



GOBIERNO DEL DISTRITO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA GENERAL

***“COLELITIASIS COMO FACTOR DE RIESGO DE LA COLECISTITIS CRÓNICA
LITIÁSICA Y PROCESOS PROLIFERATIVOS DEL EPITELIO VESICULAR”***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

PRESENTA
JOSÉ LUIS PÉREZ HUERTA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL

DIRECTOR DE TESIS
DR. NICOLAS NORIEGA RAMOS

2008



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.

José Luis Pérez Huerta

Vo. Bo.
Dr. Alfredo Vicencio Tovar

Titular del Curso de Especialización
Cirugía General.

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

José Luis Pérez Huerta

Vo. Bo.
Dr. Nicolas Noriega Ramos

Director de Tesis

Vo. Bo.
Dr. Fermin Escobedo Anzures

Asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres Bartolomé y Aurora que siempre me han apoyado y que gracias a ellos he logrado llegar a formarme como profesionista.

A mis hermanos Patricia, Daniel y Alejandro por darme su apoyo paciencia y cariño.

A mis profesores Dr. Noriega, Dra. Portilla, Dr. Barrera, Dr. Espinosa, Dr. Valderrama, Dr. Retana, Dr. Carmona, Dr. Juan Manuel de la Torre, Dr. Escobedo, Dr. De la Torre, Dr. Rosales, Dr. Méndez, Dr. Juárez, Dr. Rivera, Dr. Altamirano, Dra. Uribe, Dra. Caviglia, Dr. Mercado, Dr. Sánchez, Dr. Pineda, Dr. Arcos, Dr. Jaramillo, Dr. Irazoqui, Dr. Carballo, Dr. Vicencio por sus consejos, enseñanzas, apoyo y motivarme a terminar lo que inicie.

Mis hermanos Enrique, Iván, Arturo, Julio, Laura, residentes de menor jerarquía y médicos internos de pregrado por compartir estos años de desvelo, cansancio, triunfos y demostrarme su lealtad, comprensión y cariño.

A ti María Elena que siempre me apoyaste para nunca sentirme derrotado y estar en los momentos más difíciles de mi carrera.

GRACIAS

ÍNDICE

Resumen	
Planteamiento del Problema	1
Introducción	2
Objetivo General	12
Objetivos Específicos	12
Justificación	14
Material y Métodos	15
Resultados	17
Análisis de Resultados	52
Conclusiones	88
Referencias Bibliográficas	90
Anexos	

RESUMEN:

OBJETIVO: Evaluar la prevalencia de lesiones proliferativas en el epitelio vesicular asociada con colecistitis crónica litiásica en pacientes internados de las Unidades Hospitalarias del Gobierno del Distrito Federal

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y transversal capturando los siguientes datos, edad, sexo, cuadro clínico, diagnóstico histopatológico, hallazgos ultrasonográficos, hallazgos quirúrgicos, estimando prevalencia e incidencia; realizado pruebas comparativas mediante tablas y gráficas bivariadas.

RESULTADOS: Entre las 1108 colecistectomías se encontró que la mayor frecuencia de colecistectomías por año se realizó durante el 2004, de estas piezas 871 esta asociada a cálculos en un 78.61%, se presentan 6 casos de carcinoma de vesícula biliar y 2 adenomas asociados a litiasis biliar.

CONCLUSIONES: En esta revisión encontramos que la colecistitis crónica asociada a los cálculos biliares, es más frecuente en el sexo femenino, en la cuarta década de la vida, se encontró además asociada a dos adenomas, se asoció a seis casos de carcinoma de la vesícula biliar, la colecistitis crónica asociada a la litiasis vesicular es factor de riesgo para el desarrollo de lesiones proliferativas benignas y malignas.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, adenoma de vesícula biliar, colecistitis crónica litiásica, colelitiasis, lesiones proliferativas de vesícula biliar,

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de los adenomas de la vesícula biliar, se asocian a litiasis vesicular y a la colecistitis crónica. En los 33 casos de Ochsner y Ochsner, 11, 33.3% se asociaron a litiasis vesicular y 13, 39.3 % se asociaron a colecistitis crónica. De los nueve casos de Farinon, siete, 77.7% se asociaron a cálculos biliares. De los 32 casos de Albores-Saavedra, veinte, 63.5% se asociaron a colecistitis. Por lo tanto formulamos la siguiente pregunta

¿Cual es el riesgo de la colelitiasis y colecistitis crónica litiásica en la presencia de lesiones proliferativas del epitelio vesicular en las piezas quirúrgicas procesadas del H. G. Dr. Rubén Leñero durante 4 años?

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar representa 2 a 4% de las afecciones malignas gastrointestinales y se encuentra en forma accidental en la evaluación anatomopatológica de 0.3 – 5% de todas las piezas de colecistectomía en diferentes revisiones. Este cáncer es la quinta neoplasia más común del tubo digestivo. En Estados Unidos desarrollan carcinoma de vesícula biliar 2.5 por cada 100,000 residentes, debe recordarse que se encontrará cáncer de la vesícula biliar durante 1 – 2% de todas las operaciones de las vías biliares, en cuanto al origen racial, el cáncer de la vesícula biliar ocurre seis veces con mayor frecuencia en los indios estadounidenses del sudoeste que en la población no india, además los japoneses estadounidenses tienen tasas más elevadas de cáncer vesícula que otras poblaciones. El cáncer de la vesícula biliar ocurre más a menudo en mujeres, con una proporción entre mujeres y varones de 3:1. La enfermedad se incrementa considerablemente con la edad, la edad media de los pacientes de carcinoma de la vesícula biliar es 65.2 años. 1, 2, 3, 15

La litiasis vesicular puede ser un factor etiológico ya que acompaña a las neoplasias en 80 – 90% de los casos; 80% son adenocarcinomas y el resto son tumores indiferenciados o de células escamosas. De los adenocarcinomas, 70% son escirros, 20% son papilares y 10% son mucoides. Se reportan incidencias de 2 – 7% para el cáncer indiferenciado, 1 – 6% para el carcinoma de células escamosas, y 1 – 4% para el

adenocarcinoma. Los tumores carcinoides, de células pequeñas, melanomas malignos, linfomas y sarcomas son particularmente raros. El sexo femenino, la edad mayor de cincuenta años y la presencia de litiasis acompañan la mayoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. Al parecer, la litiasis desencadena una respuesta inflamatoria con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales) y éstos ejercen su efecto sobre un epitelio dañado previamente. La vesícula en porcelana es un hallazgo raro, tal vez resulta de una reacción inflamatoria crónica y sus cambios están asociados con el desarrollo de cáncer. 1, 3

No se ha dilucidado aun la causa del cáncer de la vesícula biliar, este cáncer se acompaña a menudo de cálculos biliares: tres cuartas partes que tienen diagnóstico de cáncer de vesícula biliar experimentan colelitiasis, lo que sugiere que los cálculos son la causa del cáncer, los estudios de necropsia revelan una incidencia de cáncer de vesícula biliar de solo 1 – 3% en los pacientes con colelitiasis, en sujetos de mayor edad que tienen cálculos biliares, el riesgo acumulativo estimado a 20 años de esta neoplasia varía entre 0.13% en los varones negros y 1.5% en las mujeres indias. Por lo tanto, aunque está claro que puede haber una incidencia incrementada de cálculos biliares en los pacientes de cáncer de vesícula, no se ha podido establecer una relación causal definida entre cálculos y cáncer, así también los que tienen vesículas biliares calcificadas experimentan también una incidencia elevada de cáncer vesicular. 10,6,5

Estudios en animales sugieren que los carcinógenos pueden producir cáncer de vesícula biliar. Las partículas de metilcolantreno implantadas en la pared de la vesícula biliar de perros y gatos producen carcinoma. La administración de otros productos químicos en los alimentos como o – aminoazotolueno o nitrosaminas producen también cáncer vesicular en animales de experimentación, se han asociado factores ocupacionales con gran riesgo de presentar cáncer de vesícula biliar. Sigue sin aclararse aun la función de las neoplasias benignas en el desarrollo de cáncer de este tipo. Aunque se produce carcinoma in situ en los pólipos vesiculares benignos es incierta la función de los pólipos en el desarrollo de carcinoma, estudios reportados en 1000 vesículas biliares encontraron metaplasia intestinal en 4% de las vesículas biliares sin cálculos y en 30.6% de las que lo contenían; se produjo metaplasia a tasas de 69.8% en los casos de displasia y adenoma en el tejido tumoral a una tasa de 22.2% y 8.3% en los casos de displasia y de 61.1 % en los de carcinoma de vesícula biliar. Otros estudios han asociado si la unión ductal pancreatobiliar anómala se acompaña de desarrollo de cáncer de vesícula biliar o desempeña una función de este fenómeno. Kimura y cols. Estudiaron 96 pacientes de cáncer de vesícula biliar en los cuales la colangiografía directa opaco de manera definida la unión ductal pancreatobiliar y el conducto colédoco. En el cual se estudiaron a 75 individuos con una unión anómala de estos dos sistemas de conductos a una distancia mayor de 15 mm a partir de la ampolla de Vater. Esta unión ductal anómala ocurrió en 16.7% de las personas con carcinoma de la vesícula, en comparación 2.8% de 641 pacientes consecutivos con diversas

enfermedades hepatobiliares y pancreáticas estudiados mediante colangiopancreatografía endoscópica retrograda que no tenían carcinoma de la vesícula. Estos investigadores observaron, además, que ocurría carcinoma de la vesícula biliar en 25% de los 65 casos de unión ductal anómala en comparación con una incidencia de 1.9% de este cáncer entre 635 sujetos estudiados consecutivos estudiados de manera semejante y en los que se encontró una unión ductal normal. 10, 6

El carcinoma de la vesícula biliar suele producir engrosamiento difuso de la pared del órgano, por lo general en el fondo y el proceso tiende a infiltrar los tejidos circundantes. En ocasiones se proyectan tumores polipoides o papilares hacia la luz. Los tipos histológicos de cáncer de vesícula biliar son, en orden decreciente de frecuencia, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, carcinoma escamoso, adenoacantoma y carcinoma in situ, otras lesiones malignas que ocurren rara vez son los tumores carcinoides y melanomas malignos.

La forma de diseminación es por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal, intraductal y por extensión directa. La linfa de la vesícula biliar drena desde los plexos intramurales hacia los ganglios linfáticos situados a lo largo de la trayectoria del sistema de los conductos biliares, hasta llegar a los ganglios pancreatoduodenales superiores y posteriores y a continuación hacia la cadena periaórtica. Por tanto la linfa que drena desde la vesícula biliar pasa principalmente por una región situada a lo largo del

lado derecho del colédoco. Aparecen metástasis ganglionares desde la vesícula biliar en el ganglio del conducto cístico y en los ganglios pericoleductales y más tarde aparecen metástasis en los ganglios periaórticos. La incidencia de de metástasis en ganglios linfáticos por cáncer de la vesícula biliar en el momento de la valoración varía entre 25 y 75%. La sangre venosa de la vesícula biliar drena en el cuarto segmento del hígado mediante venas comunicantes directas cortas, o venas que acompañan a los conductos extrahepáticos hacia el hígado, esto explica las metástasis localizadas iniciales de los cánceres de la vesícula biliar en el hígado junto a la vesícula, en vez de que ocurran en sitios hepáticos distantes. 10, 6,

El carcinoma de la vesícula biliar produce síntomas que consisten, en orden decreciente de frecuencia en dolor, náuseas, vómito, pérdida de peso, ictericia, anorexia, distensión abdominal, prurito y melena, estos síntomas son relativamente inespecíficos.

El cáncer de vesícula biliar en estadios tempranos no manifiesta ninguna sintomatología específica, sin embargo, puede producir datos inespecíficos, lo cuales se han dividido en cinco síndromes clínicos dependiendo de la evolución de la enfermedad: colecistitis aguda, colecistitis crónica, enfermedad de vías biliares con pérdida de peso, astenia, adinamia y dolor crónico en cuadrante superior derecho, el cuarto grupo incluye pacientes con enfermedad avanzada que presentan pérdida de peso, anorexia, mal estado general y el quinto grupo aquellos pacientes con vesícula palpable o datos

de enfermedad extravehicular como sangrado de tubo digestivo u obstrucción intestinal.

La mayoría de los pacientes de carcinoma de vesícula biliar, tendrá cálculos biliares no radiopacos en la colecistografía oral, y en los casos de opacamiento éste será deficiente. Hace menos tiempo se recurrió a la colecistografía oral en menor grado a causa del advenimiento de la ultrasonografía, puede ayudar muchísimo al diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. Soiva observo 40 casos de cáncer de vesícula biliar en un estudio de 40 000 casos de enfermos. De los casos malignos, 30 (75%) se diagnosticaron mediante estudio ultrasonográfico. Son diversos los patrones ultrasónicos que ayudan al diagnóstico del carcinoma: una tumoración compleja que llena la luz vesicular (15 pacientes); engrosamiento notable de la pared, (9 pacientes), tumor polipoide o con forma de hongo (6 pacientes). Diez de los cánceres de vesícula biliar pasaron inadvertidos al principio de la exploración ultrasónica. Más aún se informaron diagnósticos positivos falsos de cáncer de vesícula biliar en 25 individuos. Otros investigadores describieron cinco personas con carcinoma temprano de la vesícula biliar identificado mediante ultrasonido, por tanto parece ser que la ultrasonografía fomenta la identificación de los carcinomas de vesícula biliar tempranos y es promisoría para mejorar la tasa de resecabilidad. 20, 18

La tomografía computarizada es útil para el diagnóstico del cáncer de vesícula biliar. La angiografía selectiva tiene un grado más elevado de

precisión diagnóstica, y suele revelar el encerramiento de los vasos sanguíneos o bien la neovascularización, que sugieren el diagnóstico. La mayor parte de los cánceres de la vesícula que son diagnosticados antes de la cirugía mediante la angiografía han sido irresecables.

Durante los últimos años, ha crecido el interés por la aspiración percutánea con aguja para el citodiagnóstico preoperatorio. En un estudio de cánceres identificados por ultrasonografía fueron positivas el 100% de las biopsias tomadas con aguja fina.

La introducción y el desarrollo de la ultrasonografía, la tomografía Computarizada, además de la iconografía de resonancia magnética ofrecen esperanzas de mejorar la precisión del diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, así como el obtener un diagnóstico oportuno. 19, 18

Aunque las colangiografías transhepáticas percutáneas pueden revelar pruebas definitivas de obstrucción ductal biliar, estas pruebas no permiten un diagnóstico claro de cáncer. La colangiopancreatografía endoscópica puede descubrir pruebas definitivas de obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos, pero sin llegar al diagnóstico definitivo. En cuanto a los hallazgos histológicos la mayoría son adenocarcinomas (mayor al 70%) y puede ser escirroso, papilar o productor de mucina, le siguen en frecuencia el carcinoma indiferenciado (7%), el de células escamosas (3%) y el mixto o

adenoacantoma (1%), otros poco comunes son el linfosarcoma, fibrosarcoma, carcinoide, melanoma, etc.

Su diseminación es habitualmente precoz y por múltiples vías como la canalicular, linfática, siembra intraperitoneal, vascular y se extiende localmente a hígado, epiplón, páncreas, colon y estómago.

De acuerdo al compromiso en profundidad existe la clasificación de Nevin que presenta cinco grados:

I Compromiso solamente de la mucosa

II Incluye mucosa y muscularis de la mucosa

III Compromiso de todas las capas

IV Compromiso de todas las capas más el ganglio cístico

V Compromiso de otros órganos.

La sobrevida disminuye a medida que se avanza en la clasificación de Nevin.

Los síntomas son inespecíficos y se manifiestan cuando ya se ha pasado del estadio II o III, con dolor en hipocondrio derecho, anorexia, masa palpable, ya sea por el tumor o por la distensión de la vesícula, hepatomegalia, ictericia con o sin dolor por invasión del colédoco o por compresión de los ganglios pericoledocianos afectados (el dolor en presencia de ictericia sirve para diferenciarlo de un carcinoma periampular), pérdida de peso,

hemorragia por invasión de la parte alta del tubo digestivo, obstrucción intestinal cuando existe invasión del peritoneo, cuadros parecidos a colecistitis aguda hasta en un 5%. La presentación clínica será diferente según la etapa de la enfermedad, pero no existe un cuadro distintivo porque los síntomas presentes dependen de la extensión y la presencia o ausencia de síntomas biliares preexistentes. Todos los síntomas y signos son tardíos, en consecuencia la enfermedad raramente es detectada en etapas en que puede ser curada, el diagnóstico precoz suele hacerse en medio de un cuadro de colelitiasis o colecistitis crónica, hallazgo intraoperatorio o alguna sospecha a la ecotomografía abdominal. 13, 15

El pronóstico es generalmente malo, y si el tipo histológico adenocarcinoma es malo, los demás son peores (adenocarcinoma papilar tiene una supervivencia media de casi 6 meses después del diagnóstico con un 24% de los pacientes vivos al año en comparación con el carcinoma anaplásico en que el lapso es de solo un mes con un 4% de pacientes vivos al cabo de un año). La mortalidad global es alrededor de 80% entre 2 y 12 meses, cuando hay compromiso de órganos vecinos casi el 100% fallece al año. 20, 6

La cirugía es el tratamiento estándar para el cáncer de vesícula en cánceres no avanzados, cuando se compromete la muscular, pero sin ganglios ni metástasis se agrega linfadenectomía y resección en cuña del hígado; cuando hay mayor compromiso de pared, linfáticos u otros sólo se hace terapia paliativa con quimioterapia y/o radioterapia, pero esto todavía está en estudio.

Se ha visto que no existe diferencia significativamente estadística entre la resección de un adenocarcinoma de vesícula biliar no sospechado después de colecistectomía por laparotomía o laparoscopia. Si el diagnóstico de carcinoma se hace posterior a la cirugía, el manejo de la enfermedad depende de la invasión tumoral (estadio T). La información acerca de la invasión ganglionar (N) generalmente no está disponible. Así pues, el cáncer de vesícula biliar es una enfermedad agresiva y letal con un pronóstico desfavorable; si se realizan las investigaciones preoperatorias adecuadas, la cirugía radical puede ser curativa. El cáncer de vesícula se puede sospechar en los pacientes con colecistectomía particularmente difícil. 17

OBJETIVOS

GENERAL

Analizar el riesgo de la colelitiasis en la colecistitis crónica litiásica y lesiones proliferativas del epitelio vesicular.

Evaluar la prevalencia de lesiones proliferativas en el epitelio vesicular asociada con colecistitis crónica litiásica en pacientes internados de las Unidades Hospitalarias del Gobierno del Distrito Federal.

ESPECIFICOS

Conocer la edad y sexo de los pacientes de las piezas quirúrgicas de vesículas procesadas del H. G. Dr. Rubén Leñero durante 4 años

Conocer el tiempo de evolución del padecimiento vesicular

Determinar las lesiones macroscópicas y microscópicas de las piezas quirúrgicas de vesícula biliar

Determinar el riesgo de la colelitiasis en la colecistitis crónica litiásica

Determinar el riesgo de la colecistitis crónica litiásica en lesiones proliferativas del epitelio vesicular

Demostrar la presencia de lesiones proliferativas

Realizar estudio histopatológico de piezas de vesícula biliar

Asociar si el proceso inflamatorio en la vesícula biliar es factor de riesgo para el desarrollo de lesiones proliferativas

Asociar factores de riesgo para las lesiones proliferativas

Determinar el grupo heteroetario más afectado

JUSTIFICACION

Este cáncer ha adquirido gran importancia actualmente, ya que su incidencia ha aumentado los últimos 20 años, habitualmente al momento del diagnóstico el tratamiento es muy pobre y de mal pronóstico y antes menos del 1% de todas las colecistectomías tenían ya este cáncer y esto ha aumentado a 3-5%.

El cáncer de vesícula biliar tiene una gran asociación con la colelitiasis, y colecistitis crónica litiásica, sobretodo en mujeres mayores de 60 años.

El de mejor pronóstico es aquel que no ha pasado la mucosa y es detectado por casualidad precozmente. 1, 3

Se desconoce la etiología del carcinoma de la vesícula biliar, pero se sabe que existen ciertos factores predisponentes, a saber: el sexo (proporción entre mujeres y hombres es de 2:1), se halla un 70 % de coexistencia con colelitiasis, la edad (mayores de 50-60 años), antigüedad de colelitiasis (aunque sea asintomática), fístula colecistoentérica activa o no en un 15% y la presencia de vesícula en porcelana.

El presente estudio esta diseñado para describir la incidencia de lesiones proliferativas asociadas a factores de riesgo como la colelitiasis y colecistitis crónica litiásica, dar a conocer dos adenomas y seis carcinomas de la vesícula biliar como ejemplo de lesiones proliferativas asociadas a la colelitiasis y colecistitis crónica litiásica, en una población estudiada en un periodo de 4 años del Hospital General Dr. Rubén Leñero

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio descriptivo retrospectivo y transversal en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2005.

Se realizo la búsqueda de expedientes comprendidos en el periodo de estudio en el cual se capturaron los siguientes datos, edad, sexo, tiempo de evolución del dolor, presencia de dolor, irradiación, nauseas, vómito, fiebre, diagnóstico de ingreso, diagnóstico histopatológico, hallazgos ultrasonográficos en el que se incluyen pared de vesícula biliar, litos, colédoco, hallazgos quirúrgicos los cuales comprenden vesícula biliar, cístico, colédoco y presencia de litos, tomándolos como variables.

Los criterios de inclusión fueron piezas quirúrgicas obtenidas de colecistectomías, piezas obtenidas de hospitales del gobierno del Distrito Federal, piezas quirúrgicas con litos, piezas con diagnóstico histopatológico de colecistitis crónica asociada a cálculos biliares.

Los criterios de exclusión fueron piezas quirúrgicas no obtenidas de hospitales del Gobierno del Distrito Federal, piezas quirúrgicas sin datos histopatológicos de colecistitis crónica litiásica, piezas quirúrgicas lisadas.

Se elaboro un formato de captura de datos en el que se realizo una base de datos en el cual se agruparon y posteriormente se realizo tratamiento

estadístico realizando medidas de tendencia central, (media y mediana) y de dispersión (rango, desviación estandar y varianza, obteniendo frecuencias, grupos estimando prevalencia e incidencia; realizamos pruebas comparativas mediante tablas y gráficas bivariadas utilizando el programa Excel y EPI de tratamiento estadístico.

Los resultados obtenidos se presentan en tablas, de forma narrativa y en gráficas.

De acuerdo a las características del estudio, se considera una investigación con riesgo mínimo, por lo que no se necesito carta de consentimiento informado a los pacientes para cubrir los aspectos éticos de acuerdo a la declaración de Helsinki y reglamento de salud.

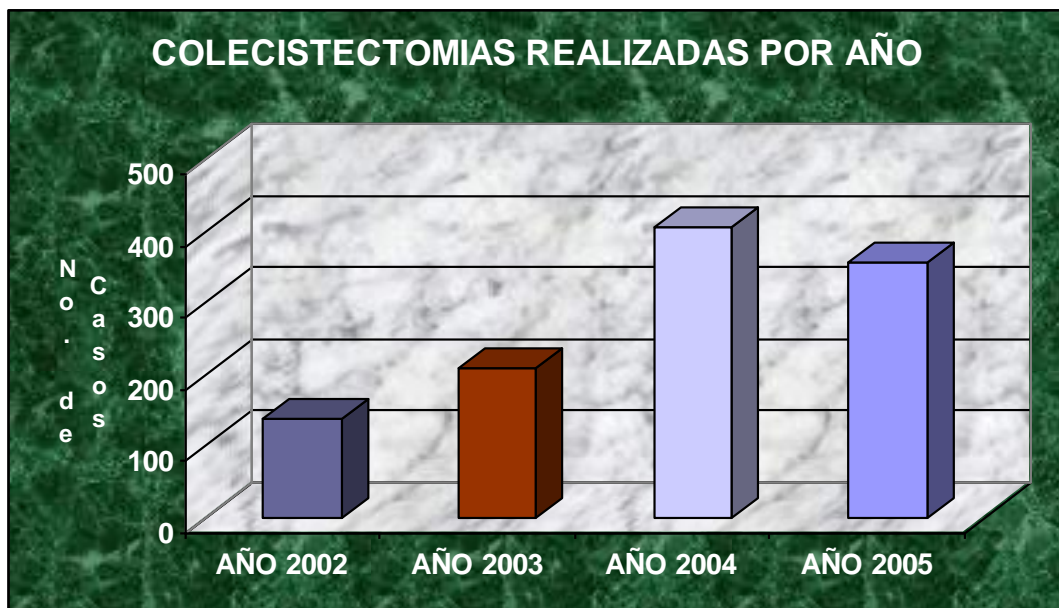
RESULTADOS

Entre las 1108 colecistectomías se encontraron que la mayor frecuencia de colecistectomías por año se realizó durante el 2004 donde se obtuvieron 406 en comparación con el año 2002 que fue de 138 teniendo un aumento de la incidencia en comparación a los años previos, de estas piezas 871 esta asociada a cálculos en un 78.61%

Año	Casos	Porcentaje	% acum...
2002	138	12.5%	12.5%
2003	209	18.9%	31.3%
2004	406	36.6%	68.0%
2005	355	32.0%	100.0%

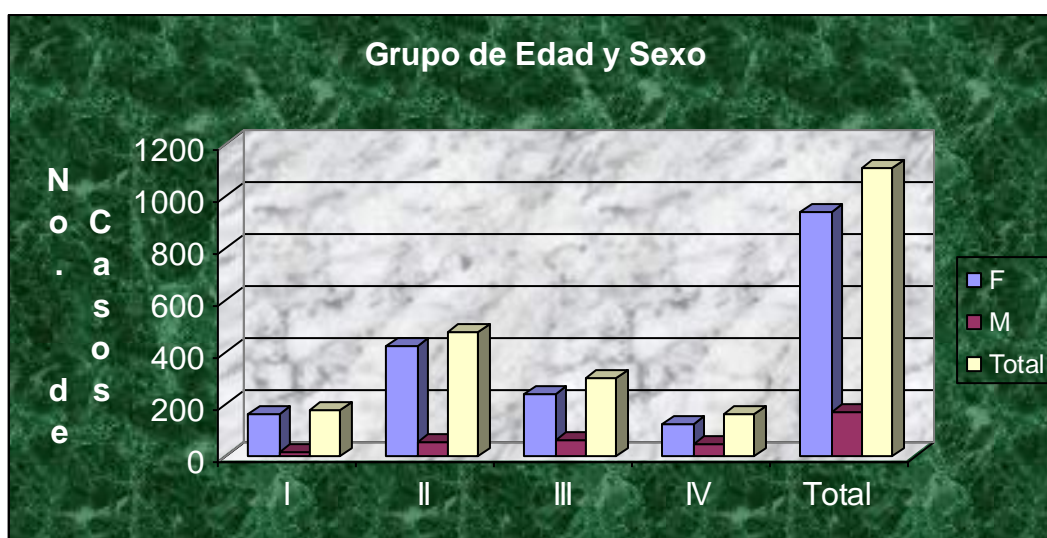
Media 2003.883

DS 0.997



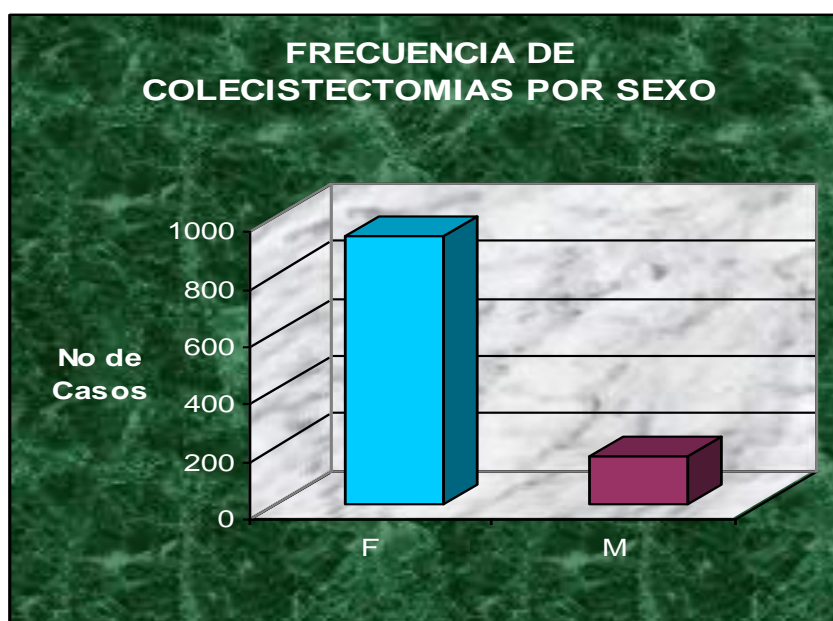
Edad y Sexo.- se encuentran que el primer intervalo que es el de menor de 24 años para el sexo femenino 163 casos, en comparación con el masculino con 14 casos, el segundo grupo con un intervalo de 25 a 39 en el sexo femenino 421 casos contra 52 del sexo masculino el tercer intervalo de 40 a 54 para el sexo femenino 239 casos y 58 casos para el masculino, el cuarto grupo con una edad mayor de 55 años 117 casos para las mujeres y 44 casos para el masculino, teniendo una máxima incidencia de casos en el intervalo de 25 a 39 años.

SEXO	< 24	25 - 39	40 - 54	> 55	Total
F	163	421	239	117	940
M	14	52	58	44	168
Total	177	473	297	161	1108



Sexo.- Con la distribución por sexo se aprecia un índice elevado en el sexo femenino presentando 940 casos en comparación con el sexo masculino reportando 168 casos

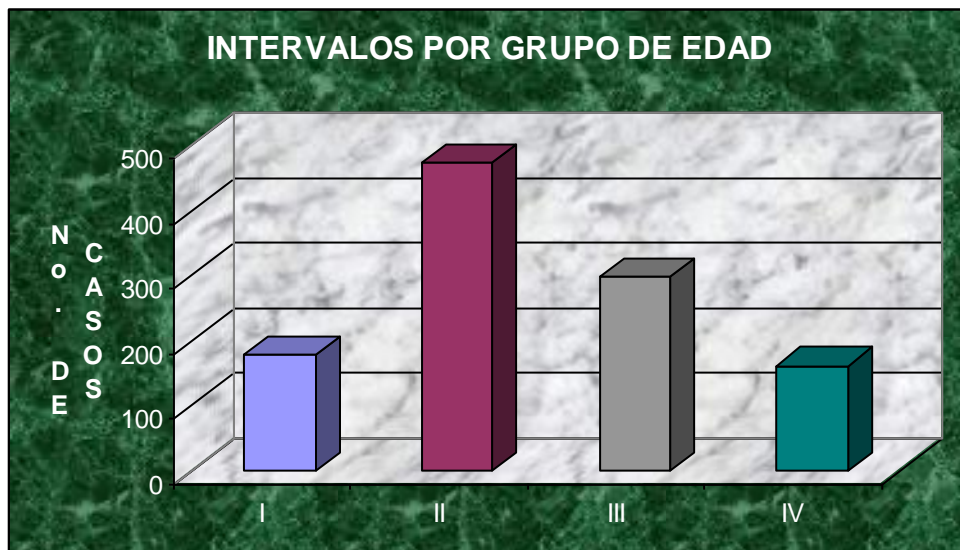
SEXO	Casos	Porcentaje	% Acum.
F	940	84.8%	84.8%
M	168	15.2%	100.0%



Con el grupo de edad el primer rango que es menor de 24 presenta una frecuencia de 177, y el segundo grupo con un rango de 25 – 39 con una frecuencia de 473 casos el tercer grupo con un rango de 40 – 54 años con una frecuencia de 297 el cuarto grupo con un rango de mayor de 55 años

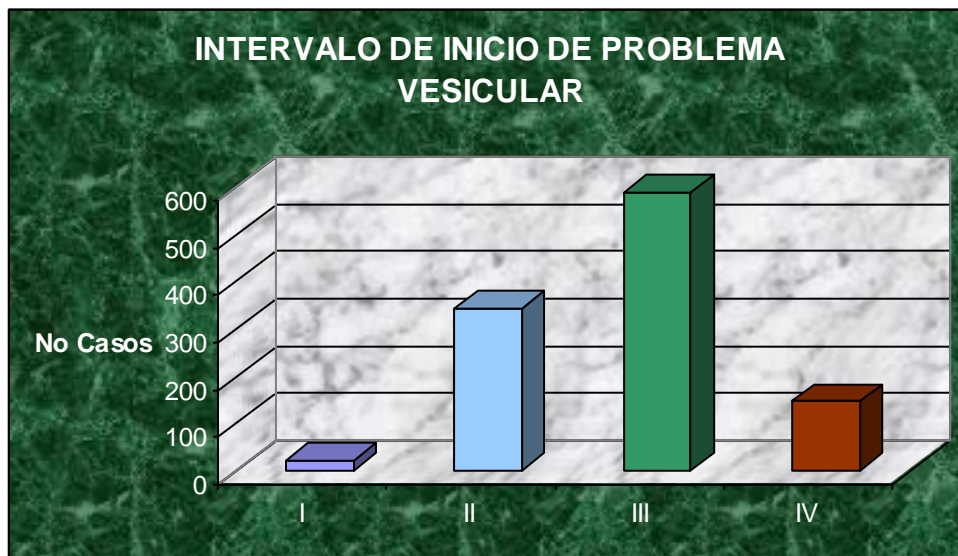
reportando un frecuencia de 161 casos en el que se aprecia una alta incidencia de 25 a 39 años en un 42.7%

Edad	Casos	Porcentaje	% Acum.
< 24 (I)	177	16.0%	16.0%
25 – 39 (II)	473	42.7%	58.7%
40 – 54(III)	297	26.8%	85.5%
> 55 (IV)	161	14.5%	100.0%



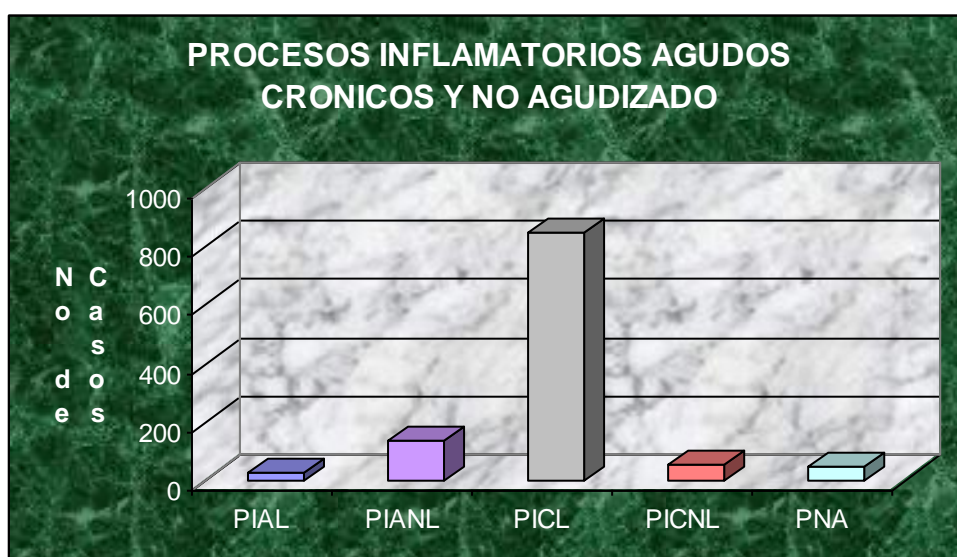
Inicio de problema vesicular.- Se cuantifica en días se elaboran 4 grupos en el cual se tomaron rangos el primer intervalo que abarca el primer grupo es menor de 18 días teniendo una frecuencia de 24 casos, el segundo grupo que se present

IPVDIAS	Casos	Porcentaje	% Acum.
< 18 (I)	24	2.2%	2.2%
25 – 39 (II)	346	31.2%	33.4%
40–54 (III)	590	53.2%	86.6%
> (IV)	148	13.4%	100.0%



Diagnóstico de Ingreso.- Se reporta que los procesos inflamatorios agudos asociados a litiasis biliar en el cual se incluyen colecistitis aguda litiásica, colecistitis, pirocolecisto, hidrocolecisto se reportan en 25 casos, en comparación con los procesos no litiásicos reportados en 126 casos, con los procesos inflamatorios crónicos asociados a litiasis se reportan 846, en comparación con 54 casos con procesos inflamatorios no asociados a litiasis y se reportan 47 casos con procesos no agudizados observando una mayor incidencia de casos en el grupo de proceso inflamatorio crónico asociado a litiasis biliar.

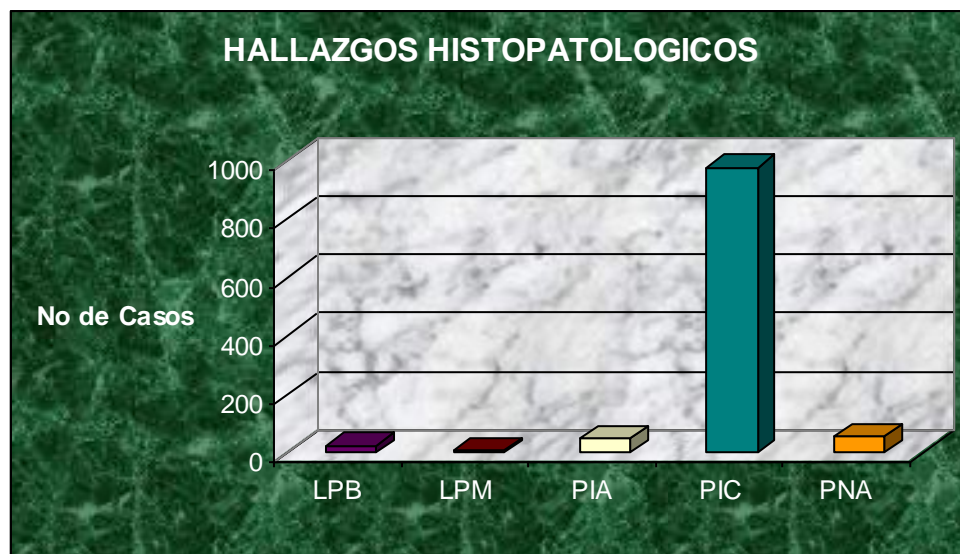
Dx Ingreso	Casos	Porcentaje	% Acum
PIAL	25	2.3%	2.3%
PIANL	136	12.3%	14.5%
PICL	846	76.4%	90.9%
PICNL	54	4.9%	95.8%
PNA	47	4.2%	100.0%



Diagnóstico Histopatológico.- Histopatológicamente se encuentran que las lesiones proliferativas benignas se reportan en 22 casos los cuales incluyen hiperplasia papilar, metaplasia, pólipo vesicular, las lesiones proliferativas malignas se reportan 6 casos en el cual se incluyen a los adenocarcinomas, con los procesos inflamatorios agudos se reportan 49 casos en el cual se incluyen piocolecisto, hidrocolecisto, colecistitis aguda, colecistitis, en los procesos inflamatorios crónicos inespecíficos, con 975 casos reportados incluyendo colecistitis crónica litiásica y el ultimo grupo con procesos no

agudizados se reportan 56 casos en el cual se incluyen coleditiasis, colesterosis, mucocele teniendo una alta frecuencia de procesos inflamatorios crónicos en comparación con el proceso agudo.

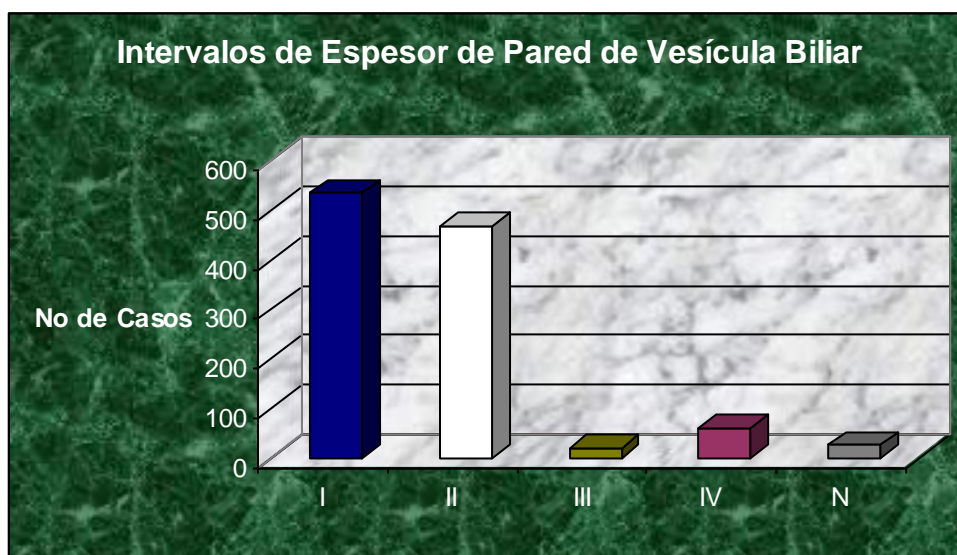
Dx Histopat.	Casos	Porcentaje	% Acum.
LPB	22	2.0%	2.0%
LPM	6	0.5%	2.5%
PIA	49	4.4%	6.9%
PIC	975	88.0%	94.9%
PNA	56	5.1%	100.0%



Hallazgos Ultrasonográficos.- Ultrasonográficamente se reportan 5 grupos agrupándolos por intervalos en el cual el primer grupo que abarca un espesor de pared menor de 3 mm teniendo 534 caso, el segundo intervalo

de 4 – 5 mm reportando 468 casos, el tercer grupo con intervalo de 6 – 7 mm con 21 casos, el cuarto grupo con un espesor mayor de 7 mm con 59 casos y el ultimo grupo el que no se realizo ultrasonografía 29 casos teniendo una frecuencia mayor en el segundo grupo de 468 casos con un espesor de 4 a 5 mm.

USGPG	Casos	Porcentaje	% Acum.
I	534	48.2%	48.2%
II	468	42.2%	90.4%
III	21	1.9%	92.3%
IV	59	5.3%	97.7%
N	26	2.3%	100.0%



Colédoco.- El diámetro del colédoco por ultrasonografía se reportan en 5 grupos, el primer grupo con un intervalo menor de 5 mm de diámetro con 101 casos, el segundo grupo con un intervalo de 6 – 7 mm de diámetro con

344 casos, el tercer grupo con un intervalo de 6-7 mm de diámetro con 653 casos, el 4 grupo con diámetro mayor de 8 mm 5 casos el ultimo grupo en el que no se reporta medida del colédoco 6 casos en el que se aprecia una mayor frecuencia de 6 a 7 mm de diámetro del colédoco

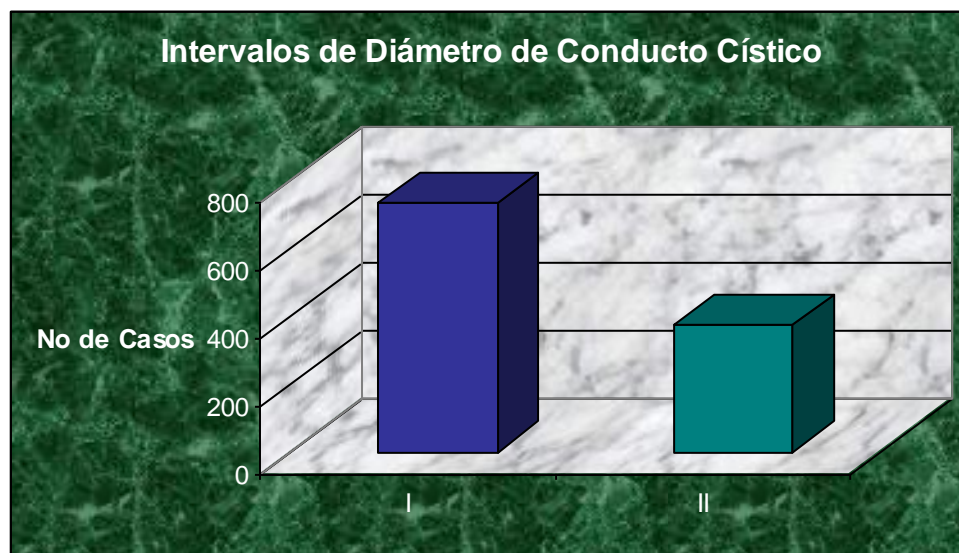
USGC	Casos	Porcentaje	% Acum.
I	101	9.1%	9.1%
II	344	31.0%	40.2%
III	653	58.9%	99.1%
IV	4	0.4%	99.5%
N	6	0.5%	100.0%

Hallazgos Quirúrgicos.- Volumen de vesícula biliar se realizaron intervalos en el cual el primer intervalo es menor de 50 cc encontrando 29 el segundo intervalo de 55 a 340 cc 698 casos, el tercer intervalo de 341 a 630 cc con 137 casos, el cuarto grupo mayor de 651 cc, teniendo una máxima incidencia.

VOLG	Total
I	29
II	698
III	137
IV	244

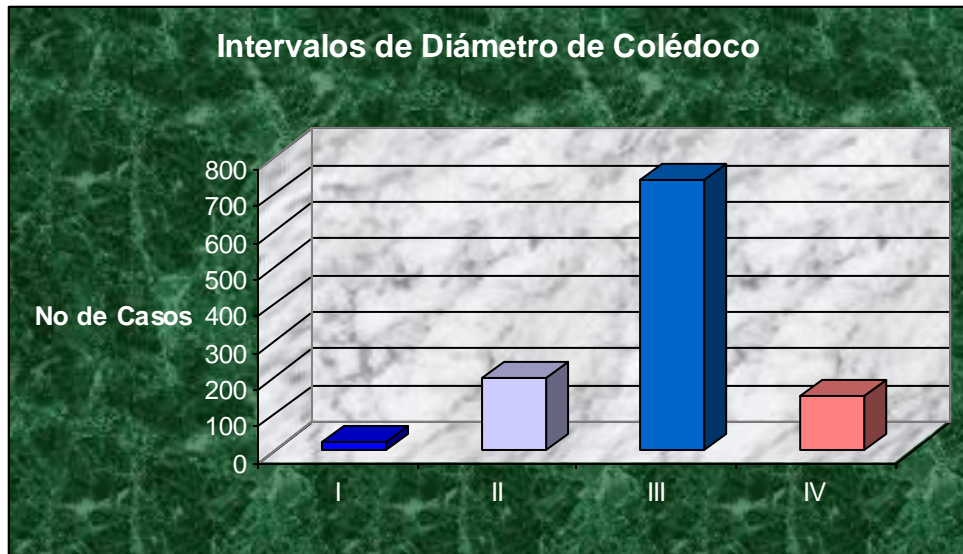
Conducto Cístico.- Con el diámetro de conducto cístico se realizaron 2 grupos el primero con un intervalo menor de 2 mm 733 casos y el segundo

con un intervalo de 3 a 4 mm de diámetro en el cual se aprecia un mayor número de casos menor de 2 mm de diámetro.



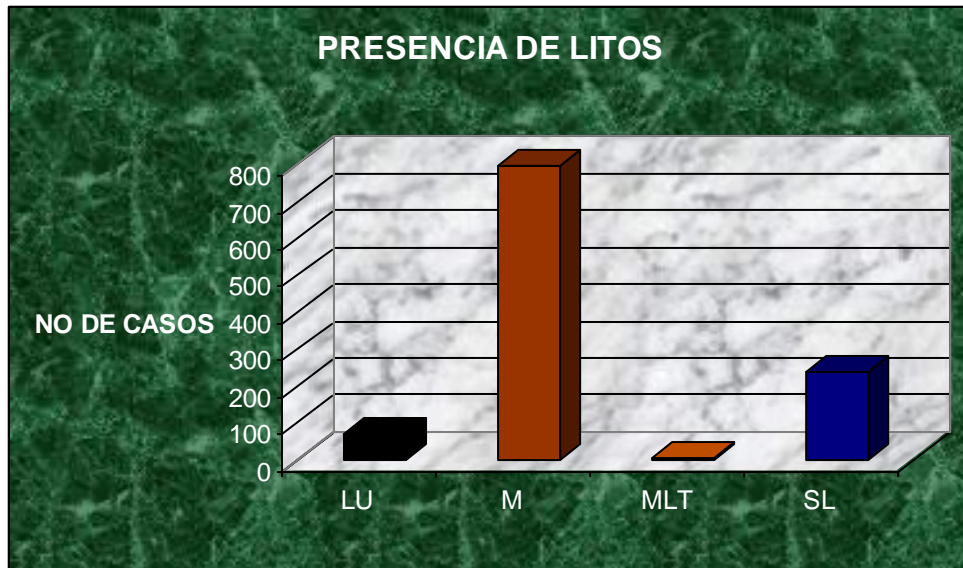
Colédoco.- Con el diámetro del colédoco se realizaron intervalos el primero menor de 2 mm se reportan 22 casos el segundo grupo de 3 a 4 mm de diámetro con 197 casos, y el 3er grupo de 5 a 6 mm de diámetro con 740 casos el último grupo mayor o igual a 7 mm 149 casos en el que hay una elevada frecuencia de diámetro de colédoco en el 3 grupo con 740 casos.

COLEDOCO	Casos	Porcentaje	% Acum.
I	22	2.0%	2.0%
II	197	17.8%	19.8%
III	740	66.8%	86.6%
IV	149	13.4%	100.0%



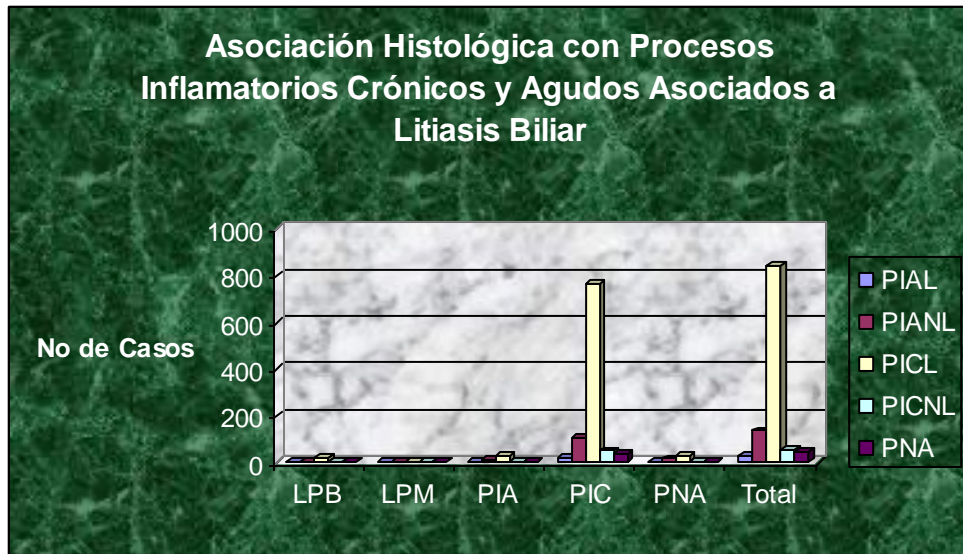
Litos.- Con la presencia de litos encontrados los agrupamos en 4 grupos el primero con lito único 68 casos, el segundo grupo con múltiples cálculos con 798 casos el tercer grupo con microlitiasis 2 casos y el último grupo sin cálculos 240 teniendo una alta frecuencia en cálculos múltiples con 798 casos.

LITOS	Casos	Porcentaje	% Acum.
LU	68	6.1%	6.1%
M	798	72.0%	78.2%
MLT	2	0.2%	78.3%
SL	240	21.7%	100.0%



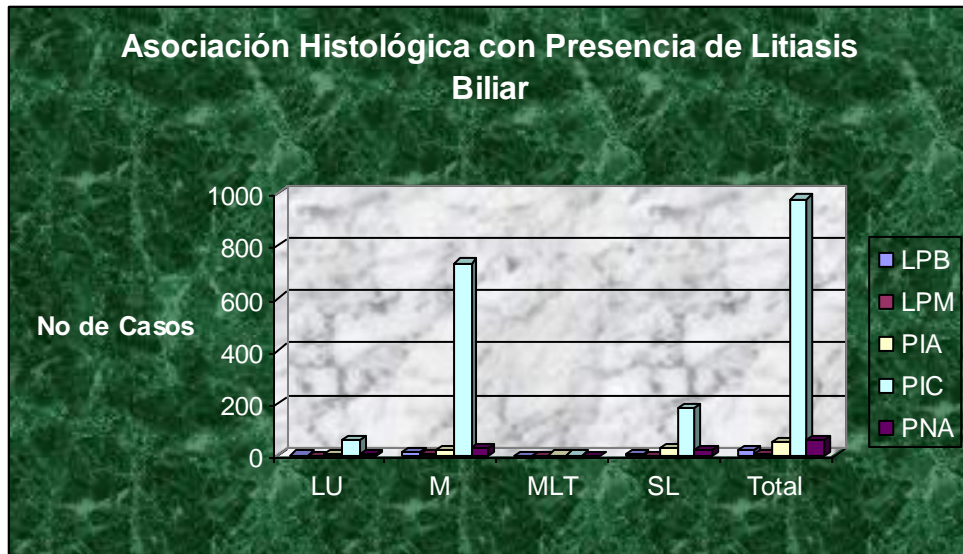
Diagnóstico Histopatológico y Diagnóstico Preoperatorio.- Se muestra que histológicamente las lesiones proliferativas benignas se encuentran en los procesos inflamatorio crónicos asociados a litiasis biliar, así mismo en las lesiones proliferativas malignas se encuentra que los procesos inflamatorios crónicos hay una elevada incidencia asociada a litiasis biliar con 765 casos y de forma total con todos los procesos inflamatorios agudos y no agudos así mismo con las lesiones proliferativas ambas benignas y malignas.

DXI2G	LPB	LPM	PIA	PIC	PNA	Total
PIAL	0	0	3	21	1	25
PIANL	4	1	11	105	15	136
PICL	18	3	29	765	31	846
PICNL	0	0	1	49	4	54
PNA	0	2	5	35	5	47



Litiasis y Hallazgos Histológicos.- Se muestra que la presencia de litiasis predomina en los procesos inflamatorios crónicos con 732 casos, en las lesiones proliferativas benignas que abarcan hiperplasia papilar y pólipo vesicular con 13 casos y 6 casos de lesión proliferativa maligna con 6 casos.

Dx Histopat.	LU	M	MLT	SL	Total
LPB	1	13	0	8	22
LPM	0	6	0	0	6
PIA	3	18	1	27	49
PIC	59	732	1	183	975
PNA	5	29	0	22	56



Entre las 871 piezas con diagnóstico histopatológico de colecistitis crónica asociada a cálculos biliares se encontraron dos adenomas de la vesícula biliar, 0.26%, de tipo tubular, ambos en pacientes del sexo femenino: Una de 52 años de edad, con litiasis vesicular, con adenoma tubular mixto localizado en el cuello de la vesícula de 0.6 x 0.5 x 0.3 cm., sésil, compuesto por una parte central de masas de glándulas tubulares de tipo pilórico, las cuales están revestidas por una capa de células cuboidales o bien de células columnares altas mucosecretoras, la mayoría de estas células tiene núcleo de aspecto vesiculado y la minoría tiene núcleo hiper cromático, algunas de éstas están en diversos grados de dilatación llegando hasta la dilatación quística; por otra parte este adenoma está constituido por grupos y masas de forma tubular, de tipo intestinal, revestidas por un epitelio columnar alto, pseudoestratificado, con cambios de displasia leve, estos grupos o masas de glándulas de tipo intestinal se encuentran rodeando a las masas de glándulas de tipo pilórico (fig. 1). La otra paciente de 34 años de edad con

diagnóstico clínico e histopatológico de colecistitis crónica litiásica cuyo adenoma se situó en el cuello de la vesícula biliar, de 0.3 cm. de diámetro mayor, pediculado constituido de glándulas de aspecto tubular de tipo pilórico, revestidas de células columnares altas mucinosecretoras con núcleo de aspecto vesicular, algunas de estas glándulas están discretamente dilatadas (fig. 2).

Entre los 871 casos con diagnóstico histopatológico de colecistitis crónica asociada a cálculos biliares se encontraron seis casos 0.78%, de carcinoma de la vesícula biliar, los cuales correspondieron al 0.55% de las 1108 colecistectomías.

Cuadro clínico.- El cuadro clínico de cada una de las seis pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, se caracterizó principalmente por dolor abdominal localizado generalmente en hipocondrio derecho, de dos semanas a dos meses de evolución, de tipo cólico; a la exploración física se encontró en abdomen en cada uno de los seis casos dolor a la palpación superficial y profunda a nivel de hipocondrio derecho así como signo de Murphy positivo; 5 de las pacientes presentaron náusea. 5 de las pacientes presentaron vómito, 2 de contenido gastrobiliar, 1 de contenido biliar, 1 posprandial y uno sin describir características; 3 pacientes presentaron temperatura de 36 a 37 grados centígrados, una con temperatura de 36.8 grados, otra con fiebre no cuantificada y una con fiebre intermitente. Dos

pacientes a la exploración física presentaron: una tinte icterico y otra mostró ictericia generalizada +++ (tabla 4).

Tabla 4. Cuadro Clínico de 6 Pacientes con carcinoma de vesícula biliar

Caso	Dolor	Náusea	Vómito	Temperatura	Ictericia
Q- 864-03	Hipocondrio derecho	+	Contenido Gastrobiliar	37 ° C	-
Q-1914-03	Hipocondrio derecho	+	Contenido Gastrobiliar	36.0 ° C	Tinte Ictérico +
Q-1431-05	Hipocondrio derecho	+	Caracteristicas biliares	36.0 ° C	Tinte Ictérico
Q-1943-05	Hipocondrio derecho	-	Postprandial	Fiebre no cuantificada	-
Q2036-05	Hipocondrio derecho	+	+	Fiebre intermitente	Generalizada
Q2382-05	Hipocondrio derecho	+	-	36.8 ° C	-

Datos de laboratorio.- La hemoglobina en una paciente fue de 10.9 g/dl, es decir la paciente se encontraban en cierto grado de anemia; todas nuestras pacientes, 100%, cursaron con leucocitosis de 10,700 a 34,000 leucocitos por K/uL.; la fosfatasa alcalina se encontró elevada en cuatro pacientes; la aspartato amino transferasa los niveles séricos fueron elevados de 61 a 1,160 U/L; la Gama glutamil transferasa se encontró elevada en cuatro enfermas; la alanino amino transferasa se observó elevada en dos casos; las

proteínas totales se encontraron por debajo de lo normal en dos pacientes;

la bilirrubina total

CASO	Hb g/dl	Leuc.	F. A.	AST	GGT	ALT	PT	BT	BD
Q-864-03	14.0	12,800	180 U/L	1,160 U/L	130 U/L		8.0 g/dL		
Q-1914-03	10.0	11,900	680 U/L	254 U/L	722 U/L	106 U/L	5.1 g/dL	7.49	6.80
Q-1431-05	12.9	10,700							
Q-1943	14.0	12,000		2 U/L		2 U/L			0.99
Q-2036-06	10.9	34,000	400 U/L	61 U/L	1532 U/L	234 U/L	4.8 g/dL	12.4 5	
Q-2382-06	13.2	10,700	154 U/L	21 U/L	57 U/L	43 U/L	7.7 g/dL	0.43	

B.- Bilirrubina

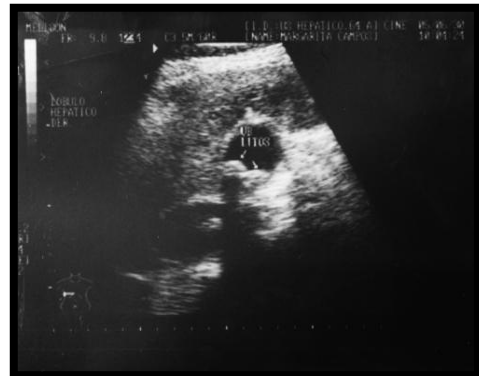
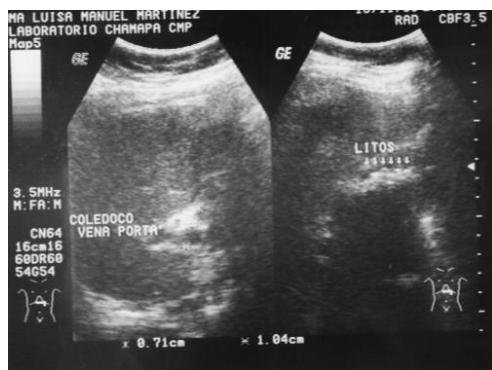
Estudio ultrasonográfico.- A cada una de las seis pacientes con carcinoma de la vesícula biliar se les hizo estudio de ultrasonografía, cuyos datos se observan en la Tabla 6.



El ultrasonido muestra vesícula biliar con imágenes ecogénicas en su interior se producen sombras acústicas sugestivas de litiasis



Imagen de ultrasonido con datos de colecistitis crónica asociada a litiasis vesicular.



La imagen de ultrasonido de la derecha muestra contenido mixto por la presencia de múltiples litos en su interior.

Tabla 6. DATOS ULTRASONOGRAFICOS	
CASO	DESCRIPCION Y DIAGNOSTICO
Q-864-O3	Vesícula biliar de paredes gruesas, con la presencia en su interior de un lito
Q-1914-03	Vesícula biliar de 60 x 36 mm, con imágenes ecogénicas en su interior que producen sombras acústicas sugestivas de litiasis
Q-1431-05	Vesícula biliar piriforme, de 84 x 31 mm, de pared gruesa y de 6 mm de espesor, contiene múltiples imágenes hiperecogénicas de 8 a 16 mm de diámetro, móviles las cuales proyectan sombra sónica. Dx. Datos de colecistitis crónica litiasica
Q-1943-05	Dx. Vesícula biliar con imagen litiasica grande en el fondo.
Q-2036-05	Vesícula biliar de 93 x 39 mm, con contenido ecolúcido de predominio en la ampolla; con aumento irregular del espesor de la pared hasta de 9 mm. Colédoco con un lito de 25 mm. Dx.

	Dilatación de la vía biliar intrahepática, dilatación del colédoco a expensas de lito localizado en su porción distal. Colecistitis crónica litiasica, descartar proceso neoplásico vesicular o del colédoco.
Q-2382-06	Vesícula biliar de 45 x 24 x 28 mm cuya cavidad contiene múltiples litos en su interior. Dx. Litiasis vesicular.

Tratamiento quirúrgico.- A cuatro pacientes se les hizo colecistectomía abierta, tres de estas colecistectomías fueron simples; en el hígado de una de estas cuatro pacientes se encontraron múltiples nódulos hasta de 2 cm. de diámetro. A la quinta paciente se le llevó a cabo laparotomía exploradora, durante la cual se encontró un plastrón que cubría vesícula biliar, duodeno y parte de colon transverso, además se encontró fístula colecistocolociana, lito gigante de 3 cm. de diámetro en la luz del colédoco, 100 c. c. de exudado purulento en la cavidad vesicular y en la luz de colédoco, pérdida de la anatomía del triángulo de Calot; se le hizo colecistectomía parcial, coledocotomía, extracción del cálculo dispuesto en la luz del colédoco y se le colocó sonda T. A la sexta paciente se le practicó colecistectomía por laparoscopia en la cual se encontraron múltiples litos.

PATOLOGIA

ADENOMAS

De las 871 vesículas biliares con colecistitis crónica asociada a cálculos biliares, dos tuvieron un adenoma.

DESCRIPCION MACROSCOPICA.- Ambos adenomas se encontraron localizados en el cuello de la vesícula biliar, uno de 0.6 x 0.5 x 0.3 cm. de tamaño, pediculado, el otro de 0.3 cm. de diámetro mayor, también pediculado.

DESCRIPCION MICROSCOPICA.- Uno de los adenomas es de tipo tubular mixto compuesto por una parte por glándulas tubulares de tipo pilórico las que se unen para formar masas en el centro, algunas de estas glándulas están en diversos grados de dilatación hasta llegar a la formación de quistes; estas glándulas están revestidas por una capa de células de forma cúbica en algunos sitios, en otros por células de forma columnar alta, son mucosecretoras, la mayor parte de estas células tienen núcleo de aspecto vesiculado y la minoría tienen núcleo hipercromático (Fig. 1); por otra parte este adenoma está constituido en su parte periférica por grupos y masas de glándulas de forma tubular de tipo intestinal (Fig. 2), revestidas por epitelio columnar alto, pseudoestratificado, con cambios de displasia leve (Fig. 3); estos grupos o masas de glándulas de tipo intestinal se encuentran alrededor de las masas de glándulas de tipo pilórico. El otro adenoma está constituido de glándulas de aspecto tubular de tipo pilórico.

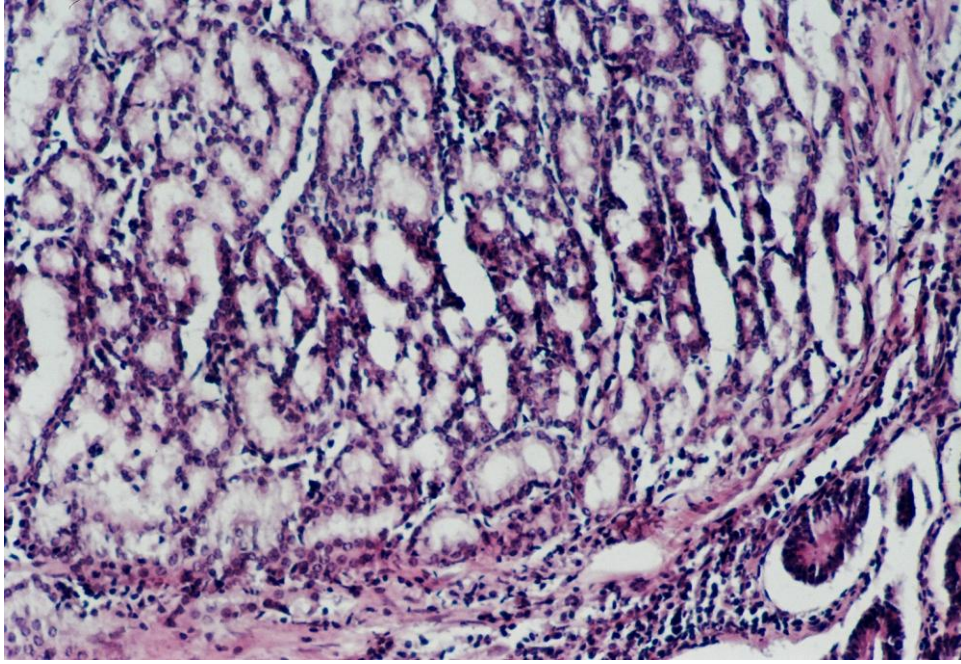


Fig. 1 Corte histológico, teñido con hematoxilina y eosina; muestra una masa de glándulas de aspecto pilórico.

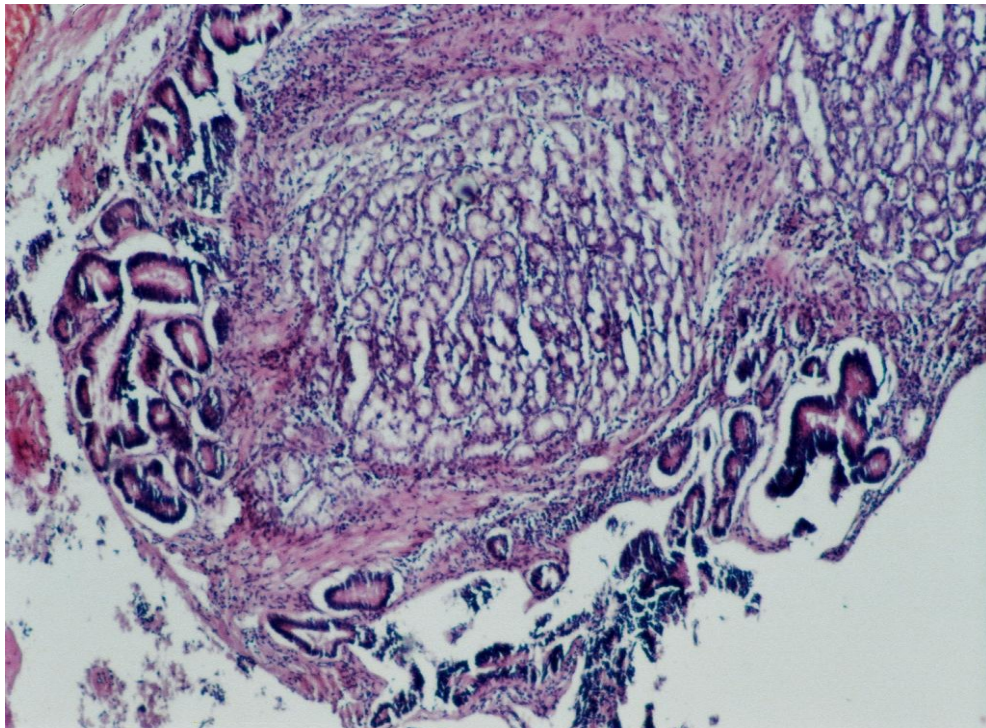


Fig. 2 Muestra masa de glándulas de aspecto pilórico rodeadas en su periferia por grupos y masas de glándulas de tipo intestinal

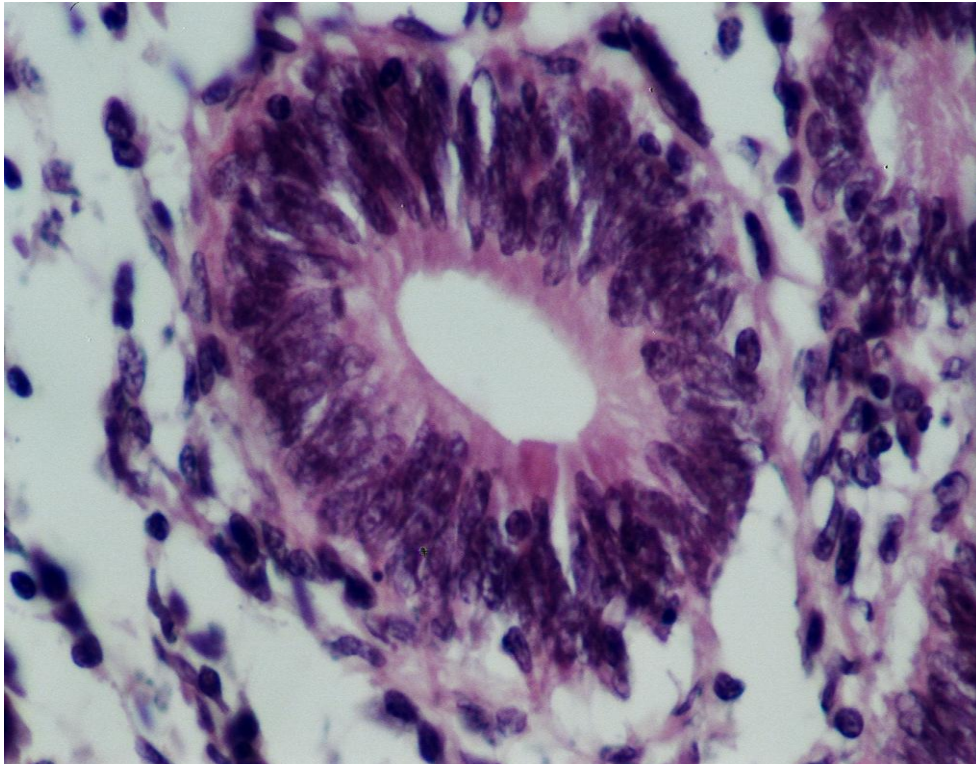


Fig.3 Corte histológico de adenoma de vesícula biliar teñida con hematoxilina y eosina, cuyo epitelio muestra displasia leve

CARCINOMAS

Entre las 871 vesículas biliares con colecistitis crónica asociada a cálculos biliares se encontraron seis con carcinoma primario de vesícula biliar, cinco con adenocarcinoma bien diferenciado y un carcinoma indiferenciado.

DESCRIPCION MACROSCOPICA.- Cinco vesículas biliares eran piriformes, las cuales respectivamente medían 11x4x3.5 cm, 10x4x2 cm, 6.5x5.5x2.5 cm, 6x3x2 cm y 8x4x2cm; eran de superficie externa lisa, brillante, grisácea amarillenta, con áreas despulidas, opacas, anfractuosas, amarillentas; uno

de estos casos mostró un orificio de 0.1 cm de diámetro en el fondo de la vesícula; en un caso se encontró el ganglio linfático del cístico de 0.6 cm de diámetro, y en otro se encontró uno de los ganglios de la parte superior del colédoco o ganglio del hilio de 0.5 cm de diámetro. Al corte en cuatro vesículas biliares se encontró en fondo y cuerpo una masa neoplásica homogénea, blanquecina, de aspecto fungante a nivel de la luz vesicular (fig. 4); en otra vesícula biliar se encontró neoplasia que afectó principalmente el cuerpo y parte del fondo vesicular; la cual rodeo y fijo a un cálculo biliar (fig 5), y además perforo a nivel del fondo la pared vesicular, en la cavidad de cada una de las cinco vesículas se encontraron cálculos biliares de colesterol. El espesor de la pared de una de las vesículas fue de 2 cm, el de otras tres fue de 1.2 cm y el de otra de 0.2 cm. En el caso de la colecistectomía parcial esta consistió de tres fragmentos de tejido, dos eran de vesícula biliar, de forma laminada, uno de 8x3x0.3 cm el otro de 6x3x0.5 cm, ambos de superficie externa lisa, brillante, grisácea con áreas amarillenta, la superficie interna de los dos fragmentos era de aspecto fungante; el tercer fragmento de tejido era de aspecto adiposo del cual se disecaron dos ganglios linfáticos. (Fig. 5)



Fig. 4 Superficie de corte de vesícula biliar muestra en la cavidad un cálculo biliar y en el fondo masa neoplásica maligna, homogénea de aspecto sólido y blanquecino.

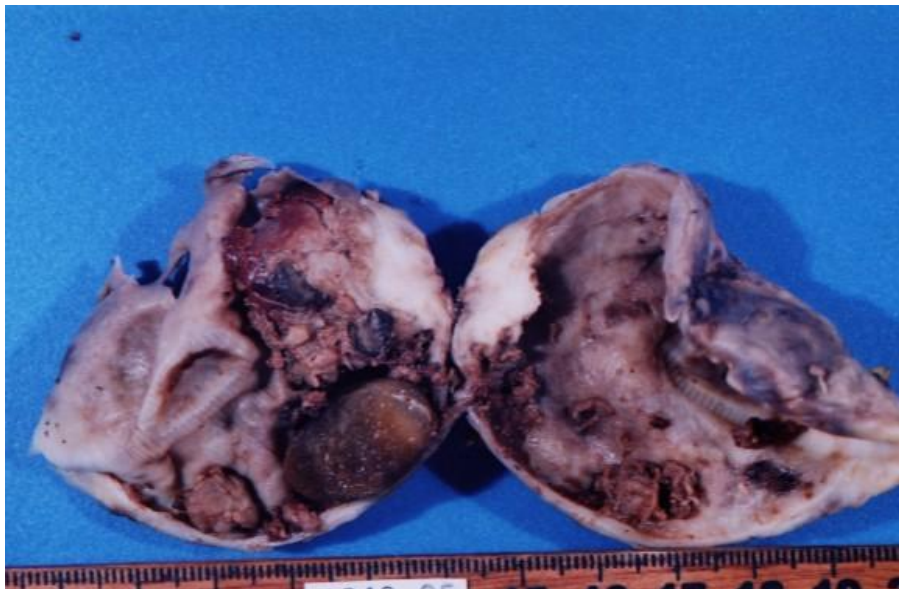


Fig. 5 Superficie de corte de vesícula biliar con neoplasia maligna en cuerpo y fondo la cual rodea y fija el lito biliar y perfora el fondo de la pared vesicular

DESCRIPCION MICROSCOPICA.- Cinco, de las neoplasias, 83.3%, fueron adenocarcinomas bien diferenciados, constituidos de estructuras acinares, tubulares y glandulares mal formadas, revestidas en su interior por células epiteliales neoplásicas malignas, unas de forma columnar alta, otras de forma cúbica, de escaso citoplasma, el cual, en algunas células, con la tinción de rutina de hematoxilina eosina es eosinófilo y en otras células dicho citoplasma es claro, blanquecino, vacuolado con mucina, rechaza al núcleo a la periferia; el núcleo de estas células epiteliales está aumentado de volumen, situado en la base de la célula, en algunas células es de aspecto vesiculado con uno o dos nucléolos prominentes, en otras células el núcleo es de forma irregular, condensado, hipercromático y está en mitosis en numerosas células (Fig. 6 y 7)

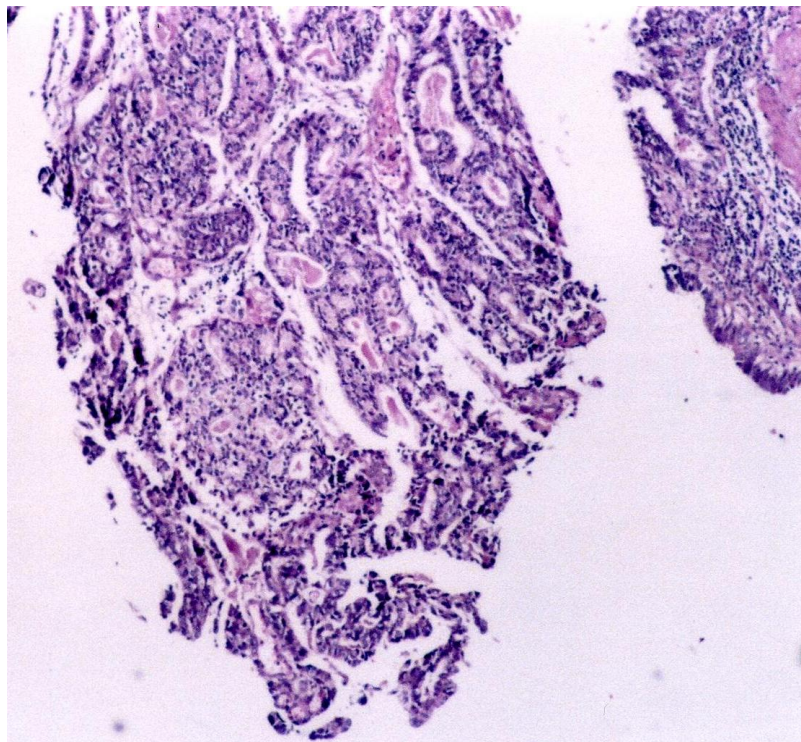


Fig. 6. Adenocarcinoma bien diferenciado, muestra estructuras acinares tubulares y glandulares mal formadas.

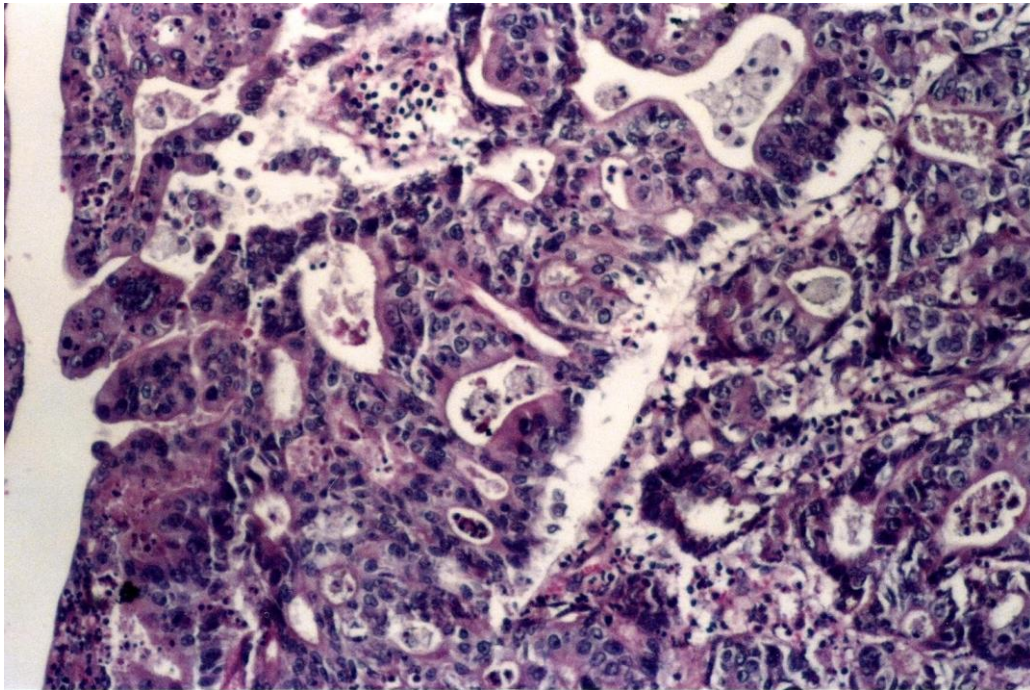


Fig. 7. Adenocarcinoma bien diferenciado cuyas glándulas están revestidas de células epiteliales neoplásicas malignas, algunas columnares altas y otras de forma cúbica.

En cuatro casos, con la tinción histoquímica de PAS el citoplasma de las células epiteliales normales y el de las neoplásicas malignas se tiñó de color rojo oscuro así como la secreción de mucina que se encuentra en la luz glandular y tubular (fig. 8). Los anticuerpos para el antígeno de la citoqueratina y para el antígeno carcinoembrionario, se encontraron en el citoplasma de las células epiteliales normales y en citoplasma de las células epiteliales neoplásicas malignas de cada uno de los cinco adenocarcinomas bien diferenciados (fig. 9). Una, 16.6% de las neoplasias encontrada en una de las colecistectomías fue un carcinoma indiferenciado, con la tinción de hematoxilina eosina se observó que está constituido por un patrón celular

bifásico, es decir áreas formadas por estructuras acinares, tubulares y glandulares mal formadas, revestidas en su interior por células epiteliales neoplásicas malignas y por zonas de aspecto sarcomatoide formadas por bandas entrelazadas de células fusiformes; el núcleo de estas células, es en algunas alargado, en otras es de aspecto vesiculado con uno o más nucléolos prominentes y esta rodeado por una membrana nuclear bien circunscrita. (Fig. 10)

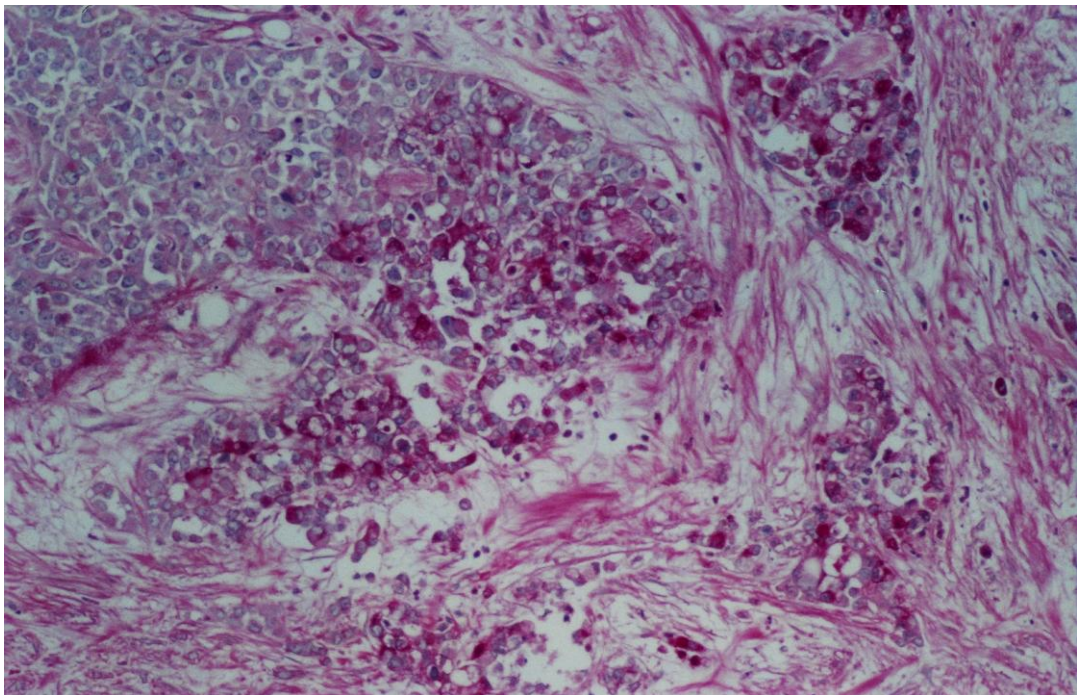


Fig. 8 Corte histológico con tinción de PAS donde la secreción glandular se tiñe de rojo

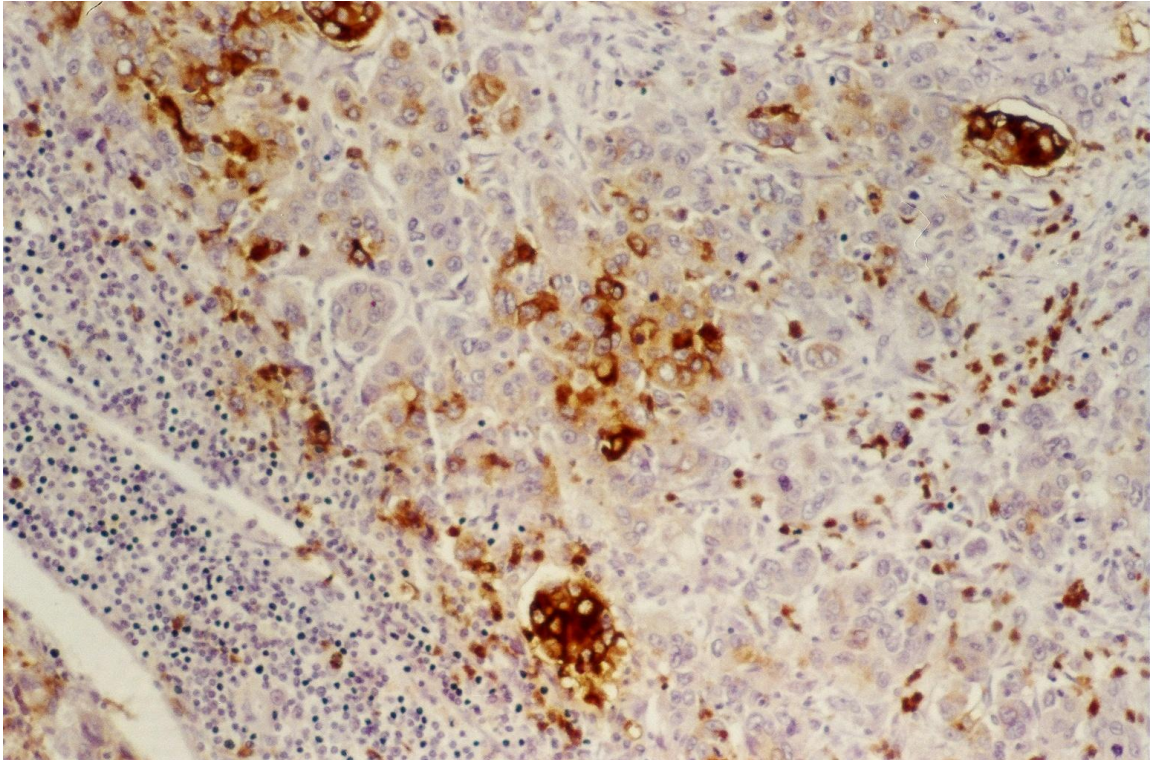


Fig. 9 Corte histológico de carcinoma bien diferenciado positivo para la inmunohistoquímica de citoqueratina la cual se tiñe de color café amarillento

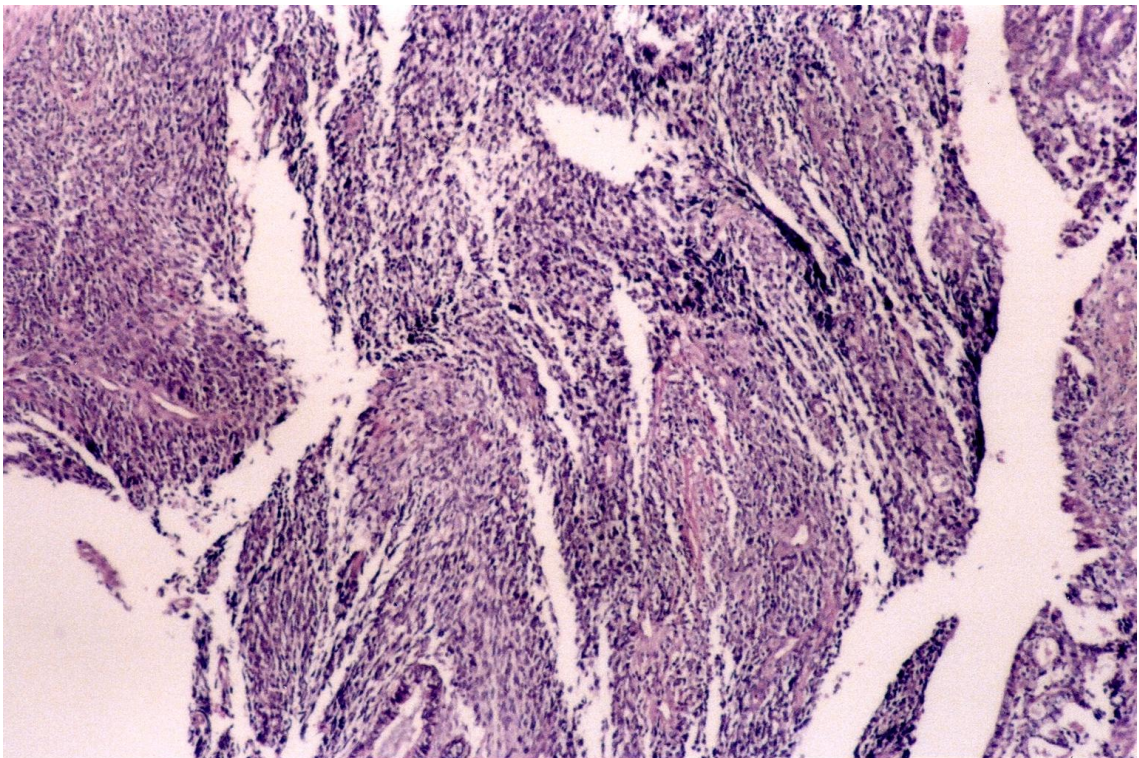


Fig 10

Fig. 10. Carcinoma indiferenciado, se observa patrón bifásico 1 glándula neoplásica maligna rodeada por bandas de células fusiformes de aspecto sarcomatoide.

Con las tinciones de P.A.S. y tricrómico de Masson, el citoplasma de las células fusiformes se tiñó discretamente de rojo (fig. 11), la tinción de plata fue negativa; el citoplasma de las células epiteliales normales, de las células epiteliales neoplásicas malignas de las estructuras acinares, tubulares y glandulares y el de muchas células fusiformes fueron positivas para el antígeno de la citoqueratina y para el antígeno carcinoembrionario.

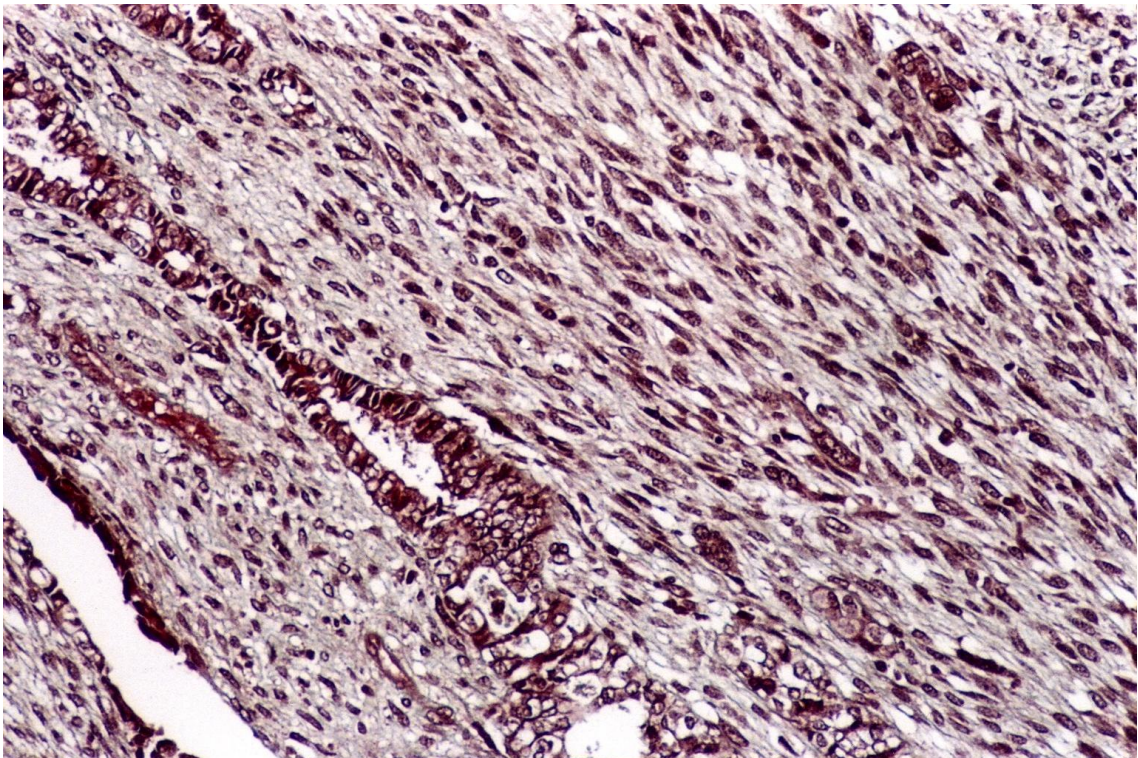


Fig. 11. Corte histológico de carcinoma indiferenciado teñido con PAS en donde las células fusiformes sarcomatoides y las células epiteliales glandulares se tiñen discretamente de rojo.

Cada uno de los cinco adenocarcinomas bien diferenciados y el carcinoma indiferenciado se originó en el epitelio superficial para desarrollarse en este y posteriormente invadir a la lámina propia, a la capa de músculo liso (fig. 12 y 13) y tejido conectivo perimuscular, subseroso y serosa (fig. 14)

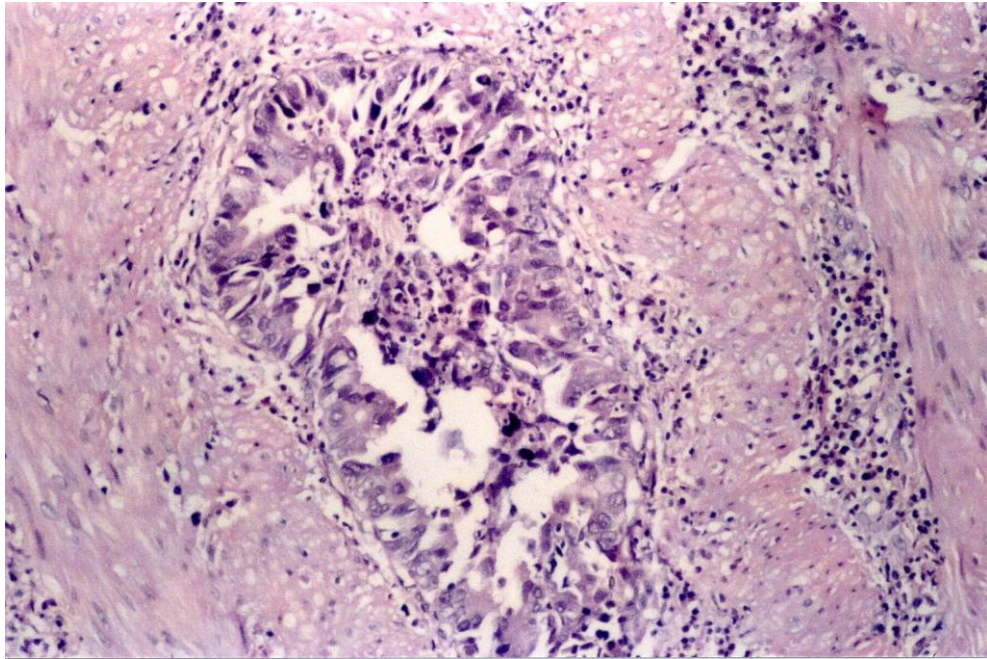


Fig. 12 Capa muscular invadida e infiltrada por glándulas de adenocarcinoma bien diferenciado.

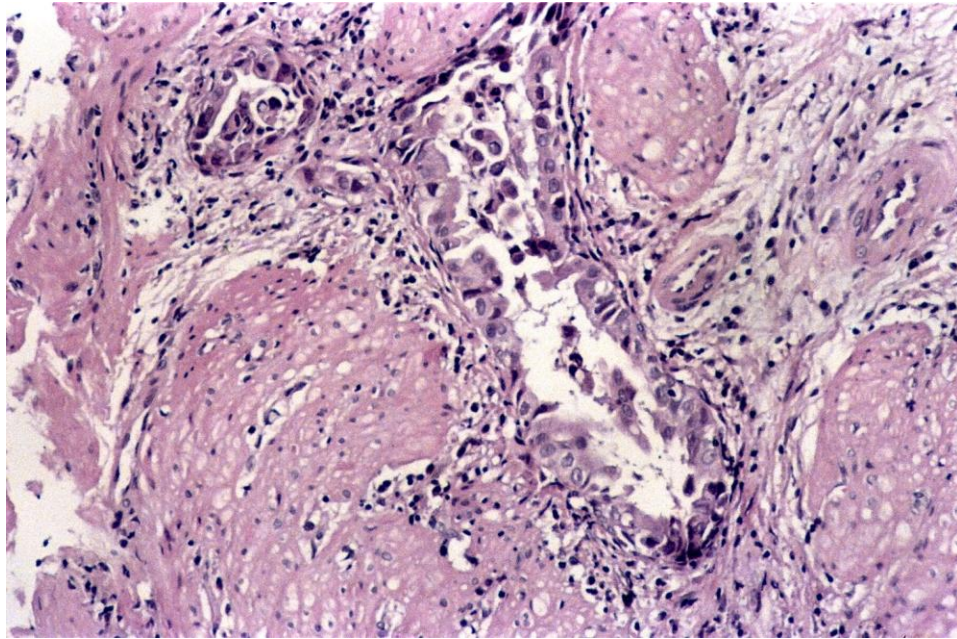


Fig 13. Capa muscular infiltrada e invadida por células y glándulas de adenocarcinoma bien diferenciado.

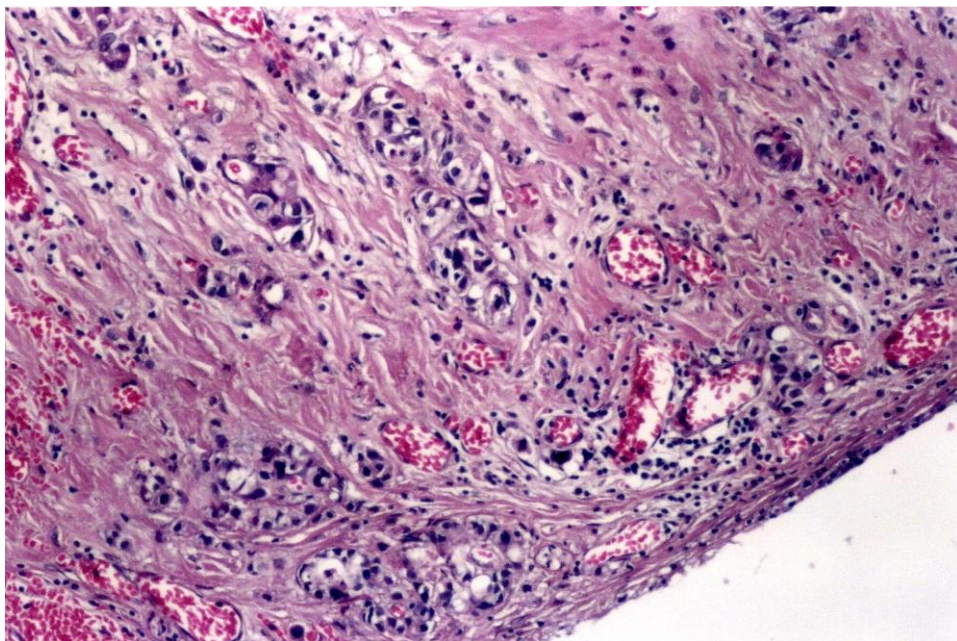


Fig 14. Corte histológico de pared de vesícula biliar. Se Observa la invasión por células y glándulas de adenocarcinoma bien diferenciado que invaden hasta la subserosa.

Uno de estos casos llegó únicamente hasta la serosa (T2); otro involucró toda la pared vesicular hasta la serosa y dio metástasis al ganglio del cístico (T2N1) (Fig. 15).

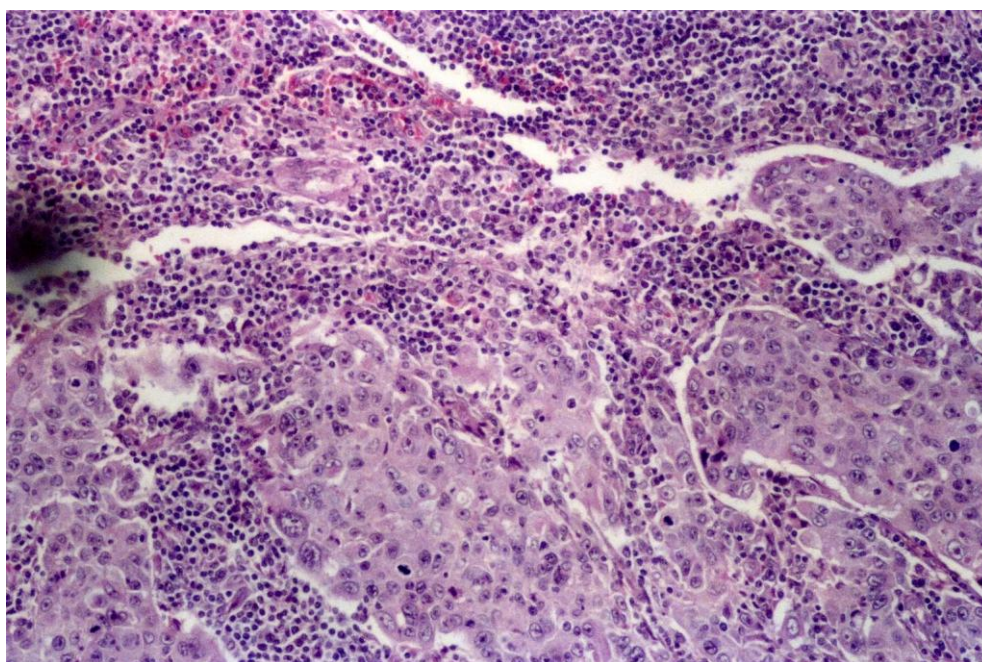


Fig. 15 Corte histológico del ganglio linfático del cístico con metástasis y adenocarcinoma.

otro, además de invadir hasta la serosa, el cirujano encontró nódulos en hígado hasta de 1 cm de diámetro (T3); otro de estos adenocarcinomas además de infiltrar toda la pared hasta la serosa, formó un plastrón, el cual, cubría duodeno, y colon transversal (T3); y otro de los adenocarcinomas además de invadir hasta la serosa dio metástasis a uno de los ganglios linfáticos de la parte superior del colédoco o ganglio del hilio, además, según la nota quirúrgica, la neoplasia involucraba la porción proximal del ligamento

hepatoduodenal, píloro y duodeno (T3N1). El carcinoma indiferenciado, además perforó la serosa (fig. 16)

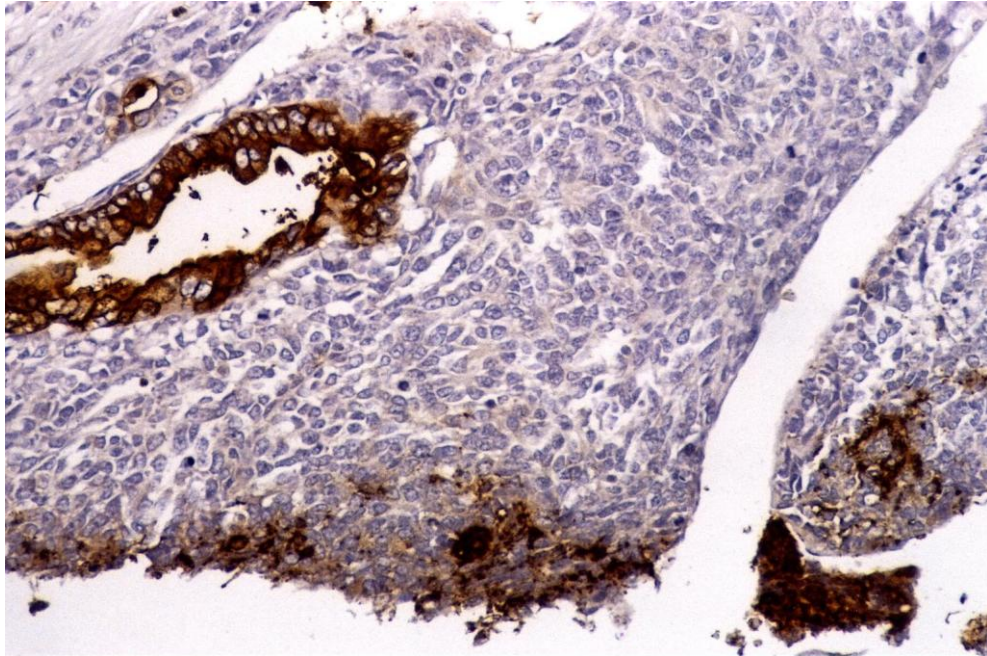


Fig. 16. Corte histológico de pared de vesícula biliar con carcinoma indiferenciado perforando la serosa peritoneal, donde las células neoplásicas se disponen sobre la serosa peritoneal. La inmunohistoquímica para antígeno carcinoembrionario tiñe las células epiteliales neoplásicas malignas de café oscuro.

Para disponerse sobre la superficie externa de la serosa y el cirujano encontró además múltiples nódulos en el lóbulo izquierdo del hígado (T3) (Tabla 7)

Tabla 7				
CASO	CIRUGIA	PATOLOGIA	TNM	SOBREVIDA
Q-864-03	Colecistectomia abierta simple	Adenocarcinoma TNE	T2N1, Estado IIB	1 año, 7 meses 24 días
Q-1914-03	Colecistectomia abierta parcial	Adenocarcinoma TNE	T3N1, Estado IIB	1 mes, 9 días
Q-1431-05	Colecistectomia abierta simple	Adenocarcinoma TNE	T3, Estado IIA	2 meses, 5 días
Q-1943-05	Colecistectomia abierta simple	Carcinoma indiferenciado	T3, Estado IIA	1 mes, 21 días
Q-2036-05	Colecistectomia abierta parcial	Adenocarcinoma TNE	T3, Estado IIA	1 año, 1 mes, 5 días
Q-2382-05	Colecistectomia por laparoscopia	Adenocarcinoma TNE	T2, Estado IB	4 meses, 15 días

TNM.-Tipo no especificado

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De las 1108 colecistectomías, 30 (2.70%) vesículas biliares tuvieron colelitiasis, y 871 (78.6%) tuvieron colecistitis crónica asociada a cálculos biliares.

PATOGENESIS DE LOS CALCULOS BILIARES DE COLESTEROL

Para la patogénesis de los cálculos biliares de colesterol, debe haber hipersecreción de colesterol, para producir una bilis sobresaturada; aumento en la secreción de mucina; hipomotilidad de la vesícula biliar; e infección bacteriana. En la bilis es necesaria la presencia de tres lípidos principales, como son, las sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Entre las sales biliares están los colatos con tres hidroxilos como la de taurocolato y la de glicocolato; entre los colatos con dos hidroxilos libres se encuentra las de quenodeoxicolatos como la tauroquenodeoxicolato y la glicokenodeoxicolato. De los fosfolípidos el más importante en la bilis es el fosfatidilcolina constituido por dos moléculas de ácido graso, de una molécula de ácido fosfórico y de una base nitrogenada que es la colina. El ácido graso puede ser el esteárico, palmítico, linoleico o el araquidónico. Estos tres tipos de lípidos, sales biliares, fosfatidilcolina y colesterol, forman agregados según sus concentraciones relativas y totales. En la bilis insaturada de colesterol, las sales biliares se unen entre si y forman las micelas simples, las cuales miden de 20 a 30 μ A de diámetro, estas tienen

la característica de solubilizar pequeñas cantidades de colesterol; también se pueden unir las sales biliares con la fosfatidilcolina y con el colesterol, para formar las micelas mixtas con dimensiones de 40 a 80 \AA de diámetro. En la bilis sobresaturada de colesterol, las micelas simples de sales biliares no pueden solubilizar el exceso de colesterol, entonces se forman micelas mixtas sobresaturadas y vesículas unilaminadas. Las vesículas unilaminadas, son agregados en cuyo centro está el colesterol, rodeado por una doble capa de fosfatidilcolina y de pequeñas cantidades de sales biliares, miden de 500 a 1000 \AA de diámetro. Las vesículas unilaminadas se pueden fusionar para dar origen a vesículas multilaminares que llegan a medir hasta 10,000 \AA de diámetro. La inestabilidad termodinámica de las vesículas ricas en colesterol permiten la formación de los cristales de colesterol.

La formación de vesículas pequeñas unilaminares, la nucleación del colesterol y la formación de cristales de éste compuesto, ha sido observada en un estudio de bilis sobresaturada de colesterol, con microscopio electrónico de crio-transmisión y microscopio de luz polarizada, por Gantz y Colaboradores en 1999.

La disposición de los tres tipos principales de lípidos de la bilis en una vesícula, ha sido observada por varios investigadores, en la cual el colesterol se encuentra en el centro, los fosfolípidos parten del colesterol hacia el exterior, en forma de radios y por pares, forman una doble capa, una interna y otra externa, sus grupos polares de colina se encuentran dirigidos hacia el exterior o fase acuosa, mientras sus cadenas de ácidos grasos

están orientados hacia el interior, dirigidos al centro, el cual es un medio ambiente hidrofóbico, para insertarse con las moléculas de colesterol. Paumgartner y Sauerbruch observaron también en las vesículas, la presencia de ácidos biliares cuyo extremo hidrofóbico está dirigido al centro formado de colesterol y se inserta en el extremo interno de la doble capa de fosfolípidos, en tanto su extremo hidrofílico está encauzado hacia la fase acuosa, al exterior. a la periferia. Recientemente S. J Marrink en el año 2004, en la discusión de su trabajo observa a las micelas de la bilis humana como un almacén radial, cuyo centro está formado por los grupos hidrofóbicos de colesterol y por los extremos internos o centrales de los fosfolípidos; del centro del almacén emergen hacia la periferia los fosfolípidos a manera de radios; entre radio y radio de fosfolípidos se disponen en forma de cuña las sales biliares; la superficie externa de las micelas está formada por los grupos hidrofílicos de los fosfolípidos y el de los grupos de las sales biliares; y observa que cuando existe exceso de colesterol este se cristaliza y forma los núcleos de colesterol en el centro de la micela precursores de los cálculos de colesterol.

La formación de núcleos de microcristales de colesterol, es favorecida por la hipersecreción de mucina. La mucina contiene glicoproteínas de alto peso molecular, las cuales poseen regiones hidrofóbicas que se ligan al colesterol, unión fomentadora de la precipitación, agregación y nucleación de dicho compuesto; la hipersecreción de mucina en una bilis sobresaturada acelera en gran parte la producción de microcristales y de los núcleos de colesterol e inicia la precipitación de estos microcristales sobre la mucina de la capa del

epitelio vesicular. Después de la creación de los núcleos de microcristales, es atrapada la mucina con sus glicoproteínas de alto peso molecular entre los microcristales en desarrollo, proporcionando así un armazón para el desarrollo posterior de los cristales, núcleos y cálculos biliares. La mucina además contiene glicoproteína alfa-1-ácida, alfa 1-antiquimotripsina y fosfolipasa C, las cuales también favorecen la nucleación (Ko y Lee).

Las infecciones bacterianas han sido tomadas en cuenta en la producción de los cálculos biliares. Recientemente en el año 2005, Abeyli y Colaboradores han considerado a las colonias bacterianas, entre estas a las del *Helicobacter pylori*, tener la posibilidad de un papel en la producción de los cálculos biliares, con cultivos bacterianos negativos, a partir de los núcleos de colesterol. Las bacterias sintetizan la fosfolipasa bacteriana, la cual degrada a la lecitina. La lecitina reduce la solubilidad del colesterol y promueve la nucleación de la bilis; además se ha observado al bacilo *Propionicbacterium acnes* secretar cantidades suficientes de enzimas lipolíticas, las iniciadoras de la nucleación del colesterol; sin embargo, Ting Wu y Colaboradores en 1998, concluyeron en su trabajo, que la mayoría de los cálculos de colesterol tienen ácido desoxirribonucleico bacteriano, pero no tuvieron fundamento para determinar si las bacterias son asistentes inocentes o participantes activos en la formación de los cálculos de colesterol.

COLELITIASIS

COLECISTITIS CRONICA ASOCIADA A CALCULOS BILIARES DE COLESTEROL.

La colecistitis crónica, en más del 90% de los casos se asocia a colelitiasis. No está claro si los cálculos biliares de colesterol juegan un papel directo en el inicio de la inflamación o en el desarrollo del dolor. Además la sobresaturación de la bilis predispone a la inflamación crónica y, en la mayoría de los casos, a la formación de los cálculos biliares. La mayoría de las vesículas biliares extirpadas en cirugía electiva, por cálculos biliares, presentan signos de colecistitis crónica, por lo que se debe concluir que los síntomas biliares a menudo se desarrollan tras una larga coexistencia de cálculos e inflamación de bajo grado. En nuestra casuística de 1108 colecistectomías, 871 (78.61%), tuvieron colecistitis crónica asociada a litiasis vesicular.

SEXO Y LITIASIS DE VESICULA BILIAR

Maurer y Colaboradores en su publicación de 1989, observaron a la litiasis vesicular ser más frecuentemente elevada en la mujer, que en el hombre, además la frecuencia tiende a elevarse en la mujer, conforme aumentan sus años de edad. En el sexo femenino, se ha contemplado a los estrógenos, como el factor principal de alto riesgo para la patogénesis de los cálculos biliares de colesterol. Los estrógenos endógenos durante la pubertad o

durante el embarazo, y los estrógenos exógenos administrados como anticonceptivos y como tratamiento en la menopausia, aumentan la saturación de colesterol en la bilis y están asociados a la formación de cálculos biliares. La prevalencia de los cálculos biliares aumenta en la mujer, durante la pubertad y posteriormente aumenta por el embarazo y por la administración de hormonas exógenas (Donovan).

El embarazo es un período, particularmente de alto riesgo para la formación de cálculos biliares; en este estado, los estrógenos inducen hipersecreción de colesterol y la progesterona en éste período daña la motilidad de la vesícula biliar; esta combinación sinérgica de hipersecreción y de daño a la pared, conduce a una incidencia de más del 50% en la formación de lodo biliar y de cálculos biliares en el post-partum inmediato (Donovan). En esta serie encontramos 871 casos de colecistitis crónica asociada a cálculos biliares de colesterol.

EDAD Y LITIASIS DE VESICULA BILIAR

La secreción de colesterol, la saturación de la bilis por colesterol y la prevalencia de los cálculos biliares, aumenta con la edad.

Bennion y Grundy en 1978 describieron que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de los cálculos biliares de colesterol y que la frecuencia de la colelitiasis aumenta con la edad. Einarson y Colaboradores en 1985, concluyeron en su estudio, que la saturación de la bilis por colesterol aumenta con la edad, como una consecuencia del incremento de la

secreción de colesterol y disminución de la síntesis de ácidos biliares por el hígado, por lo cual la edad es un factor riesgo para el desarrollo de los cálculos biliares de colesterol.

Maurer y Colaboradores, publicaron en 1989 un estudio sobre litiasis de vesícula biliar en una población hispana, formada de Mexicanos Americanos, Cubanos Americanos y Puerto Riqueños; los resultados de este estudio elaborado por estratos de edad y por sexo, fueron los esperados por los autores, es decir, las relaciones de prevalencia de la colelitiasis aumentan con la edad en ambos sexos y en todos los grupos étnicos; entre las Mexicanas Americanas de 60 a 74 años de edad, la prevalencia de los cálculos biliares alcanzó el 44.1%; éstos resultados apoyan la hipótesis de los autores, que los Mexicanos Americanos tienen un aumento del riesgo para la colelitiasis.

Simonovis y Colaboradores en 1991, en su estudio elaborado por espacios o estratos de cinco años o lustros, en la mujer y por décadas en el hombre, observaron, una tendencia similar para la formación de los cálculos biliares conforme a la edad y sexo, en dos épocas diferentes de cuatro regiones, con poblaciones étnicas y sitios geográficos diferentes, además como lo esperaban los autores, la frecuencia relativa de los cálculos biliares aumentó conforme se incrementaba la edad y en cada uno de los lustros de edad para la mujer que para el hombre. En éste trabajo en cual encontramos 871 colecistitis crónica asociadas a litiasis de vesícula biliar, uno corresponde a una niña de 11 años de edad. La colelitiasis en niños es rara y se observa desde el neonato, se asocia generalmente a hemólisis,

anomalías congénitas del árbol biliar, empleo de furosemide, ayuno prolongado asociado con hiperalimentación y a enfermedades del íleo. En ésta serie de casos observamos como ascendía la frecuencia de la litiasis vesicular conforme avanzaban las décadas de la vida: en la segunda década la encontramos en el 4.03%, en la tercera década fue del 24.18%, en la cuarta década se observó en el 26.13%, a partir de la quinta década fue bajando la frecuencia encontrándose en esta en el 20.6%.

COLECISTITIS CRONICA ASOCIADA A LITIASIS DE VESICULA BILIAR Y A ADENOMAS DE LA VESICULA BILIAR

Los adenomas de la vesícula biliar son neoplasias benignas, raramente se desarrollan en éste órgano. Albores-Saavedra y Colaboradores en 1993 los clasificaron de acuerdo al patrón de desarrollo en tres tipos: tubular, papilar y túbulo papilar; desde el punto de vista citológico los clasificaron en: adenomas de tipo glandular pilórico y de tipo intestinal.

Ochsner y Ochsner en su trabajo de neoplasias benignas de la vesícula biliar de 1960, encontraron entre 1523 colecistectomías 45 tumores benignos, de estos, 18 (1.18%) fueron adenomas no papilares (por la foto del trabajo, son adenomas tubulares de tipo glandular pilórico con áreas de tipo intestinal), y 15 (0.98%) pertenecieron a adenomas papilares. Farinon y Colaboradores en 1991 encontraron entre 2145 colecistectomías 9 (0.4%) adenomas de la vesícula biliar "pólipos adenomatosos de la vesícula biliar". Nosotros

encontramos dos adenomas en 1108 colecistectomías que correspondieron al 0.181%.

Los adenomas de la vesícula biliar se presentan con más frecuencia en el sexo femenino. En la serie de 32 adenomas de Albores-Saavedra y Colaboradores 23 o el 71.8% se presentaron en el sexo femenino y 9 o 28.1% correspondieron al sexo masculino. De los 9 casos de Farinon y Colaboradores seis o el 66.6% se presentaron en el sexo femenino y tres o 33.3% en el masculino. Nuestros dos casos de adenoma de la vesícula biliar se presentaron en el sexo femenino.

Los adenomas de la vesícula biliar se descubren en personas que están en la cuarta década de la vida, sin embargo en la serie de Farinon y Colaboradores, la edad varió de los 17 a los 70 años de edad; Albores-Saavedra y Colaboradores observaron como la edad de los pacientes osciló de los 38 a los 77 años, cuya edad media fue de 61 años. Con respecto a nuestros dos casos uno se descubrió en la cuarta década de la vida, a los 34 años y el otro en la sexta década, a los 52 años de edad.

La mayoría de los adenomas de la vesícula biliar, se asocian a litiasis vesicular y a la colecistitis crónica. En los 33 casos de Ochsner y Ochsner, 11, 33.3% se asociaron a litiasis vesicular y 13, 39.3 % se asociaron a colecistitis crónica. De los nueve casos de Farinon, siete, 77.7% se asociaron a cálculos biliares. De los 32 casos de Albores-Saavedra, veinte, 63.5% se asociaron a colecistitis. Nuestros dos adenomas, 100% se asociaron a colecistitis crónica asociada a litiasis de la vesícula biliar.

Desde el punto de vista de la patología, los adenomas de la vesícula biliar pueden ser de tipo tubular, papilar y túbulopapilar. El más frecuente es de tipo tubular, algunos autores lo han encontrado en el 54.5% y otros lo encontrado en el 68.7%, en años recientes se han encontrado en el 3.7% de 27 lesiones polipoides de la vesícula biliar; el adenoma de tipo papilar es menos frecuente, lo han encontrado en el 45.4% y en el 15.6%. Nuestros dos adenomas, 100% fueron de tipo tubular, constituidos de glándulas pilóricas, uno además con glándulas tubulares de tipo intestinas con cambios moderados de displasia. Para Albores-Saavedra por definición todos los adenomas muestran por lo menos displasia moderada, aunque esto no necesariamente quiere decir que progresen hacia el cáncer invasivo.

COLECISTITIS CRONICA ASOCIADA A LITIASIS DE VESICULA BILIAR COMO FACTOR DE RIESGO PARA LAS NEOPLASIAS DE LA VESICULA BILIAR

Los cálculos biliares de colesterol han sido implicados en el desarrollo del carcinoma de la vesícula biliar. La frecuente relación del cáncer de la vesícula biliar con la colelitiasis ha sido conocida y completamente estudiada por diversos autores. Thorbjarnarson y Glenn, observaron, que los cálculos biliares se asociaron con el cáncer de la vesícula biliar en el 90% de las mujeres, y en el 59% de los hombres. Arnaud y Colaboradores, encontraron a los cálculos biliares adjuntos al carcinoma de la vesícula biliar en 23 de sus pacientes, en el 92% de su serie de 25 casos. Strauch, contempló la unión

de colelitiasis con el cáncer de la vesícula biliar en 31, 96.9%, de 32 casos y en su revisión de 18 series, que sumaron 626 casos la encontraron en el 72%. En la serie de 111 carcinomas de la vesícula biliar de Donohue y Colaboradores, se encontró la asociación con la litiasis vesicular en el 82%. En la revisión retrospectiva de Bartlett y Colaboradores, de 149 pacientes con el diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar, el 94% se asociaron a cálculos biliares. Maringhini y Colaboradores, consideraron a los cálculos biliares como un riesgo de tres veces más para el desarrollo del carcinoma de la vesícula biliar; observaron, cómo los datos de su estudio apoyan la asociación entre la colelitiasis y el cáncer de la vesícula biliar, sin embargo, el riesgo absoluto fue bajo. Lowenfels en 1978, sugirió que la asociación de los cálculos biliares a la infección conducen a la liberación de sustancias potencialmente carcinógenas, a la presencia de los iniciadores o promotores del tumor del tracto biliar que han sido implicados en la patogénesis del colangiocarcinoma y del cáncer de vesícula biliar. Asano y Colaboradores en el año 2002 observaron, la asociación de la colelitiasis con el carcinoma de la vesícula biliar sugiere la presencia de un proceso inflamatorio de larga evolución, el cual puede modular la tumorigenesis y/o el progreso del carcinoma; las lesiones in situ de displasia frecuentemente se encuentran en el epitelio adyacente al carcinoma de la vesícula biliar con cálculos biliares, lo que sugiere la posibilidad de que la histogénesis de la displasia epitelial se puede atribuir a un estímulo inflamatorio crónico de la vesícula biliar por cálculos biliares y que algunas lesiones precursoras pueden producir carcinoma; los resultados del estudio de estos autores sugirieron que en los

casos de colecistitis crónica litiásica se puede desarrollar carcinoma avanzado de la vesícula biliar.

FRECUENCIA DEL CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

El carcinoma de la vesícula biliar es una neoplasia maligna rara, varios autores han mencionado su frecuencia en cada una de sus series. Thorbjarnarson y Glenn observaron en 1959, que en los últimos 26 años de esa época se habían llevado 4821 intervenciones quirúrgicas del tracto biliar por enfermedad benigna, en las cuales encontraron 147 carcinomas del tracto biliar, de estos, 90 fueron carcinomas de vesícula biliar, es decir 1.8% de las 4821 colecistectomías y 61.2% de los 147 carcinomas del tracto biliar. Ochsner y Ochsner en 1960, publicaron que un período de 15 años observaron en 1523 colecistectomías 20 tumores malignos que correspondieron al 1.3%. Gerald o. Strauch encontró, de 1948 a 1958 inclusive, en 178,204 ingresos al Rhode Island Hospital, 70 casos de carcinoma primario de vesícula biliar, que correspondieron al 0.03%; además hizo una revisión de la literatura americana y encontró las publicaciones de varias series de intervenciones quirúrgicas del tracto biliar, de dieciséis autores, las cuales sumaron 34, 242 operaciones del tracto biliar, en las que se encontraron 482 carcinomas de la vesícula biliar, que correspondieron al 1.407%. Arnaud y Colaboradores en 1979, encontraron en 1280 intervenciones quirúrgicas del tracto biliar, en un período de cinco años, 25 casos de carcinoma primario de la vesícula biliar, es decir en el 1.96%.

Maringhini y Colaboradores en 1987, observaron en cinco personas el desarrollo de cancer de vesícula biliar, pertenecientes al 0.08% de 5632 colecistectomías. Dix y Colaboradores en el año 2003, publicaron por internet, un análisis retrospectivo de 1308 colecistectomías llevadas a cabo de 1995 a 1999, en el cual encontraron cinco casos, 0.38%, de carcinoma primario de vesícula biliar. La frecuencia de carcinoma de vesícula biliar en esta serie de 1108 colecistectomías fue en seis casos del 0.55%.

SEXO EN EL CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

El carcinoma de la vesícula biliar es más frecuente en el sexo femenino, esto se observa en todas las series publicadas, de casos de carcinoma de vesícula biliar. Thorbjarnarson y Glenn observaron en sus 90 casos de carcinoma de vesícula biliar: 65 (72.2%) del sexo femenino y 25 (27.7%) del masculino. Strauch, en la revisión que hizo de la literatura observó, el carcinoma es predominantemente de las mujeres; lo encontró en 762 casos del sexo femenino o 75.3% y en 250 masculinos, es decir en 24.7%. En la serie de Arnaud y Colaboradores, de 25 casos de carcinoma primario de la vesícula biliar 23 (92%) fueron mujeres y 2 (8%) fueron hombres. En la casuística de 149 pacientes con diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar, de Bartlett y Colaboradores, 99 (66.4%) pertenecieron al sexo femenino y 50 (33.55%) correspondieron al masculino. De los 111 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar de Donohue y Colaboradores, fueron más mujeres que hombres en una relación de 2.5:1, es decir 79 (71.1%) mujeres y 32 (28.8%)

hombres. Kiyooki Ouchi y Colaboradores. También observaron, que el carcinoma de la vesícula biliar demostrado histológicamente, predominó en el sexo femenino con 34 casos (66.6%) y 17 casos (33.3%) correspondieron al sexo masculino. En los cinco casos de Dix y Colaboradores 4 (80%) tocaron al sexo femenino y 1 (20%) al masculino. En esta serie de seis casos de carcinoma de vesícula biliar todos (100%) atañeron al sexo femenino.

EDAD EN EL CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

La edad para la mayoría de los casos de carcinoma de los casos de carcinoma de vesícula biliar es por arriba de los 50 años. Thorbjarnarson y Glenn observaron en sus 90 casos de carcinoma de vesícula biliar, 83 casos (92%), por arriba de los 50 años de edad: 23 (25.5%) en la sexta década de la vida, 45 (50%), en la séptima, 13 (14.4%) en la octava y 2 (2.2%) en la novena década; 7 casos (7.7%) se encontraron por debajo de los 50 años de edad: 6 casos (6.6%), en la quinta década y un caso (1.1%) en la cuarta década. Strauch, expresó: El carcinoma de la vesícula biliar es una enfermedad de grupos de pacientes que se encuentran en la senectud, por lo cual se le denominó, "el cáncer de la senectud"; la mayoría de los pacientes se encuentran por arriba de los 50 años de edad, en las más de las series, las pacientes se encuentran entre los 55 y 70 años de edad, sin embargo, la edad varía ampliamente; este autor refiere el caso de una niña de 13 años de edad, el caso más joven reportado en la literatura; y su caso

más joven fue el de un hombre de 29 años de edad. Arnaud y Colaboradores, observaron en sus 25 pacientes una edad promedio de 66.2 años y encontraron, que la edad varió de los 45 a los 77 años de edad, además el 82% de los pacientes de su serie se encontró por arriba de los 65 años de edad al momento del diagnóstico. Maringhini y Colaboradores, observaron una edad media en el hombre de 63 años y en la mujer de 57 años; en el hombre la edad varió de 51 a 80 años y en la mujer fluctuó de los 72 a los 80 años según en la descripción de su escrito y según en la tabla 1 de su publicación la edad media en el hombre es de 79.6 años y en la mujer de 72.3 años y la edad media para ambos sexos es de 78.6 años. Donohue y Colaboradores, observaron en su serie de 111 casos, que la edad osciló de 36 a 89 años de edad, lo que dio una edad media de 71 años. Kiyooki Ouchi, en su serie de 51 pacientes observaron que la edad en estos pacientes varió de 27 a 78 años y la edad media fue de 62 años. En la casuística de Bartlett y Colaboradores de 149 pacientes con el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, la edad fluctuó de los 28 a los 84 años, con edad promedio de 61 años. Dix y Colaboradores en cinco casos de carcinoma primario de vesícula biliar observaron que la edad varió de 46 a 88 años, la edad en cada uno de los casos fue de: 46, 80, 74, 74 y 88 años. La edad en los seis casos de esta serie varió de 44 a 78 años: dos casos se encontraron en la quinta década, uno de 44 y otro de 48 años, dos en séptima década uno de 61 y el otro de 64 años y dos se encontraron en la octava década, uno de 70 y el otro de 78 años de edad; y la edad promedio fue de 60.8 años.

CARCINOMA DE LA VESÍCULA BILIAR Y CUADRO CLÍNICO.

Los signos y los síntomas asociados al carcinoma de la vesícula biliar son los mismos que se asocian a las enfermedades no malignas de éste órgano. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de dolor, vómito náusea, temperatura e ictericia

El síntoma más frecuente del carcinoma primario de la vesícula biliar es el dolor, localizado en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho, el cual en esta entidad es más severo, más constante y cambia de tipo cólico a uno mas firme, fijo y de naturaleza corrosiva. En los 90 casos de carcinoma de la vesícula biliar de Thorbjarnarson y Glenn, el dolor se presentó en 70 casos, principalmente en abdomen superior y en cuadrante superior derecho. Strauch, en un total de 925, de 20 series de dicha neoplasia, observó que el dolor se encontró en 590 (66.1%), situado en epigastrio y en cuadrante superior derecho. Arnaud y Colaboradores, consideraron al dolor como el síntoma más común, ocasionado por ésta neoplasia de la vesícula biliar, localizado en epigastrio o en el cuadrante superior derecho, lo encontraron en 20 (80%), de sus 25 pacientes. Donohue et al, encontraron al dolor en 77% de sus casos y situado en el cuadrante superior derecho.

Bartlett y Colaboradores, contemplaron al síntoma más común, al cólico biliar, presente en 88 (58%) de sus 149 pacientes. Strauch y Colaboradores, consideraron al dolor parte de uno de los cuatro síndromes clínicos.

Otro de los síntomas que se presentan en el carcinoma de la vesícula biliar es el vómito; Thorbjarnarson y Glenn detectaron al vómito en cuatro de sus 54 pacientes con carcinomas irresecables y náusea y vómito en dos de sus 23 pacientes con carcinoma resecable; Arnaud et al observaron al vómito y náusea en quince (60%) de sus pacientes; éste síntoma lo encontró Donohue y Col., asociado a la náusea en el 45% de sus pacientes. En ésta serie de seis carcinomas de la vesícula biliar, el vómito se presentó en cinco pacientes es decir en el 83.3%, asociado a la náusea se encontró en cuatro casos, en el 66.6%; la náusea se encontró en cinco pacientes, 83.3%.

Uno de los signos clínicos presentes en el paciente con carcinoma de la vesícula biliar es la ictericia, ésta en una serie, se presentó con más prevalencia en pacientes con tumores resecables, tantos como en diez de 23 pacientes, 43.4%, paradójicamente con menos prevalencia en pacientes con carcinomas irresecables, en 18 de 54 pacientes, en 33.3% (Thorbjarnarson y Glenn); la ictericia en una serie de 111 pacientes se presentó en el 47% de los casos; en otra serie de 25 carcinomas primarios de la vesícula biliar la ictericia se presentó en 12 pacientes, 48%, debido a que el carcinoma invadió a los conductos biliares, hígado o a ambos sitios anatómicos (Arnaud et al); en serie diferente de 149 pacientes la ictericia se presentó en el 28%, además en ésta serie los pacientes ictericos requirieron atención especial a causa de que estos pacientes tenían tumores irresecables, los autores de esta serie comentaron que este tipo de pacientes lo más probable es de que tengan una complicación mayor después de la resección hepática y que la mayoría de estos pacientes necesitan la resección de los conductos biliares

debido a que el carcinoma se extiende hacia los conductos, los involucra y los obstruye lo que da origen a la ictericia y lo que aumenta la morbilidad del procedimiento (Bartlett). En una revisión de la literatura en la cual se encontraron 925 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, la ictericia se presentó en 471 pacientes, 50.9%. En ésta serie de seis carcinomas de la vesícula biliar la ictericia se encontró en tres pacientes, 50%.

La presencia de dolor persistente en cuadrante superior derecho, masa en ésta misma área, ictericia y pérdida de peso sugieren el diagnóstico correcto de carcinoma de la vesícula biliar (Arnaud et al).

CARCINOMA DE VESICULA BILIAR Y DATOS DE LABORATORIO CLINICO

Para Thorbjarnarson y Glenn los resultados del laboratorio clínico son anormales y más acentuados en paciente con lesiones no resecables y con marcada tendencia a la anemia, leucocitosis y un aumento en el deterioro de la función hepática. Arnaud y Colaboradores observaron en la revisión de sus 25 casos, anemia en el 28%, leucocitosis en 12%, ictericia mixta en 8% y función hepática anormal en 20%. Strauch observó que los estudios de laboratorio clínico de sus setenta casos de carcinoma primario de vesícula biliar y de los que encontró en la revisión de la literatura americana durante de diez años, son de poca ayuda en esta enfermedad, sin embargo la anemia la encontró del 10 al 40% de los casos, la leucocitosis la observó en

casos con complicaciones inflamatorias; la fosfata alcalina sérica la halló elevada, que en ausencia de ictericia despierta la sospecha de metástasis hepáticas y es la prueba de laboratorio más útil en esta enfermedad. Donohue y Colaboradores contemplaron a las pruebas séricas de funcionamiento hepático como los exámenes de sangre que más comúnmente ponen en evidencia cualquier hallazgo anormal; la fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina directa y la aspartato aminotransferasa se encuentran elevadas en el 50% o más de los pacientes; en el paciente típico encontraron hipoalbuminemia moderada y en al 10% de los pacientes hallaron niveles de hemoglobina por debajo de los 110 g/L.

CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR Y ULTRASONOGRAFIA

El carcinoma de vesícula biliar en etapas avanzadas se puede detectar con exactitud con la ultrasonografía del 70 al 82% de los pacientes, en estados tempranos se detecta solo en el 23% de los casos. Ruiz y Colaboradores en 1980, estudiaron 16 casos de carcinoma primario de la vesícula biliar, de los cuales ocho fueron tumores fungantes o infiltrantes localizados y los otros ocho fueron neoplasias difusas que infiltraron toda la pared de la vesícula; las 16 neoplasias fueron adenocarcinomas; once de las 16 vesículas también tuvieron colelitiasis; los autores concluyeron que aunque la sonografía parece ser el mejor instrumento clínico preoperatorio para diagnosticar el cáncer de vesícula biliar, el diagnóstico es todavía difícil, excepto en dos situaciones: 1) masas intrahepáticas derechas con áreas

centrales hiperecogénicas; 2) masas tumorales intravesiculares acompañadas de conductos biliares intrahepáticos dilatados.

Pandey y Colaboradores en el año 2000 publicaron el estudio sonográfico de 203 casos de carcinoma de vesícula biliar el cual reveló masa vesicular en 177 u 87% de los pacientes fue: intraluminal en 104 que correspondió al 59% de los pacientes, infiltrativa en 73 lo que perteneció al 41% de los casos; las masas tuvieron márgenes irregulares y fueron más ecogénicas que el hígado. Las masas intraluminales se localizaron en el cuerpo de la vesícula en 56 casos y en el fondo en 48. Las lesiones infiltrativas fueron comunes en el cuello de la vesícula biliar, las encontraron en 42 casos y en el fondo las hallaron en 31 pacientes. Las masas del fondo de la vesícula fueron generalmente de más de 3.5 cm de diámetro, más grandes que las del cuello que fueron de menos de 2 cm. Las áreas anecoicas vistas dentro del tumor en 124 casos (61%), se debieron probablemente a la necrosis del tumor o a la bilis residual. Los cálculos biliares se demostraron en 143 pacientes que correspondió al 70%. La pared de la vesícula biliar de 26 pacientes (13%) se encontró aumentada de espesor en más de 12 mm, cuyos ecos fueron heterogéneos y de márgenes mal definidos; este aumento de espesor y la presencia de una masa fueron para los autores los hallazgos sonográficos fundamentales para hacer el diagnóstico de carcinoma. Los autores concluyeron, la sonografía es una buena herramienta para hacer el diagnóstico de carcinoma de la vesícula biliar, sin embargo es de pobre sensibilidad para establecer la diseminación ganglionar de la enfermedad. En nuestra casuística de seis casos, solo en un caso la pared de la vesícula

biliar, anatómicamente fue de 1.2 cm. de espesor y ecográficamente mostró aumento de espesor de forma irregular, de 9 mm, y dilatación de las vías biliares intrahepáticas, datos sugestivos de neoplasia de la vesícula biliar.

CARCINOMA DE VESICULA BILIAR Y TRATAMIENTO QUIRURGICO

Hacer un buen diagnóstico de carcinoma de la vesícula biliar es difícil, esto se debe a lo inespecífico de los signos y síntomas tempranos y a que existen pocos métodos para elaborarlo. En muchas ocasiones el carcinoma de la vesícula biliar es un hallazgo quirúrgico, y frecuentemente se encuentra en estados muy avanzados durante una colecistectomía, tratamiento quirúrgico que se hace generalmente de rutina ante esta dificultad (Dix). El criterio para el tratamiento quirúrgico del carcinoma de la vesícula biliar es contradictorio, solo del 10 al 30% de los tumores son extirpables durante la cirugía. La resección quirúrgica de la vesícula biliar, más resección en cuña del hígado más otros procedimientos quirúrgicos más extensos llevan a una morbilidad y mortalidad más importante, sin ninguna mejora demostrada en la sobrevida.

Donohue y colaboradores en 1990 publicaron su revisión retrospectiva de 111 expedientes, de pacientes con carcinoma de la vesícula biliar tratados quirúrgicamente entre 1972 y 1984. Los autores encontraron en esta revisión que, a 52 pacientes les habían practicado colecistectomía, a otros 20 pacientes les hicieron resección radical, la cual consistió de colecistectomía, resección subsegmentaria de hígado a nivel de la fosa

vesicular y linfadenectomía regional; posteriormente, hicieron un estudio comparativo en relación a la sobrevida, entre la colecistectomía y la resección radical; la sobrevida media para todos los pacientes fue de 0.5 años; la colecistectomía proporcionó una sobrevida media de 0.8 años; la resección radical prolongó la sobrevida media a 3.6 años, sin embargo, al final no hubo diferencia en la sobrevida a largo plazo; la sobrevida a 5 años para la resección radical fue del 33% y para la colecistectomía del 32%; a 14 pacientes, que tenían carcinoma de vesícula biliar, que produjo infiltración tumoral transmural de la pared vesicular o que dio metástasis ganglionares, se les hizo colecistectomía y ningún paciente sobrevivió a los 5 años; a 17 pacientes, que tenían carcinoma de la vesícula biliar y que también causaron infiltración neoplásica transmural o que dieron metástasis ganglionares, se les realizó resección radical y el 29% de los pacientes sobrevivió a 5 años. Los autores concluyeron que, la colecistectomía radical puede ser de beneficio en casos individuales y puede ser llevada a cabo hasta con baja morbilidad, pero en términos generales, no mejora la sobrevida, en comparación con la colecistectomía.

Yildirim et al., dieron a conocer en el año 2004 su estudio retrospectivo de 65 pacientes con carcinoma de vesícula biliar, tratados quirúrgicamente, de los cuales, a 37 se les hizo colecistectomía simple y a 28 colecistectomía extendida; con el objetivo, de valorar los resultados de la colecistectomía simple y de la colecistectomía extendida, así como determinar cuales eran las características de importancia en la evolución de estos pacientes con uno y

otro tipo de tratamiento quirúrgico, valorar y asegurar si el empleo de rutina de la colecistectomía extendida es necesaria y para determinar un subgrupo de pacientes que hubieren obtenido beneficio en la sobrevida volviendo hacer el procedimiento quirúrgico; el estudio demostró con el análisis de las diversas variables, que el estatus de los ganglios linfáticos fue el factor pronóstico más importante en relación con el fallecimiento y que la colecistectomía extendida en aquellos carcinomas en etapa T₂ ó T₃ se asociaron a una reducción del 90% del peligro del fallecimiento. Los autores concluyeron en su estudio que: a los pacientes que se les haga diagnóstico de cáncer de vesícula biliar en etapa T₁, con márgenes claros después de una colecistectomía simple, no necesitan otra cirugía adicional para una sobrevida a largo plazo; los pacientes que tengan cáncer de vesícula biliar en etapa T₂ o T₃ después de una colecistectomía simple, necesitan otra reoperación de tipo radical, para que tengan la posibilidad de una sobrevida a largo plazo.

Aretxabala y Colaboradores hicieron patente en el 2005, los datos que obtuvieron del análisis de 139 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, extirpable en etapa T₂ subseroso, detectado en el espécimen de la colecistectomía simple. Los 139 pacientes fueron sometidos a colecistectomía simple, como primera intervención quirúrgica, a: 120 se les hizo colecistectomía simple abierta y a 19 colecistectomía simple por laparoscopia. La mayoría de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en base a una colelitiasis o por una colecistitis aguda; solamente en 2 pacientes se sospecho en un pólipo y en 6 en una masa

vesicular. A 74 pacientes se les hizo una segunda operación, de estos, a 55 pacientes después de su colecistectomía se les practicó una resección extendida con el objeto de curarlos: en la linfadenectomía de 10 pacientes (18.18%) de encontraron metástasis y en el hígado de siete, se halló infiltración. En los resultados del trabajo, se encontró: una sobrevida media de los pacientes de 20.8 meses, la cual varió entre los 2 y 116 meses; un porcentaje de sobrevida total de 67.7%; a quienes se les hizo resección extendida tuvieron un porcentaje de sobrevida mayor a 5 años y fue del 77%, pero sin importancia estadística; los pacientes que tuvieron metástasis e infiltración al hígado tuvieron un peor pronóstico; la sobrevida a 5 años de los pacientes, con metástasis a los ganglios linfáticos fue del 45% y sin metástasis fue del 70%; la sobrevida a 5 años de los pacientes con infiltración al hígado fue del 42% y sin infiltración al hígado fue del 82%. La conclusión del análisis fue, los carcinomas de la vesícula biliar en etapa T2, aquellos que involucran toda la pared de la vesícula hasta la subserosa, tienen buena sobrevida; hacer una colecistectomía extendida en pacientes con carcinoma de la vesícula biliar en etapa T2 permite una buena relación de sobrevida; las metástasis a los ganglios linfáticos representan el factor fundamental de un pobre pronóstico.

CARCINOMA DE VESICULA BILIAR. PATOLOGIA

La Comisión de Estudio del Comité Americano Sobre el Cáncer, en el año 2002, clasificó al cáncer de la vesícula biliar en diferentes tipos histológicos:

- Carcinoma in situ
- Adenocarcinoma, de tipo no especificado
- Carcinoma papilar
- Adenocarcinoma de tipo intestinal
- Carcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma de células pequeñas o de célula de forma de avena
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma de tipo no especificado
- Carcinosarcoma

La mayoría de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas. Los adenocarcinomas constituyen el 80% de todas las neoplasias malignas de la vesícula biliar, frecuentemente llegan a los servicios de patología en estados avanzados, cuando han invadido a la delgada pared de la vesícula biliar, y cuando se han diseminado localmente; en el 70% han infiltrado al hígado al tiempo del diagnóstico y en dos terceras partes de los pacientes han dado metástasis a los ganglios linfáticos. Los adenocarcinomas macroscópicamente, aparecen como masas pálidas, blanco grisáceas, infiltrando la pared, cuando tienen un componente papilar exofítico se proyectan hacia la cavidad vesicular como una coliflor; en casos ocasionales

se encuentran como engrosamientos discretos de la pared de la vesícula biliar, difíciles de distinguir de la colecistitis crónica fibrosante, de aquí la importancia del estudio cuidadoso del espécimen de todas las colecistectomías desde el punto de vista macroscópico y microscópico; al corte, la superficie puede ser de aspecto sólido, gelatinoso con áreas de necrosis. Las glándulas invasoras son la característica microscópica de los adenocarcinomas; están formadas de células citológicamente atípicas, de forma cúbica o columnar alta; ocasionalmente tienen células caliciformes, endócrinas y productoras de mucina; están rodeadas de intensa reacción desmoplástica, la cual es altamente característica de las glándulas invasoras y útil para distinguir la verdadera invasión de las glándulas. El grado de diferenciación de los adenocarcinomas refleja el porcentaje de la producción de glándulas: el adenocarcinoma bien diferenciado está constituido de más del 95% de glándulas, el moderadamente diferenciado está compuesto del 40 al 94% de glándulas y el pobremente diferenciado tiene del 5 al 39% de glándulas. Esta descripción corresponde a lo que es un adenocarcinoma de tipo no especificado. Esta serie de seis carcinomas de la vesícula biliar tiene cinco, 83.3%, de adenocarcinomas de tipo no especificado.

El adenocarcinoma papilar comprende alrededor del 4% de los carcinomas de la vesícula biliar, tiende a formar protuberancias hacia la cavidad vesicular no invasoras; tiene pronóstico más favorable comparado al de otros tipos de carcinomas de la vesícula biliar; si este tipo de

adenocarcinoma produce invasión, esta es restringida y la hace con frecuencia a las capas superficiales de la lámina propia.

El adenocarcinoma mucinoso o coloide, requiere que la lesión tenga más del 50% de mucina extracelular dentro de las glándulas neoplásicas o alrededor de grupos muy pequeños de células neoplásicas.

El adenocarcinoma de tipo intestinal está constituido predominantemente de células caliciformes o de un epitelio del tipo al que reviste el colon.

El adenocarcinoma de células claras está constituido principalmente de células con citoplasma rico en glicógeno lo que le da a las células el aspecto claro, granular y eosinófilo. Ocasionalmente estos adenocarcinomas en lugar de estar formados de glándulas, están compuestos de células que forman nidos, trabéculas y de patrones papilares. El diagnóstico diferencial de este adenocarcinoma es con la metástasis de carcinoma de células claras de riñón; la distinción entre estas dos lesiones se hace con la citoqueratina 7 y con el antígeno carcinoembrionario, el epitelio neoplásico de la vesícula biliar es fuertemente inmunoreactivo para estos dos marcadores.

El adenocarcinoma de células en anillo de sello, es altamente infiltrante, está compuesto de abundantes células que tienen forma de anillo con sello; estas células tienen abundante mucina en el citoplasma.

El carcinoma epidermoide puro de la vesícula biliar es muy raro, está formado totalmente de células escamosas, se encuentra en el 5% de todas las neoplasias malignas de la vesícula biliar. El carcinoma adenoescamoso, representa el 3% de las malignidades de la vesícula biliar; está constituido de dos componentes malignos: uno glandular y otro escamoso. El

componente escamoso se caracteriza por la presencia de remolinos de células escamosas, queratohialina citoplásmica, perlas de queratina y puentes intercelulares.

Carcinoma indiferenciado.- Para Albores-Saavedra y Colaboradores en 1992 consideraron que el carcinoma indiferenciado pertenece a un grupo de tumores que se parecen mucho a los sarcomas y que está compuesto principalmente de células fusiformes y/o de células gigantes. El carcinoma indiferenciado, además puede tener focos de adenocarcinoma bien diferenciado, entonces hay que distinguirlo del carcinosarcoma el cual contiene elementos heterólogo y es cuando la inmunohistoquímica a base de antígeno carcinoembrionario es una herramienta útil para distinguirlo. Estos mismos autores en 1983 pudieron seguir que las células fusiformes en el carcinosarcoma representaban células epiteliales indiferenciadas que no contenían antígeno carcinoembrionario y que algunas de las células anaplásicas y más indiferenciadas de los carcinomas de células gigantes pleomórficas reaccionaban positivamente al antígeno carcinoembrionario. Ke-jian Guo et al en 1988 encontraron entre 21 casos de carcinoma indiferenciado de la vesícula biliar, cinco casos de células fusiformes o seudosarcomatosos, sin evidencia definitiva de diferenciación mesenquimatosa, de conducta biológica maligna invasora y metastásica y de naturaleza epitelial claramente establecida por histoquímica e inmunohistoquímica ya que coexpresan queratina y vimentina. Nishihara y Tsuneyoshi en 1993 publicaron su estudio de 11 casos de carcinoma indiferenciado de células fusiformes de la vesícula biliar, desde el punto de

vista clínico patológico, inmunohistoquímico y de citometria de flujo, en el cual concluyeron que, los carcinomas indiferenciados de células fusiformes de la vesícula biliar, son tumores de naturaleza epitelial con componente sarcomatoide y de pronóstico desfavorable y que la localización del antígeno carcinoembrionario se encuentra generalmente en el área del tumor que muestra diferenciación adenocarcinomatosa. En esta serie de seis casos de carcinoma de la vesícula biliar un caso, 16.6%, fue de carcinoma indiferenciado.

Carcinoma células pequeñas o aviculares.-Este carcinoma comprende menos del 1% de todos los carcinomas de la vesícula biliar y es morfológicamente idéntico al carcinoma de células pequeñas del pulmón.

Carcinosarcoma. Esta neoplasia maligna de la vesícula biliar esta constituida por elementos: epiteliales y mesenquimatosos malignos que crecen entremezclados el uno con el otro.

El Comité sobre Cáncer de la Unión Americana (siglas en inglés AJCC) ha designado los estados de la enfermedad neoplásica maligna de la vesícula biliar mediante la clasificación del TNM (Tabla 7).

Tabla 7.- Definiciones TNM	
T	Tumor primario
TX	No puede valorarse el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ

T1	El tumor invade la lámina propia o capa muscular
• T1a	El tumor invade la lámina propia
• T1b	El tumor invade la capa muscular
T2	El tumor invade el tejido conjuntivo perimuscular; no hay extensión más allá de la serosa ni adentro del hígado
T3	El tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) o invade directamente el hígado u otro órgano adyacente, o alguna estructura como el estómago, duodeno, colon o páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos
T4	El tumor invade el tronco de la vena porta o la arteria hepática o invade múltiples órganos extrahepáticos o estructuras
N Ganglios linfáticos regionales	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglio linfático regional
M Metástasis a distancia	
MX	No pueden valorarse las metástasis a

	distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

La enfermedad neoplásica maligna de la vesícula biliar también debe clasificarse por estados o etapas según el Comité sobre Cáncer de la Unión Americana (AJCC).

Estado 0:

- Tis, N0, M0

Estado IA:

- T1, N0, M0

Estado T1B:

- T2, N0, M0

Estado TIIA:

- T3, N0, M0

Estado IIB:

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0
- T3, N1, M0

Estado III:

- T4, cualquier N, M0

Estado IV:

- Cualquier T, cualquier N, M1

Estado I o localizado.- Los pacientes con estado I o localizado, tienen cáncer limitado a la pared de la vesícula biliar el cual puede resecarse completamente. Representan una minoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. La tasa de sobrevida de los pacientes con cáncer confinado a la mucosa es de casi del 100%. Los pacientes con invasión al músculo o más allá tienen una sobrevida inferior al 15%. El sistema linfático regional y los ganglios linfáticos deben extirparse junto con la vesícula biliar en estos últimos pacientes. Uno de los casos de esta serie, 16.6%, de seis carcinomas de la vesícula biliar se encontró en Estado IB que correspondió a T2,N0,M0

Estado II-IV o no resecable.- El cáncer de algunos pacientes no puede resecarse completamente, a excepción de los pacientes con enfermedad en estado focal IIA. Estos representan la mayoría de los casos de cáncer de la vesícula. A menudo el cáncer invade directamente los ganglios linfáticos hepáticos o biliares adyacentes o se disemina por toda la cavidad peritoneal. La propagación a partes distantes del cuerpo no es poco común. En estos Estados, la terapia estándar se orienta hacia la paliación. Como es tan poco común, no hay ensayos clínicos específicos para estos tipos de cáncer, pero estos pacientes pueden participar en ensayos orientados a mejorar el control local combinando la radioterapia con fármacos radiosensibilizadores. Tres de nuestros casos se encontraron en Estado IIA, dos en Estado IIB uno de estos fue T2,N1,M0 y el otro T3,N1,M0, con extensión directa al hígado y metástasis a uno de los ganglios del colédoco.

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

La sobrevida a 5 años para el carcinoma de la vesícula biliar, depende del estado en que se encuentre la enfermedad. El carcinoma de vesícula biliar en Estado I, T1a, N0, M0, tiene una sobrevida muy elevada hasta del 80% a cinco años, cuando se ha llevado a cabo una colecistectomía por laparoscopia, sin embargo, cuando el tumor invade la capa muscular es decir T1b, aun cuando se realice colecistectomía abierta se producen descensos de sobrevida hasta del 15%.

La sobrevida de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar dependerá de la evolución de este. En términos generales, alrededor del 15% de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar sobreviven a los 5 años debido a que, el cáncer de la vesícula biliar en la mayoría de los pacientes, se diagnostica tardíamente. El carcinoma de la vesícula biliar es descubierto en casi el 70% de los pacientes, cuando se encuentra en Estado III o IV.

La tasa de sobrevida a 5 años, se refiere al porcentaje de pacientes que viven 5 años después de que se ha diagnosticado su cáncer de vesícula biliar. Algunos de estos pacientes viven más de los 5 años después del diagnóstico, y las tasas a 5 años se emplean para establecer un criterio a modo de llegar a un pronóstico. Las tasas relativas de sobrevida a cinco años adoptan que la gente fallecerá de otras causas y comparan la sobrevida observada con aquella esperada para personas sin cáncer de la vesícula biliar. De modo que la sobrevida relativa sólo habla alrededor de los

fallecimientos a partir del cáncer de la vesícula biliar. Por supuesto, las tasas de supervivencia a 5 años están fundamentadas sobre pacientes diagnosticadas y tratadas inicialmente por más de 5 años. El perfeccionamiento del tratamiento frecuentemente resulta de un punto de vista más favorable para pacientes diagnosticados recientemente.

Estado Supervivencia relativa a 5 años

0	77.5 %
I	48.0 %
II	27.0 %
III	9.0 %
IV	2.0 %

Estos datos se han obtenido de la Base Nacional de Datos del Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y están fundamentados en 12, 989 pacientes diagnosticados de 1993 a 1998. Alrededor de la mitad de los pacientes se encontraban en Estado IV cuando ellos fueron de principio diagnosticados.

Las tasas de supervivencia a 5-años se elevan, cuando el carcinoma de la vesícula biliar se trata quirúrgicamente, con una cirugía radical, la cual consiste generalmente de colecistectomía, linfadenectomía, resección en cuña de hígado y resección de los conductos biliares extrahepáticos.

Tsukada y Colaboradores en 1996, observaron en los resultados de su trabajo de 106 pacientes a quienes se les trató con cirugía radical, que la tasa de supervivencia a 5-años con carcinoma de la vesícula biliar en Estado I fue del 91%; en pacientes con tumores en Estado II, fue del 85%; en pacientes con tumores en Estado III, fue del 40%; y en pacientes con tumores en Estado IV fue del 19%.

Yokomizo y Colaboradores en el año 2007, publicaron los resultados de su estudio de 94 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar en estado pT2 quienes fueron sometidos a una resección potencialmente curativa como es la resección de los conductos biliares extrahepáticos: En este estudio los autores observaron que el factor pronóstico más poderoso para la supervivencia es el estatus ganglionar y en base a este estatus, la tasa de supervivencia a 5-años para los tumores en estado T2, N0 fue del 87.1%; para los pacientes en estado T2, N1 fue del 55.7%. Con respecto al procedimiento quirúrgico, la tasa de supervivencia a 5-años en 51 pacientes a quienes se les hizo hepatectomía fue del 73.3% y para 43 pacientes sin hepatectomía fue del 87.2%. Además la tasa de supervivencia a 5-años en 11 pacientes a quienes se les hizo resección de los conductos biliares extrahepáticos fue del 66.7% y para 83 pacientes a quienes no se les hizo la resección de los conductos biliares extrahepáticos la supervivencia fue del 81.1%. Los autores concluyeron: no hay efecto terapéutico positivo, para el carcinoma de la vesícula biliar en estado T2 con la hepatectomía ni con la resección de los conductos biliares extrahepáticos; mientras que la extirpación de los ganglios linfáticos es el procedimiento quirúrgico más efectivo, el cual mejora la supervivencia. La

hepatectomía y la resección de los conductos biliares extrahepáticos pueden ser por lo tanto procedimientos negativos en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de la vesícula biliar en estado T2.

CONCLUSIONES

En esta revisión encontramos que la colecistitis crónica asociada a los cálculos biliares:

- Es importantemente más frecuente en el sexo femenino se presentó en el 87.5%.
- Se encontró mayor cantidad en la cuarta década de la vida
- Se encontró además asociada a dos adenomas tubulares de la vesícula biliar que correspondieron al 0.26% de los
- Además se asoció a seis casos de carcinoma de la vesícula biliar, los cuales correspondieron al 0.78%.
- Por lo anterior, consideramos a la colecistitis crónica asociada a la litiasis vesicular como un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones proliferativas benignas y malignas.
- El carcinoma de la vesícula biliar fue un hallazgo quirúrgico y en estados avanzados.
- Los seis casos de carcinomas de la vesícula biliar, el 100% correspondieron al sexo femenino
- El carcinoma de la vesícula biliar se presentó principalmente en la séptima década de la vida, en el 66.4%.
- El cuadro clínico del carcinoma de la vesícula biliar se caracterizó por dolor abdominal en hipocondrio derecho, náusea, vómito de contenido gástrico, tinte icterico e ictericia generalizada en el 50%

- El estudio ultrasonográfico fue sugestivo de proceso neoplásico en el 16.6% de los seis casos.
- El tratamiento quirúrgico en este Hospital fue en el 100% de los casos, colecistectomía simple: abierta en el 83%, parcial en el 33%, por laparoscopia en el 16.6%.
- El adenocarcinoma bien diferenciado de tipo no especificado fue el tipo más frecuente, se presentó en el 83.3%; el carcinoma indiferenciado se presentó en el 16.6% de los seis casos.
- El carcinoma de la vesícula biliar se encontró en Estados avanzados de evolución, en: Estado T2, IB, en 16.6%; Estado IIA T3, N0, M0 en el 50%; Estado IIB, T2 N1, M0, 16.6% y Estado IIB, T3, N1, M0 en el 16.6%.
- La sobrevida en estos seis casos a partir del tratamiento quirúrgico al fallecimiento fue de 1 mes 21 días a 1 año, 7 meses, 24 días, encontrando una sobrevida media de 7 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. - Roa I - *J Surg Oncol* - 15-JUN-2006; 93(8): 624-8
- 2.- Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. - Serra I - *Cancer* - 1-OCT-1996; 78(7): 1515-7
- 3.- Infection as a risk factor for gallbladder cancer. - Kumar S - *J Surg Oncol* - 15-JUN-2006; 93(8): 633-9
- 4.- Carcinoma of the gallbladder. Sanjeev Misra, Arun Chaturvedi, Naresh C Misra, and Indra D Sharma *Lancet Oncol* 2003; 4: 167–76
- 5.- Squamous-cell and non-squamous-cell carcinomas of the gallbladder have different risk factors. Cariati Andrea*† and Cetta Francesco† THE LANCET Oncology Vol 4 July 2003
- 6.- Risk factors for gall bladder cancer in Karachi. - Rizvi TJ - *J Ayub Med Coll Abbottabad* - 01-JUL-2003; 15(3): 16-8
- 7.- Risk Factors for Gallbladder Polyps in the Chinese Population. American Journal of Gastroenterology - Volume 92, Issue 11 (November 1997)

8.- A Selective Approach to histopathology of the gallbladder is justifiable.
Dix F. P., Krypcyzc D. A, Ravl s. Surgical Royal College Surgery Edinb
Ireland 2003; 1 pgs 233 – 235

9.- Carcinoma of the Gallbladder. Donohue H. J., Nagorney D. M., Grant C.
S., Tsushima K., Ilstrup D. M., Adson M. A., Archives Surgery 1990; 125 237
– 241.

10.- Carcinoma of the Gallbladder. Thorbjarnarson B., Glenn F., Cancer
1959; 12 1009 – 1015

11.- Carcinoma of the Gallbladder, Nevin J. E., Moran T. J., Kay S., King R.
Cancer 1976; 37 141 – 148.

12.- Primary Carcinoma of the gallbladder. Review of 25 cases. Arnaud J. P.,
Graf P., Gramfort J. L., Adloff M., Am J Surgery; 1979 138 403 – 406.

13.- Primary Carcinoma of the Gall Bladder. Presentation of Seventy Cases
from the Rhode Island Hospital and Cumulative Review of the Last Ten
Years of the American Literature. Strauch G. O., Surgery 1960; 47 368 –
383.

14.- Undifferentiated Spindle Cell Carcinoma of the Gallbladder: A
clinipathologic, Immunohistochemical, and flow Cytometric Study of 11
Cases. Nishihara K., Tsuneyoshi M. Human Patology, 1993 24 1298 – 1305.

15.- The Who Histological Classification of Tumors of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. Saavedra A. J., Henson D. E., Sobin L. H, Cancer 1992 70 410 – 414.

16.- Carcinoembryonic Antigen in Normal preneoplastic and Neoplastic Gallbladder Epithelium. Saavedra A. J., Nadji M, Morales A. R., Henson D. E., Cancer, 1983 52 1069 – 1072.

17.- The Surgical Management of Incidental Gallbladder Carcinoma. Yildirim E., Celen O., Gulben K., Berberoglu U., European Journal Surgery Oncology 2005 31 45 – 52.

18.- “Adenomatous polyps of the gallbladder” Adenomatous of the Gallbladder. Farinon M. A., Pacella A., HPB Surgery 1991; 3 251 – 258.

19.- Carcinoma of the gallbladder: Role of Sonography in Diagnosis and Staging. Pandey M. Sood B. P., Shukla R. C., Aryya N. C., Singh S., Shukla K. V., J Clin Ultrasoun 2000, 28 227 – 232.

20.- Gallstones Gallbladder Cancer, and other Gastrointestinal Malignancies. An epidemiologic Study in Rochester Minnesota. Maringhini A., Moreau J. A., Melton J., Hench S., Zinsmeister A. R., Dimagno E. P., Annals of Internal Medicine 1987 107 30 – 35