

CONCORDANCIA DE LA SOBREVIDA GLOBAL, EVALUANDO EL TEJIDO ADIPOSO INTRA-ABDOMINAL EN CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

RENZO REYNALDO GAMARRA-MANRIQUE

HOSPITAL HONORIO DELGADO, UNIVERSIDAD DE SAN AGUSTÍN. AREQUIPA, PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: El uso del rol predictor del tejido adiposo intra-abdominal puede ser un criterio útil para estimar la concordancia del tiempo de supervivencia, comparándolo al sistema de estadiaje TNM, en cáncer primario de vesícula biliar. Su beneficio es no requerir de métodos invasivos para su evaluación. **MÉTODO:** Se realizó un estudio prospectivo, de cohortes, con un grupo conformado por pacientes con obesidad según el valor del tejido adiposo intra-abdominal, evaluado por tomografía, así como otro grupo sin obesidad. El estudio incluyó 19 pacientes, con seguimiento desde diciembre de 2009 hasta febrero de 2013, divididos en el primer grupo 8 y en el grupo sin obesidad a 11 pacientes. La estadística usada para evaluar su concordancia fue el método Kaplan-Meier y la prueba Logrank (Mantel-Haezel). **RESULTADOS:** El tiempo de supervivencia global en el grupo de obesidad fue 13,6 meses y del grupo sin obesidad 11,7 meses. **CONCLUSIÓN:** El valor del tejido adiposo intra-abdominal no muestra concordancia para pronosticar sobrevida, comparado a la estadificación de neoplasias TNM.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, vesícula biliar, sobrevida, estadificación, neoplasias.

SUMMARY

OBJECTIVE: The use of the predicting roll of intra-abdominal fat can be a useful to consider the agreement of the time of survival, being compared it the characters of the system of TNM stage. Its benefit is not to require of invasive methods for its evaluation. **METHOD:** A cohorts prospective study was made, with a group conformed by patients to obesity according to the value of the intra-abdominal fat, evaluated by tomografía, and another group without obesity. The group I include population of patients from December of the 2009 to February of the 2013, being 19 cases, divided in first group 8 and the group without obesity to 11 patients. The used statistic to evaluate its agreement was the Kaplan-Meier method and the Logrank test (Mantel-Haezel). **RESULTS:** The overall survival in group I (Obesity) was 13.6 months and of group without obesity was 11.7 months. **CONCLUSIONS:** The value of the intra-abdominal fat does not show agreement to forecast of survivor, compared to neoplasm staging TNM.

KEYWORDS: Gallbladder, cancer, survivorship, staging, neoplasm

Recibido: 15/05/2018 Revisado: 23/07/2018

Aceptado para publicación: 28/10/2018

Correspondencia: Dr. Renzo Reynaldo Gamarra Manrique. Hospital Honorio Delgado, Av. Daniel

Alcides Carrion 505, La Pampilla. Cercado, Arequipa, 4º piso (cirugía varones). Tel: (054)23-1818 (anexo 084). E-mail: valoratuself@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Anivel mundial se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos respecto a la supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar ⁽¹⁾. Todos mantienen concordancia para enfatizar la importancia de las características del sistema TNM (tumor, nódulo y metástasis), respecto al pronóstico de sobrevida ⁽²⁾.

El cáncer de vesícula biliar se considera una enfermedad de mal pronóstico ⁽¹⁾. En el Perú no se han realizado estudios prospectivos que tomen en consideración el rol del tejido adiposo intra-abdominal, a diferencia de otros países sudamericanos, como Brasil ⁽³⁾. Se propone estimar la concordancia del tiempo de supervivencia, utilizando esta variable, comparándolo al sistema TNM.

El cáncer primario de vesícula biliar representa la quinta neoplasia maligna del sistema digestivo y su incidencia va en aumento en poblaciones étnicas específicas ⁽²⁾. En Latinoamérica es más común en poblaciones indígenas de países como Chile, Perú y Bolivia. En el Perú están reportados 4,15 casos por 100 000 habitantes. En ciudades como Lima la incidencia reportada es de 3,12 por 100 000 habitantes. En Arequipa la incidencia es de 4,7 casos por 100 000 habitantes ⁽¹⁾ y ocupa el octavo lugar de cáncer total.

La obesidad representa un factor no asociado directamente a predecir la sobrevida, sin embargo, su importancia para hacerlo está referido en un trabajo de investigación, en el cual la variable de estudio fue el cáncer de páncreas ⁽⁴⁾. Es necesario estudiar más el tema para clarificar su asociación. Aún cuando hayan otros predictores del tiempo de sobrevida descritos, como la edad, sexo, etnia, marcadores biomoleculares y de metástasis y grado de aneuploidia, consideramos que el sistema TNM es el mejor marcador comparativo ⁽⁵⁾. La medición del tejido adiposo intra-abdominal

no se realiza de rutina ⁽⁶⁾, a pesar de contar con tomografías abdominales en la mayoría de casos, tanto en países Sudamericanos como Europeos ⁽⁷⁾.

El objetivo fue evaluar la correlación entre el grado de grasa intra-abdominal y el estadiaje TNM, para predecir tiempo de sobrevida global, en pacientes con cáncer de vesícula biliar.

MÉTODO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa. Se evaluaron datos desde el período de diciembre de 2009 hasta febrero de 2013. La población estuvo constituida por todos los pacientes que eran derivados al servicio de cirugía del hospital, quienes fueron intervenidos quirúrgicamente y se confirmó el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. Este último se hizo mediante evaluación clínica-histológica.

El criterio de inclusión fue contar con tomografía helicoidal multicorte, historia clínica completa y consentimiento informado del paciente y/o la familia. Se respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki, asimismo, el estudio tuvo el permiso del comité científico de la institución (Hospital Honorio Delgado de Arequipa).

Se considera un estudio de tipo observacional, prospectivo y longitudinal. Asimismo, al comparar dos poblaciones, una de las cuales está expuesta al factor de riesgo (obesidad intra-abdominal), se considera un estudio de cohortes.

Para la clasificación de obesidad intra-abdominal, según el indicador del valor tomográfico, se realizó la medición de grasa según una secuencia ordenada y de acuerdo a estudios previos ^(6,8,9). La grasa visceral fue evaluada utilizando imágenes obtenidas por tomógrafo *Bright Speed (General Electric) Select Elite 16*[®], con un corte único sobre la cresta ilíaca, a nivel de la unión de vértebras

L4-L5, con espesor de corte de 2 mm, densidad de 50 y 150 unidades Hounsfields. El tiempo de exposición fue de tres segundos. A partir de esta imagen, se evaluó el área de tejido adiposo subcutánea e intra-abdominal. El resultado se informa en cm². Se determinó un área de tejido adiposo visceral ≥ 130 cm² (obesidad) como exceso de tejido adiposo visceral y como índice pronóstico de sobrevida. Los datos recogidos fueron analizados en el programa estadístico *IBM SPSS* versión 20. Para la evaluación de los datos se usó el método estadísticos Kaplan-Meier y para evaluar la concordancia se usó la prueba Logrank (Mantel-Haezel).

RESULTADOS

Durante el período de diciembre de 2009 hasta febrero de 2013, se incluyeron toda la población de pacientes que contaban con los criterios de inclusión para cáncer primario de vesícula biliar. Constituían 19 pacientes, tal como se observa el Cuadro 1. Al realizarse la evaluación del grado de obesidad según el tejido adiposo intra-abdominal, sólo 8 (42,2 %) clasificaban para esta variable.

Las características de los pacientes se muestran en el Cuadro 2. Las cuatro variables evaluadas se clasifican según los casos con o sin obesidad intra-abdominal. El estadio clínico II era el que mayor número de casos tenía en cada grupo, con 3 (37,5 %) y 6 (54,5 %), respectivamente. En relación al subtipo histológico, los paciente del grupo con obesidad intra-abdominal tenían mayor casos de carcinomas indiferenciados, con 3 (37,5 %), siendo solo 1 (9,1 %) en el grupo sin obesidad, donde predominaba el tipo tubular, con 8 (72,7 %). En ambos grupos el sexo femenino tenía mayor frecuencia de casos, con 7 (87,5 %) en los de obesidad intra-abdominal y 8 (72,7 %) en el grupo sin obesidad. Asimismo, el mayor grueso etéreo se hallaba en el intervalo de 40 a 50 años y 51 a 60 años.

La Figura 1 muestra la sobrevida global, también conocida como *OS (overall survival)*, con mayor sobrevida a los dos años para el grupo con obesidad intra-abdominal ($P=0,05$) y valor Logrank: 0,646 (no se rechaza la hipótesis nula que la experiencia de supervivencia en ambos grupos sea igual).

Cuadro 1. Frecuencia de casos de pacientes con cáncer primario de vesícula biliar según valor de tejido adiposo intra-abdominal

Variable	Frecuencia Absoluta	Frecuencia relativa Porcentual
Obesidad intra-abdominal	8	42,2
Sin obesidad intra-abdominal	11	57,8
TOTAL	19	100,0

Obesidad intra-abdominal: Valor TEM >130 cm². Sin obesidad intra-abdominal: Valor TEM <130 cm².

Cuadro 2. Características de pacientes con cáncer de vesícula biliar

Variable	Categoría	Obesidad intra-abdominal n° Casos (%)	Sin obesidad intra-abdominal n° Casos (%)
Estadío	-I	2 (25,0)	3 (27,2)
TNM (tumor, nódulo, metástasis)	-II	3 (37,5)	6 (54,5)
	-III	2 (25,0)	2 (18,1)
	-IV	1 (12,5)	0
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)
Subtipo histológico	-Papilar	1 (12,5)	1 (9,1)
	-Tubular	2 (25,0)	8 (72,7)
	-Adenoescamoso	1 (12,5)	0
	- <i>In-situ</i>	1 (12,5)	1 (9,1)
	-Indiferenciado	3 (37,5)	1 (9,1)
TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)	
Sexo	-Masculino	1 (12,5)	3 (27,2)
	-Femenino	7 (87,5)	8 (72,7)
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)
Edad	-40 a 50 años	0	1 (9,1)
	-51 a 60 años	3 (37,5)	4 (36,3)
	-61 a 70 años	5 (62,5)	4 (36,3)
	-mayor a 70 años	0	2 (18,1)
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)

Obesidad intra-abdominal: Valor TEM >130 cm². Sin obesidad intra-abdominal: Valor TEM <130 cm².

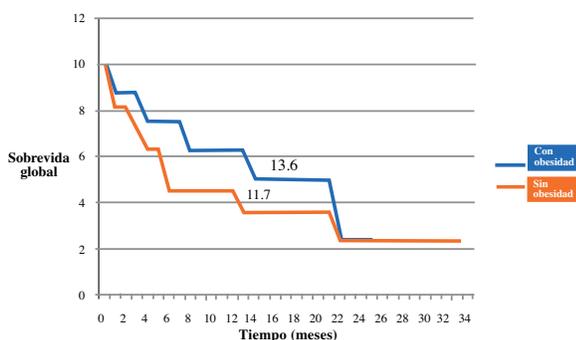


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en grupo con obesidad y grupo sin obesidad.

Sobrevivencia global a los 2 años (grupo con obesidad): 13,6 % Sobrevivencia global a los 2 años (grupo sin obesidad): 11,7 % nivel de significancia 0,05 nivel de confianza de 95,0. Valor Logrank (Mantel-Haezel): 0,646.

DISCUSIÓN

En el Cuadro 1 se describen ambos grupos de estudio. El grupo de obesidad incluye 8 casos (42,2 %). Este valor representa casi el 50 % de pacientes. Los únicos estudios que relacionan el cáncer de vesícula biliar con obesidad, son el de Bertrán y col.⁽¹⁰⁾ y Talbot y col.⁽¹¹⁾ en Chile. Estos autores utilizaban como indicador el IMC (índice de masa corporal). Sus resultados asociaban el sobrepeso y la obesidad de I°-II°, con mayor presentación de casos, con 69 % y 80 % respectivamente. La diferencia en porcentaje, cercana al 50 % con el estudio de Talbot y col., tal vez se deba a que en Chile la población con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar es principalmente de la etnia Mapuche y Araucana. Estas etnias son indioamericanas autóctonas. En nuestra ciudad (Arequipa) el mestizaje modifica esta variable. Asimismo, la medición del valor se hizo con técnicas diferentes, puesto que estos investigadores no usaron la tomografía para medir el valor de la grasa intra-abdominal, sino el IMC.

El Cuadro 2 muestra que la característica del estadio TNM, presenta mayor porcentaje de casos en estadios iniciales, como el I y II. El valor entre ambos es mayor al 70 % en cada grupo de estudio. Rios y col.⁽⁷⁾, Díaz y col.⁽¹²⁾ y Arbayza y col.,⁽¹³⁾ en Perú, también presentan parecido porcentaje en sus poblaciones. En el primer caso ambos estadios llegaban al 87 %, siendo una población caucásica principalmente (España). En cambio Díaz y Arbayza, en población sudamericana (Perú), muestra mayor semejanza, siendo sus valores 75 % y 82 %, respectivamente. Por lo tanto el porcentaje de casos hallados en el estudio, se hallan muy cercanos a los referidos por otros trabajos de investigación. En Colombia estos grupos tempranos (I-II), se presentan 20 %, siendo el más representativo el EC IV con 72,5 %⁽¹⁴⁾. Para los autores de este último estudio el pobre pronóstico se debe a su

localización anatómica y la inespecificidad de sus síntomas, lo que hace que el diagnóstico se haga en estadios avanzados.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más común, con sus variedades, como tubular, papilar, mixto (adenoescamoso). Solo hubo 3 casos de carcinoma indiferenciado en el grupo con obesidad y apenas 1 en el de sin obesidad intra-abdominal. En Colombia el adenocarcinoma también es el más frecuente, llegando a ser el 93,3 % de los casos⁽¹⁵⁾.

La mayor frecuencia de casos con carcinoma indiferenciado, en pacientes con obesidad intra-abdominal, se relaciona al menor tiempo de sobrevida en este grupo. El carcinoma indiferenciado es un factor de peor pronóstico. La mayoría de estudios que evalúan el grado y el tipo histológico, coinciden con estos hallazgos. Para Gamarra y col.⁽²⁾ y Díaz y col.⁽¹²⁾ en Perú, Bertrán y col.⁽¹⁰⁾ y Talbot y col.⁽¹¹⁾ en Chile, así como Mondragón y col.⁽¹⁶⁾ y Pacahuala y col.⁽¹⁷⁾ en México, a mayor indiferenciación el pronóstico es menor. Mostrando también que el subtipo histológico con peor sobrevida es el carcinoma indiferenciado.

En este mismo Cuadro 2, al mostrar el valor del sexo como característica en ambos grupos, se aprecia que es el femenino es el predominante, con 87 % en el grupo con obesidad y 73 % en el de sin obesidad. Lo mismo, se muestra en otros estudios peruanos, como el de Schwarz y col.⁽¹⁾ con 83 % para su población, Gamarra y col.⁽²⁾ con 78 % y Díaz y col.⁽⁵⁾ con 91 %. En población chilena Bertrán y col., asignan 89 % al grupo femenino⁽¹⁰⁾; siendo en Colombia este grupo menor al consenso, con 55 %⁽¹⁴⁾. Sin embargo, otro estudio en este país, en la región norteña de Neiva, asigna un porcentaje de 73 % para este mismo grupo⁽¹⁵⁾. Por lo tanto esta variable tiene resultados muy semejantes en la mayoría de estudios.

A evaluar la característica etérea, en el Cuadro 2, se aprecia que en el grupo con obesidad la

población menor a 70 años constituye el 100 %, con 37 % comprendidos entre el intervalo de 51 y 60 años y 62 % en el de 61 a 70 años. Aunque el valor del intervalo 51 a 60 años es semejante al de grupo sin obesidad (36 %), también se aprecia que la población en conjunto es un poco mayor.

La variable edad en otros estudios, llegan a mostrar una media cerca al 65 %. Entre estos podemos citar a estudios peruanos como los de Schwarz y col. ⁽¹⁾ con 64 años, Gamarra y col. ⁽²⁾ con 61, Díaz y col. ⁽⁵⁾ con 60; asimismo, en Chile Talbot y col. ⁽¹¹⁾ refieren una media de 71 años. En ninguno de estos estudios la edad constituye una variable dependiente a evaluar, por lo que no muestran los intervalos correspondientes. Bertrán y col. ⁽¹⁰⁾ sí lleva a cabo una división etárea, mostrando que el mayor porcentaje de su población se sitúa en el intervalo de 60 a 70 años, con 78 %. Este valor es un poco superior al referido en el grupo de obesidad, el cual como mencionamos anteriormente era de 62 %. Esta diferencia muestra una característica peculiar del grupo de cáncer de vesícula biliar sin obesidad intra-abdominal, la cual es ser menor a la media poblacional (65 años).

Esta característica tal vez se deba a la tendencia a asociarse la obesidad con coleditiasis, lo cual lleva a buscar consulta médica más prontamente, por que la sintomatología, caracterizada por dolor, no pasa desapercibida para el paciente. La realización de ecografía hepática y de vías biliares, facilitan la realización de colecistectomías quirúrgicas, llevando al diagnóstico incidental de cáncer de vesícula biliar en esta población.

La Figura 1, recoge la sobrevida global. La media del tiempo de supervivencia es en el grupo sin obesidad de 13,6 meses y en el grupo a comparar de 11,7 meses. Se observa que la experiencia de supervivencia es aparentemente más favorable en el primero mencionado.

Estos hallazgos grafican la falta de potencial de la variable obesidad intra-abdominal, para ser considerada un factor de riesgo. En la población

de investigación, la obesidad era más frecuente en pacientes con coleditiasis, donde si es un factor de riesgo validado, tanto en Chile ^(10,11), EE.UU ⁽¹⁸⁾, México ⁽¹⁹⁾ y Colombia ⁽²⁰⁾; no conociéndose si lo es en cáncer de vesícula biliar, donde faltan estudios epidemiológicos bien estructurados.

Los hallazgos estadísticos muestran una diferencia que requiere valorarse con una prueba estadística apropiada, representada por la prueba Logrank. Esta prueba constituye la aplicación del método Mantel-Haenzel y se complementa a los resultados obtenidos según el método Kaplan-Meier ⁽²¹⁾.

El valor de 13,6 %, como sobrevida a los 2 años, hallado en este estudio epidemiológico para el grupo con obesidad intra-abdominal, es menor al hallado por Pacahuala y col. ⁽¹⁷⁾ en México, con 21 % de sobrevida a los 2 años, así como al estudio de Arbayza y col., en la ciudad de Trujillo (Perú), con 14,1 % a los 36 meses ⁽¹³⁾. En Chile la sobrevida llega a 40 % a los 5 años ⁽²²⁾. Estos investigadores no dividían a su población según algún grado de obesidad intra-abdominal ni diferenciaban cada grupo etáreo. Por lo tanto estos valores necesitarían ser ajustados para cada variable de estudio. Para alcanzar esta sobrevida, algo superior al de otros grupos, ha tomado mucha participación el grupo con obesidad. A pesar de representar sólo 8 casos, constituyen con más del 50 % de pacientes con sobrevida a los 2 años. Posiblemente este hecho se relacione a que está conformado por un grupo etáreo con menor edad. Como se mencionó anteriormente, el grupo de obesos no traspasa el intervalo mayor a 70 años, lo que sí sucede en el grupo sin obesidad. La sobrevida global, se muestra diferente al ser comparado con otros estudios.

Este menor porcentaje, en comparación a los descritos en México por Pacahualay col., como ya se mencionó, posiblemente sea multicausal, no solo a la diferencia de las variables evaluadas, como la obesidad o el grupo etario. También puede ser efecto de mejores indicadores de

proceso y de resultados, más que por un factor genético, teniendo en cuenta la semejanza racial entre ambas poblaciones. Además, en el estudio de Pacahuala se hizo evidente la asociación con el principal factor de riesgo conocido: la colelitiasis, con cerca al 97 % de casos. En Arequipa este porcentaje es menor, según Gamarra y col. ⁽²⁾, que alcanza 93 %. Por lo tanto es necesario tratar de diferenciar cada sobrevida según las variables a estudiar, para poder comparar estos eventos y los factores que los determinan. En Colombia (Medellín) la supervivencia a un año fue de 27 %, con gran diferencia respecto al estadio clínico. De este modo los estadios IB y IIB tenían 100 % de sobrevida a un año, mientras que en el estadio IV solo 13,7 % llegaba vivo tras este tiempo ⁽¹⁴⁾.

En España la sobrevida a 5 años es de 17,3 % ⁽⁷⁾, en Argentina 20 % ⁽²³⁾ y en Perú (Trujillo) 11,3 % ⁽⁶⁾. En Brasil la sobrevida al año es de 15 % ⁽²⁴⁾. El cáncer primario de vesícula biliar es una patología con pésimo pronóstico, en lo cual concuerdan todos los estudios revisados. Este aspecto tiene un asidero en la activación de proto-oncogenes que solventan un perfil molecular proliferativo y agresivo sin control ⁽²⁵⁾.

Esta falta de concordancia discrepa al único estudio realizado en pacientes con cáncer de páncreas, realizado por Balentine y col. ⁽⁴⁾. Este estudio sí encuentra asociación pronóstica con grasa intra-abdominal. Esta falta de concordancia puede atribuirse, entre otros aspectos, al enfoque dado en tal estudio, donde se usó una población dividida en cuartiles, con mayor número de participantes (retrospectivo), además que la técnica para medir la grasa intra-abdominal difería con la ya validada por Greenfield y col. ⁽⁹⁾ y Seidell y col., en EE.UU ⁽¹⁹⁾, Bellido y col., en España ⁽²⁶⁾ y Carneiro A y col., en Brasil ⁽³⁾. Asimismo, pueden estar implicados factores de riesgo diferentes al de la obesidad intra-abdominal, como el grupo etario. También puede atribuirse a las características antropométricas de nuestra población, en quienes la obesidad es un

factor de riesgo para colelitiasis y esta, a su vez, para cáncer vesicular. Además de la sobrevida un poco mayor de pacientes con cáncer de vesícula biliar comparado al de páncreas. Recordemos que la tasa de incidencia en esta última neoplasia es prácticamente igual a la tasa de mortalidad ⁽¹⁸⁾.

La falta de literatura en cáncer de vesícula biliar hace difícil establecer parámetros de igualdad o discrepancia con nuestros hallazgos. Aún cuando la cercanía anatómica y funcional entre vesícula biliar y páncreas lleva a considerarlo como una unidad, creemos que las características histológicas y pronósticas de neoplasia derivadas de sus tejidos en verdad los convierten en procesos diferentes. Posiblemente los hallazgos sólo reflejen esta diferencia.

El valor tomográfico del tejido adiposo intra-abdominal en pacientes con cáncer de vesícula biliar, no muestra concordancia para pronosticar sobrevida, comparado al sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis).

REFERENCIAS

1. Schwarz L, Gómez H, Vallejo C. Evaluación de factores pronóstico en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. *Carcinos*. 2012;2(1):13-20.
2. Gamarra R, Coapaza Y, Salazar F, Ojeda Y. Cáncer de vesícula biliar según tipo histológico y clasificación TNM en Arequipa, Perú. *Acta Méd peruana*. 2012;29(1):23-27.
3. Carneiro A, Mello A, Fontes J, Cajuhy F, Barreto J, Ramos L. Evaluación por imagen del área de grasa visceral y sus correlaciones con alteraciones metabólicas. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(6):698-704.
4. Balentine C, Enriquez J, Fisher W, Hodges S, Bansal V, Sansgiry S, et al. Intra-abdominal fat predict survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1832-1837.
5. Diaz P, Tantaleán E, Bardales G, Idrogo T. Factor pronóstico clínico-patológico en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar. *Rev Gastr Perú*. 1998;1(4):12-16.
6. Warr B, Heumann K, Dodd D, Swan P, Alvar B.

- Changes in fitness, and medical demands in deployed National Guard soldier's. *Military Medicine*. 2012;177(10):1136-1142.
7. Ríos Z, Sánchez B, García J, Robles R, Tamayo M, Salmerón B, et al. Factores pronósticos y carcinoma primario de vesícula biliar. *Gastroenterología y Hepatología*. 2001;24(6):281-286.
 8. Seidell JC, Oosterlee A, Thijssen M, Burema J, Deurenberg P, Hautvast J, et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: Relation between anthropometry and computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1987;45:7-13.
 9. Greenfield J, Samaras K, Chisholm D, Campbell L. Regional intra-subject variability in abdominal adiposity limits usefulness of computed tomography. *Obes Res*. 2002;10(4):260-265.
 10. Bertran E, Heise K, Andía M, Ferreccio C. Gallbladder cancer: Incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer*. 2010;127:2446-2454.
 11. Talbot E, Klaassen R, Mucientes F, Díaz M, Leiva R. Sobrevida en cáncer de vesícula biliar. *Rev Chilena Cir*. 2003;55(1):65-69.
 12. Díaz J, Tantaleán E, Vilela C, Urtecho F, Angulo M, Guzmán C. Cáncer primario de vesícula biliar. *Rev Gastroenterol Perú*. 1996;16(2):142-147.
 13. Arbayza Y, Díaz J, Segura N, Yan E. Significado pronóstico del estadio clínico TNM en la sobrevida quinquenal del carcinoma primario de vesícula biliar. *Rev Gastroenterol Perú*. 2004;24(1):21-27.
 14. Jaramillo P, Hoyos S, Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. *Rev Colomb Cir*. 2009;24:250-257.
 15. Botache W, Pino R, Vargas L, Polanía H, Santofimio D. Comportamiento del cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados del Hospital Universitario de Neiva (HUN) durante el período 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2008. *RFS Revista Facultad de Salud*. 2010;2(2):43-48.
 16. Mondragón S, Saldivar C, Castellero C, Ruiz J, Oñate L, Aiello V. Carcinoma primario de vesícula biliar. *Rev Gastroenterol Méx*. 1997;62 3):9-193.
 17. Pacahuala del C, Pérez E, Cordova J, Dominga H. Carcinoma primario de vesícula biliar, hallazgo incidental en coledoclitiasis. *Revista Médica IMSS (Instituto Mexicano de Seguridad Social)*. 1996;34(4):275-278.
 18. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 10ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
 19. González H, Bastidas R, Panduro C. Factores de riesgo en la génesis de la litiasis vesicular. *Investigación en Salud*. 2005;VII(1):71-78.
 20. Gaitán J, Martínez V. Enfermedad litiasica biliar, experiencia en una clínica de cuarto nivel, 2005-2011. *Rev Colomb Cir*. 2014;29:188-196.
 21. Wayne DW. *Bioestadística*. 4ª edición. México DF: Limusa-Wiley; 2007.
 22. Roa I, Aretxabala X, Araya J, Villaseca M, Roa J, Guzmán P. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar. Estudio clínico-patológico y pronóstico de 196 casos. *Rev Méd Chile*. 2001;129(10):1113-1120.
 23. Rodríguez O, Proske A, Vallilengua C, Celoria G. Cáncer de vesícula biliar: Nuestra experiencia de 252 casos y propuesta de una estadificación. *Prensa méd Argent*. 1997;8 (1):22-28.
 24. Carneiro P. Cáncer primario de vesícula biliar: Estudio de supervivencia en 40 casos. *Rev Brasileira Cancerol*. 1993;39(3):119-125.
 25. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferreccio C, Wistuba II, et al. Epidemiology and molecular pathology gall bladder cancer. *Ca Cancer J Clin*. 2001;51(6):349-364.
 26. Bellido D, Bouza A, Rodríguez B, Pita S, Carreira J. Estimación de la grasa abdominal visceral y subcutánea en pacientes obesos a través de ecuaciones de regresión antropométricas. *Rev Española Obesidad*. 2008;6(3):153-162.