



ARTÍCULO ESPECIAL

Factores de riesgo y prevención en cáncer de vesícula

Risk factors and prevention in gallbladder cancer

Jorge Gallardo E.^a, Rocio Solervicens^a.

^a Centro del Cáncer, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 25 10 2023

Aceptado: 05 03 2024

Key words:

Cancer; Gallbladder Neoplasms; Prevention; Cholelithiasis.

Palabras clave:

Cáncer; Vesícula; Prevención; Colelitiasis.

RESUMEN

El cáncer de vesícula biliar es una enfermedad poco frecuente en Europa y Norteamérica, por lo cual existe escasa investigación científica sobre ella. A su vez, es frecuente a lo largo de la zona andina de América del Sur, especialmente en Chile donde se registraron en el pasado las tasas más altas de incidencia y mortalidad del mundo. El 75% de los pacientes son mujeres, existiendo una fuerte relación con la colelitiasis, especialmente de larga data y la inflamación crónica. Casi no existe CVB sin colelitiasis. El cáncer de vesícula se asocia también estrechamente con obesidad y una dieta alta en grasa y azúcares. Es más común en algunas poblaciones nativas, especialmente la población mapuche, siendo frecuentemente asociado a un nivel socioeconómico bajo y a un menor acceso al sistema sanitario. En Chile, la tasa de mortalidad ha disminuido en más del 50% en los últimos 20 años. La colecistectomía profiláctica en la población de alto riesgo, implementada como política nacional en Chile, ha repercutido en la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad que, por largo tiempo, fue la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas. El objetivo de este artículo es esbozar antecedentes epidemiológicos del cáncer de vesícula biliar en el mundo y en Chile y describir los factores de riesgo y medidas para su prevención.

ABSTRACT

Gallbladder cancer is a very rare disease in Europe and North America, reason why there is scarce scientific research about it. At the same time, it is very common throughout the Andean region of South America, especially in Chile which once had the highest incidence and mortality rates in the world. Women account for 75% of patients, with cases being strongly related to long standing cholelithiasis, as well as chronic infection. Gallbladder cancer rarely exists without cholelithiasis. It is also closely associated with obesity and a diet high in fat and sugar. It is more common in some native populations, especially the Mapuche population, frequently associated with a low socioeconomic level and less access to the health system. In Chile, the mortality rate decreased by more than 50% in the last 20 years. Prophylactic cholecystectomy in high-risk population, implemented as a national policy in Chile, is reducing incidence and mortality from this disease which, for a long time, was the leading cause of death by cancer in Chilean women. The objective of this article is to outline the epidemiological history of gallbladder cancer in the world and in Chile as well as describe the risk factors and measures for its prevention.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jgallardoe@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.03.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar (CVB), es una enfermedad poco frecuente en el mundo y es altamente letal, afectando más frecuentemente a las poblaciones de más bajos ingresos económicos de los países “en vías de desarrollo”. Concita muy poco interés de investigación en Europa y EE.UU. de América (EE.UU.), con escaso número de publicaciones, por ello, cae en la categoría de “enfermedad huérfana de interés científico”.

El CVB es el cáncer más común de la vía biliar, siendo en su gran mayoría adenocarcinomas. Este cáncer invade precozmente a los órganos vecinos, observándose principalmente comprometidos el hígado, la vía biliar, colon y duodeno. Da metástasis extensas en los ganglios linfáticos regionales como también metástasis a distancia. Tiene una mediana de supervivencia muy corta, con un tiempo mucho más breve hasta la recurrencia y una duración de sobrevida más reducida, después de la recaída, en comparación con los colangiocarcinomas. Su diagnóstico es tardío, y tiene el peor pronóstico de todos los cánceres gastrointestinales y hepatobiliares, de ahí que su prevención sea crucial.

El objetivo de este artículo es aportar antecedentes epidemiológicos del CVB en Chile y el mundo, describiendo, a su vez, los factores de riesgo y medidas para su prevención.

Incidencia en el mundo

Según los datos de GLOBOCAN publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), en el año 2022 el CVB causó el 0,61% de todos los diagnósticos mundiales de cáncer y ocasionó 0,91% de todas las muertes por cáncer. La tasa de incidencia mundial estandarizada por edad estimada fue 1,2 por cada 100 000 personas¹.

Este cáncer posee una distribución geográfica muy variable, su incidencia es baja en la mayoría de los países de Europa Occidental y en la población caucásica de EE.UU. En cambio, es prevalente en Sudamérica, Europa Central y Oriental, norte de África, el norte de la India, Pakistán, Corea y Japón²⁻⁴.

En Sudamérica es más frecuente entre la zona de los Andes y la costa de océano Pacífico y es poco frecuente en la zona central y costa atlántica de Argentina y en todo Uruguay, lo cual se puede explicar por el exterminio de las etnias indígenas en esas zonas. No existen datos para las poblaciones indígenas de Amazonía.

Las tasas de incidencia y mortalidad en EE.UU. son más altas entre las personas de ascendencia indígena americana y nativa de Alaska, y entre los descendientes de mexicanos. Estas etnias tienen una mayor probabilidad de litiasis vesicular que los miembros de los otros grupos raciales. En este país, la incidencia de

CVB ha disminuido en las mujeres, pero ha aumentado en las personas de raza negra y las de menos de 45 años⁵.

La colelitiasis es cada vez más común en el Reino Unido, una de cada seis personas desarrolla cálculos biliares y actualmente se realizan más de 100 000 colecistectomías anualmente. Sin embargo, no se reporta que este aumento se relacione con incremento del CVB⁶.

Un estudio reciente analizó la sobrevida de 316 casos de CVB provenientes de tres países (Chile n=137, Corea del Sur n=105, EE.UU. n=74), todos muestreados adecuadamente y verificados histopatológicamente como pT2. Los pacientes chilenos tuvieron un pronóstico significativamente peor tanto en su mortalidad a 5 años por todas las causas como en la mortalidad específica de la enfermedad. Las tasas de sobrevida específica de la enfermedad a 3 años en Corea del Sur, EE.UU. y Chile fueron del 75%, 65% y 55%, respectivamente. Las tasas de sobrevida específica de la enfermedad a 5 años fueron del 60%, 50% y 50% respectivamente, y las tasas de sobrevida general a 5 años fueron del 55%, 45% y 35%, respectivamente. Estos resultados muestran notables diferencias geográficas, sugiriendo que es fundamental centrar futuros estudios que expliquen si factores biológicos, etiopatogenéticos, relacionados con el tratamiento, poblacionales o relacionados con la práctica sanitaria, causan estas diferencias⁷.

Epidemiología en Chile

Si bien a la fecha en Chile no existe un “Registro Nacional de Cáncer”, existen registros parciales, provenientes de la región de Antofagasta, de la región de Arica, de la provincia del Biobío en Concepción y de la región de los Lagos.

Según GLOBOCAN, en el 2022, Chile tenía una población de 19 250 192 habitantes. Hubo 59 876 casos de cánceres nuevos y 31 440 casos de muertes por cáncer⁸.

En hombres, las primeras causas de cáncer fueron próstata, seguido de cáncer colorrectal y de estómago. En mujeres, la primera causa de cáncer fue de mama; seguido de cáncer colorrectal y cáncer de cuello uterino. El CVB ya no está actualmente entre las primeras causas de muertes por cáncer en mujeres chilenas. De acuerdo con GLOBOCAN 2022 la tasa estimada de incidencia estandarizada, por edad, del CVB en Chile es de alrededor de 5,7 casos /100 000 individuos⁸.

Históricamente, el CVB fue la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, siendo más pronunciado en el sur del país. Chile tuvo una de las mortalidades más altas por CVB del mundo. Serra (2001) puso de relieve el aumento sostenido en la tasa de mortalidad por este cáncer en las tres décadas previas al 2000⁹.

Datos del Ministerio de Salud de Chile indicaron que la tasa bruta de incidencia de CVB y vía biliar durante el quinquenio 2003-2007, en la Región de los Ríos alcanzó 10,7 en hombres y 32 en mujeres /100 000 habitantes; en tanto en la provincia del Biobío, fue de un 12,4 y 28/100 000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente¹⁰. Estas áreas del sur del país presentaban menores niveles de ingreso económico y educación y una alta tasa de obesidad en comparación con el resto de Chile. La población mapuche, residente en dichas zonas, ha mostrado una incidencia particularmente alta de CVB¹¹. En la ciudad de Valdivia, la incidencia de CVB, fue una de las más altas del mundo, detectándose una incidencia cruda de CVB de 17,8/100 000 habitantes y un *standardized incidence ratio* (SIR) ajustado por edad de 17,5 (IC 95%; 15,5-19,4). El 76% de los casos fueron mujeres, con una incidencia cruda de 26,7 y un SIR de 24,3 (IC 95%; 21,2-27,4). En tanto, los hombres tuvieron una incidencia cruda de 8,4 y un SIR de 8,6 (IC 95%; 6,7-10,6). Al comparar la incidencia de cáncer de vesícula en mujeres y hombres, el RR fue de 2,82, (IC 95%; 2,3-3,7)¹¹.

El CVB presenta importantes variaciones regionales, los últimos datos del Ministerio de Salud de Chile muestran las mayores tasas de mortalidad por CVB en la VIII, IX y X región y las más bajas en las regiones II, III y XIII (Gráfico 1)^{12,13}.

El notorio descenso en mortalidad por CVB logrado por Chile

Chile ha implementado planes para que un mayor número de personas accedan a la colecistectomía. Con motivo de la Reforma de Salud, en el año 2005 se implementó el plan AUGE/GES (plan estatal que garantiza acceso, oportunidad de la atención, protección financiera y calidad para un grupo determinado de enfermedades), incluyéndose la colecistectomía profiláctica dentro de las patologías con cobertura AUGE/GES. Subsecuentemente, las tasas de mortalidad han ido decreciendo. CVB fue la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, su tasa de mortalidad ha descendido en cerca de 50% en menos de 20 años, lo cual es una demostración exitosa de la implementación de políticas públicas de prevención de cáncer, así se observa en las tasas publicadas en *Cancer Over Time 2022* (Gráfico 2)¹⁴⁻¹⁶.

Gráfico 1. Defunciones y mortalidad en Chile por tumor maligno de la vesícula biliar y de las vías biliares extrahepáticas

Tasas (por 100 000 habitantes) de defunciones y mortalidad por tumor maligno de la vía biliar y de las vías biliares extrahepáticas

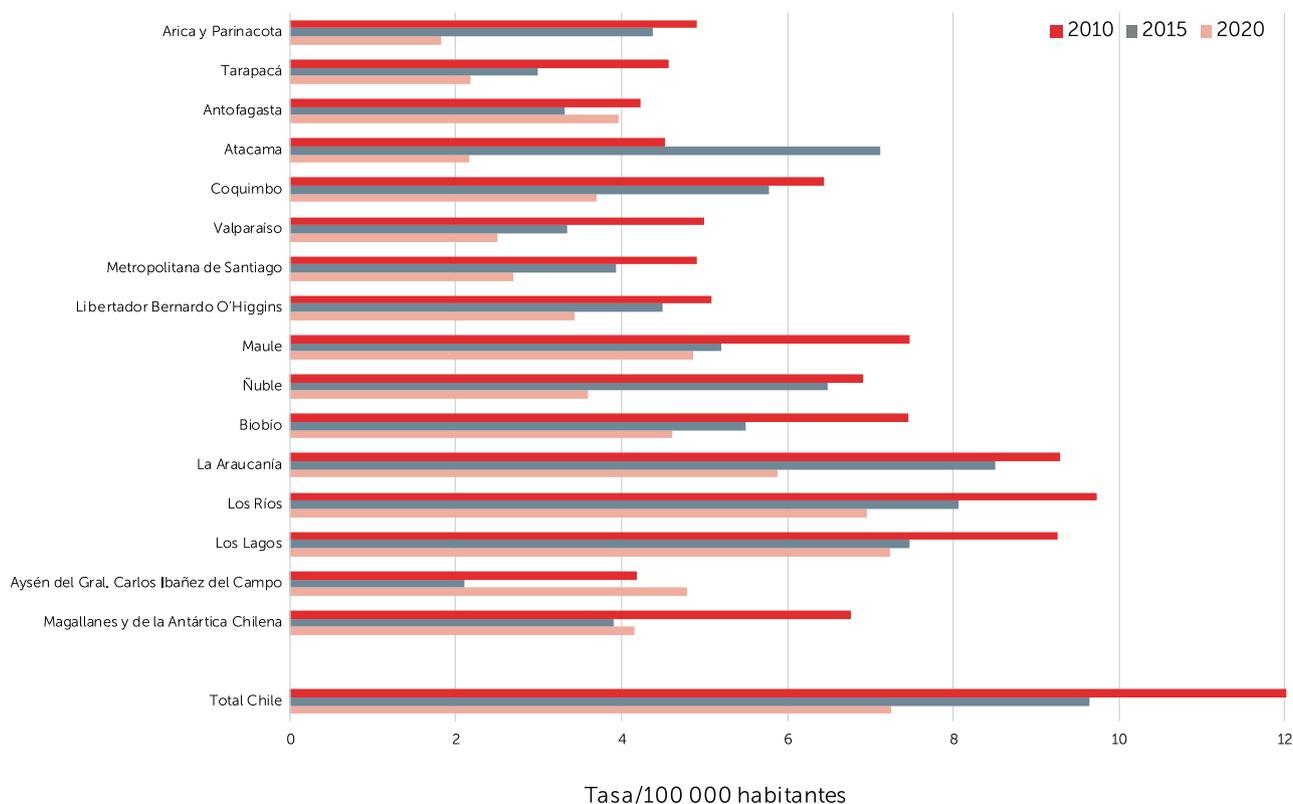
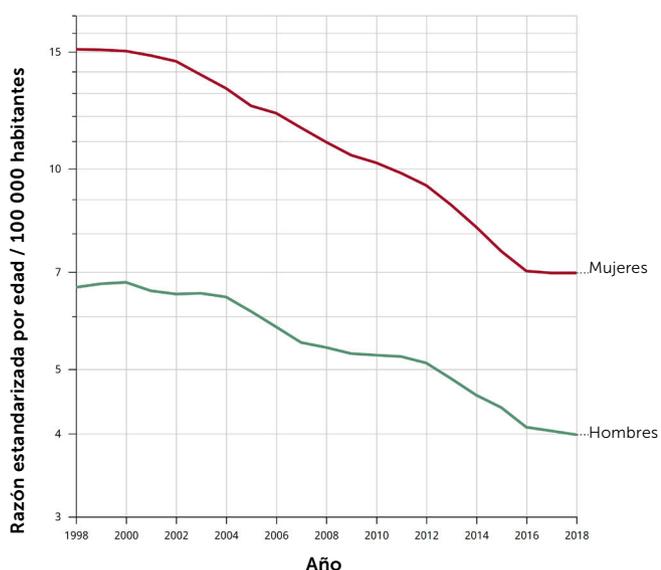


Grafico 2. Mortalidad en mujeres y en hombres por cáncer de vesícula biliar, Chile 1998-2018. Tasa estandarizada por edad, por 100 000 habitantes.



Tasa estandarizada por edad (mundial) por 100 000
Las tasas se muestran en una escala semilogarítmica.
Las líneas se suavizan mediante el algoritmo de regresión LOESS (ancho de banda: 0,25)
Cancer Over time | IARC - Data version: 1.0

FACTORES DE RIESGOS

Sexo femenino

Cerca del 75% de los CVB ocurre en mujeres. Diversos estudios muestran un riesgo mayor en mujeres^{2,17}. Estudios en Chile han demostrado que la tasa de riesgo relativo fue 2 a 8 veces más frecuente en mujeres que en los hombres^{15,18}. En todos los grupos etarios la mortalidad afecta en mayor proporción a mujeres que a hombres.

Colelitiasis e inflamación crónica

Existe una fuerte asociación entre colestiasis y el CVB, así lo identifican varios estudios de casos-controlados^{17,19}. Se ha demostrado que los cálculos biliares no tratados confieren un aumento de SIR, por ejemplo, el estudio danés en 60 176 daneses, el SIR fue 2,7 (IC 95%: 1,5-4,4)²⁰, y en el estudio cohorte de Minnesota, con 2 583 individuos el RR fue 3 (IC 95%: 1,0-30,0)²¹.

Por otra parte, hay una relación entre obesidad y colestiasis²². La inflamación crónica de la vesícula causada por litiasis contribuye al desarrollo del cáncer. En Chile es excepcional que haya CVB sin que haya colestiasis, sin embargo, solo una minoría de los pacientes con colestiasis desarrollan esta enfermedad¹².

En pacientes con colestiasis mayor de 3 cm de diámetro, el riesgo de desarrollar CVB es diez veces mayor que en pacientes con cálculos menores a 1 cm de diámetro.

En Chile, la prevalencia de colestiasis es de 50% a la edad de 50 años, explicando, en parte, la alta incidencia de CVB¹².

¿Por qué solo una baja proporción de las personas con colestiasis desarrollan CVB? Esto indica que debe haber otros factores de riesgo para el desarrollo de CVB adicionales que deben ser identificados.

Obesidad

Se ha demostrado que la obesidad se asocia con un mayor riesgo de varios tipos de cáncer: mama y endometrio, colon, páncreas, y también CVB e hígado^{23,24}. Varias investigaciones concluyen consistentemente que existe una probable asociación entre CVB y obesidad²⁵⁻²⁷.

El estudio *Metabolic Syndrome and Cancer Project* (Me-Can)²⁷, que incluyó 3 estudios de cohorte con 12 años de seguimiento, mostró que un IMC aumentado OR=1,31 (IC 95%: 1,11-1,57) y glucosa alta en sangre OR=1,70 (IC 95%: 1,10-2,85) incrementan el riesgo de CVB. En otro meta-análisis de 8 cohortes, Larsson y Wolk muestran que las personas con sobrepeso y obesidad presentan un OR=1,69 (IC 95%: 1,48-1,92), respectivamente, de desarrollar CVB²⁶.

En la población chilena el riesgo atribuible a obesidad para CVB se calcula en un 7% para hombres y 27% para mujeres²⁸.

El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar colestiasis. Larsson y Wolk describen que los individuos con sobrepeso tenían un RR de 1,15 (IC 95%: 1,01-1,30), en tanto las personas con obesidad tenían un RR 1,66 (IC 95%: 1,47-1,88)²⁶. Además, la obesidad puede contribuir al desarrollo del CVB por el aumento de estrógenos endógenos y porque las células grasas tienen la capacidad de secretar una gran cantidad de mediadores inflamatorios²⁹.

Según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, un 39,8% de la población tiene sobrepeso, otro 31,2% tiene obesidad e incluso un 3,2% tiene obesidad mórbida. En las personas de nivel educacional bajo, la obesidad afecta al 43% en tanto que en las que tienen educación superior la cifra baja a 27%³⁰. De acuerdo a estos datos, Chile es el segundo país con más sobrepeso y obesidad de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)³¹.

Factores reproductivos

Se ha encontrado que la menarquia de edad temprana aumenta el riesgo de desarrollar CVB en casi tres veces (OR, 2,63; IC 95%), así como el número de partos (OR, 3,69; IC 95%), número de embarazos (OR, 6,15) y el estatus postmenopáusico (OR, 6,75)³².

El embarazo favorece la colestiasis debido a los efectos del estrógeno y progesterona sobre el colesterol y la secreción de

ácidos biliares solubles. Además, los cambios fisiológicos hacen que el volumen de la vesícula biliar (VB) se duplique, la velocidad de vaciado disminuya y el deterioro de la motilidad resulte en mayor saturación del colesterol, todo lo cual contribuye para la formación de cálculos biliares³³. La multiparidad aumenta el riesgo de coledocistitis, y subsecuentemente puede aumentar el riesgo de CVB.

Edad

El riesgo de CVB aumenta con la edad, afecta más frecuentemente a mayores de 55 años, siendo la edad promedio de las personas de 72 años al momento del diagnóstico, aunque en últimos estudios se ha encontrado más personas en la cuarta y quinta década de la vida con CVB³⁴.

Etnia

A nivel mundial la etnia mapuche tiene la tasa más alta de CVB³⁵, con un OR=3,9 (IC 95%: 1,8-8,7), presentando adicionalmente una elevada prevalencia de síndrome metabólico, diabetes y obesidad. El 63% de las mujeres y 40% de los hombres pertenecientes a la etnia mapuche presentan obesidad, cifra mayor al promedio nacional chileno¹⁹, lo cual a su vez favorece una mayor incidencia de CVB. Además, la ruralidad, baja escolaridad y difícil acceso a centros de salud contribuyen a su mayor riesgo.

Dieta

La dieta es un factor de riesgo para la coledocistitis, la sobrealimentación con colesterol es el principal medio para inducir bilis sobresaturada y cálculos biliares de colesterol. Adicionalmente, hay relación entre la obesidad y la enfermedad vesicular lo cual recalca la importancia de la dieta como factor de riesgo.

Las dietas hipercalóricas aumentan el riesgo de coledocistitis principalmente al contribuir a la obesidad. El alto consumo de azúcar entrega mayor de riesgo de enfermedades de la vesícula y de CVB, porque conduce al aumento de la ingesta de calorías sin aportar los nutrientes que reducen el riesgo de cáncer; también ocasiona aumento de la obesidad y elevación de los niveles de insulina, e influye en la composición de la bilis a través del metabolismo de lipoproteína³⁶.

Diversos estudios muestran un rol protector del consumo de frutas y verduras con el riesgo de CVB^{37,38}. De manera inversa, la baja ingesta de frutas frescas (menos de una fruta a la semana) se asoció con mayor riesgo de CVB con OR de 6,40 (IC 95%: 1,40-30,3) en un estudio de casos y controles en población chilena³⁹.

Según la ENS 2016-2017, el 7,5% de la población chilena reporta no consumir frutas en una semana mientras que el 39,8% consume frutas todos los días. El 59,7% refiere comer verduras todos los días³⁰.

Las dietas basadas en vegetales muestran una tendencia protectora. El beneficio puede ser porque tienen baja densidad energética, bajo contenido de colesterol y grasas y alto volumen, lo que ayuda a la prevención de la obesidad⁴⁰. Por otro lado, una dieta con un alto consumo de verduras y frutas ayuda a prevenir la aparición de cáncer gracias al gran número de agentes potencialmente anticancerígenos, tales como, carotenoides, vitamina C y E, selenio, ácido fólico, fibra dietética, indoles, fenoles, flavonoides, inhibidores de la proteasa, y esteroides vegetales que se encuentran en estas fuentes de alimentos.

En Chile, un estudio descriptivo evaluó ajíes mostrando que el ají rojo está contaminado con aflatoxinas en cantidades bajas y su consumo prolongado podría estar asociado al desarrollo de CVB⁴¹. Las aflatoxinas son un tipo de toxinas producidas por ciertos hongos en cultivos agrícolas como el maíz y los frutos secos. Los hongos que producen aflatoxinas pueden contaminar los cultivos en los campos durante la cosecha o durante el almacenamiento. La aflatoxina B1 ha sido clasificada como un agente cancerígeno para los seres humanos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer⁴².

Enfermedad vesicular, vesícula en porcelana y pólipos de VB

La VB calcificada o "en porcelana" se ha asociado con CVB en 12,5% al 62% de los pacientes portadores de la patología. El riesgo real aumenta cuando el compromiso corresponde a calcificaciones de la mucosa⁴³. Recientemente se ha descrito que el riesgo de albergar cáncer de vesícula biliar en pacientes con calcificaciones de la pared de la vesícula biliar ("de porcelana") es menor de lo que se había calculado^{44,45}. En cuanto a los pólipos de la VB, está claro que los pólipos mayores a 10 mm deben ser removidos pues son factor de riesgo identificado para CVB, aún en pacientes asintomáticos⁴⁶.

Infecciones bacterianas

La fiebre tifoidea fue una patología endémica en Chile entre 1970 y 1990, y posiblemente *S typhi* y *S paratyphi* estén contribuyendo al alto índice de CVB en el país. Se ha descrito que la fiebre tifoidea incrementa el riesgo de presentar CVB con un OR=2,9 (IC 95%: 1,2-6,9)⁴⁷. Alrededor del 6% de los portadores de *S typhi* desarrollan cáncer de vesícula biliar, un riesgo 12 veces mayor⁴⁸. La colonización bacteriana puede efectuar una transformación maligna, a través de la degradación de los constituyentes biliares (es decir, la hidrólisis bacteriana de los ácidos biliares primarios que forman carcinógenos y/o la acción de los β -glucuronidos). La transformación maligna está implicada, además, a través de la inflamación crónica y/o alteraciones de genes supresores de tumores como *TP53* o protooncogenes como *KRAS*^{49,50}. Nuevos organismos como el *Helicobacter bilis* y *pylori* han sido aislados de muestras de bilis, sugiriendo una relación con el CVB⁵¹.

Otros factores

El estudio de Andia et al. ha demostrado también otros factores asociados a CVB como el bajo nivel socio-económico OR=5,1 (IC 95%: 1,6-15,9); el bajo acceso a la colecistectomía OR=3,9 (IC 95%: 1,5-10,1) y la escasa accesibilidad a la atención hospitalaria OR=14,2 (IC 95%: 4,2-48,7)⁴⁷.

Prevención

Para disminuir la incidencia del CVB es necesario incentivar programas de promoción de hábitos alimentarios saludables desde la infancia y de forma permanente. Es trascendental impulsar políticas públicas efectivas para la reducción de la obesidad, ya que es probablemente el factor de riesgo modificable más importante en el CVB.

Es importante promover entre los profesionales de salud las formas de prevenir el CVB, junto con otros tipos de cáncer. Además, se hace necesario desarrollar programas prevención de CVB en grupos vulnerables, como en comunidades mapuches en el caso de Chile, y en poblaciones de menos recursos económicos, así como en pacientes que viven con obesidad.

Si bien no es posible prevenir completamente el CVB, hay ciertas recomendaciones que se deben indicar a los pacientes para reducir potencialmente su riesgo. Entre ellas:

- Mantener un peso saludable, promoviendo la actividad física.
- Mantener una dieta equilibrada que incluya el consumo variado de frutas, verduras, fibras y proteínas magras.
- Limitar el consumo de alimentos procesados, grasas saturadas y azúcares.
- Promover chequeos médicos regulares para la detección de coleditiasis e indicar colecistectomía profiláctica.

Tamizaje de coleditiasis y colecistectomía profiláctica

Las Guías Clínicas AUGES/GES¹² del Ministerio de Salud de Chile

indican que si bien “No existe evidencia directa de la efectividad de programas de tamizaje de factores de riesgo, en particular de coleditiasis, que incluyan la colecistectomía profiláctica de los casos positivos, sobre la mortalidad del CVB”, mencionan que trabajos como el de Chiannale et al.⁵² han demostrado “la existencia de una correlación inversamente proporcional entre la tasa de colecistectomía y la incidencia o mortalidad por este cáncer, lo que ha proporcionado sustento a la propuesta de utilizar la colecistectomía profiláctica como medida de prevención primaria y secundaria”¹².

“La política nacional de colecistectomía profiláctica implementada en Chile se basa en que la tasa de colecistectomía en el grupo de edad 35 a 49 años permite prevenir el CVB y adicionalmente logra disminuir las complicaciones inflamatorias de la enfermedad litiasica, con el consiguiente impacto en la morbimortalidad de estas patologías, y los costos que ellas producen y su impacto en el ámbito social, familiar y laboral”¹².

Según la Sociedad Chilena de Radiología, la ecotomografía abdominal es el examen de cribado estándar para confirmación diagnóstica de coleditiasis. Este examen presenta un 95% de sensibilidad y especificidad en presencia de cálculos superiores a 4 mm de diámetro¹².

CONCLUSIÓN

El cáncer de vía biliar a nivel mundial tiene una baja incidencia y mortalidad, pero en ciertos países como Chile tiene una incidencia importante, por lo que es fundamental identificar factores de riesgo. Entre los factores no modificables se consideran el rango etario, el sexo, el grupo étnico y los defectos de las vías biliares, y entre los factores modificables se consideran la dieta y nutrición y la mantención de un peso saludable. Por ello es fundamental fomentar el autocuidado e incentivar chequeos preventivos para tomar medidas de prevención y/o detección precoz en la población.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Gallbladder 2022. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/12-Gallbladder-factsheet.pdf>
2. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1591-1602. doi: 10.1002/ijc.21683
3. Andia K M, Gederlini G A, Ferreccio R C. Cáncer de vesícula biliar: tendencia y distribución del riesgo en Chile [Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile]. *Rev Med Chil*. 2006;134(5):565-574. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872006000500004
4. Moore SP, Forman D, Piñeros M, Fernández SM, de Oliveira Santos M, Bray F. Cancer in indigenous people in Latin America and the Caribbean: a review. *Cancer Med*. 2014;3(1):70-80. doi: 10.1002/cam4.134

5. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, Pfeiffer RM, Petrick JL, Beebe-Dimmer JL, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999–2013. *Cancer*. 2019;125(9):1489–1498. doi: 10.1002/ncr.31942
6. Finch BJ, Robinson PD, Wakefield CH. What you need to know about gallstone disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(12):1–8. doi: 10.12968/hmed.2022.0351
7. DeSimone MS, Goodman M, Pehlivanoglu B, Memis B, Balci S, Roa JC, et al. T2 gallbladder cancer shows substantial survival variation between continents and this is not due to histopathologic criteria or pathologic sampling differences. *Virchows Arch*. 2021;478(5):875–884. doi: 10.1007/s00428-020-02968-5desim
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Chile 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/152-chile-fact-sheet.pdf>
9. Serra I. ¿Ha disminuido la mortalidad por cáncer vesicular en Chile? [Has gallbladder cancer mortality decrease in Chile?]. *Rev Med Chile*. 2001;129(9):1079–1084. Spanish.
10. MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile, quinquenio 2003–2007. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/03/INFORME-RPC-CHILE-2003-2007-UNIDAD-VENT-DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL13.04.2012.pdf>
11. Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer*. 2010;127(10):2446–2454. doi: 10.1002/ijc.25421
12. MINSAL. Guías Clínicas AUGÉ. Colectectomía Preventiva en adultos de 35 a 49 años. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/Colesistectomia-preventiva-adultos.pdf
13. DEIS. Defunciones y mortalidad por cáncer. C23-C24/ Tumor maligno de la Vesícula biliar, de otras partes y las no especificadas de las vías biliares. Disponible en: <https://deis.minsal.cl>
14. Villanueva L. Cancer of the gallbladder-Chilean statistics. *Ecancermedicalscience*. 2016 Dec 21;10:704. doi: 10.3332/ecancer.2016.704
15. Mardones ML, Frenz P. Mortalidad por cáncer de vesícula y egresos hospitalarios por patología biliar en Chile 2002–2014, en relación a la garantía GES colectectomía preventiva [Changes in gallbladder cancer mortality and hospital discharges due to preventive cholecystectomy in Chile]. *Rev Med Chil*. 2019;147(7):860–869. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872019000700860
16. IARC. Cancer Over Time 2022: TRENDS: CHILE-Gallbladder. Available from: <https://gco.iarc.who.int/overtime>
17. Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(15):1132–1138. doi: 10.1093/jnci/89.15.1132
18. Nervi F, Duarte I, Gómez G, Rodríguez G, Del Pino G, Ferrerio O, et al. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer*. 1988;41(5):657–660. doi: 10.1002/ijc.2910410503
19. Pérez-Ayuso RM, Hernández V, González B, Carvacho C, Navarrete C, Alvarez M, et al. Historia natural de la colelitiasis. Incidencia de colectectomía en un área urbana y una rural mapuche, en la última década [Natural history of cholelithiasis and incidence of cholecystectomy in an urban and a Mapuche rural area]. *Rev Med Chil*. 2002;130(7):723–730. Spanish.
20. Chow WH, Johansen C, Gridley G, Møller M, Olsen JH, Fraumeni JF Jr. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer*. 1999;79(3–4):640–644. doi: 10.1038/sj.bjc.6690101
21. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ 3rd, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med*. 1987;107(1):30–35. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-30
22. Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Muñoz S. Gallstones and gallbladder cancer—volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol*. 2006;93(8):624–628. doi: 10.1002/jso.20528
23. WCRFI. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Gallbladder Cancer. 2015. Revisado 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/gallbladder-cancer-report.pdf>
24. Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sull JW, et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer*. 2008 Oct 15;123(8):1892–1896. doi: 10.1002/ijc.23719
25. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271(1):37–43. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06750.x
26. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1457–1461. doi: 10.1038/sj.bjc.6603703
27. Borena W, Edlinger M, Bjørge T, Haggström C, Lindkvist B, Nagel G, et al. A prospective study on metabolic risk factors and gallbladder cancer in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89368. doi: 10.1371/journal.pone.0089368
28. Garmendia 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 Chil*. 2013;141(8):987–994. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872013000800004
29. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625–1638. doi: 10.1056/NEJMoa021423
30. MINSAL. Ministerio de salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016–2017. Primeros resultados. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17-PRIMEROS-RESULTADOS.pdf>
31. OECD 2019. OECD Reviews of Public Health: Chile: A Healthier Tomorrow, OECD Reviews of Public Health, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/9789264309593-en
32. O'Brien K, Cokkinides V, Jemal A, Cardinez CJ, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics for Hispanics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53(4):208–226. doi: 10.3322/canjclin.53.4.208. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2003 Sep-Oct;53(5):314.
33. Koncoro H, Lesmana CR, Philipi B. Cholelithiasis during Pregnancy: Multimodal Approach Treatment. *Indones J Gastroenterol, Hepatol, Dig Endosc*. 2016;17(1):58–63.
34. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A. Epidemiology of gallbladder cancer. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(2):93–102. doi: 10.5114/ceh.2019.85166
35. Navarro D, Durán S. Cáncer de vesícula biliar en Chile y factores nutricionales de riesgo. [Gallbladder cancer and nutritional risk factors in Chile]. *Nutr Hosp*. 2016; 33(1):105–110. doi: 10.20960/nh.37
36. Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB, Runia S. Dietary sugar intake in the aetiology of biliary tract cancer. *Int J Epidemiol*. 1993;22(2):207–214. doi: 10.1093/ije/22.2.207
37. Kato T, Akai S, Tominaga S, Kato I. A case-control study of biliary tract cancer in Niigata Prefecture, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80(10):932–938. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb01629.x

38. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, D'Avanzo B, Parazzini F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer*. 1991;48(3):350-354. doi: 10.1002/ijc.2910480307
39. Serra I, Yamamoto M, Calvo A, Cavada G, Báez S, Endoh K, et al. Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer*. 2002;102(4):407-411. doi: 10.1002/ijc.10716 Erratum in: *Int J Cancer*. 2003;104(6):798.
40. Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. *J Postgrad Med*. 2004;50(2):145-149.
41. Tsuchiya Y, Terao M, Okano K, Nakamura K, Oyama M, Ikegami K, et al. Mutagenicity and mutagens of the red chili pepper as gallbladder cancer risk factor in Chilean women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(2):471-476.
42. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Chemical Agents and Related Occupations*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100F) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416/>
43. Komatsuda T, Ishida H, Konno K, Hamashima Y, Naganuma H, Sato M, et al. Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abdom Imaging*. 2000;25(2):194-197. doi: 10.1007/s002619910044
44. Appel E, Dommaraju S, Siewert B, Gonzalez RS, Camacho A, Park Y, et al. Clinical Outcomes of Patients with Porcelain Gallbladder Diagnosed on CT. *Acad Radiol*. 2021;28 Suppl 1:S22-S28. doi: 10.1016/j.acra.2020.07.006
45. Desjardins H, Duy L, Scheirey C, Schnelldorfer T. Porcelain Gallbladder: Is Observation a Safe Option in Select Populations? *J Am Coll Surg*. 2018;226(6):1064-1069. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.026
46. Kamaya A, Fung C, Szpakowski JL, Fetzer DT, Walsh AJ, Alimi Y, et al. Management of Incidentally Detected Gallbladder Polyps: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Recommendations. *Radiology*. 2022;305(2):277-289. doi: 10.1148/radiol.213079
47. Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, Ferreccio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study. *Int J Cancer*. 2008;123(6):1411-1416. doi: 10.1002/ijc.23662
48. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:99-109. doi: 10.2147/CLEP.S37357
49. Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A, Ooishi H, Kajiyama G. K-ras and p53 mutations in stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Cancer*. 1996;77(3):452-458. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960201)77:3<452::AID-CNCR5>3.0.CO;2-M
50. Kumar S, Kumar S, Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2006;93(8):633-639. doi: 10.1002/jso.20530
51. Lim KPK, Lee AJL, Jiang X, Teng TZJ, Shelat VG. The link between *Helicobacter pylori* infection and gallbladder and biliary tract diseases: A review. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2023;27(3):241-250. doi: 10.14701/ahbps.22-056
52. Chianale J, Valdivia G, del Pino G, Nervi F. Mortalidad por cáncer vesicular en Chile y su relación con las tasas de colecistectomía. Análisis de la última década [Gallbladder cancer mortality in Chile and its relation to cholecystectomy rates. An analysis of the last decade]. *Rev Med Chile*. 1990;118(11):1284-1288.