

Colecistectomizados, litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces como factores de riesgo para lesiones colónicas

Cholecystectomized patients, vesicular lithiasis and elevated total bile acids in faces as risk factors for colon lesions

Felipe Neri Piñol Jiménez, Liset González Fabían, Maricela Morera Pérez

Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Evidencias científicas avalan que niveles elevados de ácidos biliares en la luz intestinal se asocian con lesiones inflamatorias, premalignas y malignas de colon.

Objetivo: Argumentar científicamente la condición de niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y colecistectomizado como factores de riesgo para lesiones de colon.

Método: Se realizó una investigación analítica en el Instituto de Gastroenterología y el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso desde 2002 hasta 2015. En el estudio se incluyeron adultos con síntomas digestivos bajos. Se desarrollaron dos momentos: la determinación del riesgo relativo de la presencia de lesiones colónicas diagnosticadas por endoscopia y la identificación por histología. Se utilizaron métodos estadísticos como la prueba chi cuadrado de Pearson, determinación del riesgo relativo, regresión logística, entre otros.

Resultados: Se observó mayor probabilidad de presentar algún diagnóstico endoscópico e histológico positivo para todas las edades y sexo, en pacientes con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y los colecistectomizados. Los riesgos relativos comunes y más altos se relacionaron con adenomas tubulares de alto grado de displasia y tubulovelloso. Los diagnósticos más frecuentes fueron pólipos y adenomas.

Conclusiones: Los resultados avalan que los niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular y estar colecistectomizado, constituyen factores de riesgo para lesiones de colon. Se recomienda incluir estas tres condiciones de riesgo en los programas de pesquisa para el cáncer colorrectal.

Palabras clave: ácidos biliares totales elevados en heces; colecistectomizados; litiasis vesicular; factores de riesgos; lesiones de colon.

ABSTRACT

Introduction: Scientific evidence supports that elevated levels of bile acids in the intestinal lumen are associated with inflammatory, premalignant and malignant lesions of the colon.

Objective: To scientifically support the condition of elevated levels of total bile acids in faeces, vesicular and cholecystectomized lithiasis as risk factors for colonic lesions.

Method: An analytical research was carried out in the Gastroenterology Institute and the National Center for Minimally-Invasive Surgery, from 2002 to 2015. The study included adults with low digestive symptoms. Two moments were developed: the determination of the relative risk for the presence of colonic lesions diagnosed by endoscopy and the identification by histologic study. Statistical methods were used, such as the Pearson chi-square test, the relative risk determination, logistic regression, among others.

Results: Higher probability was observed for all ages and sexes to present a positive endoscopic and histological diagnosis, in patients with high levels of total bile acids in feces and in cholecystectomized patients. The common and higher relative risks were related to tubular adenomas of high degree of dysplasia and tubulovillous. The most frequent diagnoses were polyps and adenomas.

Conclusions: The results support that high levels of total bile acids in faeces, vesicular lithiasis and being cholecystectomized constitute risk factors for colonic lesions. These three risk conditions are recommended to be included in screening programs for colorectal cancer.

Keywords: elevated total bile acids in faeces; cholecystectomized patients; vesicular lithiasis; risk factors; color lesions.

INTRODUCCIÓN

Desde finales del siglo pasado se reportan numerosos estudios acerca de la asociación entre la litiasis vesicular y/o la colecistectomía con el cáncer gastrointestinal.¹ En relación con la colecistectomía, los metaanálisis que incluyen estudios de casos y control, reportan un incremento significativo del riesgo de cáncer digestivo después de este proceder, pero no ocurre así en los que incluyen estudios de cohorte,²⁻⁴ a pesar de que son menos propensos a sesgos; sin embargo, son los que menos se realizan. Además, la escala de tiempo entre la colecistectomía y la aparición de lesiones premalignas no siempre se informa. Lo anterior es importante, dado que el riesgo de los cánceres gastrointestinales y la litiasis vesicular son comunes, y pueden surgir de forma independiente. Sin embargo, los síntomas del cáncer pueden ser malinterpretados como síntomas de litiasis vesicular o como síndrome poscolecistectomía.^{5,6}

Los mecanismos propuestos para explicar el incremento del riesgo de cáncer gastrointestinal y muchas de las lesiones que lo preceden después de la colecistectomía o asociados a la litiasis vesicular, son: la alteración del flujo de la bilis - su incremento y persistencia en la luz intestinal-, las sales biliares y el metabolismo de control de los niveles hormonales que actúan como citoprotectores.^{7,8} Las evidencias ponen de manifiesto que este tipo de cáncer es resultado de la interacción de factores medioambientales, fisiológicos-endógenos, genéticos, y 90 % de estos son precedidos por lesiones premalignas.^{9,10} Resultados obtenidos por Piñol FJ y otros en

investigaciones^{11,12} realizadas en concordancia con estudios reportados en la literatura internacional, hacen énfasis en que la carcinogénesis del cáncer colorrectal comienza con un proceso inflamatorio. Inicialmente, este se controla por mecanismos inmunológicos, pero ante la persistencia e intensidad de factores mutágenos: medioambientales (grasa, cigarro, carne roja, azúcares refinados, etc.) o endógenos: ácidos biliares, se amplifica y se pierden los mecanismos de renovación celular, se producen cambios estructurales y funcionales de las células que se expresan en la clínica como lesiones que se consideran premalignas. Estas lesiones pueden progresar hacia displasia de alto grado y al carcinoma invasivo en un tiempo variable de 5 a 15 años, con una serie de factores pronósticos fácilmente identificables.¹³⁻¹⁴

Estos aspectos deben tenerse en cuenta para el estudio clínico de diagnóstico y terapéutico de las lesiones que preceden al cáncer colorrectal, así como los factores de riesgo que influyen en su génesis. De esta forma, se justifica la continuidad y la profundización del estudio relacionado con la acción tóxica de los ácidos biliares sobre la mucosa colónica, en pacientes con litiasis vesicular y en colecistectomizados; aún más, cuando estos pacientes no cuentan con un programa de pesquiasaje específico para lesiones de colon. Además, estos análisis deben incluir estudios de sangre oculta en heces, colonoscopia y biopsia que permitan fundamentar estrategias con enfoque preventivo y tratamiento precoz.

Por este motivo, el objetivo del trabajo es argumentar científicamente la condición de niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y colecistectomizado como factores de riesgo para lesiones de colon.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico y transversal, cuyo universo estuvo constituido por 4 368 pacientes adultos independientemente de la raza y del sexo, que acudieron a la consulta de colon del Instituto de Gastroenterología (IGE) y al Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA). Se incluyeron los pacientes con ácidos biliares totales en heces fecales normales y elevados, con litiasis vesicular o colecistectomizados, conformidad por escrito, edades ≥ 20 años, sintomatología digestiva baja de más de 21 días de evolución. Se excluyeron pacientes con estudios parasitológicos positivos, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, cáncer colorrectal, poliposis, hepatopatías crónicas, cirugía de intestino delgado, diarrea aguda, inmunodeprimidos, enfermedad vascular intestinal, y radioterapia en región pélvica. La muestra quedó conformada por 553 pacientes (174 niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, 132 niveles normales, 117 litiasis vesicular y 130 colecistectomizados).

El estudio se realizó conforme a los principios establecidos en la declaración de Helsinki.¹⁵ A todos los pacientes se les realizó videocolonoscopia (Olympus serie Lucera 260). Las muestras colónicas tomadas se enviaron a Anatomía Patológica del IGE. Se utilizó el método de Fausa¹⁶ en la determinación de los ácidos biliares totales en heces, consideradas elevadas cifras $\geq 830 \mu\text{mol/g}$. El diagnóstico de litiasis vesicular se estableció por ultrasonido abdominal superior y el de colecistectomizado, por interrogatorio y examen físico. La prueba de SUMASOH se usó en estos grupos para determinar sangre oculta en heces. Las variables utilizadas fueron: edad, sexo, grupo (niveles normales y elevados de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y colecistectomizados). Lesiones colónicas micro y macroscópicas.

Se empleó el paquete estadístico SPSS v21 y el software Epidat v4.1. La prueba chi-cuadrado de Pearson para la comparación de proporciones. El riesgo relativo de la presencia de lesiones colónicas respecto a los grupos de estudio y la regresión logística para determinar la influencia del grupo, edad y sexo en la obtención de un diagnóstico positivo. Con un nivel de significación estadística $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Los pacientes con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces tienen un RR= 1,56 veces mayor (IC: 95 %; 1,31-1,86) de presentar un diagnóstico endoscópico positivo, al igual que para los diagnósticos histológicos positivos RR= 1,40 (IC: 95 %; 1,25-1,57) que los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces. Los masculinos, más de 60 años de edad con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, tienen mayor probabilidad de presentar un diagnóstico endoscópico e histológico positivo (tabla 1 y tabla 2).

Tabla 1. Distribución de la proporción de diagnósticos endoscópicos e histológicos y cálculo del RR en cada subgrupo: niveles normales y elevados de ácidos biliares totales en heces

Grupo	Diagnóstico endoscópico						Sig.	RR	IC (95 %)			
	Positivo		Negativo		Total							
	No.	%	No.	%	No.	%						
Ácidos biliares totales en heces normales	70	53,0	62	47,0	132	100	$\chi^2 = 31,549$	0,64	0,538 0,763			
Ácidos biliares totales en heces elevados	144	82,8	30	17,2	174	100	$p = 0,000$	1,6	1,31 1,86			
Total	214	69,9	92	30,1	306	100						
	Diagnóstico histológico						SIG.	RR	IC (95 %)			
Ácidos biliares totales en heces normales	93	70,5	39	29,5	132	100				$\chi^2 = 52,159$	0,71	0,637 0,797
Ácidos biliares totales en heces elevados	172	98,9	2	1,1	174	100				$p = 0,000$	1,40	1,25 1,57
Total	265	86,6	41	13,4	306	100	-	-	-			

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Tabla 2. Resultados de la regresión logística, la estimación de los OR y la proporción de diagnósticos endoscópicos e histológicos en cada subgrupo: niveles normales y elevados de ácidos biliares totales en heces

Factor	Coeficientes B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B) (OR)	IC 95 % para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Diagnósticos endoscópicos								
Sexo	0,776	0,323	5,781	1	0,016	2,173	1,154	4,091
Edad	0,049	0,012	17,681	1	0,000	1,051	1,027	1,075
Grupo	1,539	0,281	29,994	1	0,000	4,661	2,687	8,086
Constante	-4,318	0,812	28,287	1	0,000	0,013		
Diagnósticos histológicos								
Sexo	-0,258	0,394	0,429	1	0,512	0,773	0,357	1,672
Edad	0,018	0,015	1,474	1	0,225	1,018	0,989	1,049
Grupo	3,563	0,737	23,373	1	0,000	35,282	8,321	149,599
Constante	-3,587	1,158	9,593	1	0,002	0,028		

E.T= Error estándar; Wald= estadígrafo de Wald; gl= grados de libertad; OR= Odds ratio.

La condición de ser masculino y tener litiasis vesicular, se presentó como un factor de riesgo para el diagnóstico endoscópico RR= 1,39 (IC: 95 %; 1,14-1,68) e histológico RR= 1,31 (IC: 95 %; 1,16-1,48) de lesiones colónicas (tabla 3 y 4).

Los colecistectomizados presentaron un RR= 1,47 (IC: 95 %; 1,22-1,76) de diagnóstico endoscópico de lesiones colónicas y un RR = 1,36 (IC: 95 %; 1,22-1,53) de diagnóstico histológico por lo que tienen la mayor probabilidad de presentar un diagnóstico endoscópico positivo (tablas 3).

Los riesgos relativos comunes y más altos en todos los grupos fueron los relacionados con los diagnósticos histológicos de adenomas tubulares de alto grado de displasia y adenomas tubulovillosos, aunque en el grupo con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces se describen los mayores riesgos relativos (tabla 5) (tabla 6).

Tabla 3. Distribución de proporción de diagnósticos endoscópicos e histológicos y estimación del RR en cada subgrupo: niveles normales de ácidos biliares totales en heces y litiasis vesicular

Grupo	Diagnóstico endoscópico						Sig.	RR	IC (95 %)
	Positivo		Negativo		Total				
	No.	%	No.	%	No.	%			
Ácidos biliares totales en heces normales	70	53,0	62	47,0	132	100	$\chi^2 = 11,111$	0,72	0,594 0,876
Litiasis vesicular	86	73,5	31	26,5	117	100	$p = 0,001$	1,39	1,14 1,68
Total	156	62,7	93	37,3	249	100			
	Diagnóstico histológico						Sig.	RR	IC (95 %)
	No.	%	No.	%	No.	%			
Ácidos biliares totales en heces normales	93	70,5	39	29,5	132	100	$\chi^2 = 19,035$	0,76	0,675 0,862
Litiasis vesicular	108	92,3	9	7,7	117	100	$p = 0,000$	1,31	1,16 1,48
Total	201	80,7	48	19,3	249	100			

Tabla 4. Resultados de la regresión logística, la estimación de los OR y la proporción de diagnósticos endoscópicos e histológicos en cada subgrupo: niveles normales de ácidos biliares totales en heces y litiasis vesicular

Factor	Coeficientes B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B) (OR)	IC 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Diagnóstico endoscópico								
Sexo	1,255	0,337	13,839	1	0,000	3,506	1,810	6,790
Edad	0,060	0,013	22,529	1	0,000	1,062	1,036	1,088
Grupo	0,320	0,149	4,592	1	0,032	1,377	1,028	1,844
Constante	-3,801	0,750	25,703	1	0,000	0,022	-	-
Diagnóstico histológico								
Sexo	0,005	0,358	0,000	1	0,988	1,005	0,498	2,030
Edad	0,019	0,013	2,002	1	0,157	1,019	0,993	1,047
Grupo	0,756	0,201	14,091	1	0,000	2,129	1,435	3,159
Constante	-0,908	0,776	1,371	1	0,242	0,403	-	-

E.T.= Error estándar; Wald= estadígrafo de Wald; gl= grados de libertad; OR= Odds ratio.

Tabla 5. Distribución del RR y la proporción de diagnósticos endoscópicos e histológicos en cada subgrupo: niveles normales de ácidos biliares totales en heces y colecistectomizados

Grupo	Diagnóstico endoscópico						Sig.	RR	IC (95 %)
	Positivo		Negativo		Total				
	No.	%	No.	%	No.	%			
Ácidos biliares totales en heces normales	70	53,0	62	47,0	132	100	$\chi^2=17,573$	0,68	0,567 0,821
Colecistectomizado	101	77,7	29	22,3	130	100	$p=0,000$	1,47	1,22 1,76
Total	171	65,3	91	34,7	262	100			
	Diagnóstico histológico						Sig.	RR	IC (95 %)
	Positivo		Negativo		Total				
	No.	%	No.	%	No.	%			
Ácidos biliares totales en heces normales	93	70,5	39	29,5	132	100	$\chi^2 = 30,957$	0,73	0,653 0,823
Colecistectomizado	125	96,2	5	3,8	130	100	$p=0,000$	1,36	1,22 1,53
Total	218	83,2	44	16,8	262	100	-	-	-

Tabla 6. Resultados de la regresión logística, la estimación de los OR y la proporción de diagnósticos endoscópicos en cada subgrupo: niveles normales de ácidos biliares totales en heces y colecistectomizados

Factor	Coeficientes B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B) (OR)	IC 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Diagnóstico endoscópico								
Sexo	0,356	0,330	1,166	1	0,280	1,428	0,748	2,726
Edad	0,040	0,012	10,914	1	0,001	1,041	1,016	1,065
Grupo	0,312	0,097	10,328	1	0,001	1,366	1,129	1,652
Constante	-2,447	0,695	12,382	1	0,000	0,087	-	-
Diagnóstico histológico								
Sexo	-0,222	0,383	0,337	1	0,562	0,801	0,378	1,695
Edad	0,011	0,014	0,593	1	0,441	1,011	0,983	1,040
Grupo	0,747	0,169	19,560	1	0,000	2,110	1,515	2,937
Constante	-0,402	0,822	0,240	1	0,624	0,669	-	-

E.T.= Error estándar; Wald= estadígrafo de Wald; gl= grados de libertad; OR= Odds ratio.

DISCUSIÓN

Estudios realizados en nuestro país demuestran que la presencia de niveles elevados de ácidos biliares totales en heces en la luz del colon modifica la morfología de la mucosa colónica por lisis de la membrana celular y estímulo de la proliferación celular a nivel de las criptas del colon.^{17,18} Esto, unido al hecho de que el vertimiento de exceso de ácidos biliares hacia el intestino, como ocurre en la litiasis vesicular y estar colecistectomizado, nos condujo a someter a análisis la hipótesis de que los niveles

elevados de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular y ser colecistectomizado constituyen condiciones vulnerables para la aparición de lesiones premalignas y malignas de colon. En ellos se han mostrado cambios de las estructuras anatomofuncionales de las vías biliares que, en condiciones fisiológicas, protegen a los tejidos de la bioactividad y la toxicidad de los ácidos biliares.¹⁹⁻²¹

Autores como *C Chiong* y otros,²² *LC Vinikoor* y otros,²³ *C Zhao* y otros,²⁴ *A Bajor* y otros,²⁵ y *MV Galitskiĭ* y otros,²⁶ han realizado metaanálisis sobre la temática y reportan una asociación entre los niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular, estar colecistectomizado y la aparición adenomas y cáncer colorrectal.

El sexo masculino estuvo relacionado con un riesgo mayor de lesiones colónicas. Esto pudiera deberse a que los ácidos biliares son el eslabón metabólico final de los esteroides hormonales. Predominó el sexo femenino lo que coincidió con los estudios de *Shaffer*,²⁷ que reafirman que la mayoría de los pacientes colecistectomizados son mujeres, mientras que los hombres sufren de litiasis igual, pero reciben menos tratamiento quirúrgico. Este hecho se refuerza con los estudios de *JL Turumin* y otros,²⁸ recientemente sobre el papel de la vesícula biliar en humanos, como órgano protector de la mucosa intestinal.

Consideramos estudiar los pacientes desde los 20 años de edad, los que resultaron ser los de mayor frecuencia de niveles elevados de ácidos biliares totales en heces. A partir de los 61 años, la mayor frecuencia de lesiones colónicas correspondió a los pacientes con litiasis y a los colecistectomizados. Esto induce a prestar mayor atención a pacientes menores de 41 años con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, y a los mayores de 61 años si han sido colecistectomizados. Esto se debe a que los pacientes menores de 41 años con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces se exponen durante muchos más años a la acción tóxica de los ácidos biliares. Por consiguiente, pudieran tener mayor probabilidad de presentar lesiones de colon y, en el caso de los colecistectomizados con más de 61 años, porque también tienen mayor probabilidad de presentar algún tipo de lesión al carecer de un reservorio de los ácidos biliares que fisiológicamente regule el vertimiento de estos hacia la luz intestinal.^{29,30,31}

Los pacientes con las condiciones antes señaladas constituyen grupos de riesgo para presentar lesiones colónicas fácilmente identificables por métodos endoscópicos e histológicos convencionales y presumibles por sangre oculta en heces, por lo que sería de gran utilidad la inclusión de estas tres condiciones en el programa de pesquisa para el cáncer colorrectal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rev* [Internet]. 2005[citado 2017 mar 13];7:132-40. Disponible en: <http://dx.doi:10.1007/s11894-005-0051-8>
2. Harrison EM, O'Neill S, Meurs TS, Wong PL, Duxbury M, Paterson-Brown S, et al. Hospital volume and patient outcomes after cholecystectomy in Scotland: retrospective, national population based study. *BMJ* [Internet]. 2012[citado 2017 mar 13];344:e3330. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3330>

3. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 1993[citado 2017 ene 10];105(1):130-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514030>
 4. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1996[citado 2017 ene 10];31(2):160-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8658039>
 5. Mahid SS, Jafri NS, Brangers BC, Minor KS, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gallstones. *Arch Surg* [Internet]. 2009[citado 2017 ene 10];144(2):180-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2008.543>
 6. Goldacre MJ, Wotton CJ, Abisgold J, Yeates DG, Collins J. Association between cholecystectomy and intestinal cancer: a national record linkage study. *Ann Surg* [Internet]. 2012[citado 2017 ene 10];256(6):1068-72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182759efb>
 7. Debruyne PR, Bruyneel EA, Li X, Zimber A, Gespach C, Mareel MM. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat Res* [Internet]. 2001 [citado 2017 ene 10];480-481:359-69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506828>
 8. Schmidt M, Småstuen MC, Søndena K. Increased cancer incidence in some gallstone diseases, and equivocal effect of cholecystectomy: a long-term analysis of cancer and mortality. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2012[citado 2016 dec 9];47(12):1467-74. Available from: <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.719928>
 9. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberman AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*[Internet]. 2010[citado 2017 mar13];116(3):544-73. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.24760>
 10. Merrill RM, Anderson AE. Risk-adjusted colon and rectal cancer incidence rates in the United States. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2011[citado 2017 mar 13];54(10):1301-6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182242bd3>
 11. Piñol JF, Liborio RC, Paniagua EM, Borbolla EB, Gra BO, Cendán A. Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2006 [Citado 16 ene 2016];45(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200002&lng=es
 12. Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. [Tesis de Doctorado]. La Habana; Cuba: Hospital Universitario "General Calixto García"; 2006. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/873/1/Tesis_Completa_Dr._F._Pi%C3%B1ol_%28Cuba%29.pdf
 13. Farhana L, Nangia-Makker P, Arbit E, Shango K, Sarkar S, Mahmud H, et al. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016[citado 2017 mar 13];7(1):181. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s13287-016-0439-4>
-

14. Haza AI, Glinghammar B, Grandien A, Rafter J. Effect of colonic luminal components on induction of apoptosis in human colonic cell lines. *Nutr Cancer* [Internet]. 2000[citado 2017 mar 13];36(1):79-89. Available from: https://dx.doi.org/10.1207/S15327914NC3601_12
15. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General; 2013 octubre. Fortaleza, Brasil: AMM; 2013 [citado 20 Agos 2016]:8. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3>
16. Fausa O, Skålhegg B. Quantitative determination of bile acids and their conjugates using thin-layer chromatography and a purified 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase. *Scand J Gastroenterol*. 1973;9(3):249-54.
17. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2013[citado 2017 mar 13];78(3):177-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613000323>
18. Ivanovich RV. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013[citado 2017 mar 13];19(42):7341-60. Available from : <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7341>
19. Jenkins GJ, Hardie JL. *Bile Acids Toxicology and Bioactivity*. Published by The Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0WF, UK. 2008. Pag.159.
20. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2008[citado 2017 mar 13];65(16):2461-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6>
21. Chiang JYL. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1191-212.
22. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Sur* [Internet]. 2012[citado 2017 mar 13];36(9):2202-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00268-012-1646-5>
23. Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007[citado 2017 mar 13];16(7):1523-5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0243>
24. Zhao C, Ge Z , Wang Y , Qian J . Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012[citado 2017 mar 13];24(4):375-81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f86b>
25. Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: short and long term effects in the intestine. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [citado 2016 dic 20];45(6):645-64. Available from: <https://dx.doi.org/10.3109/00365521003702734>
26. Galitskiĭ MV, Khomeriki SG, Nikiforov PA. Expression of proliferation and apoptosis markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol* [Internet]. 2009[citado 2017 mar 13];(5):28-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Expression+of+proliferation+and+apo>

ptosis+markers+in+neoplasms+of+colon+mucosa+after+cholecystectomy.Eksp+Klin
+Gastroenterol#

27. Shaffer EA, Small DM. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity. J Clinical Invest [Internet]. 1977[citado 2017 mar 13];59(5):828-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372291/>

28. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2013[citado 2017 mar 13];78(3):177-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613000323>

29. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer [Internet]. 2010[citado 2017 mar 13];116(3):544-73. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.24760>

30. Lam CM, Murray FE, Cuschieri A. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy in Scotland. Gut [Internet]. 1996[citado 2017 mar 13];38(2):282-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383038/>

31. Chapman BA, Frampton CM, Wilson IR, Chisholm RJ, Allan RB, Burt MJ. Gallstone prevalence in Christchurch: risk factors and clinical significance. N Z Med J [Internet]. 2000[citado 2017 mar 13];113(1104):46-8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/10777222>

Recibido: 12 de diciembre de 2017.

Aprobado: 12 de enero de 2018.

Felipe Neri Piñol Jiménez. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: fpinol@infomed.sld.cu