electiva (49.3%) y 37 pacientes a cirugía de urgencia (50.6%). En el estadiaje clínico/histológico se observaron 7 pacientes en estadio 0 (9.5%), 13 en estadio I (17.8%), 10 en estadio II (13.6%), 3 en estadio IIIA (4.1%), 19 en estadio IIIB (26.02%), 8 en estadio IVA (10.95%) y 13 en estadio IVB (17.8%) [Tabla 3] [Gráfica 5].

- **Tablas**

**Tabla 1. Estadiaje TNM 2010 de la AJCC del cáncer de vesícula biliar**

<b>Tumor Primario (T)</b>			
TX No se puede establecer un tumor			
T0 No hay evidencia de tumor primario			
Tis Carcinoma in situ			
T1 Tumor invade lamina propia o capa muscular			
T1a Tumor invade lamina propia			
T1b Tumor invade capa muscular			
T2 Tumor invade tejido conectivo perimuscular; no has extensión a serosa o a hígado			
T3 Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente órganos o estructuras adyacentes como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón, conductos biliares			
T4 Tumor invade vena porta o arteria hepática o invade dos o más estructuras u órganos extrahepáticos			
<b>Nódulos linfáticos regionales (N)</b>			
NX No se puede establecer invasión linfática regional			
N0 No existen metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N1 Metástasis en ganglios de conducto cístico, conducto hepático común, colédoco, arteria hepática y/o vena porta			
N2 Metástasis a ganglios periaorticos, pericavales, arteria mesentérica superior y/o arteria celiaca			
<b>Metástasis a distancia (M)</b>			
M0 No hay metástasis a distancia			
M1 Metástasis a distancia			
<b>Estadiaje por grupos</b>			
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>Estadio IVA</b>	T4	N0-1	M0
<b>Estadio IVB</b>	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 2. Signos y síntomas en pacientes con carcinoma de vesícula biliar**

Signos y síntomas	Frecuencia
Dolor (Epigastrio, hipocondrio derecho, signo de Murphy)	<b>82 (65.07%)</b>
Fiebre	<b>26 (20.63)</b>
Ictericia	<b>22 (17.4%)</b>
Otros síntomas (Dispepsia, anorexia, náusea y vómito)	<b>91 (72.2%)</b>

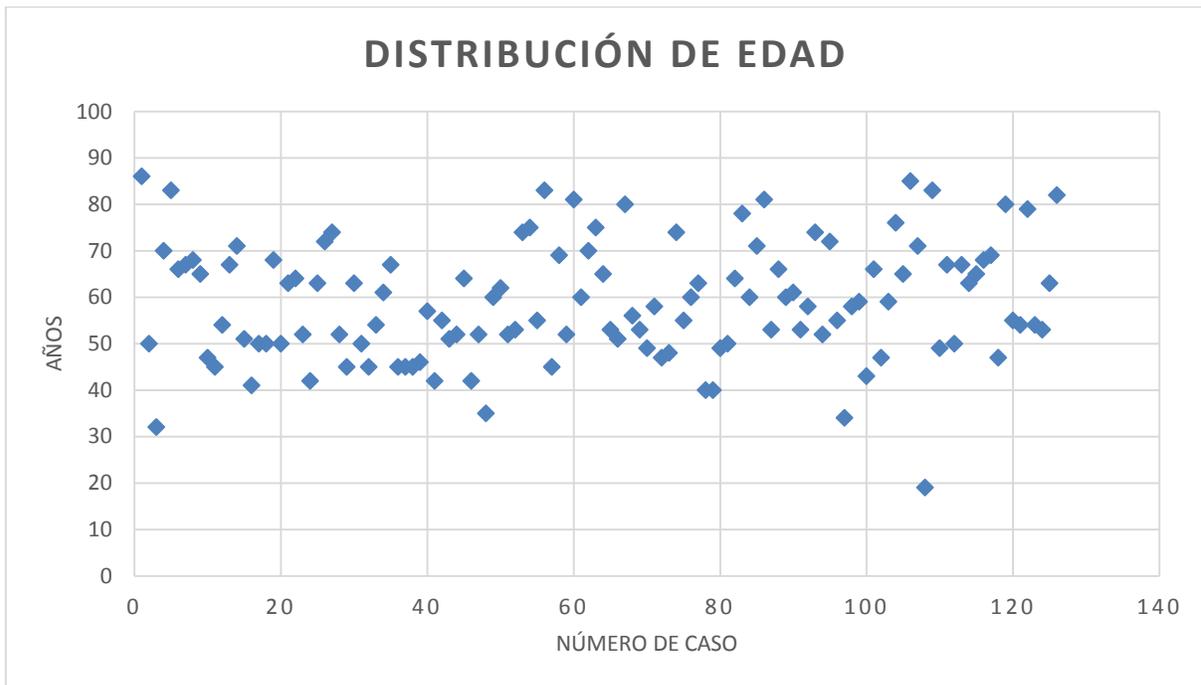
**Tabla 3. Relación de pacientes y estadio TNM 2010 de la AJCC al momento del análisis histopatológico en carcinoma de vesícula biliar**

Estadio	TOTAL	%	Incidental	%
<b>0</b>	8	6.30%	7	9.50%
<b>1</b>	14	11.11%	13	17.80%
<b>2</b>	11	8.70%	10	13.60%
<b>3A</b>	7	5.50%	3	4.10%
<b>3B</b>	47	37.30%	19	26.02%
<b>4A</b>	12	9.52%	8	10.95%
<b>4B</b>	27	21.40%	13	17.80%

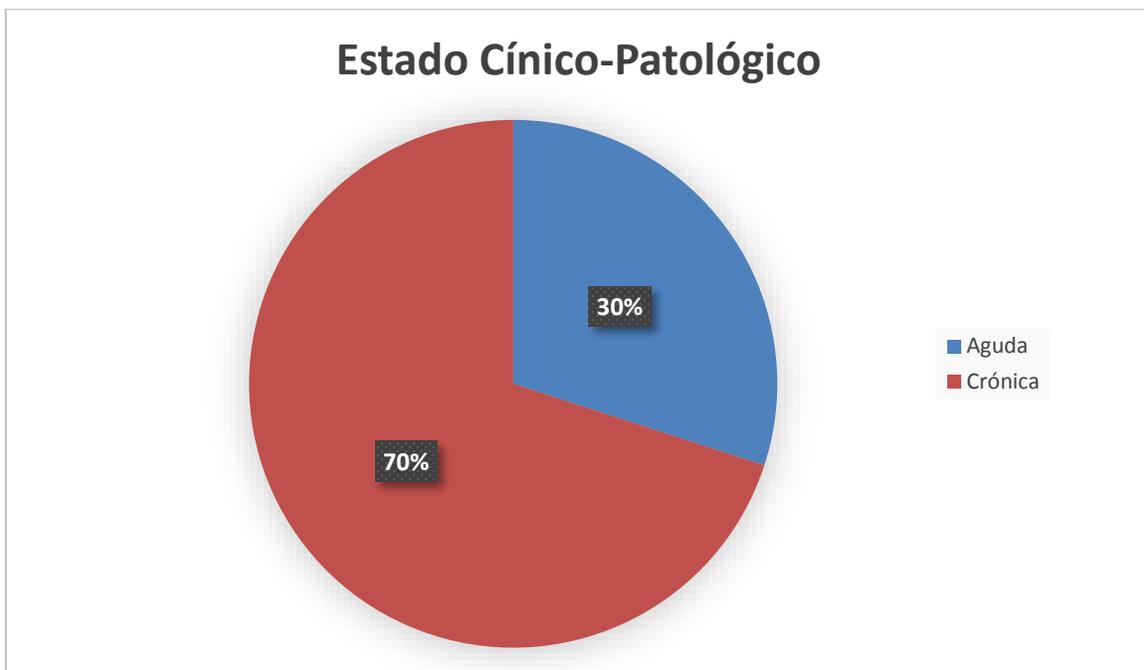
**Tabla 4. Comparación entre estudios realizados de forma internacional al respecto de la incidencia del carcinoma incidental de vesícula biliar.**

Estudio	Período	Lugar	Tamaño de muestra	H:M	Edad promedio (años)	Incidencia
Daphna et al	-	Israel	1697	1:5	70	0.3%
Khoo JJ	2000-2005	Malasia	1122	1:2	56.7	0.62%
Mittal R et al	1998-2007	India	1305	1:5.5	56.2	0.99%
Zhang WJ et al	1999-2007	China	10,466	1:4	65.7	0.19%
Amanullah et al	2000-2002	India	428	1:7	47	1.87%
Shrestha R et al	2003-2007	Nepal	570	1:3.5	53.56	1.4%
Naqvi et al	1985-2004	Pakistán	1109	1:4.4	-	5.9%
Ghimire P et al	1998-2009	Nepal	783	1:2.3	63.8	1.28%
Actual	2002-2013	México	17,805	1:9.4	58.5	0.4%

- Gráficas

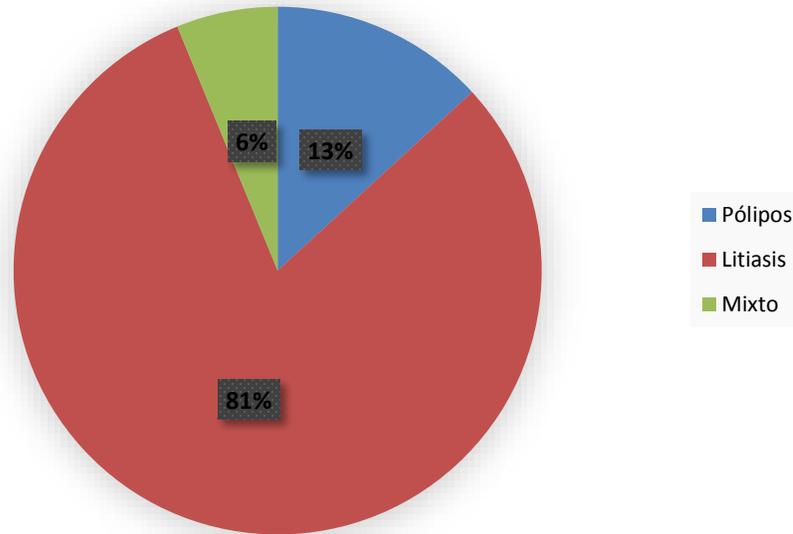


**Gráfica 1.** Distribución de edad en pacientes con diagnóstico de CVB en pacientes del HGM. Se observa como edad mínima 19 años y máxima 86 años. El promedio de edad se encuentra en 58.5 años de edad al momento del diagnóstico.



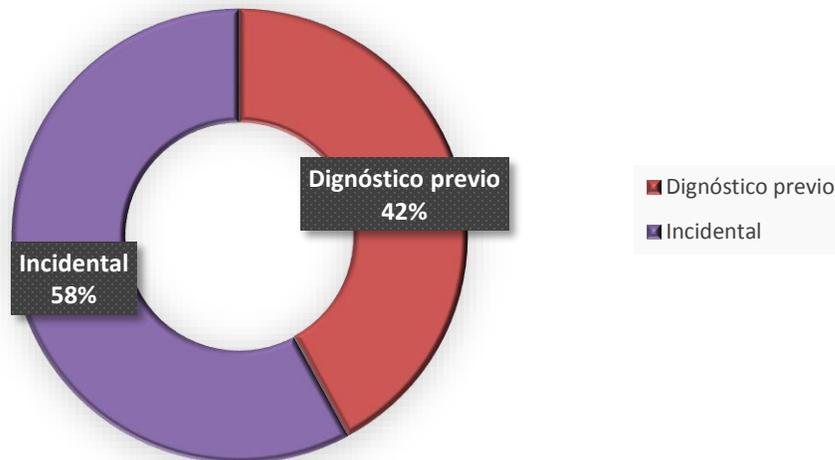
**Gráfica 2.** Estado clínico patológico de presentación del CVB. Se aprecia que el 70% de las piezas operatorias de vesícula biliar cuentan con cambios inflamatorios crónicos, en relación al 30% en los que se observan datos de inflamación aguda de la misma.

### Proporción Litiasis-Poliposis Vesicular

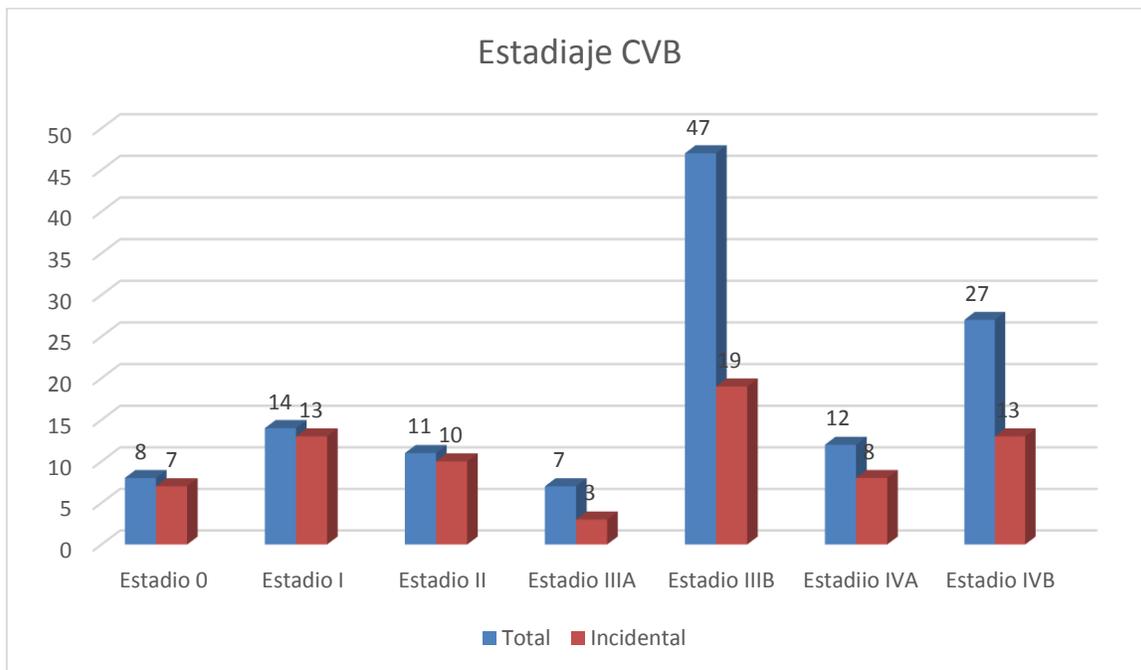


Gráfica 3. Proporción de pacientes con presencia de litiasis, pólipos y concomitancia de los mismos en relación a CVB. Se observa que el 81% de los pacientes presenta únicamente litiasis vesicular, 13% de los pacientes únicamente pólipos en vesícula, mientras el 6% de ellos comparten la característica de poseer litiasis y pólipos en forma concomitante.

### Diagnóstico de CVB



Gráfica 4. Proporción de forma de diagnóstico de CVB en pacientes del HGM. Se aprecia que el 58% de los pacientes con carcinoma de vesícula biliar se diagnostican en forma incidental, en comparación con el 42% quienes ya se conocían portadores de la enfermedad.



**Gráfica 5. Gráfica comparativa entre pacientes diagnosticados con carcinoma de vesícula biliar en forma global y en forma incidental. En color azul se aprecia el total de los pacientes con diagnóstico de CVB y en color vino aquellos diagnosticados incidentalmente. Se agrupan de acuerdo al estadio TNM 2010 de la AJCC en que fueron clasificados al momento del análisis.**

## VI. DISCUSIÓN

La coleditiasis usualmente es la mayormente implicada en casos de carcinoma de vesícula biliar, como se observó en el 82.5% de los casos en el presente estudio; otros factores que incrementan el riesgo de padecerla son la vesícula en porcelana (no se encontró ninguna reportada), pólipos adenomatosos como en el 13.4% de nuestra población, infecciones de vesícula biliar con Salmonella Tyhphi, exposición a carcinógenos, anomalías en la unión pancreatobiliar y pertenecer al género femenino pues en nuestro estudio se observó una relación hombre-mujer de 1:8.6.

De acuerdo a nuestras cifras, el 68.2% de los pacientes con CVB se presenta en estadios IIIB o mayores, lo que convierte a la enfermedad en irreseccable y con un pronóstico muy pobre para la mayoría de los afectados por la enfermedad. Cuando son detectados en etapas tempranas el pronóstico puede mejorar hasta conseguir

una sobrevida del 90-100% a 5 años; en el caso de los carcinomas incidentales, el 45.2% de los pacientes podrá ser susceptible de ello, comparado con el 13% de los que son diagnosticados en forma convencional.

Se sabe que este tipo de carcinomas presentan síntomas de manera tardía y que usualmente se diagnostican posterior a la colecistectomía o durante la misma. Queda pendiente el estudio de seguimiento y sobrevida de los pacientes con carcinoma de vesícula biliar en nuestro medio, para emitir conclusiones al respecto. La gran mayoría de pacientes con carcinoma incidental eran mujeres (H:M relación 1:9.4) y la edad promedio fueron 58.5 años. De ellos, 36 pacientes fueron sometidos a cirugía electiva (49.3%) y 37 pacientes a cirugía de urgencia (50.6%). Por lo anterior no se puede establecer un patrón típico de presentación en el caso del CIVB. Aunque cabe destacar que probablemente la mayoría curse con datos clínicos de colecistitis crónica, como lo demuestra el 70% de los casos en el estudio histológico. Al realizar un comparativo con los hallazgos a nivel internacional, se aprecia que los datos arrojados son similares en cuando a incidencia y edad promedio de diagnóstico del carcinoma incidental. Llama la atención el hecho de la relación hombre:mujer en nuestro medio al resultar más elevada que el promedio y es sólo comparable con aquella encontrada en India en 2002 al ser de 1:7.

Existen limitantes en el presente estudio como la naturaleza retrospectiva y observacional del mismo, así mismo, el hecho de que no se comparó el tipo de abordaje quirúrgico ni se dio seguimiento a los casos detectados. Por lo anterior no se pueden emitir recomendaciones definitivas para el manejo del carcinoma incidental de vesícula biliar.

## **VII. CONCLUSIONES**

La tasa de carcinoma incidental en nuestro estudio se registró en el 0.4% de la población total. La investigación recomienda de manera enérgica el hecho de realizar estudios histopatológicos a todos los especímenes de vesícula biliar para favorecer la detección oportuna del carcinoma de vesícula. Los datos arrojados, no recomiendan el uso del estudio transoperatorio de la pieza quirúrgica, salvo en casos en los que se observe invasión a órganos o estructuras que se considere resecable.

El estudio también resalta el hecho de que el carcinoma primario de vesícula biliar se presenta incidentalmente en la mayoría de los casos, debido a lo incierto y tardía presentación de sus síntomas. Se debe iniciar terapia quirúrgica y médica temprana para mejorar el pronóstico.

## VII. REFERENCIAS

1. Weinstein D, et al. Incidental Finding of Gallbladder Carcinoma. IMAJ 2002; 4: 334-336.
2. Ferrarese AG, et al. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. BMC Surgery 2013; 13(Suppl 2):S20. doi:10.1186/1471-2482-13-S2-S20
3. Benoist S, et al. Long-term results of the curative resection for carcinoma of the gallbladder. The Am J Surg 1998, 175: 118-122.
4. Dixit VK, et al. Aetiopathogenesis of carcinoma gallbladder. Tropical Gastroenterol 2001, 22:103-106
5. Gupta SK and Shukla VK. Gallbladder cancer etiopathology and treatment. Health Administrator 2005, 17(1): 134-142.
6. Hart K, et al. Cholelithiasis in the aetiology of gallbladder neoplasms. Lancet 1971, 1: 1151-1153.
7. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. JAMA 1983, 250: 2323-2326.
8. Piehler JM, et al. Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1978, 146: 929-942.
9. Kijima H, et al. Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. Acta Path Jpn 1989, 39: 235.
10. Comfort MW, et al. The silent gallstones: a ten to twenty year follow up study of 112 cases. Ann Surg 1948, 128: 931-935.

11. Strom BL, et al. Risk factors for gallbladder cancer: an international collaborative case-control study. *Cancer* 1995, 76: 1747-1756.
12. Berk RN, et al. Carcinoma of the porcelain gallbladder. *Radiology* 1973, 106:29.
13. Kozuka S, et al. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982, 50: 2226.
14. Ramos-De la Medina and Fong Y. Cholecystectomy for gallbladder Polyps. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 2(75): 363-367.
15. Lazcano-Ponce EC, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-364.
16. Mishra SP, et al. Pancreatobiliary ductal union in biliary diseases: An endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. *Gastroenterol* 1998, 96: 907-912.
17. O'Connor R, et al. Primary carcinoma of the gallbladder associated with ulcerative colitis. *Postgrad Me J* 1986, 62: 871-872.
18. Klammer TW and Max MH. Carcinoma of the Gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1983, 156: 641-645.
19. Kelly SL et al. Over expression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. *Science* 1988, 241; 1812-1815.
20. Pandey M, et al. Bile, bacteria and gallbladder carcinogenesis. *J Surg Oncol* 1995, 58: 282-283.
21. Zatonski WA, et al. Risk factor for gallbladder carcinoma: A polish case control study. *Int J Cancer* 1992, 51: 707-711.

22. Khan ZR, et al. Risk factors for biliary tract cancer. *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 149-152.
23. Pandey M, et al. ABO and Rh blood groups in cholelithiasis and carcinoma of the gallbladder. *Br Med J* 1995, 310: 1639.
24. Pandey M, et al. Erythrocyte membrane fatty acid profile in patients with primary carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1995, 59: 31-34.
25. Fox JC, et al. Hepatic helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterol* 1998, 114: 755-763.
26. Shukla VK, et al. Carcinoma of the gallbladder: is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci* 2000, 45: 900-903.
27. Pawlik TM, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478-1487.
28. Eckel F, et al. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21(S5): v65-v69. Doi:10.1093annonc/mdq167
29. Aloia TA, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB* 2015, 17: 681-690. Doi:10.1111/hpb.12444
30. Zhu AX, et al. Current management of gallbladder carcinoma. *The Oncologist* 2011; 15: 168-181. Doi:10.1634/theoncologist.2009-0302

## VIII. ANEXOS

- Cronograma de actividades

Febrero 2015	Marzo – Agosto	Septiembre-Noviembre	Diciembre	Enero 2016
<b>Inicio de protocolo</b>				
	<b>Recolección de datos</b>			
		<b>Elaboración de base de datos</b>		
				<b>Análisis estadístico</b>
				<b>Presentación a coordinación de educación en salud para propuesta de titulación continua</b>