



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



FACTORES PREDICTIVOS DEL CÁNCER PRIMARIO DE VESÍCULA BILIAR. HOSPITAL III ESSALUD PUNO. 2018-2021

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. VICENTE YTALO BALCONA LUJANO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2023



NOMBRE DEL TRABAJO

**FACTORES PREDICTIVOS DEL CÁNCER
PRIMARIO DE VESÍCULA BILIAR. HOSPIT
AL III ESSALUD PUNO. 2018-2021.pd**

AUTOR

vicente ytalo balcona lujano

RECuento DE PALABRAS

18267 Words

RECuento DE CARACTERES

96692 Characters

RECuento DE PÁGINAS

83 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

513.3KB

FECHA DE ENTREGA

Apr 3, 2023 8:29 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Apr 3, 2023 8:30 PM GMT-5

● **12% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base c

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 7% Base de datos de trabajos entregados
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



Firmado digitalmente por QUISPE
ZAPANA Vidal Avelino FAU
20145496170 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 03.04.2023 20:35:20 -05:00

Resumen



DEDICATORIA

La presente Tesis está dedicada a Dios, que en todo momento ha estado conmigo y sin dudas gracias a él he logrado concluir mi carrera.

A mi maravillosa familia. A mi madre Antonieta, por su gran dedicación, paciencia y confianza, porque nunca dejo de creer en mí y me ha ayudado a seguir adelante en los momentos más difíciles. A mi padre Jorge, por su apoyo incondicional y por cada consejo y palabra de aliento que me guían en cada instante de mi vida. A mi hermana Sheyla, por su cálida compañía desde que éramos niños, por su gran ayuda en cada momento de mi carrera y siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida.

A mis abuelos, Hipólita y Pablo, que desde el cielo y con la gracia de Dios me cuidan y guían mi camino.

Gracias por todo querida familia ustedes son mi fuente de motivación y este logro también es suyo.

Vicente Ytalo Balcona Lujano



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional del Altiplano y a la Facultad de Medicina Humana, por cobijarme en su lecho y permitir mi formación académica.

A mis docentes, que con sus conocimientos y enseñanzas me guiaron para ser una mejor persona y profesional.

A mis amigos que han sido como mis hermanos durante toda la carrera, de quienes aprendí muchas cosas que me sirvieron para mi formación personal y profesional.

Al Hospital EsSalud Base III Puno por permitir el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mi asesor de tesis Dr. Vidal Avelino Quispe Zapana por su gran enseñanza y guía para el desarrollo de mi tesis.

Vicente Ytalo Balcona Lujano



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 11

ABSTRACT..... 12

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 13

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA..... 16

1.3. HIPÓTESIS 16

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 16

1.5. OBJETIVOS 19

1.5.1. Objetivo General..... 19

1.5.2. Objetivos Específicos 19

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES..... 20

2.1.1. Antecedentes Internacionales 20

2.1.2. Antecedentes Nacionales..... 24

2.1.3. Antecedentes Regionales..... 27

2.2. MARCO TEÓRICO..... 27



| | |
|---|-----------|
| 2.2.1. Epidemiología..... | 27 |
| 2.2.2. Etiología y Factores de Riesgo | 29 |
| 2.2.3. Fisiopatología | 37 |
| 2.2.4. Diagnóstico..... | 38 |
| 2.2.5. Imagenología | 39 |
| 2.2.6. Tomografía Axial Computarizada..... | 39 |
| 2.2.7. Resonancia Magnética..... | 39 |
| 2.2.8. Hallazgos Anatomopatológicos..... | 40 |
| 2.3. MARCO CONCEPTUAL | 40 |

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

| | |
|--|-----------|
| 3.1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN | 42 |
| 3.2. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN..... | 42 |
| 3.3. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN..... | 42 |
| 3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA | 42 |
| 3.4.1. Población | 42 |
| 3.4.2. Tamaño de la muestra..... | 43 |
| 3.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN | 43 |
| 3.5.1. Criterios de Inclusión | 43 |
| 3.5.2. Criterios de Exclusión | 44 |
| 3.6. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 44 |
| 3.6.1. Técnica de recolección de datos | 44 |
| 3.6.2. Instrumento de Recolección de datos | 44 |
| 3.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS..... | 44 |
| 3.8. ASPECTOS ÉTICOS..... | 45 |



3.9. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN 46

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS 48

4.2. DISCUSIÓN 60

V. CONCLUSIONES 68

VI. RECOMENDACIONES 69

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 71

ANEXOS 78

Área: Ciencias Biomédicas.

Línea de Investigación: Ciencias Médicas Clínicas

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 05 de abril del 2023



ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Pacientes del servicio de Cirugía General con diagnóstico de Cáncer Primario de Vesícula Biliar por años. | 43 |
| Figura 2. Operacionalización de Variables | 47 |



ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabla 1. | Factores epidemiológicos predictivos: Sexo y Edad asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. | 48 |
| Tabla 2. | Factores epidemiológicos predictivos: Procedencia y Hábitos Tóxicos asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021..... | 49 |
| Tabla 3. | Factor epidemiológico y Cáncer primario de vesícula biliar. | 50 |
| Tsbla 4. | Antecedentes Patológicos asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021..... | 51 |
| Tabla 5. | Antecedentes Patológicos y Cáncer primario de vesícula biliar. | 52 |
| Tabla 6. | Factores Reproductivos: Paridad y Edad del primer embarazo relacionados con el diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021..... | 53 |
| Tabla 7. | Factores Reproductivos: Menarquia y Menopausia relacionados con el diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. | 54 |
| Tabla 8. | Factores Reproductivos y Cáncer primario de vesícula biliar. | 55 |
| Tabla 9. | Tipo Tumoral del cáncer primario de vesícula biliar..... | 56 |
| Tabla 10. | Grado de Diferenciación Tumoral del cáncer primario de vesícula biliar ... | 57 |
| Tabla 11. | Factores predictivos y Cáncer primario de vesícula biliar..... | 58 |
| Tabla 12. | Pruebas de chi-cuadrado de Pearson..... | 59 |



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

| | |
|----------------|--|
| CVB | : Cáncer de vesícula biliar |
| ACS | : Sociedad Americana Contra el Cáncer |
| MINSA | : Ministerio de Salud |
| ESSALUD | : Seguro Social de Salud |
| AVISA | : Años de vida saludable |
| IREN | : Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas |
| IMC | : Índice de masa corporal |
| DM2 | : Diabetes Mellitus 2 |
| HuR | : Antígeno R Humano |
| ADN | : Ácido desoxirribonucleico |
| IARC | : Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer |



RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores predictivos relacionados con el cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. **Materiales y métodos:** El estudio fue con enfoque cuantitativo, analítico, transversal, retrospectivo, correlacional, no experimental. La muestra incluyó 50 pacientes con el diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar confirmado por un estudio anatomopatológico, Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética y que cumplan los criterios de selección. Se utilizó la técnica de análisis documentario y el instrumento empleado fue una Ficha de recolección de datos. **Resultados:** De la totalidad de casos un 66% fueron mujeres y un 60% tuvieron una edad mayor de 60 años. El consumo de alcohol fue el hábito tóxico más común y el 68% de los pacientes provenían de las zonas urbanas del departamento de Puno. La colelitiasis se presentó en el 100% de los pacientes, seguido de la obesidad con un 56%. Los factores reproductivos en las mujeres fueron la paridad (2 o + partos) con un 76%, la menarquia de 9 a 16 años y la menopausia de 45 a 55 años ambos con un 88%. El tipo tumoral más frecuente fue el Adenocarcinoma en un 58% y en el grado de diferenciación tumoral fueron los tumores bien diferenciados con un 46%. Bajo la prueba estadística de Chi-cuadrado se obtuvo un valor de $p = 0.0010$, aceptando la hipótesis alternativa como verdadera. **Conclusión:** Los factores predictivos que se asociaron significativamente con el cáncer primario de vesícula biliar fueron: el sexo femenino, la edad mayor a los 60 años, la colelitiasis, la obesidad y la paridad mayor o igual a 2 partos, concluyendo así que la colelitiasis junto con el sexo femenino, una edad avanzada mayor a 60 años y la multiparidad son los principales factores predictivos indicadores del cáncer primario de vesícula biliar.

Palabras Clave: Cáncer Primario de Vesícula Biliar, Factores Predictivos, Colelitiasis.



ABSTRACT

Objective: To determine the predictive factors related to primary gallbladder cancer at Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. **Materials and methods:** The study was with a quantitative, analytical, cross-sectional, retrospective, correlational, non-experimental approach. The sample included 50 patients with a diagnosis of primary gallbladder cancer confirmed by a pathological study, Computed Axial Tomography or Magnetic Resonance and who met the selection criteria. The documentary analysis technique was used and the instrument used was a data collection sheet. **Results:** Of all the cases, 66% were women and 60% were older than 60 years. Alcohol consumption was the most common toxic habit and 68% of the patients came from the urban areas of the department of Puno. Cholelithiasis occurred in 100% of the patients, followed by obesity with 56%. The reproductive factors in women were parity (2 or more births) with 76%, menarche from 9 to 16 years and menopause from 45 to 55 years, both with 88%. The most frequent tumor type was Adenocarcinoma in 58% and in the degree of tumor differentiation they were well-differentiated tumors with 46%. Under the Chi-square statistical test, a value of $p = 0.0010$ was obtained, accepting the alternate hypothesis as true. **Conclusion:** The predictive factors that were significantly associated with primary gallbladder cancer were: female sex, age greater than 60 years, cholelithiasis, obesity, and parity greater than or equal to 2 births, thus concluding that cholelithiasis together with the female sex, an advanced age greater than 60 years and multiparity are the main predictive factors indicative of primary gallbladder cancer.

Keywords: Primary Gallbladder Cancer, Predictive Factors, Colelithiasis.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma primario de vesícula biliar (CVB) es una de las neoplasias más frecuentes del tracto gastrointestinal ubicándose en quinto lugar a nivel mundial, con una tasa de incidencia de 0.2 al 5%. Según la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), aproximadamente 4 de cada 10 cánceres son específicos de la vesícula biliar. Además, según las estimaciones, 84695 personas en todo el mundo habrían perdido la vida por cáncer de vesícula biliar en el año 2020, con una estimación de 115949 nuevos casos de la enfermedad (1).

Esta patología tiene una mayor incidencia en mujeres con una edad por encima de los 75 años. El cáncer primario de vesícula biliar suele descubrirse de forma incidental, ya sea mediante el examen anatomopatológico de muestras posquirúrgicas o durante las fases avanzadas de la enfermedad mediante estudios de imagen de alta resolución, expresándose por síntomas como dolor abdominal e ictericia y/o por la diseminación del cáncer a órganos vecinos. El pronóstico de vida a los 5 años de este carcinoma depende mucho del estado del cáncer al momento del diagnóstico, llegando hasta un 65 % si se diagnosticó y trató antes de que se haya diseminado fuera de la vesícula biliar o tan sólo 2% si la diseminación alcanza una parte distante del cuerpo. Así mismo, el tiempo de vida media de los pacientes con diagnóstico incidental alcanza a los 26.4 meses, teniendo una alta tasa de mortalidad durante el primer año (1,2).

El cáncer de vesícula biliar constituye un importante problema de salud pública, siendo los países con bajos recursos económicos donde se presentan las tasas más altas



de incidencia. América del Sur ocupa globalmente el tercer lugar en incidencia, mortalidad y prevalencia a los 5 años del cáncer de vesícula biliar. Dentro de los países de Sudamérica en el año 2018, Perú ocupó el tercer lugar después de Bolivia y Chile con cifras de 4,8 y 3,1 por cada 100000 habitantes de incidencia y mortalidad respectivamente por dicho carcinoma (2).

En Perú, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud en su informe “Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018” publicada en octubre del 2020, se observó que en los hospitales del Ministerio de Salud (MINSA) de los departamentos de la sierra (a diferencia de lo que ocurre en la costa) existe una emergencia en relación al cáncer de vesícula sobre todo en los departamentos de Puno y Huancavelica. Además, según los mismos reportes se tiene como base de datos que el cáncer de vesícula biliar en Lima Metropolitana del 2010-2012 presentó una tasa estandarizada de incidencia de 3,7 en hombres y 5,5 en mujeres por cada 100000 habitantes en comparación con Puno que presentó del 2014 – 2018 una tasa estandarizada de incidencia de 4,0 en hombres y 8,9 en mujeres por cada 100000 habitantes (3).

Si bien como se mostró anteriormente las tasas de incidencia, morbilidad y mortalidad del cáncer de vesícula son altas, estas han ido incrementándose durante los últimos años. Este incremento en la incidencia del cáncer de vesícula en el Perú y sobre todo en nuestra población podría deberse fundamentalmente a diversos comportamientos, condiciones y estilos de vida de la cultura actual de nuestra sociedad. Relacionado a múltiples factores y determinantes sociales y económicos de la salud como: la pobreza, la educación, la urbanización, la alimentación que en la mayoría de casos es un factor preponderante que condiciona la adquisición de múltiples enfermedades y cánceres tal es el caso de la obesidad y su propensión que tiene a desarrollar el tumor maligno en la vesícula



biliar, o la presencia de cálculos biliares, procesos infecciosos crónicos, enfermedades metabólicas, entre otros, que si bien se ha evidenciado una relación con el cáncer de vesícula biliar, estos factores son muy variables en cada población y en la mayoría de casos no hay o son muy pocos los estudios que demuestran la verdadera asociación con este carcinoma (3,4).

Por otro lado la falta de acceso y retraso en la atención médica, la detección de la enfermedad en etapas avanzadas y el limitado acceso a un tratamiento, son también las principales causas del incremento significativo no sólo de la mortalidad por cáncer vesicular, sino de la discapacidad y la pérdida de productividad en la población; además de tener un gran impacto en la economía familiar, debido a los costos combinados por diagnóstico, tratamiento y cuidado del paciente con dicho cáncer, lo cual se traduce en menor dinero para solapar las necesidades básicas, volviendo más pobre a la familia y condicionándola a un mayor riesgo de adquirir cáncer. Así mismo, en 2016, la carga de la enfermedad por cáncer de vesícula biliar reportada fue de 10468 años de vida saludable (AVISA) perdidos, siendo la tasa de mortalidad más alta en mujeres con un 3.4% (4).

Con lo antes mencionado se evidencia que existe múltiples variables que ocasionan que las personas puedan ser más vulnerables a padecer este tipo de cáncer vesicular. Además, la falta de investigaciones sobre esta patología en nuestra población de Puno que cuenta según los reportes nacionales con una alta tasa de incidencia y mortalidad (3), no permiten conocer su verdadera prevalencia.

Por todo ello, el presente trabajo de investigación tiene como finalidad analizar cuáles son los factores predictivos más asociados con el cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno.



1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Problema General

¿Cuáles son los factores predictivos relacionados con el cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021?

1.3. HIPÓTESIS

Hipótesis general

La presencia de la colelitiasis junto con el sexo femenino, la edad avanzada y la multiparidad son los principales factores predictivos indicadores de cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

Hipótesis Alterna (H1)

Existe relación estadísticamente significativa entre la presencia de la colelitiasis junto con el sexo femenino, la edad avanzada y la multiparidad y el cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

Hipótesis Nula (H0)

No existe relación estadísticamente significativa entre la presencia de la colelitiasis junto con el sexo femenino, la edad avanzada y la multiparidad y el cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer primario de vesícula biliar es una de las neoplasias más frecuentes y raras del tracto gastrointestinal con un mal pronóstico, siendo el Perú el país que ocupa el tercer lugar de incidencia y mortalidad dentro de Sudamérica.

En la actualidad en nuestro país, el cáncer primario de vesícula biliar se ha convertido en un importante problema de salud pública, afectando en mayor proporción a las



regiones con bajos recursos económicos, asociándose a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Siendo los departamentos de Puno y Huancavelica donde se muestran las más altas cifras de incidencia y muerte por este cáncer primario de vesícula biliar.

En algunos estudios realizados en el sur de Perú (uno de ellos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Sur donde se evidenció que de un total de 211 pacientes con diagnóstico de cáncer vesicular el 52.1% nacieron en el departamento de Puno, así mismo, el estudio realizado en el Hospital Honorio Delgado evidenció que de todos los casos cáncer de vesícula biliar el 21.7% de pacientes tenían como procedencia geográfica el departamento de Puno). A partir de estos datos se puede evidenciar que en nuestra región de Puno existe una importante prevalencia e incidencia de este cáncer primario de vesícula biliar.

La importancia del estudio de este cáncer de vesícula biliar radica en que es una enfermedad muy difícil de diagnosticar, hoy en día su hallazgo continúa siendo incidental, y desafortunadamente la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios muy avanzados donde ya no existe una posibilidad de tratamiento curativo lo que puede llevar a una gran afectación y deterioro de la salud emocional del paciente así como de la propia familia, o en el peor de los casos al fallecimiento del paciente, produciéndose en la mayoría de casos durante el primer año de vida ya que la sobrevivencia a los 5 años es muy escasa. Teniendo en cuenta que la mayor incidencia se da en mujeres, las consecuencias de su muerte sobre todo si son madres, son de tal dimensión que repercuten durante mucho tiempo, tanto en la familia como en la comunidad misma. Produciendo así un impacto negativo en el bienestar y la dinámica familiar, con severas consecuencias a futuro, afectando la salud física y emocional de los sobrevivientes, el cuidado y bienestar de los hijos y el ingreso económico del hogar. Todo ello justifica su vigilancia.



Debido a que hoy por hoy no se cuenta con suficientes estudios en nuestra región de Puno sobre el cáncer primario de vesícula biliar, el presente estudio es pertinente para afianzar una mayor comprensión del verdadero impacto y repercusión de esta enfermedad en nuestra población puneña, proporcionando información que será útil para toda la comunidad.

Por lo que la presente investigación surge de la necesidad de estudiar cuales son los factores predictivos más relacionados al desarrollo de este cáncer primario de vesícula biliar en los pacientes del Hospital EsSalud Puno, con el propósito de que mediante la identificación y asociación de estos factores predictivos se pueda determinar que pacientes tendrían un alto riesgo de desarrollar en un futuro este cáncer y que pacientes necesitan realizarse exámenes de alta resolución para corroborar el diagnóstico e iniciar lo más antes posible un tratamiento adecuado.

El conocimiento y la comprensión de esta información contribuiría en el planteamiento y desarrollo de una guía de práctica clínica con el propósito de optimizar la atención sanitaria de aquellos pacientes que presentan sospechas de este cáncer primario de vesícula biliar. Condicionando a que los médicos especialistas: Puedan establecer un diagnóstico precoz de este cáncer en estadios tempranos de la enfermedad; Reduzcan los casos diagnosticados de cáncer incidental de vesícula durante el periodo quirúrgico evitando un peor pronóstico, así como sus posibles complicaciones y Establezcan un tratamiento médico o quirúrgico adecuado con carácter curativo. Todo ello favoreciendo a la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad en nuestra región de Puno.

También, el Sector Salud podría utilizar esta información para poder implementar programas que mejoren el acceso a la atención médica y programas de control de la pa-



tología oncológica a nivel nacional y regional, tales como vigilancia, prevención, detección temprana y tratamiento efectivo, oportuno y, sobre todo, curativo de este cáncer vesicular. Además, de programas de prevención primaria (ya que la prevención es mucho menos costosa que la implementación de todas las infraestructuras requeridas para el manejo de los pacientes con cáncer), mejorando así la situación actual que se vive día a día no sólo con el cáncer vesicular sino con los distintos cánceres en nuestro país.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. Objetivo General

Determinar los factores predictivos relacionados con el cáncer primario de vesícula biliar Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021

1.5.2. Objetivos Específicos

- Determinar los factores epidemiológicos predictivos asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar.
- Identificar los antecedentes patológicos que se asocian al desarrollo de cáncer primario de vesícula biliar.
- Determinar los factores reproductivos relacionados con el diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar.
- Determinar las características anatomopatológicas más predominantes en el cáncer de vesícula biliar.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Cueva M. Factores predictivos clínico, analíticos e imagenológicos de cáncer de vesícula biliar, en pacientes atendidos en el Hospital Vozandes Quito, entre los años 2005 a 2019. Ecuador. 2020. Objetivo: Analizar los factores predictivos relacionados con el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. Metodología: El tipo de investigación fue analítico de caso y control, retrospectivo, donde se analizó la base de datos de todos aquellos pacientes con un diagnóstico positivo de cáncer de vesícula biliar y de los pacientes que tuvieron colecistitis. La población estuvo constituida por 108 pacientes de los cuales 81 de ellos pertenecieron al grupo control (con colecistitis) y 27 pacientes pertenecieron al grupo casos (con cáncer de vesícula biliar). Resultados: Según los resultados, la obesidad, la hiperbilirrubinemia, los niveles elevados de la ALT, AST, FA y GGT, el engrosamiento localizado de la pared de la vesícula biliar, los tumores en la vesícula biliar y en órganos cercanos y la patología linfática fueron factores de riesgo de cáncer de vesícula biliar. Conclusión: Existen factores predictivos clínico, analíticos e imagenológicos para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar en pacientes con colecistitis (5).

Cáceres J., Hidalgo W., Soliz A., et al. Análisis epidemiológico del hallazgo incidental anatomopatológico del cáncer de vesícula biliar en Hospital Universitario Municipal entre 2017 y 2018. Argentina. 2020. Objetivo: Identificar los factores epidemiológicos del cáncer de vesícula biliar y compararlos con las estadísticas locales, nacionales y mundiales. Metodología: Se revisaron los resultados de muestras anatomopatológicas y



se describió cada una de las variables en estudio. Resultados: De las 1737 colecistectomías, 697 fueron por laparoscopia y 1040 por laparotomía, la causa predominante de la cirugía fue la litiasis vesicular 1024 casos (59%). Se diagnosticaron 61 pacientes con cáncer de vesícula biliar (3,51% de las colecistectomías). El 60,6% fueron hombres y el 39,4% fueron mujeres en relación de hombre-mujer 1.5:1. La edad promedio fue de 71,2 años. Se encontró en el estudio anatomopatológico que el 90,2% fueron adenocarcinomas y el grado predominante fue el moderadamente diferenciado con 59%. Conclusión: Se encontró una marcada prevalencia de esta patología con mayor incidencia en los hombres contrario a lo descrito en otros estudios. El adenocarcinoma continúa representando el tipo histológico más frecuente y en la actualidad el diagnóstico precoz de esta patología y su estudio epidemiológico sigue siendo un gran reto (6).

Brito F., Hunt K., Kyling A., et al. Situación epidemiológica del cáncer de vesícula, una mirada desde la mortalidad y la hospitalización. Chile. 2020. Objetivo: Describir epidemiológicamente la tasa de mortalidad y hospitalización del carcinoma vesicular en Chile del 2002-2017 en relación a características de cada paciente, así como la magnitud, el tiempo y lugar. Metodología: El tipo de investigación fue observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo basado en el análisis de datos de la mortalidad, egresos hospitalarios y eventos que consignan como variables que pueden originar el cáncer vesicular. Resultados: La tasa de defunciones fue mayor en mujeres con edades por encima de los 70 años y con un bajo nivel de escolaridad. Además, entre 2002 y 2017, hubo una disminución en las tasas de mortalidad y hospitalización por cáncer de vesícula biliar. Conclusiones: Se observó una reducción de la mortalidad de 50,8% en el transcurso del estudio. Es evidente que las mujeres en Chile experimentan las tasas más altas de mortalidad y egresos hospitalarios debido a sus edades más avanzadas y bajos niveles de escolaridad (7).



Calderillo G., Herrera R., Díaz C., et al. Carcinoma epidermoide puro-combinado de vesícula biliar. Chile. 2018. Objetivo: Describir las características de 15 pacientes con carcinoma epidermoide de vesícula biliar. Metodología: Se revisaron el historial clínico de los pacientes con cáncer de vesícula biliar del Servicio de Oncología. Resultados: De 207 pacientes con cáncer de vesícula biliar, 8 presentaron diagnóstico de carcinoma epidermoide y 7 con carcinoma adenoescamoso; los 15 casos con componente epidermoide correspondieron al 6,5% del total de los pacientes. La edad estuvo comprendida entre los 53 a 72 años. El 40% eran diabéticos y el 33% tenían colelitiasis. Todos tenían extensión corregional del tumor. Se realizó una colecistectomía en nueve pacientes (mediante cirugía abierta en seis). En seis pacientes sólo se realizó una biopsia. La mediana de supervivencia fue de 4,2 meses. Conclusiones: El carcinoma epidermoide de vesícula biliar es poco común y tiene un mal pronóstico (8).

Makiuchi T., Sobue T., Kitamura T., et al. Factores reproductivos y cáncer de vesícula biliar/vías biliares: estudio de cohorte. Japón. 2016. Objetivo: Investigar prospectivamente la asociación de los factores reproductivos y menstruales con el riesgo de cáncer de vesícula biliar (GBC) y cáncer de las vías biliares (BDC). Metodología: Fue un estudio de cohorte prospectivo, donde la información de los factores reproductivos y menstruales fue recopilada a través de un cuestionario autoadministrado al inicio del estudio. Resultados: De 55786 mujeres se identificaron 115 casos de GBC y 113 casos de BDC. Para el cáncer de vesícula biliar los ciclos irregulares y prolongados se relacionaron moderadamente con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar (HR: 2,12, IC 95%) y (HR: 1,76, IC 95 %), respectivamente. Además, que la mayor edad durante el primer embarazo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar (HR :1,84, IC 95 %: 1,03–3,29 tendencia P = 0,036). Y la mayor duración de la fertilidad se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de vesícula biliar (HR = 0,59, IC del 95 %: 0,35–1,01,



tendencia $P = 0,055$ Conclusiones: Se evidenció que los ciclos menstruales irregulares y prolongados tenían una asociación moderada con un mayor riesgo, siendo el efecto más preponderante en mujeres premenopáusicas a comparación de las posmenopáusicas. Además, una mayor edad en el momento del primer embarazo se asociaba a un mayor riesgo, mientras la mayor duración de la fertilidad se relacionaba a un menor riesgo. Estos hallazgos establecen que las hormonas femeninas pueden desempeñar un rol causal importante en el cáncer de vesícula biliar (9).

Zevallos C., Ruiz M., González F., et al. Hallazgos ecográficos asociados a carcinoma de vesícula biliar. España. 2014. Objetivo: Evaluar los hallazgos ecográfico más relevantes asociados al cáncer de vesícula biliar. Metodología: El tipo de investigación fue descriptivo y retrospectivo en la que se evaluó las características clínicas junto con determinados estudios de imagen asociados a los pacientes con diagnóstico de carcinoma de vesícula biliar en los años 2000 al 2011, en el Hospital General Reina Sofía de Murcia. Resultados: De los 15 pacientes diagnosticados por cáncer vesicular, 9 casos eran mujeres. La media de la edad encontrada fue de 77 años con intervalo entre 61 a 96 años. Clínicamente el dolor constituyó el más importante motivo durante la consulta. Se encontró que 13 casos tuvieron coleditiasis, en 2 casos se encontró tabaquismo y se reportó 3 casos asociados a obesidad. En el estudio sonográfico: en 8 casos se visualizó un engrosamiento en la pared vesicular >4 milímetros, 4 casos presentaron una masa intraluminal, en 2 casos existió una vesícula escleroatrófica y un sólo caso se visualizó que una masa reemplazó a la vesícula. En 7 pacientes el único estudio imagenológico preoperatorio realizado fue la ecografía y en 8 pacientes si se completaron los estudios con una TAC abdominal. Además del total de casos, sólo en 4 de ellos hubo una sospecha preoperatoria de cáncer vesicular. Conclusión: La detección precoz del cáncer de vesícula biliar es inusual. El diagnóstico mediante la ultrasonografía es limitada. El engrosamiento de la



pared vesicular localizado en conjunto con la colelitiasis parece tener significancia en los estadios tempranos, mientras que las etapas avanzadas del cáncer se asocian a la presencia de una tumoración en la vesícula (10).

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Gomez S., Factores de riesgo de cáncer de vesícula en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo, periodo 2014-2018. Lima. 2019. Objetivo: Determinar los factores de riesgo del cáncer de vesícula biliar en los pacientes atendidos en dicho nosocomio del 2014 - 2018. Metodología: Se utilizaron métodos de investigación analítica de casos y controles, transversal y observacional retrospectiva. La muestra estuvo compuesta por 70 casos y 70 controles. Resultados: La obesidad se consideró un factor protector, y los cálculos biliares fueron el principal factor de riesgo de cáncer de vesícula biliar (OR: 34,895; IC: 99,831; p: 0,000). Por lo contrario, los pólipos biliares no presentaron una asociación estadística significativa. Conclusión: El carcinoma vesicular presenta una asociación estadísticamente significativa con la presencia de cálculos biliares en estos pacientes (11).

Mundaca A., Características clínicas, epidemiológicas de los pacientes con cáncer de vesícula del IREN Sur Perú 2010-2015. Arequipa. 2018. Objetivo: Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar que fueron atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN del SUR) en 2010 al 2015. Metodología: El tipo de investigación fue descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. La población incluyó 211 historias clínicas. La técnica fue la observación y el instrumento utilizado fue una ficha dónde se recolectaron los datos. Resultados y Conclusiones: El grupo etario comprendido entre 53 a 74 años (58.8%) y el sexo femenino (85.3%) fueron los más prevalentes. De acuerdo al lugar de



procedencia el 52.1% del total de casos con neoplasia vesicular nacieron en Puno (departamento) y el 55.5% nacieron en Arequipa (provincia). La distribución por provincias tuvo como resultado que el 21.8% procedieron de Puno, 13,4 % de Arequipa, 9% de Cusco y un 6.6% de Azángaro. Clínicamente el síntoma predominante durante el ingreso fue el dolor, seguido de la ictericia con un 32.5% y por la pérdida de peso con un 30.6%. En el 69.2% de los pacientes con este cáncer vesicular se asoció con litiasis vesicular. El 50.7% de estos casos se diagnosticó este cáncer de forma incidental y el 90.65% fueron colecistectomizados. En el examen ecográfico pre quirúrgico el 19.4% de informes se encontró un engrosamiento difuso en la pared vesicular y en el 16.1% se visualizó una tumoración infiltrante. El adenocarcinoma (90.1%) fue el tipo patológico predominante con un grado tumoral medianamente diferenciado (12).

Tairo T., Paredes R., Moreno O. Frecuencia y características del cáncer de vesícula biliar en un hospital de referencia al sur del Perú, 2009-2014: estudio descriptivo. Arequipa. 2018. Objetivo: Determinar cuál es la frecuencia y las características clínicas relacionadas al cáncer de vesícula biliar en el Hospital de referencias (Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa) al sur de Perú. Metodología: El tipo de investigación fue descriptivo donde se analizaron los informes de las muestras de colecistectomías que se realizaron durante el 2009 al 2014 en el servicio de anatómopatología de dicho nosocomio, posterior a ello se revisaron aquellas historias clínicas de todos los pacientes que mostraron resultados compatibles con el carcinoma de vesícula biliar. Resultados: De las 2991 colecistectomías realizadas en dicho nosocomio, 75 (2.5%) de ellas tuvieron como diagnóstico final el cáncer de vesícula biliar. El síntoma de mayor predominio fue el dolor con un 96.7%, seguido de las náuseas con un 87,5% y los vómitos con un 65.0%. Del total de casos un 83.3% fueron mujeres y en un 65% tuvieron más de 60 años de edad. El



adenocarcinoma constituyó el tipo más común. Conclusión: La frecuencia del cáncer vesicular en este Hospital de referencia en comparación con los Hospitales del centro y norte del Perú, es un 2,5% mayor (13).

Peña F., Sánchez F., Fernández J., et al. Frecuencia y perfil clínico de cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados en 3 hospitales referenciales de Chiclayo entre 2011 y 2015. Lambayeque. 2017. Objetivo: Determinar la prevalencia y características clínicas del cáncer de vesícula biliar en pacientes operados de colecistectomía en tres hospitales de Chiclayo entre 2011 y 2015. Metodología: El tipo de investigación fue descriptivo, transversal y retrospectivo y estuvo dividido en dos periodos: En el primer periodo se contabilizó todos los informes patológicos de vesícula biliar seleccionando todos los casos positivos para este cáncer y en el segundo periodo se recolectó todos los datos positivos del historial clínico de los casos positivos de cáncer. Resultados: De los 5720 reportes contabilizados por anatomía patológica de la vesícula biliar, 58 casos (1,01%) fueron positivos para cáncer de vesícula biliar, de los cuales (72,4%) fueron mujeres y (27,6%) fueron varones. El síntoma predominante fue el dolor en el abdomen (70,7%) y (31%) refirieron otro tipo de síntomas y el signo más frecuente fue la ictericia con un 48.3%. Por otro lado, fueron 41 casos (70,7%) quienes presentaron cálculos vesiculares en los estudios ecográficos realizados antes de la colecistectomía. El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma con 48 casos (82,8%) seguido por el carcinoma mucinoso con tan sólo 3 casos (5,2%). Conclusión: En Lambayeque la frecuencia del cáncer vesicular fue de un 1,01%, el sexo femenino fue el grupo predominante, el grupo etario de mayor prevalencia fue la sexta década de vida y el tipo más común de cáncer fue el adenocarcinoma. Así mismo, la sintomatología predominante en los pacientes fue el dolor abdominal y la ictericia (14).



2.1.3. Antecedentes Regionales

Rojas R. Desarrollo de cáncer y displasia de vesícula biliar en relación con el tiempo de enfermedad de colelitiasis, en pacientes mayores de 30 años en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón 2010. Puno. 2011. Objetivo: Analizar si existe asociación entre el tiempo de enfermedad de la colelitiasis con el desarrollo del cáncer y displasias vesiculares. Metodología: El tipo de investigación fue analítico de casos y controles. Se hallaron como grupos: un total de 6 casos de displasia de la mucosa vesicular y 3 casos de cáncer de vesícula (casos) y 39 casos de pacientes colecistectomizados que no tienen cáncer ni displasia vesicular (Controles) que representa el 84.46% de los casos. Resultados: Mostraron una relación de mujer/varón de 2.76 en la colelitiasis, 2:1 en el cáncer y 5:1 en la displasia, teniendo un importante predominio las mujeres. La edad media de distribución fue de 38.6 años de edad en la displasia y de 57.7 años de edad en el cáncer. El adenocarcinoma constituyó el tipo histológico predominante. Conclusión: No se evidenció una relación significativa entre los cálculos vesiculares y el tiempo de evolución a displasia o neoplasia (15).

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Epidemiología

El cáncer de vesícula biliar tiene una distribución geográfica diferente en todo el mundo, con grandes variaciones geográficas. Actualmente la incidencia de esta neoplasia es alta y va en incremento. Este aumento se corresponde con la elevada prevalencia de cálculos biliares e infecciones crónicas de la vesícula biliar. Aunque las extensas variaciones geográficas, étnicas y culturales en la incidencia del cáncer de vesícula biliar sugieren una interacción de importantes factores genéticos y ambientales claves asociados con el desarrollo y la progresión de esta enfermedad (16).



Si bien Estados Unidos posee una proporción e incidencia significativa, esta se ve más incrementada en poblaciones de afuera como: América del Sur, Japón, Corea India y Pakistán que donde los varones tienen una tasa de 12.3/100.000 y las mujeres de 27.3/100.000. En 2017, la Sociedad Estadounidense del Cáncer estimó en Estados Unidos un aproximado de 11 740 nuevos casos de cáncer de vesícula biliar y 3830 defunciones predominantemente en el Sexo femenino (17).

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), el cáncer de vesícula biliar fue causante del 1,7% de la mortalidad por cáncer en todo el mundo en 2018, con 220.000 nuevos casos notificados (1,3%), ocupando el 20° lugar en términos de nuevos casos notificados y el 17° en términos de mortalidad. Además, la región de Melanesia tuvo la mayor incidencia, seguida de América del Sur y Asia Oriental, y Melanesia, Asia Oriental y América del Sur tuvieron la mayor mortalidad (18).

Para el año 2018, se informó que América del sur tenía el tercer lugar de incidencia, mortalidad y prevalencia en 5 años de cáncer de vesícula biliar en todo el mundo. Notificándose aproximadamente 15114 casos nuevos de cáncer vesicular y alrededor de 11 097 muertes por esta neoplasia. Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad varían significativamente según el país, mostrando las tasas más elevadas en Bolivia (14,0 y 10,6 por 100000 habitantes), Chile (9,3 y 5,4 por 100000 habitantes) y Perú (4,8 y 3,1 por 100000 habitantes). Además, cuando se evalúan individualmente las distintas regiones de un país, la prevalencia, la incidencia y la mortalidad varían significativamente (18,19).

El cáncer de vesícula biliar es uno de los pocos cánceres que presenta un sesgo global de sexo, con una incidencia de tres a seis veces mayor en mujeres que en hombres, y su incidencia aumenta con la edad. Por otra parte, más de dos tercios de los pacientes



con cáncer de vesícula biliar tienen más de 65 años, con una edad media en el momento del diagnóstico de 72 años (20). Sin embargo, en estudios recientes mostró que el cáncer de vesícula biliar si bien disminuyó en pacientes mayores de 50 años, hubo un aumento en la población más joven comprendida entre las cuarta y quinta década de vida (17).

2.2.2. Etiología y Factores de Riesgo

La etiología del cáncer de vesícula biliar en la actualidad aún no está claramente establecida. Sin embargo, está claro que en su patogénesis intervienen múltiples factores de riesgo que favorecen su desarrollo. El sexo femenino y la presencia de colelitiasis de larga evolución son dos de estos factores de riesgo (21). Además de otros factores como son:

Sexo

El cáncer de vesícula biliar es uno de los pocos cánceres que presenta un sesgo global de Sexo, con una incidencia de tres a seis veces mayor en mujeres que en hombres. Aunque se ha observado que el cáncer de vesícula biliar afecta más al Sexo masculino en países orientales como Japón, República de Corea y Tailandia, este afecto es viceversa en Occidente afectando más al Sexo femenino, con una proporción mujer: hombre de aproximadamente 2-6:1, Datos similares se muestran en países de Sudamérica con una proporción mujer/hombre de 2,4:1 en Chile, 2,8:1 en Bolivia y 2,2:1 en Colombia (20,21).

Además, se han relacionado varios factores relacionados con el sexo, como el hecho de que las mujeres sean más propensas que los hombres a padecer colelitiasis, que la multiparidad y los efectos hormonales, como los estrógenos, favorezcan la secreción de colesterol en la bilis, lo que aumenta el riesgo de formación de cálculos biliares y, en consecuencia, de cáncer de vesícula biliar (22).



Edad

El cáncer de vesícula biliar se ha manifestado en edades avanzadas, evidenciándose una alta tasa de incidencia por encima de los 65 años (21), con una edad media de 72 años, donde dos de cada tres personas con carcinoma vesicular tienen más de 65 años (20). Por otro lado, recientes estudios se ha observado una mayor incidencia en la población más joven que se encuentran entre la cuarta y quinta década de vida (17).

Hábitos tóxicos

El consumo de tabaco y alcohol son factores de riesgo bien establecidos de diversos tipos de cáncer. Sin embargo, el riesgo de cáncer de vesícula biliar atribuido al tabaquismo y al alcohol ha sido inconsistente, esto atribuido en parte, al reducido número del tamaño muestral en las investigaciones realizadas hasta el momento. Un metaanálisis reciente dónde se analizaron 26 estudios prospectivos, evaluaron la asociación entre el tabaquismo y el consumo de alcohol en los cánceres de las vías biliares mostrando que fumar estaba asociado con un mayor riesgo de todos los demás tipos de cáncer de las vías biliares, excepto en el cáncer de vesícula biliar. Además, este estudio no halló ninguna relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de vesícula biliar (20). Se necesitan más investigaciones para determinar la relación entre el consumo de tabaco y alcohol y el riesgo de cáncer de vesícula biliar.

Antecedentes familiares de cáncer de vesícula

La Base de Datos Sueca de Cáncer Familiar y el Registro de Cáncer de Utah publicaron los primeros datos sobre la agrupación familiar del cáncer de vesícula biliar. Este estudio proporcionó los primeros datos sobre el agrupamiento familiar del cáncer de vesícula biliar en base a los registros confirmados, donde el 26 % de los cánceres de vesícula



biliar fueron familiares con un riesgo significativo en familiares de tercer grado y la manifestación de la enfermedad en varias genealogías de alto riesgo. Esto demuestra que como se informó además en estudios previos, existe una fuerte indicación de susceptibilidad genética del cáncer de vesícula biliar (23).

Obesidad

Una gran cantidad de evidencia respalda la idea de que la obesidad está relacionada con el incremento en el riesgo de cáncer de vesícula biliar. Múltiples estudios recientes se han centrado en el aumento del tamaño corporal y el riesgo de carcinogénesis de la vesícula biliar. Así, las personas con sobrepeso tienen un 20% más de riesgo de padecer cáncer de vesícula biliar que las de peso normal, y las obesas, un 60% (20).

En otro estudio diferente que combinó datos de 14 estudios de cohortes se evidenció que el riesgo relativo de cáncer de vesícula biliar en personas con sobrepeso (IMC = 25-29,9 kg/m²) fue de 1,10 (IC 95%: 1,02-1,18), y el riesgo relativo de cáncer de vesícula biliar en personas obesas (IMC =30 kg/m²) fue de 1,69 (IC 95%: 1,54-1,86) en comparación con el riesgo en personas de peso normal (IMC =18,5-24,9 kg/m²). La obesidad y el riesgo de cáncer pueden tener una relación dosis-respuesta (20).

En grandes estudios de cohortes recientes se ha observado que factores antropométricos como el índice de masa corporal (IMC) se asocian de forma independiente con el riesgo de cáncer de vesícula biliar. Así, por cada 5 kg/m² de aumento del IMC, aumentaba el riesgo ajustado de cáncer de vesícula biliar (CRI = 1,27; IC 95%, 1,19-1,36). Del mismo modo, el cáncer de vesícula biliar se relacionó con el aumento del perímetro de la cintura, el perímetro de la cadera, la relación cintura-cadera y la relación cintura-talla. Así pues, la obesidad está relacionada con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar, y las



pruebas sugieren que perder peso puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer de vesícula biliar (23).

Colelitiasis

Durante varios años se ha identificado que los cálculos biliares, también conocidos como colelitiasis, como uno de los factores de riesgo más fuertemente asociados con el cáncer de vesícula biliar, estando presente en el 70 a 90% de los casos. Es importante señalar que sólo entre el 0,5% al 3% de los pacientes con colelitiasis desarrollarán cáncer de vesícula biliar, mientras que la mayoría de las personas con esta patología no lo harán (20).

Aunque no se conoce el proceso exacto por el que la litiasis biliar predispone a padecer cáncer de vesícula biliar, se presume que la irritación epitelial crónica y el daño de la mucosa provocan una inflamación persistente de la vesícula biliar, lo que a su vez causaría la liberación de radicales libres que causarían daño y liberación de moléculas precancerosas. Además, la inflamación persistente de bajo grado en la vesícula biliar puede favorecer a la formación de calcificaciones en la pared de la vesícula, lo que da lugar a una vesícula biliar de porcelana, que también posee un riesgo muy elevado de cáncer de vesícula biliar (24).

Las investigaciones sugieren que el tamaño de los cálculos biliares influye en el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar. Específicamente, los cálculos biliares mayores a 3 cm que presentan un riesgo de entre 9,2 y 10,1 veces mayor que lo que miden menos de 1 cm (21,24).

Del mismo modo, existen pruebas de una relación muy estrecha entre los cálculos de colesterol y el tiempo de evolución de la colelitiasis. Según estudios de autopsias, el



riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con colelitiasis es del 1%, y el 70% de estos pacientes con cáncer de vesícula biliar tienen cálculos de colesterol (24).

Sin embargo, basándose en las mismas referencias publicadas y en la incidencia de cáncer de vesícula biliar que oscila entre el 0,3 y el 3% en una población de portadores de litiasis, la litiasis no puede considerarse el único factor carcinógeno directo del cáncer de vesícula biliar (21).

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus 2 (DM2) aumenta el riesgo de varios tipos de cáncer, y el cáncer se ha convertido en la principal causa de muerte en pacientes con DM2. La DM2 está asociada causalmente con: el cáncer colorrectal, pancreático, de vesícula biliar, biliar, hepatocelular, gástrico, esofágico, oral, de mama, endometrio, ovario, riñón, tiroides y leucemias. Cuando la diabetes tipo 2 va acompañada del tabaquismo, consumo de alcohol, inactividad física, exceso de peso corporal, mala alimentación, el riesgo familiar o ciertas infecciones crónicas, el riesgo acumulado de cáncer aumenta y los pacientes con DM2 desarrollan cáncer a una edad más temprana (25).

Un metaanálisis de 20 estudios descubrió que los hombres y las mujeres con diabetes de tipo 2 tenían el mismo mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar que los no diabéticos (20).

En un estudio de revisión narrativa de estudios observacionales mostró que el aumento del riesgo de cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar en pacientes con diabetes tipo 2 estimado en los metaanálisis fue muy alto (RR 2,23, IC del 95 %, RR 1,71, IC del 95 % y RR 1,77, IC 95% 1,27-2,44) respectivamente (26).



Infecciones bacterianas crónicas

Las infecciones bacterianas crónicas, en particular las causadas por *Salmonella typhi* o *paratyphi*, o *Helicobacter pylori* o *H. bilis*, también pueden provocar irritación e inflamación de la vesícula biliar. La infección crónica por *S. typhi* afecta al doble de mujeres que, de hombres, y las portadoras tienen un riesgo 12 veces mayor de desarrollar cáncer de vesícula biliar (30). El *H. bilis* también se ha relacionado con el desarrollo de cálculos biliares de colesterol, y el *H. pylori* se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer del tracto biliar (31). En conclusión, la inflamación bacteriana crónica de la vesícula biliar y el árbol biliar, que induce el daño del ADN y la proliferación de tejidos, es un factor clave en el desarrollo del carcinoma de vesícula biliar (20)

Factores Reproductivos

Como lo describe la literatura, el carcinoma de vesícula biliar afecta de manera desproporcionada y más frecuente a las mujeres, como resultado, se ha planteado que los factores reproductivos estarían involucrados en la etiología del cáncer de vesícula biliar (20).

Debido al mayor número de neoplasias en mujeres multíparas, su desarrollo puede verse influido significativamente por las hormonas progesterona y estrógeno. Aunque no hay diferencias perceptibles en la expresión de los receptores de progesterona y estrógenos entre hombres y mujeres con cáncer de vesícula biliar, la coexpresión de estos receptores es más frecuente en las mujeres que en varones (27).

Si bien algunos resultados de estudios previos han sido inconsistentes, un estudio prospectivo recientemente realizado en Japón basado en la asociación de factores reproductivos y menstruales con el riesgo de cáncer de vesícula biliar, dio como resultados que los ciclos irregulares y más largos se asociaron moderadamente con un mayor riesgo de



cáncer de vesícula. Además, que la mayor edad durante el primer embarazo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar y la mayor duración de la fertilidad se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de vesícula biliar (9). Un estudio prospectivo de casos y controles sobre la relación entre el estilo de vida y los factores reproductivos en 78 casos incidentes de cáncer de vesícula biliar descubrió que una edad temprana en la menarquia aumenta casi tres veces el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar, al igual que el número de partos, el número de embarazos y el estado posmenopáusico (18).

Otro estudio donde se recopiló datos de 19 estudios donde más de 1,5 millones de mujeres participaron en el Proyecto de agrupación de cánceres del tracto biliar con la finalidad de examinar las asociaciones de paridad, edad de la menarquia, años reproductivos y edad de la menopausia con estos cánceres para mujeres asiáticas y no asiáticas. Se encontró que durante 21 681 798 años-persona de seguimiento, se produjeron 875 casos de cáncer de vesícula biliar (GBC), 379 de cáncer en las vías biliares intrahepáticas, 450 de cáncer en las vías biliares extrahepáticas y 261 de cáncer de ampolla de Vater. Los resultados mostraron que la alta paridad se asoció con el riesgo de GBC. La edad de la menarquia se asoció con el riesgo de GBC en mujeres asiáticas, mientras que los años reproductivos se asociaron con el riesgo de GBC (28).

Por lo tanto, los hallazgos de estos estudios destacan que las hormonas femeninas pueden desempeñar un importante papel en la etiología del cáncer de vesícula biliar, se necesitan más estudios para caracterizar los mecanismos específicos por los cuales ejercen su influencia, y más estudios en poblaciones de América Latina como es el caso de Perú.



Pólipos Vesiculares

Los pólipos se han descrito como factores de riesgo, pero esta relación no se ha demostrado. En mayor proporción, la presencia de los pólipos vesiculares nos hace pensar de una patología benigna (pólipos de colesterol, colesterosis, adenomiosis, o pólipos inflamatorios), siendo sólo en un mínimo porcentaje pólipos de tipo adenomatosos los que si presentan un gran potencial maligno (18).

El intervalo de seguimiento más largo en un estudio fue de 12 años en una revisión sistemática que incluyó 12 estudios que examinaron la historia natural de los pólipos vesiculares, con un intervalo de seguimiento medio de 1,4 a 5,9 años. Se encontraron pólipos malignos en el 0,57% de los 5482 casos estudiados. Los pólipos únicos mayores de 6 mm, acompañado de síntomas, una edad mayor a 60 años, ascendencia india, presencia de colelitiasis y la colecistitis se asociaron a un mayor riesgo de malignidad. Debido al diseño de los estudios revisados, estos factores de riesgo podrían considerarse significativos, sin embargo, aún no están del todo establecidos; otra limitación fue que algunos autores no informaron de los hallazgos histológicos (29).

En una revisión sistemática de 2015 de 54 artículos en los que participaron 8701 pacientes remitidos a cirugía por pólipos en la vesícula biliar, se descubrió que era mucho más probable que los pólipos benignos tuvieran un tamaño inferior a 10 mm, mientras que era mucho más probable que los adenomas y los pólipos malignos tuvieran un tamaño superior a 10 mm. Se encontraron pólipos malignos en el 69,5% de los pólipos solitarios y en el 59% de los pólipos sésiles (30).

El tamaño del pólipo es el factor predictivo más importante del riesgo de cáncer de vesícula biliar. Varios estudios retrospectivos han descubierto que, si el tamaño del pólipo es de 10 mm, el riesgo de malignidad es significativo, y las directrices publicadas



por la Sociedad Europea de Radiología Gastrointestinal y Abdominal (ESGAR) avalan en consenso general que los pacientes con pólipos de 10 mm deben ser tratados con colecistectomía (31).

2.2.3. Fisiopatología

Mecanismo de Carcinogénesis

Si bien, los cálculos biliares se han relacionado con el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, aún se desconocen los procesos implicados en su patogénesis. Según la literatura, el desarrollo de esta carcinogénesis biliar estaría asociado con la inflamación crónica causada por la presencia de cálculos biliares y de una bilis litogénica. El estrés oxidativo causado por la liberación de radicales libres aumenta el marcaje de citocinas pre inflamatorias, prostaglandinas, moléculas quimioatrayentes y factores de crecimiento celular, lo que está relacionado con la activación de oncogenes y múltiples mutaciones del ADN, dando lugar a un crecimiento anormal e inhibición de la apoptosis. Todo ello, junto con los cambios epigenéticos resultantes, la posible inactivación de los mecanismos de reparación del ADN y la posterior acumulación de alteraciones genéticas, es una explicación la viabilidad del proceso carcinogénico de la vesícula biliar (20,29).

También se han descrito cambios epigenéticos como la metilación del ADN, la hipermetilación de las regiones promotoras de los genes, la modificación de las histonas, la remodelación de la cromatina, la recientemente descubierta interferencia del ARN (implicada en el silenciamiento postranscripcional) y la expresión génica aberrante que causan la represión transcripcional y la inactivación de los genes supresores de tumores, que se han relacionado con la carcinogénesis de este cáncer vesicular (32).

A nivel molecular, la expresión de varias proteínas asociadas al cáncer se regula estabilizando o regulando la transcripción de los ARNm correspondientes. El antígeno R

humano (HuR) se asocia con el desarrollo de adenocarcinoma de vesícula biliar porque participa en las vías reguladoras de proteínas como p21, p27, VEGF, EGFR y COX-2. P21, un inhibidor universal de CDK, se encontró en el 28% de los pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar. También se describió que las mutaciones en p53 y la expresión de p21 contribuyen a un fenotipo tumoral más agresivo, lo que lleva a una disminución de la supervivencia (29).

2.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de vesícula biliar se puede hacer en diversos escenarios:

- Diagnóstico prequirúrgico con sospecha en los exámenes imagenológicos de la vesícula biliar (ecografía, TC o RNM);
- Diagnóstico durante la cirugía (mediante hallazgos sugestivos o definitivos);
- Diagnóstico postquirúrgico (mediante el informe anatomopatológico de la colecistectomía por colelitiasis);
- En la diseminación avanzada (ictericia por invasión de vías biliares, ascitis causada por carcinomatosis o metástasis al hígado o al pulmón).

El diagnóstico prequirúrgico del cáncer de vesícula biliar es infrecuente y suele producirse en casos avanzados. No existen hallazgos clínicos patognomónicos, ni cambios en las pruebas de laboratorio o de imagen que sugieran claramente un cáncer de vesícula biliar (33).

La aparición de ictericia además de la exploración ecográfica de masas abdominales, o la imagen de engrosamiento focal o calcificación de la mucosa vesicular, nos deben hacer sospechar de malignidad subyacente. Por ello, es necesario realizar estudios de imagen de alta resolución, además de pruebas complementarias como hemograma completo, pruebas de función hepática, Ca 19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA), y



valorar la posibilidad de realizar una laparoscopia de estadificación en función de los resultados de las pruebas mencionadas (33).

2.2.5. Imagenología

La ecografía o ultrasonido, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RMn) son los estudios de imagen utilizados, y su precisión varía, siendo la TAC el método de elección (29).

2.2.6. Tomografía Axial Computarizada

En comparación con los demás exámenes, la Tomografía Axial Computarizada es el método con una gran sensibilidad y rentabilidad a la hora de estudiar los casos sospechosos de cáncer de vesícula biliar. Pudiendo así visualizar tumoraciones en la luz vesicular, presencia de masas polipoides hasta engrosamiento difuso de la pared vesicular. Del mismo modo, permite evaluar no sólo el grado de infiltración del parénquima hepático en estadios avanzados, sino también las lesiones metastásicas intrahepáticas, infiltraciones en la vía biliar común, dilataciones y obstrucciones del sistema biliar intrahepático. También, la TAC helicoidal de doble fase es muy útil para diagnosticar las metástasis ganglionares en el cáncer de vesícula biliar, permitiendo estudiar el grado de infiltración de las estructuras vasculares (21).

2.2.7. Resonancia Magnética

Según el consenso del grupo brasileño de tumores gastrointestinales para el manejo de los tumores del tracto biliar, la RM abdominal contrastada es una de las principales pruebas utilizadas para la estadificación de las neoplasias malignas del tracto biliar (nivel de evidencia II, fuerte recomendación a favor). Si esto no es posible, como mínimo se debe disponer de una TC abdominal (nivel de evidencia II, recomendación fuerte a favor) (34) .



2.2.8. Hallazgos Anatomopatológicos

Los tipos histológicos más frecuentes de cáncer de vesícula biliar son el carcinoma in situ, el adenocarcinoma, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma indiferenciado. Se sabe con certeza que el 95-98% de las neoplasias de vesícula biliar son adenocarcinomas, y que el 75-80% de estos adenocarcinomas presentan un grado bien diferenciado en relación a otras neoplasias. El adenocarcinoma papilar es el único tipo histológico con un buen pronóstico para la supervivencia del paciente, mientras que el carcinoma “oat cell” y el carcinoma de células adenoescamosas tienen el peor pronóstico.(29).

Se estima que el tiempo medio de progresión de lesiones premalignas a carcinoma invasivo es de 15 años (5 años entre displasia y carcinoma in situ, y otros 10 años entre carcinoma in situ y carcinoma invasivo). El hígado es el órgano más afectado (40-60%), siendo invadido por contigüidad. Del mismo modo, estos tumores son más susceptibles a la invasión local que a la invasión intra o extraperitoneal a distancia. La expansión angiolinfática a través de los pedículos portales de Glisson desde áreas de infiltración hepática directa es la vía más común de metástasis hepática (21).

2.3. MARCO CONCEPTUAL

Cáncer primario de vesícula biliar: El cáncer primario de vesícula biliar es una enfermedad en la que se produce un crecimiento anormal de células malignas (cancerosas) en los tejidos de la vesícula biliar.

Factores predictivos: Los factores predictivos o también llamados (predisponentes) son aquellos elementos o características detectables que pueden predecir o anunciar el riesgo de una persona de presentar una afección o enfermedad en el futuro en el ámbito del que se trate.



Colelitiasis: La colelitiasis se refiere a la formación y presencia de uno o varios cálculos (litiasis vesicular) en el interior de la vesícula biliar. Los cálculos biliares son pequeñas depósitos endurecidos constituidas de colesterol.



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.2. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación fue un estudio con enfoque cuantitativo, analítico, transversal, retrospectivo, correlacional, no experimental.

3.3. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación fue desarrollada en el Hospital III EsSalud Puno, en el departamento de Cirugía General.

Dicho establecimiento de salud se encuentra ubicado en el distrito, provincia y región de Puno, que se encuentra a 3827 msnm. Actualmente el hospital tiene influencia sobre los asegurados de la región de la provincia de Puno, así como algunos distritos pertenecientes a la región sur del departamento de Puno.

Se prefirió como lugar de estudio este hospital por la mayor afluencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar necesarios para el estudio.

3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.4.1. Población

La población de la presente investigación estuvo constituida por 56 pacientes del servicio de Cirugía General del Hospital III EsSalud Puno con diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar confirmado por un estudio anatomopatológico, Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética, durante el periodo 2018-2021.

3.4.2. Tamaño de la muestra

La obtención de la muestra se realizó mediante el muestreo no probabilístico. Este tipo de muestreo nos permitió incluir a todos aquellos pacientes con un diagnóstico confirmado de cáncer primario de vesícula biliar, quienes además cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente.

Figura 1. *Pacientes del servicio de Cirugía General con diagnóstico de Cáncer Primario de Vesícula Biliar por años.*

| PACIENTES DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PRIMARIO DE VESÍCULA BILIAR POR AÑOS | |
|--|-----------------|
| AÑO | NUMERO DE CASOS |
| 2018 | 13 |
| 2019 | 19 |
| 2020 | 15 |
| 2021 | 9 |
| TOTAL | 56 |

Fuente: Servicio de Cirugía General del Hospital III EsSalud Puno.

La muestra incluida fueron todos aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer primario de vesícula biliar que fue un total de 56 historias clínicas, de las cuales 6 historias clínicas no cumplían con los criterios de selección establecidos. Por lo que el número de la muestra final fue de 50 pacientes.

3.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.5.1. Criterios de Inclusión

- Paciente con diagnóstico de cáncer primario de vesicular biliar confirmado por estudio anatomopatológico, Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética.



- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con edad comprendida entre los 18 y 80 años.
- Pacientes con historial clínico completo.
- Pacientes que residen en la Región de Puno.
- Pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía General.

3.5.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con antecedente de hepatopatías crónicas (cirrosis hepática, hepatitis viral, quiste hidatídico hepático).
- Pacientes con antecedente de oncología hepática.
- Pacientes que recibieron algún tipo de quimioterapia y/o radioterapia antes del diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar.

3.6. TECNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.6.1. Técnica de recolección de datos

La técnica de recolección de información fue mediante el análisis documental de todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno durante el periodo 2018-2021.

3.6.2. Instrumento de Recolección de datos

El instrumento utilizado en esta investigación fue una ficha de recolección de datos previamente estructurada (Ver Anexo 1), y validada por especialistas en el área de Cirugía General (Ver Anexo 5).

3.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se procedió a recolectar la información de las historias clínicas mediante el llenado de las fichas de recolección de datos. Se creó una base de datos en el programa Microsoft Excel, luego estos datos fueron procesados usando el programa estadístico IBM



SPSS (versión 22), ello determinó el estadístico en las correlaciones, ya que en la prueba de normalidad especifica si $p > 0.05$ se utiliza la R de Pearson, siendo los resultados en la investigación mayor a p de la significancia bilateral, por ende, se utilizó la R de Pearson en el objetivo general.

Para analizar la contrastación de las hipótesis se empleó la prueba estadística Chi cuadrado.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio el investigador garantizó la confidencialidad de la información de cada paciente.

- **Recolección de datos:** La toma de los datos se realizó mediante la codificación de las historias clínicas de cada uno de los pacientes evitando así utilizar el nombre y apellidos reales. Para dicha codificación se empleó cinco códigos, los tres primeros correspondientes a las letras iniciales del título del proyecto de investigación (FPC) y los dos últimos fueron números enteros en orden de numeración ascendente (FPC01).
- La recolección de datos fue tomada de la información digital del sistema del Hospital EsSalud Puno con el asesoramiento y ayuda del Asesor de Tesis en los días posteriores a la Aprobación de la ejecución del Proyecto de investigación establecida por el Comité de Ética e Investigación de dicho nosocomio (Ver Anexo 4).
- **Archivo de la información:** Los datos encontrados fueron documentados en las Fichas de Recolección de datos con la codificación correspondiente. Además, el acceso a dicha información estará limitado al investigador y personas



autorizadas a tener acceso a ellas. El tiempo que dicha información estará en posesión del investigador será un año y posteriormente será destruido.

3.9. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

- **VARIABLE 1**

- Cáncer primario de vesícula biliar.

- **VARIABLE 2**

- Factores predictivos del Cáncer primario de vesícula biliar

Figura 2. Operacionalización de Variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DIMENSION | SUBDIMENSIÓN | INDICADOR | UNIDAD DE MEDIDA |
|--|--|----------------------------------|---|--|------------------|
| VARIABLE 1 Cáncer de vesícula biliar | Presencia de una tumoración en la vesícula biliar diagnosticada por estudios imagenológicos o por estudio anatomopatológicos. | Cáncer de vesícula biliar | Tipo tumoral | +Carcinoma in-situ +Adenocarcinoma +Cáncer de células escamosas +Carcinoma adenoescamoso +Carcinoma Indiferenciado + Otro | Porcentaje |
| | | | Grado de diferenciación Tumoral | +Bien diferenciado +Moderadamente diferenciado +Indiferenciado +No específica | Porcentaje |
| VARIABLE 2 Factores predictivos del cáncer primario de vesícula biliar | Conjunto de factores que predisponen el desarrollo del cáncer primario de vesícula biliar, evidenciado en factores biológicos propios del paciente, entidades medicas del paciente, características clínicas iniciales del paciente y resultados imagenológicos, de exámenes de laboratorio que aumentan el riesgo de un paciente de padecer una afección o enfermedad en este caso el cáncer primario de vesícula biliar. | Factores epidemiológicos | Edad | 18-34 años 35-60 años > 60 años | Porcentaje |
| | | | Sexo | Masculino Femenino | Porcentaje |
| | | | Procedencia | Zona rural Zona urbana | Porcentaje |
| | | | Hábitos tóxicos | Alcohol Tabaquismo Ninguno | Porcentaje |
| | | Antecedentes patológicos | Familiar con antecedente de cáncer vesicular | SI NO | Porcentaje |
| | | | Obesidad | SI NO | Porcentaje |
| | | | Colelitiasis | SI NO | Porcentaje |
| | | | Diabetes Mellitus | SI NO | Porcentaje |
| | | | Pólipos vesiculares | SI NO | Porcentaje |
| | | | Infecciones crónicas por Salmonella typhi, S. paratyphi o H. pilory | SI NO | Porcentaje |
| | | Factores Reproductivos | Paridad | 1 parto 2 o + partos | Porcentaje |
| | | | Edad del primer embarazo a término | < 20 años 20 años y < 35 años > o = 35 años | Porcentaje |
| | | | Menarquia | No tuvo embarazo < 9 años > 9 años y < 16 años > 16 años | Porcentaje |
| | | | Menopausia | <45 años 45 años y < 55 años > o = 55 años | Porcentaje |



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

Tabla 1. Factores epidemiológicos predictivos: Sexo y Edad asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

| Factores epidemiológicos | | N | % |
|--------------------------|--------------|----|-------|
| Sexo | Masculino | 17 | 34.0 |
| | Femenino | 33 | 66.0 |
| | Total | 50 | 100.0 |
| Edad | 18 a 34 años | 0 | 00.0 |
| | 35 - 60 años | 20 | 40.0 |
| | > 60 años | 30 | 60.0 |
| | Total | 50 | 100.0 |

Del 100 % de pacientes (50), en lo relacionado con el sexo, un 66 % (33) fueron de sexo femenino y un 34 % (17) fueron de sexo masculino; En lo relacionado a la edad el 60 % (30) son mayores de 60 años, mientras que el 40 % (20) tenía una edad entre 35 a 60 años y 00 entre la edad de 18 a 34 años.

Tabla 2. Factores epidemiológicos predictivos: Procedencia y Hábitos Tóxicos asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

| Factores epidemiológicos | | N | % |
|--------------------------|-------------|----|-------|
| Procedencia | Zona Rural | 16 | 32.0 |
| | Zona Urbana | 34 | 68.0 |
| | Total | 50 | 100.0 |
| Hábitos Tóxicos | Alcohol | 22 | 44.0 |
| | Tabaquismo | 11 | 22.0 |
| | Ninguno | 17 | 34.0 |
| | Total | 50 | 100.0 |

Del 100 % de pacientes (50), en lo relacionado con la procedencia, el 68 % (34) provenían de la zona urbana, mientras el 32 % (16) provenían de la zona rural, En lo relacionado con los hábitos tóxicos el 44 % (22) tienen hábitos de consumo de alcohol, mientras que el 22 % (11) tienen hábito de tabaquismo y el 34% no tuvo ninguno de los hábitos anteriores.

Tabla 3. Factor epidemiológico y Cáncer primario de vesícula biliar.

| | | Factor epidemiológico y Cáncer primario de vesícula biliar | | | | | | |
|------------------------|--------------|--|------------------|---------------|----------------|---------------|-------|----------------------|
| | | In - situ | Adeno- carcinoma | Ca. Cel. esc. | Indiferenciado | No específica | Total | Chi cuadrado Pearson |
| Sexo | Masculino | 1 | 9 | 7 | 0 | 0 | 17 | 0.0030 |
| | Femenino | 0 | 20 | 1 | 2 | 10 | 33 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Edad | 18 a 34 años | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0014 |
| | 35 - 60 años | 0 | 11 | 2 | 0 | 7 | 20 | |
| | > 60 años | 1 | 18 | 6 | 2 | 3 | 30 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Procedencia | Zona Rural | 1 | 8 | 4 | 1 | 2 | 16 | 0.0100 |
| | Zona Urbana | 0 | 24 | 1 | 1 | 8 | 34 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Hábitos Tóxicos | Alcohol | 1 | 12 | 3 | 1 | 5 | 22 | 0.0520 |
| | Tabaquismo | 0 | 7 | 2 | 0 | 2 | 11 | |
| | Ninguno | 0 | 10 | 3 | 1 | 3 | 17 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |

De acuerdo a la prueba del Chi – cuadrado de Pearson se obtuvo el valor de p para: sexo (0.0030), edad (0.0014), procedencia (0.0100) y hábitos tóxicos (0.0520), representando en el sexo, la edad y la procedencia, significancia.

Tabla 4. Antecedentes Patológicos asociados al diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

| Antecedentes Patológicos | SI | | NO | | TOTAL | |
|--|----|-------|----|------|-------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Familiar con antecedentes de cáncer vesicular | 8 | 16.0 | 42 | 84.0 | 50 | 100.0 |
| Obesidad | 28 | 56.0 | 22 | 44.0 | 50 | 100.0 |
| Colelitiasis | 50 | 100.0 | 0 | 00.0 | 50 | 100.0 |
| Pólipos Vesiculares | 4 | 8.0 | 46 | 92.0 | 50 | 100.0 |
| Diabetes Mellitus | 8 | 16.0 | 42 | 84.0 | 50 | 100.0 |
| Infección crónica por Salmonela Typhi o S. paratyphi. o H. pilory | 10 | 20.0 | 40 | 80.0 | 50 | 100.0 |

Del 100 % de pacientes (50), la totalidad presentó colelitiasis, el 56% (28) presentó obesidad, el 20 % (10) infección crónica por Salmonela Typhi o S. paratyphi. o H. pilory, un 16% (8) familiar con antecedentes de cáncer vesicular y diabetes mellitus, y un 8 % (4) pólipos vesiculares.

Tabla 5. Antecedentes Patológicos y Cáncer primario de vesícula biliar.

| Antecedentes Patológicos y Cáncer primario de vesícula biliar | | | | | | | | |
|--|--------------|------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------|-----------------------------|
| | | In - situ | Adeno- carcinoma | Ca. Cel. esc. | Indiferenciado | No específica | Total | Chi cuadrado Pearson |
| Fam. antecedente Ca V.B. | SI | 0 | 5 | 1 | 2 | 0 | 8 | 0.051 |
| | NO | 1 | 24 | 7 | 2 | 10 | 42 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Obesidad | SI | 0 | 15 | 4 | 0 | 9 | 28 | 0.010 |
| | NO | 1 | 14 | 4 | 2 | 1 | 22 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Colelitiasis | SI | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | 0.004 |
| | NO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Pólipos V. | SI | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 4 | 0.621 |
| | NO | 0 | 27 | 7 | 2 | 10 | 46 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Diabetes M. | SI | 0 | 4 | 1 | 2 | 1 | 8 | 0.530 |
| | NO | 1 | 25 | 7 | 0 | 9 | 42 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Infección c. por S. Typhi | SI | 1 | 3 | 2 | 0 | 4 | 10 | 0.579 |
| | NO | 0 | 26 | 6 | 2 | 6 | 40 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |

De acuerdo a la prueba del Chi – cuadrado de Pearson se obtuvo el valor de p para: familiar con antecedente de cáncer de vesícula biliar (0.051), obesidad (0.010), colelitiasis (0.004), pólipos vesiculares (0.621), diabetes mellitus (0.530) e infección c. por S. Typhi, S. paratyphi o H. pylori (0.579), representando en la colelitiasis y la obesidad, significancia.



Tabla 6. Factores Reproductivos: Paridad y Edad del primer embarazo relacionados con el diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

| Factores reproductivos | | N | % total | % sexo femenino |
|-------------------------------|---------------------|----------|----------------|----------------------------|
| Paridad | 1 parto | 8 | 16.0 | 24.0 |
| | 2 o + partos | 25 | 50.0 | 76.0 |
| | Total | 33 | 66.0 | 100.0 |
| Edad 1° embarazo | < 20 años | 11 | 22.0 | 33.0 |
| | 20 años y < 35 años | 22 | 44.0 | 67.0 |
| | > o = 35 años | 0 | 00.0 | 00.0 |
| | Total | 33 | 66.0 | 100.0 |

Del 100 % de pacientes de sexo femenino (33); En lo relacionado a la paridad se obtuvo que el 76 % (25) tuvo de 2 a más partos, mientras que el 24 % (8) tuvo sólo un parto. En lo referente a la edad del primer embarazo el 67 % (22) tuvo el primer embarazo entre 20 años y < 35 años, el 33 % (11) tuvieron a la edad < 20 años y 00 por encima de 35 años.

Tabla 7. Factores Reproductivos: Menarquia y Menopausia relacionados con el diagnóstico de cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021.

| Factores reproductivos | N | % total | % sexo femenino | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------------|-------|
| Menarquia | < 9 años | 4 | 8.0 | 12.0 |
| | > 9 años y < 16 años | 29 | 58.0 | 88.0 |
| | > 16 años | 0 | 00.0 | 00.0 |
| | Total | 33 | 66.0 | 100.0 |
| Menopausia | < 45 años | 4 | 8.0 | 12.0 |
| | 45 años y < 55 años | 29 | 58.0 | 88.0 |
| | > o = 55 años | 0 | 00.0 | 00.0 |
| | Total | 33 | 66.0 | 100.0 |

Del 100 % de pacientes de sexo femenino (33); la menarquia con 88 % (29) entre > 9 años y < 16 años, mientras que en el 12 % (4) < 9 años de edad y 00 después de 16 años.

Presentaron menopausia 88 % (29) a la edad > 45 años y < 55 años, el 12 % (4) por debajo de los 45 años de edad y 00 después de 55 años.

Tabla 8. Factores Reproductivos y Cáncer primario de vesícula biliar.

| | | Factor Reproductivo y Cáncer primario de vesícula biliar | | | | | | Chi cuadrado Pearson |
|--------------------------------|--------------|---|-------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------|-----------------------------|
| | | In - situ | Adeno- carcinoma | Ca. Cel. esc. | Indiferenciado | No específica | Total | |
| Paridad | 1 parto | 0 | 4 | 0 | 0 | 4 | 8 | 0.0031 |
| | > 2 partos | 0 | 16 | 1 | 2 | 6 | 25 | |
| | * | 1 | 9 | 7 | 0 | 0 | 17 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Edad 1° Embarazo (años) | < 20 | 0 | 10 | 0 | 0 | 1 | 11 | 0.0511 |
| | 20 y < 35 | 0 | 10 | 1 | 2 | 9 | 22 | |
| | > o = 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | * | 1 | 9 | 7 | 0 | 0 | 17 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Menarquía (años) | < 9 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0,0200 |
| | > 9 < 16 | 0 | 16 | 1 | 2 | 10 | 29 | |
| | > 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | * | 1 | 9 | 7 | 0 | 0 | 17 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |
| Menopausia (años) | < 45 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0,0200 |
| | 45 y < 55 | 0 | 17 | 1 | 2 | 9 | 29 | |
| | > o = 55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | * | 1 | 9 | 7 | 0 | 0 | 17 | |
| | Total | 1 | 29 | 8 | 2 | 10 | 50 | |

De acuerdo a la prueba del Chi – cuadrado de Pearson se obtuvo el valor de p para: paridad (0.0031), edad del primer embarazo (0.0511), menarquía (0,0200) y menopausia (0,0200), representando en la paridad, la menarquía y la multiparidad, significancia.



Tabla 9. Tipo Tumoral del cáncer primario de vesícula biliar.

| Tipo Tumoral | | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Carcinoma in - situ | 1 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| Adenocarcinoma | 29 | 58.0 | 58.0 | 60.0 |
| Ca. Cel. escamosas | 8 | 16.0 | 16.0 | 76.0 |
| Indiferenciado | 2 | 4.0 | 4.0 | 80.0 |
| No especifica | 10 | 20.0 | 20.0 | 100.0 |
| Total | 50 | 100.0 | 100.0 | |

Del 100 % de pacientes (50), 58 % (29) fueron adenocarcinomas, 16 % (8) cáncer de células escamosas, 4 % (2) fueron indiferenciados, 2 % (1) in – situ y 20 % (10) no especificados.



Tabla 10. Grado de Diferenciación Tumoral del cáncer primario de vesícula biliar

| Grado de Diferenciación Tumoral | | | | |
|--|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | | | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Bien diferenciado | 23 | 46.0 | 46.0 | 46.0 |
| Mod. Diferenciado | 9 | 18.0 | 18.0 | 64.0 |
| Poco diferenciado | 5 | 10.0 | 10.0 | 74.0 |
| Indiferenciado | 3 | 6.0 | 6.0 | 80.0 |
| No especifica | 10 | 20.0 | 20.0 | 100.0 |
| Total | 50 | 100.0 | 100.0 | |

Del 100 % de pacientes (50), 46 % (23) fueron bien diferenciados, 18 % (9) moderadamente diferenciados, 10 % (5) poco diferenciados, 6 % (3) indiferenciados y 20 % (10) no especifica diferenciación.



Tabla 11. Factores predictivos y Cáncer primario de vesícula biliar.

| Factores predictivos y Cáncer primario de vesícula biliar | | Cáncer Primario con vesícula | |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Factores Predictivos | Coefficiente de correlación | 1.000 | 0.407 |
| | Sig. (bilateral) | | 0.149 |
| | N | 50 | 50 |
| Cáncer Primario con vesícula | Coefficiente de correlación | 0.407 | 1.000 |
| | Sig. (bilateral) | 0.149 | |
| | N | 50 | 50 |

Aplicando el estadístico R de Pearson, se obtuvo un valor de 0, 407 mostrando una correlación positiva moderada.

Tabla 12. Pruebas de chi-cuadrado de Pearson.

| Pruebas de chi-cuadrado | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|---|
| | Valor | df | Significación asintótica (bilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson | 2,311 ^a | 3 | 0.010 |
| Razón de verosimilitud | 3.406 | 3 | 0.333 |
| Asociación lineal por lineal | 1.753 | 1 | 0.185 |
| N de casos válidos | 50 | | |

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,12.

DECISIÓN ESTADÍSTICA:

Si $P \text{ valor} = 0.010 < \alpha = 0.05$

De acuerdo a la prueba del Chi – cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de $p = 0.0010$, aceptando la hipótesis alterna, ya que representa significancia.



4.2. DISCUSIÓN

La presente investigación: Factores predictivos del cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. Cuyos objetivos fueron: Determinar los factores predictivos más relacionados con el cáncer primario de vesícula biliar. Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. Contando con una muestra de 50 pacientes. Planteándose la siguiente hipótesis: La presencia de la coleditiasis junto con el sexo femenino, la edad avanzada y la multiparidad son los principales factores predictivos indicadores de cáncer primario de vesícula biliar en el Hospital III EsSalud Puno. 2018-2021. La misma que fue probada bajo Chi cuadrado, con un valor de $p = 0.0010$, siendo esta < 0.05 . Aceptándose la hipótesis alterna.

En relación a los factores epidemiológicos: sexo, edad, procedencia y hábitos tóxicos. El sexo femenino fue el factor predictivo con el mayor nivel de significancia estadística, evidenciando un claro predominio de este cáncer en las mujeres y estimando una proporción de 2:1 entre mujeres y varones en nuestro estudio. Estos resultados se comparan con la literatura donde se establece al sexo femenino como un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar. Resultados similares se encontraron en estudios de Cueva M. (5), Calderillo G. et al (8), Zevallos C., et al (10) Mundaca A. (12), Tairo T. (13) y Peña F. et al (14) donde hubo una clara predominancia del cáncer de vesícula biliar en las mujeres. Así como en el estudio de Rojas R. (14) en Puno, donde se encontró que de los 3 casos de cáncer 2 fueron mujeres. Esto se debe a la relación de varios factores con el sexo femenino, principalmente los efectos hormonales que favorecen a la secreción del colesterol a la bilis lo que hace las mujeres sean más propensas a padecer coleditiasis, y por ende el cáncer de vesícula biliar. Por lo contrario, nuestro estudio difiere con los resultados de Cáceres J. et al (6), donde se encontró una predominancia del 60.6 % en varones, esto puede deberse a que hubo factores asociados al diagnóstico



del cáncer vesicular como la diabetes y el tabaquismo activo, los que se presentan más en hombres que en mujeres.

Respecto a la edad se observó una clara incidencia por encima de los 60 años, presentando una relación significativa con el cáncer primario de vesícula biliar. Los resultados fueron similares a los estudios de Cueva M. (5) donde se observó que la edad comprendida entre los 65 a 100 años constituyó un factor de riesgo para cáncer de vesícula biliar con un riesgo de 5,3 veces más de desarrollar este carcinoma, Mundaca A. (12) encontró que el 58.8 % del total de pacientes se encontraron entre los 53 a 74 años de edad y Tairo T. (13) evidenció que el 60 % de los pacientes tuvieron una edad > 65 años. Este riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar a una edad avanzada se explicaría en base, que a medida que la persona va envejeciendo se van acumulando y asociando múltiples factores de riesgo, además que a esta acumulación global se sumaría la pérdida de eficiencia y eficacia de los diversos mecanismos de reparación celular. También es importante mencionar que en la actualidad se ha visto un incremento en la incidencia del cáncer vesicular en pacientes de la cuarta y quinta década de vida, presentándose en nuestra investigación en el 40 % del total entre la edad de 35 y 60 años, por lo que se debería vigilar y ampliar los estudios en este grupo etario.

Respecto a la procedencia se evidencia un claro predominio en la zona urbana en relación a zona la rural con una proporción de 2:1, presentando una asociación con el desarrollo de cáncer primario de vesícula biliar. Su asociación en nuestra población puede estar relacionada con el estilo de vida y el tipo de alimentación de las personas, basado en el estrés urbano, así como la mayor disponibilidad de alimentos altos en grasas y carbohidratos en estas zonas. Estos resultados concordaron con Mundaca C, (12) que evidenció que del 52.1 % de pacientes que provenían del departamento de Puno el 21.8% de estos coincidentemente pertenecían a la provincia de Puno, a las zonas urbano marginales.



Respecto a los hábitos tóxicos se encontró en mayor frecuencia el consumo de alcohol que de tabaco en una proporción de 2:1, sin embargo, no presentó una relación con el desarrollo del cáncer vesicular. El alcohol y tabaquismo son considerados como factores de riesgo establecidos para diversos tipos de cánceres, pero, su asociación con el cáncer de vesícula biliar sigue siendo inconsistente. Los resultados obtenidos fueron diferentes de los encontrados por Zevallos C., et al (10) en donde se evidenció que sólo el 14 % (2/15) presentaron como antecedente el tabaquismo y ninguno presentó antecedentes de consumo de alcohol, y al igual que nuestro estudio no presentó asociación alguna con el desarrollo de este carcinoma. Dicho resultado podría deberse al número reducido de casos estudiados por el investigador y una mayor asociación de estos hábitos tóxicos con otros tipos de cáncer.

En relación a los antecedentes patológicos: familiar con antecedente de cáncer vesicular, obesidad, colelitiasis, diabetes mellitus, pólipos vesiculares e infecciones crónicas por *S. typhi*, *S. paratyphi* o *H. pylori*. La colelitiasis fue el factor predictivo con el mayor nivel de significancia estadística, el cual se presentó en la totalidad de los pacientes, este resultado se compara con la literatura donde se estima que los cálculos biliares están presentes en el 70 a 90 % de los casos con cáncer de vesícula biliar. También coincidimos con los estudios de Mundaca A. (12), Zevallos C., et al (10) y Peña F. et al (14) donde se evidenciaron que, del total de casos, la mayoría presentó la colelitiasis como el antecedente más frecuente en este cáncer vesicular; Además, Gómez S. (11) encontró que la colelitiasis tenía una significancia estadística, estimando un riesgo de 34.895 veces a desarrollar cáncer de vesícula biliar. Es importante mencionar que, si bien la colelitiasis constituye un factor importante, por sí solo no puede considerarse como único factor carcinogénico directo en el cáncer primario de vesícula biliar.



Respecto a la obesidad, este constituyó el segundo factor predictivo patológico más frecuente del cáncer primario de vesícula biliar, encontrándose una relación significativa. La obesidad y su asociación con el cáncer vesicular es muy compleja y se ha centrado en que el aumento del tamaño corporal constituye un importante riesgo de carcinogénesis. Estos resultados coincidieron con los estudios de Schmidt M. et al (20) que encontró que el riesgo relativo del cáncer de vesícula en personas obesas fue del 1,69; Sharma A., et al (32) determinó que por cada aumento de 5 kg/m² en el IMC hay un aumento del riesgo ajustado de cáncer de vesícula biliar, Cueva M, (5) halló que la obesidad fue un factor de riesgo en pacientes con carcinoma vesicular con una relación estadística significativa y Garmendia M., et al (35) encontró un riesgo atribuible de la obesidad con el cáncer de vesícula en 27 % para mujeres y un 7 % para hombres. Por el contrario, Zevallos C., et al (10) encontró que sólo 3 de 15 pacientes tenían obesidad, no encontrando significancia y Gómez S. (11) encontró que la obesidad estuvo presente en el 11.4 %, considerándose como factor protector. Esto podría deberse a que en este estudio más de la mitad de los pacientes con cáncer vesicular no eran obesos, por lo que no constituyó un factor de riesgo importante.

Respecto a la diabetes mellitus presentó una baja frecuencia y no se encontró significancia como factor predictor para cáncer de vesícula biliar, esto debido a que, si bien la diabetes aumenta el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, por sí mismo no constituye un factor importante de carcinogénesis y necesita de la asociación con otros factores para poder incrementar el riesgo desarrollar el cáncer de vesícula biliar. Estos resultados fueron similares a los encontrados por Calderillo G. et al (8) donde 6 de 15 casos tenían diabetes mellitus, no encontrando significancia; Cueva M. (5) donde se evidenció que la diabetes mellitus no tuvo una asociación estadísticamente significativa con el cáncer vesicular y Schmidt M., et al (20) que encontró que tanto los hombres como mujeres



con DM2 presentaron un mayor riesgo de desarrollar cáncer vesicular en comparación con lo que no tenían diabetes, pese a ello, no encontró una relación significativa.

Respecto a los pólipos vesiculares no se encontró significancia con el cáncer primario de vesícula biliar. Estos resultados son similares a los de Cueva G., et al (36) que encontró que el 95,7 % de los pólipos vesiculares fueron benignos mientras que solo el 4,3 % restante se asoció con el cáncer de vesícula y Gómez S. (11) que encontró la presencia de pólipos en 38.6 % de pacientes con cáncer de vesícula biliar, no encontrándose asociación estadística significativa. Esto se explicaría en base a que, si bien los pólipos vesiculares han sido descritos como factores de riesgo para esta neoplasia, la mayoría de estos corresponden a una patología benigna.

Respecto al familiar con antecedente de cáncer vesicular no hubo significancia con el cáncer primario de vesícula biliar. Sin embargo, nuestros resultados no coincidieron con el estudio de Sharma A., et al (23) donde se evidenció que el 26 % de los cánceres de vesícula biliar tuvieron familiares con este mismo cáncer, con un riesgo significativo en familiares de tercer grado y con Hsing A., et al (37) donde se observó que aquellos pacientes que presentaban antecedentes familiares positivos junto con la colelitiasis, tenían un riesgo de 57 veces de desarrollar cáncer de vesícula biliar con una relación significativa en los familiares de primer grado. Esta diferencia puede deberse a que en estos estudios la población estudiada fue más grande y había una alta prevalencia de esta neoplasia.

Respecto a la infección crónica por *S. Typhi*, *S. paratyphi* o *H. pilory* no se encontró significancia con el cáncer primario de vesícula biliar. Nuestros resultados coincidieron con Safaeian M., et al (38) donde se encontró que sólo 6 (0,26 %) de 2293 casos fueron positivos para *S. Typhi*, no encontrando asociación entre la *S. Typhi* y cáncer vesicular; Esto debido a la muy baja prevalencia (1/457) en los portadores crónicos en dicha



población. Por el contrario, Koshiol J., et al (39) encontró que, a pesar de las diferencias en los métodos de estudio, en la mayoría se evidenció una asociación positiva entre *S. Typhi* y el cáncer de vesícula biliar, esto debido a que en este estudio a diferencia del nuestro si contaron con exámenes inmunológicos necesarios para el diagnóstico de estas infecciones bacterianas crónicas.

En relación a los factores reproductivos: paridad, edad del primer embarazo, menarquia y menopausia. La paridad fue el factor predictivo con el mayor nivel de significancia estadística. Nuestros resultados coincidieron con Makiuchi T., et al (9) y Prieto O., et al (18), donde se encontraron que la mayor paridad se asociaba con un importante riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar; Además que Jackson S., et al (28) encontró que el riesgo de cáncer vesicular fue mayor para las mujeres con 5 o más hijos en comparación con las nulíparas. Esto debido a que a mayor número de partos existe una mayor expresión de los receptores de hormonas sexuales femeninas que influyen en la secreción y función vesicular ocasionando el aumento de la secreción del colesterol y estasis vesicular. Respecto a la edad del primer embarazo el grupo que se presentó con mayor frecuencia fue el comprendido entre los 20 y 35 años, pese a ello no se encontró una relación significativa con el desarrollo del cáncer primario de vesícula biliar. Asu vez estos resultados no coincidieron a los encontrados por Makiuchi T., et al (9) que evidenció que el desarrollo del cáncer de vesícula biliar se asoció a una edad mayor de 35 años en el momento del primer embarazo.

Respecto a la menarquia que fue mayor entre los 9 y 16 años, presentó una relación significativa con el cáncer primario de vesícula biliar. Nuestros resultados fueron similares a los encontrados por Jackson S., et al (28) que evidenció que el riesgo de cáncer vesicular se incrementaba con el aumento de la edad de la menarquia. Por el contrario, fueron diferentes al de Prieto O., et al (18) que evidenció que una edad temprana de la



menarquia aumenta casi tres veces el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar; representándose la menarquia precoz en nuestro estudio con tan solo un 12 %. Estos resultados se pueden explicar en base a que mientras más temprana o más tardía sea es la edad de presentación de la menarquia, será mayor el tiempo en el que la mujer este expuesta a estas hormonas sexuales y por ende mayor es el riesgo de desarrollar esta neoplasia. Respecto a la menopausia que fue mayor entre los 45 y 55 años se encontró que existe una relación significativa con el cáncer primario de vesícula biliar. Estos resultados fueron similares al de Jackson S., et al (28) que evidenció que la edad de la menopausia especialmente en el grupo de edad de 50 a 54 años se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar en comparación con el grupo de edad de 45 a 49 años. Esto se debe a que a medida que en la mujer se va retrasando el inicio de la menopausia las hormonas femeninas continúan ejerciendo sus efectos sobre la vesícula biliar. Por el contrario, estos resultados fueron distintos a los de Makiuchi T., et al (9) que evidenció que el efecto carcinogénico más fuerte estaba en las mujeres premenopáusicas que en las posmenopáusicas y Prieto O., et al (18) que encontró en su estudio prospectivo que el estado posmenopáusico aumentó el riesgo de cáncer vesicular.

En relación a las características anatomopatológicas: tipo tumoral y el grado de diferenciación tumoral. El tipo tumoral más frecuente fue el Adenocarcinoma. Los resultados encontrados se relacionan con la literatura que menciona que el tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma. Además, estos resultados coincidieron con Cáceres J. et al (6), Zevallos C., et al (10), Mundaca A. (12) y Peña F. et al (14) quienes encontraron que el tipo de cáncer de vesícula biliar de mayor frecuencia fueron los adenocarcinomas. Respecto al grado de diferenciación tumoral los más frecuentes fueron los tumores bien diferenciados, seguidos de los tumores moderadamente diferenciados. Estos datos obtenidos se relacionan con la literatura donde el grado bien y moderadamente diferenciados



constituyen aproximadamente el 80 % de los casos. Por lo contrario, estos resultados no coincidieron con Cáceres J. et al (6) que encontró que el 59 % eran tumores moderadamente diferenciados, seguidos del 23 % que fueron tumores bien diferenciados y Munday A. (12) que encontró que el 52 % fueron de grado moderadamente diferenciados. Esto podría deberse a que, en la mayoría de los casos diagnosticados de cáncer de vesícula biliar, estos se encuentran en estadios muy avanzados de la enfermedad lo que se relaciona con un menor grado de diferenciación y mayor malignidad.

Finalmente, la principal importancia al momento de identificar y analizar cada uno de estos factores predictivos en cada paciente radica en el pronóstico de supervivencia posterior al diagnóstico del cáncer de vesícula biliar. Que en la mayoría de casos se diagnostica en fases avanzadas de la enfermedad por lo que presenta una pobre supervivencia. Teniendo así que en este estudio el 84 % (42/50) de los pacientes fallecieron entre los 2 a 6 meses posteriores al diagnóstico del cáncer de vesícula biliar corroborando el mal pronóstico de esta patología.



V. CONCLUSIONES

1. Los principales factores epidemiológicos que se relacionaron con el diagnóstico del cáncer primario de vesícula biliar fueron el sexo femenino, la edad mayor a los 60 años y la procedencia de zona urbana. Siendo el sexo y la edad los que presentaron una mayor asociación significativa.
2. Dentro de los antecedentes patológicos, la colelitiasis y la obesidad fueron los principales factores asociados al desarrollo del cáncer primario de vesícula biliar, siendo la colelitiasis el factor que tuvo una mayor asociación significativa.
3. En cuanto a los factores reproductivos, la paridad (2 o + partos), la menarquia de 9 a 16 años y la menopausia de 45 a 55 años fueron los factores predictivos que más se relacionaron al desarrollo del cáncer de vesícula biliar. Siendo la paridad el factor que tuvo la mayor asociación significativa.
4. El tipo tumoral más frecuente del cáncer primario de vesícula biliar fue el Adenocarcinoma y en el grado de diferenciación tumoral, los tumores bien diferenciados fueron los más frecuentes.



VI. RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud y al Personal Médico:

Difundir a la población en general que el cáncer primario de vesícula biliar es uno de los cánceres con peor pronóstico y con una alta tasa de letalidad, que si bien es rara su presentación se ha evidenciado una elevada incidencia en el sur del Perú y más aún en nuestra población de Puno.

Implementar programas nacionales y regionales para mejorar el acceso a la atención sanitaria y programas de control de la patología oncológica que incluyan vigilancia, prevención, detección precoz y tratamiento eficaz, oportuno y sobre todo curativo, no sólo del cáncer de vesícula biliar sino en general de los distintos cánceres prevalentes en nuestro país.

Investigar a detalle el historial clínico de los pacientes que acuden al Área de supuesto sano en presencia de estos factores predictivos asociados mencionados (colecistitis, Sexo femenino, edad mayor a 60 años y multiparidad). Esto podría a largo plazo prevenir el desarrollo de este cáncer vesicular (mediante la extirpación quirúrgica anticipada de la vesícula biliar como medida preventiva) y a corto plazo tener la sospecha diagnóstica de este cáncer de vesícula biliar (realizando los estudios correspondientes para confirmar el diagnóstico e instaurar un tratamiento precoz adecuado y oportuno).

A los Especialistas:

Poder extender el análisis de una posible asociación con el cáncer primario de vesícula biliar a los pacientes con antecedente de colecistitis en especial si estos presentan otros factores predictivos asociados como la edad avanzada mayor a 60 años, Sexo femenino, multiparidad y la obesidad.



Establecer un diagnóstico precoz y oportuno de este cáncer en estadios tempranos y brindar un tratamiento médico o quirúrgico adecuado con carácter curativo.

A los estudiantes de Medicina Humana:

Ampliar las investigaciones en el ámbito Oncológico en la población de Puno, realizando estudios sobre todo de carácter prospectivo, aleatorizados o estudios multicéntricos para una mayor recopilación de casos de cáncer de vesícula biliar y en general.

A la población:

Recomendar que se concienticen que la colelitiasis no es una simple enfermedad, que si perdura en el tiempo puede llevar al desarrollo del cáncer primario de vesícula biliar. Así mismo, que existen múltiples factores que pueden ayudar a su desarrollo como la obesidad o en las mujeres la multiparidad.

Se recomienda a los pacientes con cáncer primario de vesícula biliar acudir a las citas programadas con los especialistas, seguir y cumplir las indicaciones médicas y favorecer la adherencia al tratamiento Oncológico.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Estadísticas de cáncer, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. enero de 2022 [citado 1 de abril de 2023];72(1):7–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020204/>
2. Prieto-Ortiz RG, Borrález-Segura BA, Prieto-Ortiz JE, Guevara-Cruz ÓA. Cáncer de vesícula biliar, una visión actual. *Revista Colombiana de Cirugía* [Internet]. 2022;(19):280–97. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v37n2/2619-6107-rcci-37-02-280.pdf>
3. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2020. 1–161 p. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5158.pdf>
4. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A. Epidemiología del cáncer de vesícula biliar. *Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2019;5(2):93–102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501784/>
5. Cueva Zavala ML. Factores predictivos clínico, analíticos e imagenológicos de cáncer de vesícula biliar, en pacientes atendidos en el Hospital Vozandes Quito, entre los años 2005 a 2019 [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/18309>
6. Cáceres J, Hidalgo W, Soliz A, Fonseca Á. Análisis epidemiológico del hallazgo incidental anatomopatológico del cáncer de vesícula biliar en Hospital Universita-



- rio Municipal entre 2017 y 2018. 2020 [citado 3 de enero de 2023];1–15. Disponible en: <http://revista.sacd.org.ar/analisis-epidemiologico-del-hallazgo-incidental-anatomopatologico-del-cancer-de-vesicula-biliar-en-hospital-universitario-municipal-entre-2017-y-2018/>
7. Brito, F., Hunt, K., Kyling, A., Salinas, P., Sepúlveda, V., Varela, J., & Villaseñor J. Situación epidemiológica del cáncer de vesícula, una mirada desde la mortalidad y la hospitalización en Chile. *Revista Confluencia* [Internet]. 2020;3(2):21–5. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11447/3730>
 8. Calderillo-Ruiz G, Herrera-Goepfert R, Díaz-Romero C, Carbajal-López B, López-Basave H. Carcinoma epidermoide puro-combinado de vesícula biliar. *Rev Med Chile* [Internet]. 2018 [citado 1 de abril de 2023];146:1438–43. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001201438
 9. Makiuchi T, Sobue T, Kitamura T, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Factores reproductivos y cáncer de vesícula biliar/vías biliares: un estudio de cohorte basado en la población en Japón. *European Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2023];26(4):292–300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27164185/>
 10. Zevallos Maldonado C, Ruiz Lopez MJ, Gonzalez Valverde FM, Alarcon Soldevilla F, Pastor Quirante F, Garcia Medina V. Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar. *Cir Esp* [Internet]. 2014;92(5):348–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.10.007>
 11. Gomez Hinostroza SP. Factores de riesgo de cáncer de vesícula en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo. Periodo 2014-2018 [Tesis]. Lima: Universidad



- Privada San Juan Bautista; 2019 [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/upsjb/3053>
12. Mundaca Córdova AM. Características clínicas, epidemiológicas de los pacientes con cáncer de vesícula del IREN Sur Perú 2010 - 2015 [Tesis]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín Arequipa; 2018. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5620>
 13. Tairo-Cerron T, Paredes-Orue R, Moreno Loaíza O. Frecuencia y características del cáncer de vesícula biliar en un hospital de referencia al sur del Perú, 2009-2014: estudio descriptivo. 2018;18(2):2009–14. Disponible en: [10.5867/med-wave.2018.02.7184](https://doi.org/10.5867/med-wave.2018.02.7184)
 14. Peña Dávila FE, Sánchez Rentería FA, Fernández Mogollón J, Rodríguez Rodríguez MR. Frecuencia y perfil clínico de cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados en 3 hospitales referenciales de Chiclayo entre 2011 y 2015. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2017;37(2):142–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v37n2/a06v37n2.pdf>
 15. Rojas Apaza RV. Desarrollo de cáncer y displasia de vesícula biliar en relación con el tiempo de enfermedad de colelitiasis, en pacientes mayores de 30 años en Hospital Regional Manuel Nuñez Butrón - Puno, 2010. [Tesis]. Puno. Universidad Nacional del Altiplano; 2011.
 16. Linzey MJ, López Avellaneda ME, Alanís GA, Ferraro ME. Análisis epidemiológico de cáncer de vesícula. Rev Argent Cir [Internet]. 1 de junio de 2019;111(2):90–4. Disponible en: <http://aac.org.ar/revista/2019/111/Abril-Mayo-Junio/5.pdf>



17. Mukkamalla SKR, Kashyap S, Recio-Boiles A, Babiker HM. Cáncer de vesícula biliar. StatPearls [Internet]. 10 de julio de 2022 [citado 1 de enero de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442002/>
18. Prieto-Ortiz RG, Borrález-Segura BA, Prieto-Ortiz JE, Guevara-Cruz ÓA. Cancer de vesicula biliar, una vision real. Revista Colombiana de Cirugia [Internet]. 16 de marzo de 2022 [citado 1 de abril de 2023];37(2):280–97. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/891>
19. Kyling Duvauchelle A, Brito González F, Hunt Pavesi K, Salinas Salinas P, Sepúlveda Camhi V, Varela Albertini J, et al. Situación epidemiológica del cáncer de vesícula, una mirada desde la mortalidad y la incidencia en el mundo. Revista Confluencia [Internet]. 2021 [citado 1 de abril de 2023];4(1):66–70. Disponible en: <https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/544>
20. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Cáncer de vesícula biliar: epidemiología y asociaciones de riesgo genético. Chin Clin Oncol [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 30 de marzo de 2023];8(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2019.08.13>
21. Isabel M, Salcedo H, Elizabeth K, Barba A, Andrea, Castillo González M, et al. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de vesícula biliar. RECIMUNDO [Internet]. 2020 [citado 1 de abril de 2023];4:1–14. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/797>
22. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiología de la enfermedad de la vesícula biliar: colelitiasis y cáncer. Gut Liver [Internet]. abril de 2012 [citado 1 de abril de 2023];6(2):172–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3343155/>



23. Sharma A, Lata Sharma K, Gupta A, Yadav A, Kumar Aarti Sharma A, Kumar A. Epidemiología, patogenia y genética molecular del cáncer de vesícula biliar: actualización. 2017 [citado 1 de enero de 2023]; Disponible en: [10.3748/wjg.v23.i22.3978](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978)
24. Wernberg JA, Lucarelli DD. Cáncer de vesícula biliar. Surgical Clinics of North America [Internet]. 2014 [citado 1 de abril de 2023];94(2):343–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679425/>
25. Scherübl H. [Diabetes tipo 2 y riesgo de cáncer]. Dtsch Med Wochenschr [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 7 de enero de 2023];146(18):1218–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34521128/>
26. Sacerdote C, Ricceri F. Dimensiones epidemiológicas de la asociación entre diabetes tipo 2 y cáncer: Una revisión de estudios observacionales. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 1 de abril de 2023];143:369–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596949/>
27. Gupta P, Agarwal A, Gupta V, Singh PK, Pantola C, Amit S. Expresión y significado clinicopatológico de los receptores de estrógeno y progesterona en el cáncer de vesícula biliar. Gastrointest Cáncer Res [Internet]. 2012 [citado 1 de abril de 2023];5:41–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3369597/>
28. Jackson SS, Adami HO, Andreotti G, Beane-Freeman LE, de González AB, Buring JE, et al. Asociaciones entre factores reproductivos y cánceres del tracto biliar en mujeres del proyecto de agrupación de cánceres del tracto biliar. J Hepatol [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 1 de abril de 2023];73(4):863–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901003/>



29. Vargas Rodríguez JI, Guillermo J, Castillo R. Aspectos actuales de la epidemiología, patogenia y tratamiento del adenocarcinoma de vesícula biliar: revisión de la literatura. *RevMedicaSanitas* [Internet]. 2016 [citado 30 de marzo de 2023];19(4):208–23. Disponible en: [//revistas.unisanitas.edu.co/index.php/rms/article/view/227](http://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/rms/article/view/227)
30. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, Awan FN, Ridgway PF. Manejo basado en la evidencia de los pólipos de la vesícula biliar: una revisión sistemática de los factores de riesgo de malignidad [Internet]. Vol. 14, *Surgeon*. Elsevier Ltd; 2016 [citado 1 de abril de 2023]. p. 278–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825588/>
31. Oliveros-Wilches R. Pólipos de vesícula biliar: benignos o malignos y cáncer de vesícula biliar. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 1 de abril de 2023];35(4):410–3. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572020000400410
32. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Epidemiología, patogenia y genética molecular del cáncer de vesícula biliar: actualización [Internet]. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017 [citado 30 de marzo de 2023]. p. 3978–98. Disponible en: [10.3748/wjg.v23.i22.3978](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978)
33. Ertel AE, Bentrem D, Abbott DE. Cáncer de vesícula biliar. *Cancer Treat Res* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 1 de abril de 2023];168:101–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206367/>
34. Riechelmann R, Coutinho AK, Weschenfelder RF, Andrade De Paulo G, Fernandes GDS, Gifoni M, et al. Consenso sobre o manejo de tumores de vias biliares



- pelo Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais. *Arq Gastroenterol*. 1 de enero de 2016;53(1):5–9.
35. Garmendía ML, Ruiz P, Uauy R. Obesidad y cáncer en Chile: estimación de las fracciones atribuibles poblacionales Obesity and cancer in Chile: Estimation of population attributable fractions. *Rev Med Chile* [Internet]. 2013 [citado 31 de marzo de 2023];141:987–94. Disponible en: [10.4067/S0034-98872013000800004](https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000800004)
36. Cueva Nájera GN, Pérez Jaramillo AA. Relación entre pólipos vesiculares y cáncer de vesícula en pacientes colecistectomizados durante el período 2009 -2014 [Internet] [Tesis]. [Cuenca]: Universidad del Azulay; 2014 [citado 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/4034>
37. Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, Rashid A, Deng J, Chen J, et al. Antecedentes familiares de cálculos biliares y el riesgo de cáncer del tracto biliar y cálculos biliares: un estudio basado en la población en Shanghái, China. *Int J Cancer* [Internet]. 15 de agosto de 2007 [citado 30 de marzo de 2023];121(4):832–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.22756>
38. Safaeian M, Gao YT, Sakoda LC, Quraishi SM, Rashid A, Wang BS, et al. Chronic typhoid infection and the risk of biliary tract cancer and stones in Shanghai, China. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2011 [citado 30 de marzo de 2023];6(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110129/>
39. Koshiol J, Wozniak A, Cook P, Adaniel C, Acevedo J, Azócar L, et al. Salmonella enterica serovar Typhi y cáncer de vesícula biliar: estudio de casos y controles y metanálisis. *Cancer Med* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 30 de marzo de 2023];5(11):3235–310. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.915?src=getfr>



ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

N° DE FICHA: _____ FECHA: _____

I: FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Edad: _____ años. 18-34 años ()1 35-60 años ()2 >60 años ()3

Sexo: Masculino ()1 Femenino ()2

Procedencia: _____. Zona Rural ()1 Zona Urbana ()2

Hábitos tóxicos: Alcohol ()1 Tabaquismo ()2 Ninguno ()3

II: ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

1 Familiar con antecedente de cáncer vesicular. SI () NO ()

2 Obesidad. (Peso:_____ Kg Talla: _____ m IMC:_____). SI () NO ()

3 Colecistitis. SI () NO ()

4 Pólipos vesiculares SI () NO ()

5 Diabetes Mellitus. SI () NO ()

6 Infección crónicas por S. Typhi, S. paeatyphi o H. pilory SI () NO ()

III. FACTORES REPRODUCTIVOS (Paciente femenino)

1 Partos: 1 parto ()1 2 ó + partos ()2

2 Edad del Primer embarazo: _____ años.



< 20 años ()1 20 años y <35 años ()2 > o = 35 años ()3

3 Menarquía: < 9 años ()1 > 9 años y < 16 años ()2 > 16 años ()3

4 Menopausia: < 45 años ()1 45 años y < 55 años ()2 > o = 55 años ()3

IV. CÁNCER DE VESÍCULA

TIPO TUMORAL

1 Carcinoma in-situ () 2 Adenocarcinoma () 3 Cáncer de células escamosas ()

4 Carcinoma adenoescamoso () 5 Carcinoma indiferenciado() 6 No especifica ()

GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

1 Bien diferenciado () 2 Moderadamente diferenciado () 3 Indiferenciado () 4 Poco diferenciado () No especifica ()



**ANEXO 2. SOLICITUD PARA LA REVISION DEL PROYECTO DE TESIS AL
JEFE DE LA RED ASISTENCIAL PUNO.**



Puno, 25 de Octubre del 2022

SEÑOR:

**DR. ANGEL MARTIN ALVARO ORDOÑEZ
GERENTE DE LA RED ASISTENCIAL PUNO
PRESENTE**

Estimado señor Gerente:

Por medio del presente, me dirijo a usted con el debido respeto para solicitar la revisión de mi Proyecto de Tesis, con título "Factores predictivos del cáncer primario de vesícula biliar, Hospital III Essalud-Puno. 2019-2021", que fue aprobado en fecha 26-09-2022 en la Universidad Nacional del Altiplano Puno, siendo además el Dr. Vidal Avelino Quispe Zapana asesor de dicha investigación. En ese sentido adjunto los documentos necesarios para dicha revisión.

Por la atención que le merezca la presente, sin otro particular a qué hacer referencia agradezco de antemano su tiempo y las molestias que pudiera ocasionarle, quedando a la espera de su respuesta.

Atentamente,

Vicente Ytalo Balcona Lujano
Bachiller en Medicina Humana



ANEXO 3. CARTA DE ACEPTACION DEL PROYECTO DE TESIS POR EL JEFE DE DEPARTAMENTO DEL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL III ESSALUD PUNO.



"Decenio de la Igual de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

CARTA N° 001-JDC-HIBIIP-GRAPUNO-ESSALUD-2022

Puno, 20 de octubre de 2022

Señor:
VICENTE YTALO BALCONA LUJANO
Presente. –

ASUNTO: ACEPTACIÓN DE PROYECTOS TESIS POR EL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
REF. : SOLICITUD S/N DE FECHA 19-10-2022

Es grato dirigirme a Usted, para saludarlo cordialmente, el motivo de la presente es hacer de conocimiento que se ha revisado el documento presentado, al respecto se acepta la ejecución del Proyecto de Tesis "Factores predictivos del cáncer primario de vesícula biliar, Hospital III Base Puno 2019 -2021".

Sin otro particular, quedo de Usted,

Atentamente,



Juan F. Cáceres J.F.S
JEFE DEPARTAMENTO CIRUGIA
HOSPITAL III BASE PUNO
EsSalud

AMCI/ypchd
C.c. archivo
Tolmi()
NIT: 1098-2022-466

Av. Juan Francisco Cáceres Jara N° 600
Salcedo
Puno – Perú
Tel: 051 352661

ANEXO 5. VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO POR EXPERTOS.

FICHA PARA VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. REFERENCIAS

- 1) EXPERTO: JAIME ENRIQUE VARGAS SIHUINTA
- 2) ESPECIALIDAD: CIRUGIA GENERAL

II. TABLA DE VALORACIÓN POR EVIDENCIAS

| INDICADOR | EVIDENCIAS | VALORACIÓN | | |
|-----------------|---|------------|----|-------------|
| | | SI | NO | SUGERENCIAS |
| Coherencia | Existe coherencia entre los indicadores y las dimensiones de su variable. | | | |
| Claridad | Formulado con lenguaje apropiado y claro. | | | |
| Metodología | La estrategia que se está utilizando responde al propósito de la investigación. | | | |
| Consistencia | Sus dimensiones e indicadores están basados en aspectos teórico científicos. | | | |
| Organización | Los ítems guardan un criterio de organización lógica. | | | |
| Objetividad | Está expresando valores medibles. | | | |
| Pertinencia | El instrumento es útil en la investigación. | | | |
| Intencionalidad | Adecuado para valorar aspectos del estudio. | | | |
| Actualidad | Adecuado al avance de la ciencia y tecnología. | | | |

Firma y sello del Experto



FICHA PARA VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. REFERENCIAS

- 1) EXPERTO: *Enma Zenaida Jara Collohuanca*
2) ESPECIALIDAD: *CIRUJANO GENERAL*

II. TABLA DE VALORACIÓN POR EVIDENCIAS

| INDICADOR | EVIDENCIAS | VALORACIÓN | | |
|-----------------|---|------------|----|-------------|
| | | SI | NO | SUGERENCIAS |
| Coherencia | Existe coherencia entre los indicadores y las dimensiones de su variable. | <i>✓</i> | | |
| Claridad | Formulado con lenguaje apropiado y claro. | <i>✓</i> | | |
| Metodología | La estrategia que se está utilizando responde al propósito de la investigación. | <i>✓</i> | | |
| Consistencia | Sus dimensiones e indicadores están basados en aspectos teórico científicos. | <i>✓</i> | | |
| Organización | Los ítems guardan un criterio de organización lógica. | <i>✓</i> | | |
| Objetividad | Está expresando valores medibles. | <i>✓</i> | | |
| Pertinencia | El instrumento es útil en la investigación. | <i>✓</i> | | |
| Intencionalidad | Adecuado para valorar aspectos del estudio. | <i>✓</i> | | |
| Actualidad | Adecuado al avance de la ciencia y tecnología. | <i>✓</i> | | |

Enma Jara
Dra. Enma Jara Collohuanca
CIRUJANO GENERAL
C.M.P. 69326 - R.N.E. 41874

Firma y sello del Experto



DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Vicente Litalo Balconá Zujano
identificado con DNI 70201042 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

Medicina Humana

, informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación para la obtención de Grado

Título Profesional denominado:

Factores predictivos del cáncer primario de vesícula biliar.
Hospital III EsSalud Puno, 2018-2021

" Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 03 de Abril del 2023


FIRMA (obligatoria)



Huella



AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Vicente Golo Balconá Jujano
identificado con DNI 70201042 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

Medicina Humana
informo que he elaborado el/la Tests o Trabajo de Investigación para la obtención de Grado

Título Profesional denominado:
" Factores predictivos del cáncer primario de vesícula biliar.
Hospital III Essalud Puno. 2018 - 2021

" Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 03 de Abril del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella