

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

**COLECISTECTOMÍA COMO FACTOR DE RIESGO
PARA CÁNCER COLORRECTAL EN ADULTOS: UN
ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

AUTORA

KIMBERLY RUTH LÓPEZ PILCO

ASESOR

Dr. HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS

CO-ASESOR

Dr. NILER PLASENCIA SEGURA

TRUJILLO – PERÚ

2020

MIEMBROS DE JURADO

**Dr. Rafael Guzmán Gavidía
PRESIDENTE**

**Dr. Julio García Cabrera
SECRETARIO**

**Dr. Alexander Bustamante Cabrejo
VOCAL**

Dedicatoria

Este trabajo de investigación está dedicado a mis padres: Roger López Cabrera y Demetria Pilco Calderón, como muestra de agradecimiento por todo el esfuerzo, sabiduría y amor brindado hasta aquí, y sé que seguirán brindándome su apoyo incondicional.

Agradecimientos

A Dios, por guiar mis pasos cada día, por darme sabiduría, por concederme aquello que necesito antes que se lo pida y por estar siempre a mi lado; gracias a él llego hasta aquí y este es el inicio del camino que debo de recorrer.

A mi familia: a mis padres, a mi hermana: Xiomara López, quién siempre me brinda su apoyo.

A Magda Salcedo de Jiménez por sus oraciones y apoyo incondicional en todo momento.

A mi Asesor: Dr. Hugo Valencia Mariñas, por su tiempo, apoyo y paciencia.

A mi Co-asesor: Dr. Niler Plasencia Segura, por su apoyo, paciencia y enseñanza en todo este proceso.

A mi revisor: Dr. José Caballero Alvarado, quién con sus correcciones, me ayudó a mejorar más este trabajo de investigación.

A la persona que me apoyó en este trabajo, por su tiempo: Fernando Sánchez Bardales.

A mis mejores amigas de pregrado: Keiko Casanova Lau y Lucía Arévalo Valera, quiénes siempre estuvieron conmigo en toda esta etapa.

Y a todas las personas que de alguna u otra forma me acompañaron en pregrado y que hoy también comparten este momento conmigo demostrándome siempre su aprecio y apoyo incondicional.

ÍNDICE

PÁGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PÁGINA DE DEDICATORIA

PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE_____	04
RESUMEN_____	05
ABSTRACT_____	06
INTRODUCCIÓN_____	07
MATERIAL Y MÉTODOS_____	11
RESULTADOS_____	20
DISCUSIÓN_____	23
CONCLUSIONES_____	25
RECOMENDACIONES_____	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS_____	27
ANEXOS_____	30

Resumen

Objetivos: Demostrar que la colecistectomía es un factor de riesgo para cáncer colorrectal en pacientes adultos de la Provincia de Trujillo.

Diseño: Es un estudio de cohortes retrospectivo.

Métodos: La población de estudio estuvo constituida por 496 historias clínicas de pacientes del Servicio de Cirugía General, divididos en 2 grupos: con colecistectomía y sin colecistectomía.

Resultados: La edad media de los pacientes fue 40 a 59 años (42%), el total de pacientes de sexo femenino fue de 327(87%) y el total de pacientes del sexo masculino fue de 169(57%). Además la frecuencia de colecistectomía fue de 58% (RR 9,06; 95% IC 5,58-14,72). De los 10 factores significativos en el análisis multivariado se mantuvieron como significativos: la colecistectomía ($p<0.001$), la Diabetes Mellitus ($p<0.001$), el antecedente de cáncer ($p<0.001$), el uso de tratamiento hormonal ($p<0.001$), el índice de masa corporal > 30 ($p<0.001$). Estos representan factores de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal.

Conclusiones: La colecistectomía es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal en pacientes adultos de la Provincia de Trujillo.

Palabras clave: Cáncer Colorrectal; Factor de riesgo; Colecistectomía.

Abstract

Objectives: To demonstrate that cholecystectomy is a risk factor for colorectal cancer in adult patients of the Province of Trujillo.

Design: It is a retrospective cohort study.

Methods: The study population consisted of 496 clinical histories of patients of the General Surgery Service, divided into 2 groups: with cholecystectomy and without cholecystectomy.

Results: The average age of the patients was 40 to 59 years (42%), the total number of female patients was 327 (87%) and the total number of male patients was 169 (57%). In addition, the frequency of cholecystectomy was 58% (RR 9.06, 95% CI 5.58-14.72). Of the 10 significant factors in the multivariate analysis were kept as significant: cholecystectomy ($p < 0.001$), Diabetes Mellitus ($p < 0.001$), the history of cancer ($p < 0.001$), the use of hormonal treatment ($p < 0.001$), the body mass index > 30 ($p < 0.001$). These represent risk factors for the development of colorectal cancer.

Conclusions: Cholecystectomy is a risk factor for the development of colorectal cancer in adult patients from the Province of Trujillo.

Keywords: Colorectal Cancer; Risk Factor; Cholecystectomy.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia maligna que día a día cobra más importancia en la Salud Pública de nuestro país y el mundo ^{1,2}, estimándose así un aumento de 70% para el 2030.³ Y de acuerdo al registro de Vigilancia Epidemiológica de Cáncer en el Perú este ocupa el sexto lugar.⁴ Cada vez más se requiere establecer estrategias efectivas de intervención para diagnosticarla a tiempo y evitar así su desarrollo en etapas tardías.

Aunque la etiología no sea muy clara, existen múltiples factores que influyen en su desarrollo: la edad, los antecedentes personales, la obesidad, la diabetes tipo 2, el estilo de vida sedentario, los antecedentes patológicos, los síndromes heredados, los factores ambientales y dietéticos, el consumo de alcohol y los cigarrillos.⁵⁻⁷ Además de estos factores existen estudios como el de Goldbohm RA y col.⁸ y el de Shang J.⁹ que evidencian que la colecistectomía desempeña un papel importante en el desarrollo del CCR.

Actualmente la colecistectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más realizados ¹⁰ y es la terapia estándar ¹¹ para las enfermedades de la vía biliar en todo el mundo.

Si bien es cierto que la colecistectomía reduce el proceso inflamatorio de cálculos biliares ¹², produce también un aumento continuo del flujo de la secreción biliar al duodeno.¹³ Esta mayor exposición intestinal a los conjugados del ácido cólico (ácidos biliares primarios) conduciría a un incremento de la deshidroxilación bacteriana en la flora intestinal. Produciéndose así la formación de los ácidos biliares secundarios (el desoxicólico y el litocólico), ^{14,15} los cuales se han propuesto como carcinogénicos por su alta toxicidad y esto eleva aún más el riesgo de CCR ¹⁶ después de una colecistectomía.

La presencia de éstos ácidos secundarios se evidencian con el aumento de grasa en las heces de pacientes colecistectomizados ^{17, 18} denotándose así la alteración que existe en el metabolismo de los ácidos biliares.

Zuccato et al. Afirman que la exposición continúa de ácidos biliares secundarios estimulan a la enzima 7-a-deshidroxilasa para el aumento de la actividad bacteriana en la flora intestinal, ¹⁹ modificando así la actividad metabólica de las bacterias del colon. Este estudio plantea la posibilidad de los procesos metabólicos bacterianos, que son modificados después de una colecistectomía, estén involucrados en el desarrollo del CCR.

Los ácidos biliares no solo son simples solubilizadores de grasas en el tracto digestivo, sino que también representan hormonas complejas de integradores metabólicos ¹³ que se unen al FXR (receptor nuclear farnesoide X) y al TGR5 (receptor de ácidos biliares con proteína G) ²⁰, ambos expresados en altas concentraciones en el hígado y los intestinos (íleon y colon) e implicados también en el control de la glucosa ^{21, 22}, receptores que se activan en presencia de ácidos biliares, resultando así la liberación de la hormona GLP-1 en el organismo ²³, el aumento de la absorción de ácidos biliares intestinales en pacientes colecistectomizados ²⁴, genera una retroalimentación negativa en la secreción de CCK ²⁵ y un mal control de la glucosa; desempeñando así un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa posprandial y en el metabolismo humano en general. ²⁶ Con el tiempo estos cambios también generarían el riesgo de CCR.

Bernstein C y col. Afirman que existe también una alteración a nivel de la síntesis de los ácidos biliares primarios y que probablemente causen daño al ADN indirectamente, a través de la inducción del estrés oxidativo mediado por enzimas de la familia del citocromo P450 y la producción de especies reactivas de oxígeno. ²⁷ Este daño excesivo del ADN puede causar inestabilidad genética y aumentar las mutaciones de genes supresores de tumores y oncogenes, lo que aumenta el riesgo de CCR.

Existen investigaciones que avalan la relación entre la colecistectomía y el cáncer colorrectal, estudios que son realizados con diferente tipo de estudio. A continuación se describirá los antecedentes revisados por distintos autores.

Zhang Yong et. al. realizaron un meta-análisis en China (2017) que incluyeron 10 estudios de cohortes, con el objetivo de dilucidar los efectos de la colecistectomía sobre el riesgo de cáncer colorrectal, mediante la búsqueda en las bases de datos de PubMed y EMBASE desde su origen hasta el 30 de junio del 2016, en cuyos resultados se encontró un mayor riesgo de CCR entre los individuos que se habían sometido a colecistectomía (RR: 1,22; IC del 95% : 1,08-1,38), además no se observó sesgo de publicación, y el análisis de sensibilidad indicó resultados estables.²⁸

Otro estudio realizado en Taiwán en el 2014 por Chen YK y col., un estudio de cohorte nacional, con el objetivo de examinar la relación entre la colecistectomía y el riesgo de cánceres posteriores, se identificó los estudios mediante una base de datos del seguro nacional de salud, en cuyos resultados se encontró que pacientes post-colecistectomía tienen un riesgo de cáncer de colon dentro de los primeros 5 años y que persiste después de 5 años, respectivamente (HR 1.56; IC del 95%: 4.11-4.84).²⁹

Xu YK y col. realizaron un meta-análisis (2009) en la población China, con el objetivo de reportar la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes con colecistectomía, donde se utilizó Newcastle-Ottawa Scale, incluyéndose 26 estudios, en cuyos resultados se concluye que la colecistectomía podría estar asociado con CCR en la población China, siendo más frecuente el sexo femenino que el masculino entre las otras variables. (OR: 2.85; IC 95%, 2.13-3.81).³⁰

Olivera Armas G. realizó en la provincia de Trujillo un estudio de Casos y Control (2013), con el objetivo de determinar si la colecistectomía es factor de riesgo para cáncer de colon en pacientes adultos, este estudio se realizó con historias clínicas de pacientes adultos entre los años 2000 al 2012 en el Hospital Belén de Trujillo, donde se encontró un Odds Ratio de valor 5.4,

aumentando el riesgo de manera significativa entre los pacientes colecistectomizados y el padecer cáncer de colon. ¹⁵

Luna Castañeda R. realizó también un estudio en la provincia de Trujillo de Casos y Control (2012), con el objetivo de determinar si la colecistectomía es factor de riesgo de cáncer colorrectal, con pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo de enero 2008 y diciembre 2010, donde se incluyeron un total de 369 pacientes, en cuyo resultado se encontró que la colecistectomía es un factor de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal (OR: 2.0, $p < 0.01$), donde se observó una mayor frecuencia en el grupo con cáncer colorrectal (43.1%) que del grupo control (26.6%). ³¹

JUSTIFICACIÓN

Con todo lo expuesto, quedan aún dudas en la asociación de estas variables, si realmente es la colecistectomía un factor de riesgo o es que es la causa de la colecistectomía la que genera el desarrollo de cáncer colorrectal. Este proyecto plantea determinar dicha relación con datos precisos en pacientes adultos de la provincia de Trujillo para comparar con otras investigaciones realizadas en otras realidades y otros tipos de estudio.

Este trabajo de investigación ayudará a promover la prevención del cáncer colorrectal realizando un seguimiento oportuno a pacientes colecistectomizados teniendo en cuenta también los otros factores de riesgo que conllevan al desarrollo de cáncer colorrectal.

Este estudio tendrá un impacto social en la población, creando cultura de prevención, ya que una de las razones por las que se realiza frecuentemente la colecistectomía es debido a enfermedades de la vía biliar, siendo así de importante realizar este estudio para beneficio del paciente y la población en general.

1. Enunciado del problema:

¿Es la colecistectomía un factor de riesgo para cáncer colorrectal en adultos de la Provincia de Trujillo?

2. Objetivos

• General:

Demostrar que la colecistectomía es un factor de riesgo para cáncer colorrectal en pacientes adultos de la Provincia de Trujillo.

• Específicos:

1. Determinar la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes que tuvieron colecistectomía durante 10 años aproximadamente.
2. Determinar la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes que no tuvieron colecistectomía durante 10 años aproximadamente.
3. Comparar la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes con y sin colecistectomía.

3. Hipótesis

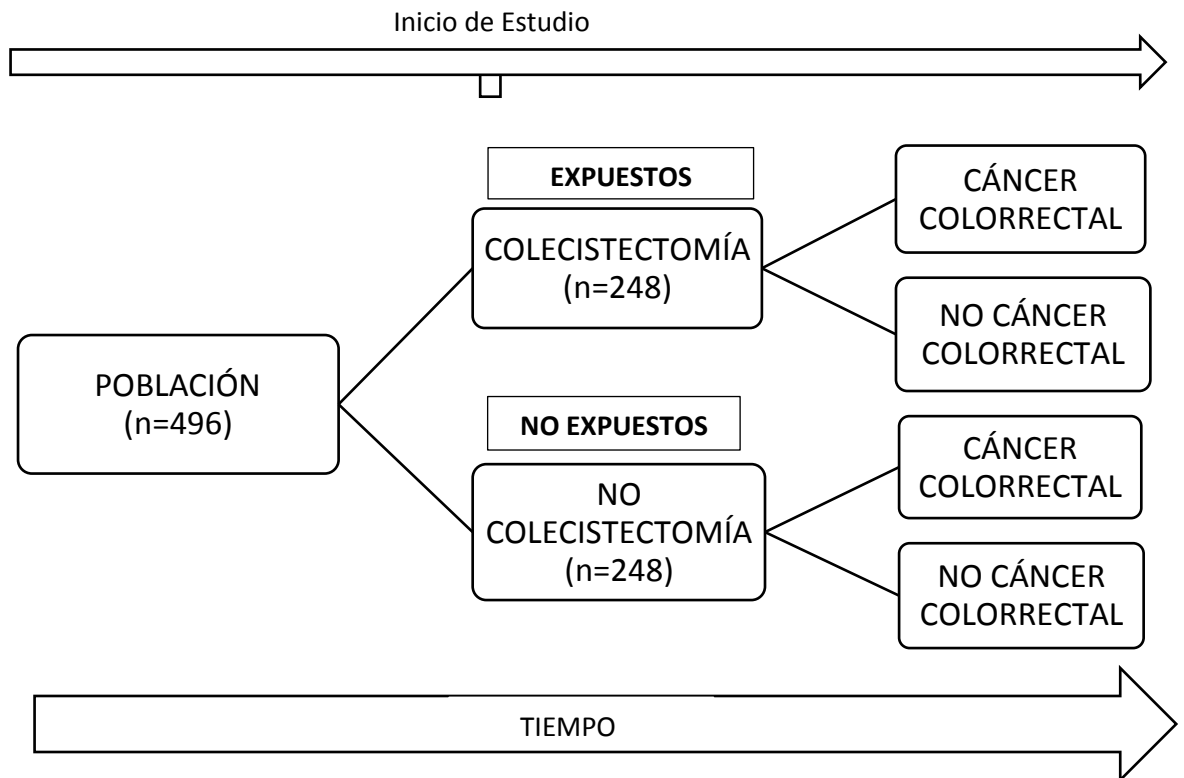
La colecistectomía es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal en pacientes adultos de la Provincia de Trujillo.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

4. Material y método

4.1 Diseño de estudio: Cohortes Retrospectivo.

Figura de Investigación:



5.2. Población, muestra y muestreo:

5.2.1 Población: Pacientes adultos de la provincia de Trujillo atendidos en los diferentes Hospitales del Ministerio de Salud del Servicio de Cirugía General del año 2007 que se realizaron colecistectomía y que cumplen con los criterios de selección.

- **Grupo Expuestos:** Pacientes adultos de ambos géneros con colecistectomía, atendidos en los Hospitales del Ministerio de Salud de Trujillo durante el año 2007 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
- **Grupo No Expuestos:** Pacientes adultos de ambos géneros sin colecistectomía, atendidos en los Hospitales del Ministerio de Salud de Trujillo durante el año 2007 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

5.2.2 Criterios de Inclusión:

- **Para el Grupo Expuestos:**
Pacientes adultos de ambos géneros que se han realizado colecistectomía en los Hospitales del Ministerio de Salud de Trujillo durante el año 2007.

- **Para el Grupo No Expuestos:**

Pacientes adultos de ambos géneros que no se han realizado colecistectomía en los Hospitales del Ministerio de Salud de Trujillo durante el año 2007.

5.2.3 Criterios de Exclusión:

- **Para el Grupo Expuestos:**

- Historias clínicas de pacientes con cualquier otro tipo de cáncer personal, con diagnóstico de colitis ulcerativa, con historia familiar de cáncer colorrectal, con diagnóstico de Diabetes Mellitus, con hábito de fumador, con diagnóstico de Alcoholismo, con diagnóstico de Enfermedad de Crohn, con diagnóstico de Acromegalia, con IMC >30 kg/m² y por último que hayan sido sometidos a terapia hormonal de reemplazo.

- **Para el Grupo No Expuestos:**

- Historias clínicas de pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal, con diagnóstico de Diabetes Mellitus, con hábito de fumador, con diagnóstico de Alcoholismo, con diagnóstico de Enfermedad de Crohn, con diagnóstico de Acromegalia, con diagnóstico de colitis ulcerativa, con cualquier otro tipo de cáncer personal, con IMC >30 kg/m² y por último que hayan sido sometidos a terapia hormonal de reemplazo.

- **Muestra y muestreo:**

- **Unidad de análisis:** Historia clínica de un paciente adulto con colecistectomía.

- **Unidad de muestreo:** Historias clínicas de pacientes con colecistectomía.

- **Tamaño muestral:**

Para determinar el tamaño de la muestra para estudios de cohorte usamos la siguiente fórmula (ANEXO 1).

- **Método de selección:** Aleatorio.

5.3 Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
Exposición: Colecistectomía	Procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación de la vesícula biliar. ⁹	Independiente dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Resultado: Cáncer Colorrectal (CCR)	Condición patológica que comprende neoplasias malignas de colon y recto. ¹	Dependiente dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
COVARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	Cuantitativa	Intervalo	Grupo I: 18 a 39 años Grupo II: 40 a 59 años Grupo III: 60 años a más.
Género	Carácter distintivo determinado por la presencia del genotipo XX (femenino) o XY (masculino).	Dicotómica	Nominal	0=Femenino 1=Masculino
Diabetes Mellitus	Elevación de los niveles de glucosa en sangre.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Alcoholismo	Frecuencia con la que una persona consume alcohol.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Fumador	Los individuos que fuman de forma habitual o esporádicamente.	Politómica	Nominal	0=NO 1=SI
Colitis ulcerativa	Enfermedad Inflamatoria Inespecífica de la mucosa del colon y recto	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI

Enfermedad de Crohn	Enfermedad inflamatoria intestinal crónica y de carácter autoinmune.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Acromegalia	Enfermedad crónica, causada por una lesión de la glándula pituitaria.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Obesidad	Aquellos que presenten un IMC >30 kg/m ² .	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Terapia Hormonal	Se administra a mujeres menopáusicas para sustituir el déficit hormonal ovárico.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Historia Familiar de CCR	Diagnóstico familiar de cáncer Colorrectal.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Antecedentes de cáncer personal	Neoplasia maligna presente con anterioridad en otra localización.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Uso de calcio	Consumo habitual de calcio como medicamento.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI
Uso de AINES	Consumo habitual de AINES como medicamento.	Dicotómica	Nominal	0=NO 1=SI

5.4 Procedimientos y Técnicas:

- Se solicitará la autorización a los hospitales del Ministerio de Salud de la Provincia de Trujillo para realizar la investigación. (ANEXO 2)
- Obtenido el permiso se procederá a revisar los registros de las historias clínicas de los pacientes que se hayan atendido en el Departamento del Servicio Cirugía General durante el año 2007.
- Ingresarán al estudio 248 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía y 248 pacientes que no fueron sometidos a

colecistectomía que cumplan los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

- Los datos obtenidos de las Historias Clínicas serán registrados en una ficha de recolección de datos que incluirá lo siguiente: datos generales (N° de ficha, edad, género, dirección), colecistectomía, cáncer colorrectal, también datos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión (DM, alcoholismo, fumador, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, antecedentes de cáncer personal, acromegalia, uso de tratamiento hormonal, uso de calcio, uso de AINES, historia familiar de cáncer de colorrectal e IMC>30kg/m²). (ANEXO 3)
- Se procederá a recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar nuestra primera base de datos.
- Se realizará un seguimiento de aproximadamente 10 años obteniendo el grupo de expuestos como el de no expuestos.
- Se solicitará permiso al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - IREN Norte y al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para proceder con la búsqueda de la identificación del nombre de los pacientes en estudio. (ANEXO 2)
- Si en caso no se identifique al paciente se procederá en la RENIEC y/o certificados de defunción si fuese necesario.
- Identificado a los pacientes del grupo de estudio. Se realizará el vaciamiento de todos los datos obtenidos del año 2007 y del año 2017 para proceder hacer el procesamiento y análisis estadístico final.
- Se presentará los resultados en tablas cruzadas con frecuencias simples y porcentuales y un gráfico de barras comparativo.
- Finalmente se realizará la discusión de los resultados y se culminará con la redacción del informe de investigación con las respectivas conclusiones.

5.5 Plan de análisis de datos:

- **Estadística Descriptiva**

Para las variables cualitativas se determinará frecuencias y porcentajes, donde se elaborará cuadros de doble entrada y/o gráficos.

- **Estadística Analítica**

Para el procesamiento de los datos se usará el Paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 24, a través del análisis bivariado, los resultados se presentarán en tablas cruzadas con frecuencias simples y porcentuales y un gráfico de barras comparativo. La medida estadística que se usará para relacionar las variables es el Riesgo Relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%, este intervalo servirá para determinar si el factor es de riesgo, esta relación se corroborará con la prueba estadística Chi Cuadrado de Pearson, para la decisión estadística se usará un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ ($p \leq 0.05$)

- **Estadígrafo**

	CCR	NO CCR	TOTAL
EXPUESTOS	a	b	a+b
NO EXPUESTOS	c	d	c+d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

- Incidencia en expuestos: $A = a/a+b$
- Incidencia en no expuestos: $B = c/c+d$
- Razón de incidencias: $RR = A/B$

5.6 Aspectos éticos:

Este estudio de investigación se realizará tomando en cuenta el Art N°48 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, dentro del cual se establece que el médico tiene el deber de respetar y hacer respetar el derecho que tiene el paciente a que se respete la confidencialidad de los datos médicos y personales, y que la discusión del caso, sean confidenciales y conducidos con la discreción debida, sin incurrir en la falsificación ni plagio del mismo. ^{32, 33}

III. RESULTADOS

Se revisaron 853 historias clínicas del servicio de Cirugía General del año 2007 de los Hospitales del Ministerio de salud de la provincia de Trujillo, de los cuales se seleccionaron por conveniencia, 248 historias clínicas de pacientes con colecistectomía y 248 historias clínicas de pacientes sin colecistectomía según los criterios de selección, considerando las covariables que se han agregado al estudio en el transcurso del tiempo.

De las historias clínicas revisadas se encontró que en ambos grupos de estudio (**Tabla N°1**), el sexo femenino fue el más frecuente con 87% en el grupo con cáncer colorrectal y con 56% en el grupo sin cáncer colorrectal; y de acuerdo al grupo etario, la edad más frecuente osciló entre 40 a 59 años en 42% y 39% respectivamente.

La Diabetes Mellitus fue otra de las variables evaluadas, en el grupo con cáncer colorrectal se encontró en 17% de frecuencia; en comparación del grupo sin cáncer colorrectal que fué en 9%. De acuerdo a los antecedentes personales de cáncer, en el grupo con cáncer colorrectal se encontró en 16% de frecuencia; y en el grupo sin cáncer colorrectal se encontró en 0.3% de frecuencia.

De acuerdo al uso de terapia hormonal, en ambos grupos con cáncer colorrectal y sin cáncer colorrectal se encontraron pacientes que usaron terapia hormonal, en 10% del grupo con cáncer colorrectal y en 1% del grupo sin cáncer colorrectal.

Según el Índice de Masa Corporal $>30 \text{ kg/m}^2$, tanto en el grupo con cáncer colorrectal y en el grupo sin cáncer colorrectal se encontraron frecuentemente pacientes con Índice de Masa Corporal $>30 \text{ kg/m}^2$; en 77% de frecuencia en el grupo con cáncer colorrectal y en 83% en el grupo sin cáncer colorrectal.

También fueron evaluadas otras variables como: el alcoholismo, fumador, colitis ulcerativa, enfermedad de crohn, acromegalia, uso de calcio, uso de AINES e historia familiar de cáncer colorrectal, no encontrando diferencia significativa en ambos grupos de estudio.

Al evaluar si la colecistectomía es un factor de riesgo para cáncer colorrectal en nuestra investigación (**Tabla N° 2**), observamos que esta relación es significativa ($p < 0,05$), por lo tanto la presencia de colecistectomía en pacientes adultos incrementaría 9 veces más el riesgo de tener cáncer colorrectal en comparación de pacientes sin colecistectomía. (RR 9.063, IC al 95% 5.58-14.72).

De los 10 factores significativos en el análisis multivariado se mantuvieron como significativos: la colecistectomía ($p < 0.001$), la Diabetes Mellitus ($p < 0.001$), el antecedente de cáncer ($p < 0.001$), el uso de tratamiento hormonal ($p < 0.001$), el índice de masa corporal > 30 ($p < 0.001$) (**Tabla N° 3**).

Mediante regresión logística se predijo que si un paciente presenta los 5 factores significativos (**Tabla N° 4**) tiene un 99% de probabilidades de tener cáncer colorrectal (**Ecuación N° 1**).

TABLA N° 1.- Análisis bivariado de las covariables asociados a cáncer colorrectal en pacientes adultos: un estudio multicéntrico.

Covariables	Cáncer Colorrectal				p	
	Si		No			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Género	F	140	87%	187	56%	0.000
	M	21	13%	148	44%	
Grupo etario	18 a 39 años	32	20%	111	33%	0.005
	40 a 59 años	68	42%	129	39%	
	60 años a más	61	38%	93	28%	
Diabetes Mellitus	Si	28	17%	31	9%	0.009
	No	133	83%	304	91%	
Alcoholismo	Si	1	1%	1	0.30%	0.596
	No	160	99%	334	100%	
Fumador	Si	1	1%	0	0%	0.149
	No	160	99%	335	100%	
Colitis ulcerativa	Si	0	0%	0	0%	no
	No	161	100%	335	100%	
Enfermedad de Crohn	Si	0	0%	0	0%	no
	No	161	100%	335	100%	
Antecedentes de cáncer personal	Si	26	16%	1	0.30%	0.000
	No	135	84%	334	100%	
Acromegalia	Si	0	0%	0	0%	no

	No	161	100%	335	100%	
Uso tratamiento hormonal	Si	16	10%	5	1%	0.005
	No	145	90%	330	99%	
Uso de calcio	Si	1	1%	4	1%	0.550
	No	160	99%	331	99%	
Uso de AINES	Si	3	2%	10	3%	0.464
	No	158	98%	325	97%	
historia familiar de CCR*	Si	2	1%	2	1%	0.452
	No	159	99%	333	99%	
IMC > 30	Si	124	77%	56	17%	0.000
	No	37	23%	279	83%	
Total		161	100%	335	100%	

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos.

*Cáncer Colorrectal

TABLA N° 2.- Colectomía como factor de riesgo para cáncer colorrectal en pacientes adultos: un estudio multicéntrico.

Colectomía	Cáncer Colorrectal				Total	Riesgo Relativo (RR)	IC95%	p
	Si		No					
	Frecuencia	%	Frecuencia	%				
Si	145	58%	103	42%	248	9,063	5,58 - 14,72	p < 0,05
No	16	6%	232	94%	248			
Total	161		335		496			

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos.

TABLA N° 3.- Análisis multivariado de los factores y covariables asociados a cáncer colorrectal en pacientes adultos: un estudio multicéntrico.

Factores y covariables	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Colectomía	4.883	0.652	56.039	1	0.000	131.966	36.752	473.849
Diabetes Mellitus	3.365	0.659	26.099	1	0.000	28.921	7.955	105.151
Alcoholismo	1.884	1.442	1.706	1	0.191	6.579	0.389	111.142
Fumador	23.087	40192.970	0.000	1	1.000	10628493638.601	0.000	
Antecedentes de cáncer	7.005	1.431	23.970	1	0.000	1102.496	66.748	18210.254
Uso tratamiento hormonal	3.378	0.772	19.149	1	0.000	29.320	6.457	133.139
Uso de calcio	2.806	1.302	4.646	1	0.031	16.538	1.290	212.072

Uso de AINES	1.712	1.001	2.927	1	0.087	5.541	0.779	39.402
historia familiar de CCR*	1.922	1.395	1.897	1	0.168	6.835	0.444	105.317
IMC > 30	3.551	0.378	88.145	1	0.000	34.851	16.606	73.141
Constante	-6.766	0.723	87.586	1	0.000	0.001		

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos.

*Cáncer Colorrectal

TABLA N° 4.- Ecuación de regresión logística múltiple de los factores y covariables asociados a cáncer de colorrectal en pacientes adultos: un estudio multicéntrico.

Factores y covariables	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
							Colecistectomía	4.514
Diabetes Mellitus	3.128	0.634	24.301	1	0.000	22.822	6.581	79.145
Antecedentes de cáncer	6.466	1.366	22.408	1	0.000	643.036	44.207	9353.592
Uso tratamiento hormonal	3.409	0.798	18.247	1	0.000	30.225	6.326	144.413
IMC > 30	3.302	0.354	87.012	1	0.000	27.153	13.569	54.337
Constante	-6.165	0.635	94.274	1	0.000	0.002		

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos.

Ecuación N° 1.- Ecuación de regresión logística.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-6,165 + 4,514 \text{ col} + 3,128 \text{ DM} + 6,466 \text{ antecáncer} + 3,409 \text{ th} + 3,302 \text{ IMC} > 30)}} \quad 0.999960499$$

IV. DISCUSIÓN

El Cáncer Colorrectal (CCR) es el cáncer del tracto intestinal bajo, caracterizado por el desarrollo de tumores carcinoides malignos tanto en colon y recto.¹ Existen mecanismos biológicos que explican que la colecistectomía podría vincularse con el desarrollo de cáncer Colorrectal,^{16, 18,19} sin embargo, existen otras condiciones que sumados a una colecistectomía, aumentarían el riesgo de neoplasia.^{15, 28}

En este estudio se encuentra que la colecistectomía es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR, ésta asociación también se encuentra en el estudio realizado por Olivera Armas G¹⁵ en el año 2013, donde encontró un Odds Ratio de valor 5.4, con respecto al nuestro (RR 9,06; 95% IC 5,58-14,72) esta diferencia se debería a la selección por conveniencia que se ha realizado en la selección de la muestra, haciéndola no ser tan significativa pero eso no descarta que no exista una asociación entre esas dos variables, ya que hay estudios que lo avalan como es el de Zhang Yong et. al. ²⁸ con un (RR: 1,22; IC del 95%: 1,08-1,38), sin sesgo de publicación. Eso afirma que el individuo que se realiza la operación dentro de su organismo se empezará a realizar todos los mecanismos fisiopatológicos que ya han sido explicados anteriormente¹⁵, teniendo así el riesgo de presentar esta neoplasia.

En este estudio se toma en cuenta las recomendaciones realizadas por Olivera Armas G¹⁵ ya que se añade una variable que dicho estudio recomendó, es el factor IMC > 30kg/m², debido a que éste sería una de las variables que predispondrá aún más el riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, siendo la obesidad un factor importante para el desarrollo de múltiples enfermedades. Al añadir esta variable en nuestro estudio

encontramos que la mayoría de los pacientes que habían sido colecistectomizados, años después presentaron un IMC $>30\text{kg/m}^2$ mientras que en un grupo de pacientes se añadía además de este el diagnóstico de DM tipo 2 y esto se deba a los mecanismos fisiopatológicos ya explicados¹⁵. Variable que se utilizó en nuestro estudio, siendo esta muy significativa ($p<0.001$). Lo cual nos permite concluir que la Obesidad es un factor de riesgo que incrementa el desarrollo de Cáncer de Colorrectal después de una colecistectomía; es por ello que se recomendaría realizar un seguimiento a pacientes colecistectomizados.

Del mismo modo el estudio por Luna Castañeda ³¹ en Trujillo; quién también realizó un estudio de Casos y Control donde incluye a 369 pacientes encontrando la asociación de colecistectomía para Cáncer Colorrectal (OR: 2.0, $p<0.001$) observando una frecuencia en el grupo con cáncer Colorrectal en 43,1%; mientras que en nuestro estudio de Cohorte Retrospectiva fue de 58% en frecuencia con un total de 496 pacientes, con respecto a otros estudios realizados como el de Chen YK y col ²⁹ en el que incluye una población de 5850 de pacientes colecistectomizados, por lo tanto sea una muestra numerosa o representativa seguirá encontrándose la misma asociación.

Otro de los datos encontrados en nuestro estudio es la edad. En el estudio por Luna Castañeda ³¹ el grupo más frecuente fue de 60 años a más en 56.9%. , en nuestro estudio de 40 a 59 años en 39%, otro estudio por Oliver Armas¹⁵ de 40 y 65 años; podemos decir que la frecuencia del desarrollo de esta neoplasia, son en las edades comprendidas del adulto mayor. Afirmamos que la colecistectomía en el cáncer colorrectal está asociada a pacientes de mayor edad, debido a que el riesgo de CCR se incrementa con la edad ¹.

La colecistectomía por cáncer colorrectal puede estar relacionado a varios factores uno de ellos el sexo. En nuestro estudio encontramos que el sexo

femenino fue el más frecuente en el grupo con cáncer colorrectal en 87%. Luna Castañeda ³¹, en un estudio de casos y control, también encuentra que el sexo femenino fue el más frecuente en 41.5% en el grupo con cáncer colorrectal. Asimismo Olivera Armas ¹⁵, reporta que el sexo femenino es frecuente en 65.9% en el mismo grupo respectivamente. Este resultado es independiente al tipo de estudio realizado y a la cantidad de muestra realizada en cada estudio, aunque la etiología no puede ser clara, pero podría deberse a factores ambientales y dietéticos.

Las limitaciones encontradas durante el desarrollo de nuestra investigación se derivan fundamentalmente por el diseño de estudio, que al ser una cohorte histórica, se basa en la revisión de historias clínicas las cuales pueden tener deficiencias en sus registros. Además no realizamos muestreo aleatorio lo que puede sesgar los resultados encontrados.

V. CONCLUSIONES

1. La colecistectomía es uno de los factores principales de riesgo que sumado a otros factores como la obesidad, la diabetes mellitus, el uso de tratamiento hormonal y el antecedente de cáncer personal incrementan más la probabilidad de tener cáncer colorrectal en un paciente después de haberse realizado una colecistectomía, con una probabilidad de 99%.
2. No se apreciaron diferencias significativas en relación a las variables: alcoholismo, fumador, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, acromegalia, uso de calcio, uso de AINES e historia familiar de cáncer colorrectal.

VI. RECOMENDACIONES

- 1.** De acuerdo a los hallazgos obtenidos, se hace entrever que es necesario incrementar el screening de lesiones premalignas para cáncer de colorrectal, prestando mayor atención a los pacientes que hayan sido colecistectomizados o quienes tengan indicación para dicha cirugía, teniendo en cuenta además los factores: obesidad, diabetes mellitus, tratamiento hormonal y antecedentes personales de cáncer.
- 2.** Se debería planificar un estudio prospectivo en nuestra comunidad, que nos permita aclarar cuánto y cómo influye la dieta en la población.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. Corporate Center: American Cancer Society, Inc. (<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2017-2019.pdf>)
2. Ministerio de Salud Perú. <http://www.minsa.gob.pe/index.asp?op=51¬a=16828>.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo: fuentes, métodos y patrones principales en GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359-86. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>
4. W.Ramos. Vigilancia Epidemiológica de Cáncer basada en Registros Hospitalarios. Año 2016; 26 (21): 706-708. Disponible: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/21.pdf>
5. National Cancer Institute (sitio web en Internet) Actualizada: 22 de marzo de 2017. Disponible en <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
6. Informe de situación global sobre enfermedades no transmisibles. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
7. American Cancer Society (sitio web en Internet) Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2015-2017. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
8. Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. Colectectomía y cáncer colorrectal: evidencia de un estudio de cohorte sobre dieta y cáncer. *Int J Cancer*. 1993; 53 (5): 735 - 39.
9. Shang J, Reece JC, Buchanan DD, Giles GG, Figueiredo JC, Casey G, et al. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer by tumor mismatch repair deficiency status. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Aug;31(8): 1451-7.
10. Bayram C, Valenti L, Miller G. Gallbladder disease. *Australian family physician*. 2013 Jul;42(7):443.
11. Zang J, Yuan Y, Zhang C, Gao J. Elective laparoscopic cholecystectomy without intraoperative cholangiography: role of preoperative magnetic resonance cholangiopancreatography—a retrospective cohort study. *BMC surgery*. 2016;16(1):45.

12. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut and liver*. 2012 Apr;6(2):172–87.
13. Sonne DP, Liebre KJ, Martens PAG, et al. Postprandial gut hormone responses and glucose metabolism in cholecystectomized patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013. Feb 15; 304(4):G413-9.
14. GAD Haslewood. Evolución de sal biliar. *Revista de investigación de lípidos*. Volumen 8. 1967.
15. Olivera Armas GY. Colectomía como factor de riesgo para cáncer de colon en pacientes adultos. *Biblioteca Digital UNT*. Trujillo 2013.
16. Schernhammer E, Leitzmann M, Michaud D, Speizer F, Giovannucci E et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. *Br J Cancer* 2003;88:79-83.
17. Brydon WG, Ross AH, Anderson JR, Douglas S. Diet and faecal lipids following cholecystectomy in men. *Digestion*. 1982;25:248–252.
18. Malagelada JR, Go VL, Summerskill WH, Gamble WS. Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. *Am J Dig Dis*. 1973;18:455–459.
19. Zuccato E, Venturi M, Di Leo G, Colombo L, Bertolo C, Doldi SB, Mussini E. Role of bile acids and metabolic activity of colonic bacteria in increased risk of colon cancer after cholecystectomy. *Digest Dis Sci*. 1993; 38:514–519.
20. Kim, I; Ahn, SH, Inagaki T, Choi M, Ito S, Guo, GL, Kliewer, SA, González, FJ. "Regulación diferencial de la homeostasis de los ácidos biliares por el receptor farnesoide X en el hígado y el intestino". *Revista de investigación de lípidos*. 2007 48 (12): 2664-72.
21. Claudel T ,Staels B ,Kuipers F. El receptor X de Farnesoide: un enlace molecular entre el metabolismo de los ácidos biliares y los lípidos y la glucosa . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 .25 : 2020 - 2030.
22. Katsuma S ,Hirasawa A ,Tsujiimoto G. Los ácidos biliares promueven la secreción del péptido 1 similar al glucagón a través de TGR5 en una línea celular enteroendocrina murina STC-1 . *Biochem Biophys Res Commun*. 2005. 329 : 386 – 390.
23. Thomas C ,Gioiello A ,Noriega L ,Strehle A ,Oury J ,Rizzo G , et al. La detección de ácidos biliares mediada por TGR5 controla la homeostasis de la glucosa . *Cell Metab*. 2009. 10: 167 - 177.
24. Koide M ,Okabayashi Y ,Otsuki M. Papel de la bilis endógena en la liberación de CCK basal y postprandial en humanos . *Dig Dis Sci*. 1993. 38 : 1284 - 1290.

25. McDonnell CO ,Bailey I ,Stumpf T ,Walsh TN ,CD Johnson. El efecto de la colecistectomía en la colecistoquinina plasmática. *Am J Gastroenterol.*2009. 97: 2189 - 2192.
26. Thomas C,Pellicciari R ,Pruzanski M ,Auwerx J ,Schoonjans K. Dirigiéndose a la señalización de ácidos biliares para enfermedades metabólicas . *Nat Rev Drug Discov.* 2008. 7: 678 - 693.
27. Bernstein C, Bernstein H, Payne CM, Garewal H. DNA repair/proapoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis. *Mutat Res.* 2002. 511(2):145–178
28. Zhang Y, Liu H, Li L, Ai M, Gong Z, He Y, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cáncer: A meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One.* 2017 Aug 3; 12(8): 1-17.
29. Chen YK, Yeh JH, Lin CL, Peng CL, Sung FC, Hwang IM. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study. *J Gastroenterol.* 2014 May; 49(5):923–31.
30. Xu YK, Zhang FL, Feng T, Li J, Wang YH. Meta-analysis on the correlation of Cholecystectomy or cholecystolithiasis to risk of colorectal cancer in Chinese population. *Ai Zheng.* 2009 Jul; 28(7):749–55.
31. Luna Castañeda R. Colecstectomía como factor de riesgo de cáncer colorrectal. Hospital Víctor Lazarte Echeagaray 2008-2010. Biblioteca Central UPAO. Trujillo 2012.
32. Ortiz Cabanillas P. Acerca del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú: fundamentos teóricos. *Acta Médica Perú* 2008; 25:46-7.
33. Pautas internacionales para la Evaluación Ética para estudios Epidemiológicos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas 1991.
34. Ñaupari Jara SR. Factores asociados a cáncer Colorrectal mucinoso y no mucinoso. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, años 2002-2008. Biblioteca Digital Ricardo Palma. Lima 2010.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Cálculo del Tamaño de Muestra

Para determinar el tamaño de la muestra para estudios de cohorte usamos la siguiente fórmula:

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_1 es el riesgo en expuestos,
- P_2 es el riesgo en no expuestos,
- P_1 y P_2 se relacionan con RR del modo siguiente: $P_1 = P_2RR$,
 $P_2 = P_1RR$,
- ϕ es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos.
- $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ (Nivel de confianza del 95%)
- $Z_{1-\beta} = 0.8416$ (Potencia de prueba del 80%)

Datos:

Riesgo en expuestos:	5,430%
Riesgo en no expuestos:	1,000%
Riesgo relativo a detectar:	5,430
Razón no expuestos/expuestos:	1,00

Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra *		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	248	248	496

ANEXO 2

SOLICITO APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE PREGRADO

Señor Doctor

JUAN MANUEL VALLADOLID ALZAMORA

Director General del Hospital Belén de Trujillo

Yo, LÓPEZ PILCO KIMBERLY RUTH alumna de la Universidad Privada Antenor Orrego de la facultad de Medicina Humana, con DNI: 71245984, domicilio en José M. Sapiola 1821 y correo electrónico rkimberlylopez@gmail.com con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el título profesional de médico cirujano, recorro a su digno despacho a fin de que se revise mi proyecto de Investigación titulado: *“COLECISTECTOMÍA COMO FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER COLORRECTAL EN ADULTOS: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO”*, a fin de ser desarrollado con datos del hospital que usted dirige.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar

Atentamente,

Trujillo, 8 de marzo, 2018

LÓPEZ PILCO KIMBERLY RUTH

DNI: 71245984

ANEXO 3

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

N° DE FICHA:

N° DE HC:

GÉNERO: (F) (M)

EDAD:

DIRECCIÓN:

II. VARIABLES DE ESTUDIO:

COLECISTECTOMÍA	SI	NO
CÁNCER COLORRECTAL	SI	NO

III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

DIABETES MELLITUS	SI	NO
ALCOHOLISMO	SI	NO
FUMADOR	SI	NO
COLITIS ULCERATIVA	SI	NO
ENFERMEDAD DE CROHN	SI	NO
ANTECEDENTES DE CÁNCER PERSONAL	SI	NO
ACROMEGALIA	SI	NO
USO DE TRATAMIENTO HORMONAL	SI	NO

USO DE CALCIO	SI	NO
USO DE AINES	SI	NO
HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER COLORRECTAL	SI	NO
IMC > 30kg/m ²	SI	NO