



REPÚBLICA DE CUBA

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
HOSPITAL UNIVERSITARIO GENERAL CALIXTO GARCÍA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGÍA
CENTRO NACIONAL DE CIRUGÍA DE MÍNIMO ACCESO**

**FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA GÉNESIS
DE LESIONES PREMALIGNAS EN LA MUCOSA COLÓNICA**

Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias (Dr. Cs.)

DR. C. FELIPE NERI PIÑOL JIMÉNEZ

Doctor en Ciencias Médicas (2007)

Profesor Titular (2010)

Investigador Titular (2011)

La Habana

2018

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Raimundo LLanio Navarro,[†] eminencia de la gastroenterología cubana y universal, ejemplo de hombre de ciencia, por despertarme el deseo de superación constante.

Al profesor Manuel Eusebio Paniagua Estévez,[†] a quien admiro y respeto, por haberme brindado su amistad incondicional, por compartir conmigo su sabiduría y experiencias, y por inspirarme siempre, desde los inicios hasta la actualidad, a continuar adelante como investigador y docente.

A los doctores Olga María Piera, Manuel de Jesús Antón Lolo, Jacinta Otero Iglesias y Maricela Morera Pérez, por sus sugerencias y la colaboración para el mejor desarrollo de la valoración estadística.

Al Dr. C. Bienvenido Grá Oramas, los doctores Licet González Fabián y Julio Jiménez Galarreaga y la licenciada en Bioquímica Aracelis Cerdán Cordoví[†], por su colaboración en los estudios anatomopatológicos y bioquímicos y sus acertadas sugerencias.

Al Dr. C. Julián F. Ruiz Torres, por ofrecerme la oportunidad de continuar el proceso de investigación para esta tesis.

A los autores ingleses Dr.C. Gareth Jenkins y Dra. C. Laura J. Hardie, por la gentileza de ofrecerme su libro *Bile Acids Toxicology and Bioactivity*, que me sirvió como fuente inapreciable de actualización bibliográfica sobre el tema.

A la licenciada Silvia Gutiérrez González, por poner todo su empeño y experiencia en la edición de esta investigación.

A todos los que a lo largo de mi formación me han ayudado e inspirado para que me capacite constantemente.

DEDICATORIA

A mis padres:

Por llenar de optimismo cada momento de mi vida, por bendecir con sus oraciones todos mis pasos para que pueda alcanzar cada meta que me trace y por enseñarme el valor del esfuerzo y del trabajo diario. Gracias por amarme.

A mis pacientes:

Por haberme inspirado en las muchas horas de estudio y dedicación.

SÍNTESIS

Introducción: niveles altos de ácidos biliares actúan como agentes proinflamatorios-carcinogénicos en el sistema digestivo. Tener litiasis vesicular o estar colecistectomizados favorece esta elevación. No siempre se tiene en cuenta su efecto en la luz intestinal.

Objetivo: identificar los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o ser colecistectomizados como factores de riesgo de lesiones premalignas y malignas de colon.

Material y método: investigación analítica en el Instituto de Gastroenterología (2002-2015). Incluyo adultos con sintomatologías digestivas bajas y variables: lesiones colónicas, localización, sangre oculta en heces y proteína p53 mutada. Se utilizó la Chi cuadrado y la regresión logística.

Resultados: mayor probabilidad de lesiones endoscópicas e histológicas en rectosigmoide y colon derecho en pacientes con de ácidos biliares totales en heces altos y colecistectomizados, independiente de la edad y sexo. Mayor riesgo en adenomas tubulares de alto grado de displasia y tubulovelloso. Alta frecuencia de sangre oculta en heces y expresión de la proteína p53 mutada en adenoma colónico de alto grado de displasia.

Conclusiones: las condiciones estudiadas constituyen factores de riesgo para lesiones colónicas.

Recomendaciones: valorar su inclusión en las acciones de prevención del Programa de Atención Integral para el Control del Cáncer, en Cuba.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	7
1.1. Cáncer colorrectal. Generalidades.....	8
1.2. Lesiones premalignas del colon.....	9
1.3. Secuencia adenoma-carcinoma.....	9
1.4. Ácidos biliares.....	10
1.4.2. Toxicología de los ácidos biliares.....	13
1.4.3. Ácidos biliares como molécula de señalización.....	15
1.4.4. Ácidos biliares y proteína p53.....	16
1.4.5. Ácidos biliares y lesiones del colon.....	18
1.5. Conclusiones.....	19
CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
2.1. Consideraciones éticas.....	21
2.2. Criterios generales de inclusión.....	21
2.3. Criterios generales de exclusión.....	22
2.4. Universo y muestra.....	22
2.5. Fuente de información.....	23
2.6. Procedimiento del estudio.....	23
2.7. Momento investigativo 1.....	29
2.7.1. Variables.....	30
2.8. Momento investigativo 2.....	33
2.8.1. Variables.....	33
2.9. Momento investigativo 3.....	34
2.9.2. Variables.....	34
2.10. Control de los sesgos.....	35
2.11. Recogida de datos.....	35
2.12. Procesamiento estadístico.....	36
2.12.1. Plan de análisis estadístico.....	37
2.13. Conclusiones.....	38

	Pág.
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	39
3.1. Momento investigativo 1.....	40
3.2. Momento investigativo 2.....	46
3.3. Momento investigativo 3.....	59
3.4. Conclusiones	61
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN.....	63
4.1. Momento investigativo 1.....	64
4.2. Momento Investigativo 2.....	65
4.3. Momento investigativo 3.....	71
4.4. Conclusiones	74
CONCLUSIONES	75
RECOMENDACIONES	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXOS.....	99

INTRODUCCIÓN

Según reportes del Anuario Estadístico de Salud de Cuba,¹ se aprecia que entre 2000 y 2016 el cáncer colorrectal pasó de la cuarta causa de muerte en el 2000, a la tercera en el 2016, con una tasa anual de 27,0 por 100 000 habitantes (2 331 defunciones), con predominio femenino sobre el masculino con 23,5 y 18,0. La tasa por cáncer de recto fue de 3,4 por 100 000 habitantes (380 defunciones) cuya localización estuvo distribuida entre la porción rectosigmoidea y el ano, con predominio del grupo de edad de 60 a 79 años.¹ Estos resultados no son exclusivos del ámbito cubano, pues internacionalmente tienen un comportamiento similar.^{2,3}

A partir de la prevalencia creciente del cáncer colorrectal y de sus factores de riesgo, también en aumento, las autoridades sanitarias cubanas promueven el estudio de las lesiones que generalmente evolucionan hacia el cáncer colorrectal, así como los factores de riesgos medioambientales y biológicos que influyen en su génesis. En consecuencia, desde la década de los años noventa existe el Programa Nacional de Control de Cáncer, reconocido en 2007 como Programa Integral para el Control del Cáncer, accesible, universal, integral, gratuito, regionalizado y diseñado también para ejecutarlo en países donde Cuba brinda su colaboración médica, que incluye las acciones de prevención del cáncer colorrectal y contempla los factores de riesgo clásicos.⁴ A pesar de la existencia de este programa, el diagnóstico de esta enfermedad generalmente se realiza en una etapa avanzada.

La litiasis vesicular se relaciona con complicaciones tales como la colecistitis y la coledocolitiasis, ambas constituyen la primera causa de ingreso hospitalario de pacientes con afección gastrointestinal. La colecistectomía es el tratamiento de elección para la litiasis vesicular sintomática.^{5,6} Sin embargo, su relación con la génesis del cáncer gastrointestinal siempre ha constituido un tema controvertido para la comunidad científica, del cual desde finales del siglo pasado se ha comenzado a reportar numerosos estudios acerca de tal asociación, teniendo en cuenta la actividad toxicológica de los ácidos biliares al estar altos en la luz

intestinal en estos casos.⁷ En este sentido, el desarrollo de la tecnología y la biología molecular evidencian que cuando los ácidos biliares están altos en la luz intestinal de manera persistente, actúan como sustancias inductoras y promotoras de inflamación y de carcinogénesis intestinal.⁸⁻¹⁰

Los mecanismos propuestos para explicar el aumento del riesgo de cáncer gastrointestinal y muchas de las lesiones que lo preceden son la alteración del flujo de la bilis –su incremento y persistencia en la luz intestinal– y el metabolismo de control de los niveles hormonales que actúan como citoprotectores.¹¹ Por tanto, las alteraciones de los ácidos biliares en su síntesis, transformación o transporte se traducen en trastornos metabólicos a nivel celular.¹²

Este tema constituye una línea de investigación en algunos países desarrollados como Estados Unidos, Alemania, Reino Unido y Japón, donde en sus resultados se reporta como biomarcadores de agentes mutagénicos y lesiones de premalignidad la excreción elevada de ácidos biliares secundarios en heces, entre otros, todo lo cual conforma los aspectos metabólicos de la carcinogénesis, un concepto novedoso en la fisiopatología del cáncer colorrectal.^{13, 14}

Este nuevo paradigma ha permitido que la Organización Mundial de Endoscopía y Gastroenterología considere que las principales líneas de investigación de cáncer colorrectal deben evaluarse y relacionarse con la biología molecular, la cual incluye la acción de los ácidos biliares, donde se considere la variación genética y molecular, así como su interacción con los factores de riesgo clásicos que permitan encontrar posibles vínculos causales entre ellos, reconocida actualmente como epidemiología de la patología molecular de la neoplasia colorrectal. Se opone, además, a la colecistectomía laparoscópica en litiasis vesicular asintomáticos, basados en evidencias que muestran que la colecistectomía provoca un riesgo de cáncer de colon derecho en mujeres después de los 15 años de operadas.¹⁵⁻¹⁷

En Cuba, a partir de 1992, existe una línea de investigación en el Instituto de Gastroenterología acerca de la acción tóxica de los ácidos biliares en el tracto digestivo bajo la guía de los doctores Manuel Eusebio Paniagua Estévez y Felipe Neri Piñol Jiménez,¹⁸⁻²⁰ quienes han reportado una asociación entre la presencia de lesiones en las mucosas colónicas, gástricas y de los resecaos de íleon con respecto a los niveles elevados de ácidos biliares totales tanto en el jugo gástrico como en las heces,¹⁹⁻²⁴ lo que justifica la continuidad y profundización de las investigaciones relacionadas con la acción tóxica de los ácidos biliares

sobre la mucosa colónica, en pacientes con litiasis vesicular o que están colecistectomizados (véase Anexo 1).

Todo lo anterior nos lleva a plantear el siguiente problema científico.

Problema científico

Los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular y estar colecistectomizados no se consideran factores de riesgo predisponentes de lesiones premalignas y malignas de colon, por lo que los pacientes con estas condiciones no se incluyen en las acciones contempladas de prevención precoz del cáncer colorrectal del Programa Integral para el Control del Cáncer y se dificulta el diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones premalignas de colon en estos casos.

Objeto de investigación

Lesiones inflamatorias: planas, semiplanas, úlceras; tumorales: adenomas o masas tumorales de la mucosa colónica de pacientes con niveles normales o altos de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y en los colecistectomizados. Se estudiaron muestras de mucosa normal de los casos de estudio.

Hipótesis

Los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, los antecedentes de litiasis vesicular y estar colecistectomizado constituyen factores de riesgo para la aparición de lesiones de colon que anteceden al cáncer colorrectal, que de ser tomados en cuenta permiten prevenir, diagnosticar y tratar precozmente la secuencia inflamación-carcinogénesis.

A partir del problema científico y la hipótesis formulada, se elaboraron los siguientes objetivos.

Objetivo general

- Identificar los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados, como factores de riesgo para lesiones premalignas y malignas de colon.

Con el fin de alcanzar este objetivo general se plantean los objetivos específicos que definen las tareas del proceso investigativo.

Objetivos específicos

- Determinar el riesgo de la presencia de lesiones de la mucosa colónica en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados.
- Identificar la asociación de las lesiones colónicas en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados y un grupo de variables seleccionadas.
- Determinar la expresión de la proteína p53 mutada en los adenomas colónicos de alto grado de displasia, en pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados.

Métodos de investigación

- Métodos empíricos: observacional y estadístico: procesamiento estadístico de base de datos, historia clínica, estudio de casos, generalización inductiva basada en las evidencias médicas obtenidas durante el análisis clínico.
- Métodos teóricos: método histórico-lógico en el estudio de concepciones y criterios sobre la bioactividad de los ácidos biliares y de la relación enfermedad de la vesícula biliar y colon.

Originalidad de la investigación e impacto científico

Se arriban a resultados científicos que avalan los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular y estar colecistectomizados como factores de riesgo de la aparición de lesiones de la mucosa colónica en pacientes cubanos. Se dan las bases teóricas metodológicas para un nuevo pensamiento paradigmático acerca de la atención a seguir antes los pacientes portadores de estos factores. Poder considerar estas condiciones como factores de riesgo del Programa Integral para el Control del Cáncer, favorece la actualización y perfeccionamiento de las acciones de prevención, de diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer colorrectal.

El uso del diagnóstico de sangre oculta en heces como biomarcador en el grupo de pacientes vulnerables, es decir, con litiasis vesicular y estar colecistectomizados, constituye un elemento distintivo y novedoso, que proporciona un mayor margen de seguridad diagnóstica en el grupo vulnerable anteriormente referido.

La determinación de la expresión de la proteína p53 mutada y ectópica permite la identificación precoz de pacientes con estadios avanzados de estas lesiones que ya constituyen cáncer en estadios iniciales y que anteriormente se consideraban como pacientes portadores de lesiones benignas.

Diagnosticar los niveles altos de ácidos biliares totales en heces en pacientes jóvenes con sintomatología digestiva baja permite instrumentar una atención diferenciada que evite su acción inflamatoria y carcinogénica.

Impacto social

Las pautas del accionar médico que sugieren los resultados del presente trabajo de tesis, representan ventajas para un diagnóstico precoz de lesiones premalignas y malignas del colon, lo que a su vez impacta en un mejor equilibrio de salud enfermedad, mayor calidad de vida para el paciente y su familia, y la disminución de criterios fármaco-económicos tales como años perdidos por enfermedad y otros. Además, la disminución de las intervenciones quirúrgicas de cáncer colorrectal avanzado permite disminuir la morbilidad, la mortalidad, la discapacidad, los ingresos o la estadía hospitalaria.

Importancia teórica

La investigación pone en evidencia algunos mecanismos fisiopatológicos en la génesis de múltiples lesiones que son consecuencias de la actividad biológica y de la toxicidad del exceso de ácidos biliares en la luz intestinal, que, a tenor de los estudios biomoleculares actuales, son considerados como sustancias proinflamatorias, carcinogénicas endógenas. El paradigma existente en relación con la función de la vesícula biliar como reservorio pasivo de los ácidos biliares, cobra una especial connotación sobre la base de los conceptos que se manejan como fundamentos del presente trabajo de tesis donde se evidencia el efecto protector de esta y conlleva una transformación del paradigma vigente.^{12, 25-26}

Se brindan las bases teóricas sobre la necesidad de considerar estos pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y estar colecistectomizados como factores de riesgo de lesiones premalignas y malignas de colon.

Se ofrecen elementos teóricos-metodológicos encaminados al perfeccionamiento de la investigación científica en esta área del conocimiento.

Justificación

El Programa de Atención Integral para el Control del Cáncer vigente en Cuba incluye diferentes acciones preventivas del cáncer de colon, pero no tiene en cuenta a los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular o estar colecistectomizados entre los grupos de riesgo, tampoco existe un consenso nacional ni internacional para el diagnóstico de lesiones precedentes del cáncer colorrectal en pacientes con estas condiciones ni de su seguimiento sistemático y protocolizado con carácter preventivo. A todo esto se une el aumento de la colecistectomía por litiasis vesicular y la incidencia, morbilidad y mortalidad cada vez más creciente de cáncer colorrectal en Cuba. Por tales hechos queda justificado este proceso de investigación, que a su vez responde a las prioridades insertadas en el programa nacional: “Determinantes de salud, riesgo y prevención de enfermedades en grupos vulnerables”, aprobado mediante el dictamen No. 29/2012, del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, código 151006.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

En este capítulo se brindan las bases teóricas metodológicas que fundamentan el problema científico, el diseño metodológico empleado y el aval desde el punto de vista teórico para la discusión y conclusiones de la investigación. Ofrece las plataformas conceptuales actuales del proceso inflamación-carcinogénesis del colon, hace énfasis en los aspectos relacionados con la biología molecular en la génesis de las lesiones de colon y la importancia de los ácidos biliares y el uso de la proteína p53 como indicador de estadios avanzados de las lesiones, lo que constituyó el referente para la selección de variables, la fuente de información, las técnicas empleadas, así como el respaldo bibliográfico para la presentación y análisis de sus resultados.

1.1. Cáncer colorrectal. Generalidades

Constituye un problema de salud a nivel mundial. Las estadísticas internacionales citan cifras de 850 000 casos nuevos por año, con una alta mortalidad. Aparece con mayor frecuencia en comunidades con hábitos dietéticos de tipo occidental, o sea, con gran contenido de grasas de origen animal y muy bajas en fibras dietéticas. Tiene un ciclo preclínico largo, lo que facilita la detección precoz de las lesiones premalignas en una fase temprana, que pueden ser diagnosticadas y eliminadas por vía endoscópica. Es evidente que no se está siguiendo un programa de prevención y pesquisa que detenga estas cifras con ritmo ascendente en todo el mundo.^{2,3}

En Cuba las estadísticas son muy similares. Existe el Programa de Atención Integral del Control del Cáncer,⁴ el cual no incluye hasta el momento acciones de prevención del cáncer colorrectal precoz mediante pesquisa en grupos asintomáticos, el tamizaje en grupos de riesgo promedio y el incremento de la vigilancia de las personas en riesgo aumentado, a pesar de contar con condiciones favorables para ellos, como son la distribución de la atención primaria en todo el territorio, el uso de la sangre oculta en heces contemplada en el programa y la práctica de la colonoscopia y rectosigmoidoscopia tanto en el sistema de salud secundario como terciario, por citar algunos.^{1,4}

Se plantea que el 90 % de estos son precedidos por lesiones premalignas, las cuales surgen como resultado de un proceso por etapas, lento y de varios años de duración. Actualmente, la carcinogénesis de colon, incluye mecanismos biomoleculares unidos a factores genéticos y epigenéticos y constituyen un nuevo paradigma a tener en cuenta en la comunidad científica para ampliar y desarrollar las acciones de prevención del cáncer colorrectal.^{15, 25-26}

1.2. Lesiones premalignas del colon

Múltiples son las lesiones en la mucosa del colon catalogadas como premalignas. Se reportan con mayor frecuencia los pólipos adenomatoso neoplásicos, las úlceras, masas tumorales y lesiones planas de la mucosa. Según sus características morfológicas los pólipos adenomatosos son considerados como lesiones precursoras de la mayoría de los carcinomas colorrectales, al progresar hacia la displasia grave y el carcinoma invasivo en un tiempo de evolución variable, entre 5 y 15 años, con una serie de factores-pronóstico fácilmente identificables.²⁷⁻³⁰

Su origen se asocia a fallas en un paso (o pasos) del proceso normal de proliferación y muerte celular programada (apoptosis) y que la aberración inicial se origina en una sola cripta colónica en la cual el comportamiento proliferativo, en lugar de estar limitado a la base de la cripta, se extiende a toda ella, lo que conduce al denominado *adenoma unicríptico*.³¹ Hay numerosas evidencias que permiten afirmar que es la lesión precursora de la mayoría del cáncer colorrectal.³²⁻³⁵ Existen factores-pronóstico que contribuyen a su seguimiento adecuado como son: número más de uno, tamaño igual o mayor que 1 cm, histológicamente vellosos y túbulo-vellosos, con displasia del alto grado y presencia de adenomas múltiples.³⁶⁻³⁷

1.3. Secuencia adenoma-carcinoma

El cáncer colorrectal surge como resultado de la interacción de múltiples factores ambientales y genéticos, que determinan la progresión de un pólipo adenomatoso benigno colorrectal hacia el carcinoma^{38, 39} (Figura 1).

intestinal, regulan la motilidad intestinal, actúan como sustancias proinflamatorias e inmunorreguladoras, modular la liberación de diferentes enzimas pancreáticas y del catabolismo del colesterol, ejercen un papel pleotrópico (regulador del metabolismo de los ácidos biliares, el colesterol, los lípidos, las lipoproteínas y del metabolismo energético), intervienen en el control de la microbiota intestinal, regulan la regeneración y proliferación celular de la pared intestinal, así como facilitan la absorción del calcio.^{10, 42- 49}

1.4.1. Actividad biológica de los ácidos biliares

El concepto actual de la actividad biológica de los ácidos biliares se resume en dos funciones principales: actúan como moléculas de señalización y como modificadores de la transcripción génica celular,⁴⁴ que son las que contribuyen a mantener la homeostasis del epitelio colónico, y por tanto se encuentran estrechamente relacionadas con la secuencia proceso inflamatorio-carcinogénesis.²⁵

Diariamente, el hígado sintetiza 0,5 g de ácidos biliares. Las dos rutas principales de síntesis de los ácidos biliares a partir del colesterol son la clásica y la alternativa, que por acción de un complejo enzimático, provocan la deshidrogenación y reducción del núcleo del colesterol y dan lugar a los ácidos biliares primarios: ácido cólico y quenodeoxicólico.^{47, 49} En los hepatocitos son conjugados con el ácido glucurónico y taurocólico, y así forman parte del contenido de las sales biliares.⁴² Posteriormente, son excretados hacia la vesícula biliar formando las micelas mixtas, encargadas de transportar fosfolípidos y colesterol del hígado al intestino.⁵⁰ Estas pasan hacia la luz duodenal de manera gradual como respuesta a estímulos tanto mecánicos, hormonales (colecistoquinina), y nerviosos, generados por la ingestión de alimentos (principalmente grasas), donde se producen cambios en su composición y de este modo funcionan como mecanismos de transporte para monoglicéridos y triglicéridos, los cuales, al alcanzar las microvellosidades intestinales, difunden directamente por la membrana plasmática de las células epiteliales.⁴⁸

El 95 % de ácidos biliares primarios presente en la luz intestinal son absorbidos en el íleon terminal a través de transportadores apicales de ácidos biliares dependientes de sodio⁵¹; una vez en el enterocito, se difunden hacia la membrana basolateral, donde un heterodímero transportador de solutos orgánicos α/β los expulsa hacia la circulación enterohepática, que los conduce hacia las sinusoides hepáticas y penetran en los hepatocitos a través de un transportador de fosfatidilcolina dependiente de sodio.⁵²

De este modo, las sales biliares retornan al hígado, y vuelven a ser secretadas hacia la bilis (proceso conocido como circulación enterohepática), y permite que una misma molécula de ácidos biliares sea utilizada repetidamente, con lo cual se minimiza el gasto energético que supondría su biosíntesis continua. Así, unos 3 g de ácidos biliares se reciclan entre 4 y 12 veces al día, mientras que la pérdida a través de las heces (0,2-0,5 g/día) se repone por síntesis de *novo* en el hígado y con eso se mantiene una reserva constante de ácidos biliares en el organismo.⁴⁶

El 5 % de los ácidos biliares pasan al intestino grueso, donde por la acción de las bacterias intestinales biotransformados en ácidos biliares secundarios: ácido desoxicólico y ácido litocólico. Por otro lado, la epimerización del ácido quenodesoxicólico da origen a otro ácido denominado ácido ursodesoxicólico.⁴⁶

Estudios biomoleculares han identificado la existencia de cuatro receptores nucleares de ácidos biliares (RXF*, RXP*, RXH* y el RVD*), que desempeñan un papel regulador en la homeostasis de los ácidos biliares, y protegen al organismo de los efectos citotóxicos y carcinogénicos de estos, a través de la activación de programas de transcripción a nivel celular, encaminados al control de la síntesis, absorción, detoxificación y secreción basolateral de los ácidos biliares y del colesterol.^{46, 51, 53-54}

Las propiedades físico-químicas de los ácidos biliares están dadas por ser conjugados, de pH alcalino, hidrófobos, con un PK_a bajo, insolubles, detergentes endógenos fuertes, inductores de la señalización celular y, por tanto, reguladores de la microbiota intestinal, de la proliferación y la apoptosis celular.⁵¹

En condiciones fisiológicas, gracias a estas propiedades los ácidos biliares tienen naturaleza anfipática, por tanto, pueden mantenerse en la luz intestinal, ser solubles en agua y en pH ácidos, ser resistentes a la precipitación por iones de calcio y mezclarse con los alimentos, sin provocar daños epiteliales. Este efecto es más significativo cuando los ácidos biliares se conjugan con el glicolato, mientras que cuando lo hacen con la taurina, son sulfónicos fuertes con propiedades detergentes.¹²

En resume, la actividad biológica de los ácidos biliares descansa sobre las propiedades físico-químicas del mismo, las cuales garantizan sus funciones en el tracto gastrointestinal que no es otra que formar las micelas y emulsionar las grasas y las vitaminas liposolubles.⁵⁵⁻⁵⁶

1.4.2. Toxicología de los ácidos biliares

Los primeros reportes de la acción tóxica de los ácidos biliares datan de 1933 que motivaron plantear que los ácidos biliares son posibles precursores del cáncer colorrectal.^{57- 61}

Cuando las condiciones de bioactividad de estos no se comportan fisiológicamente, aparece una secuencia de efectos toxicológicos capaces de provocar daño en concentraciones elevadas y mantenidas en las membranas y en el ADN celular, generar estrés oxidativo, desnaturalización y plegamientos erróneos de proteínas, disminución de los niveles de los iones de calcio e hierro a través de su actividad quelante, e incluso formación de estructuras secundarias en el ácido ribonucleico.⁶²⁻⁶³ (Figura 2). Por tanto, las alteraciones en su síntesis, transformación o transporte, se traducen en trastornos metabólicos a nivel celular.¹² Observaciones estas que hacen que los ácidos biliares sean dianas de estudio interesantes para la prevención y el desarrollo de terapias frente a diferentes enfermedades intestinales.

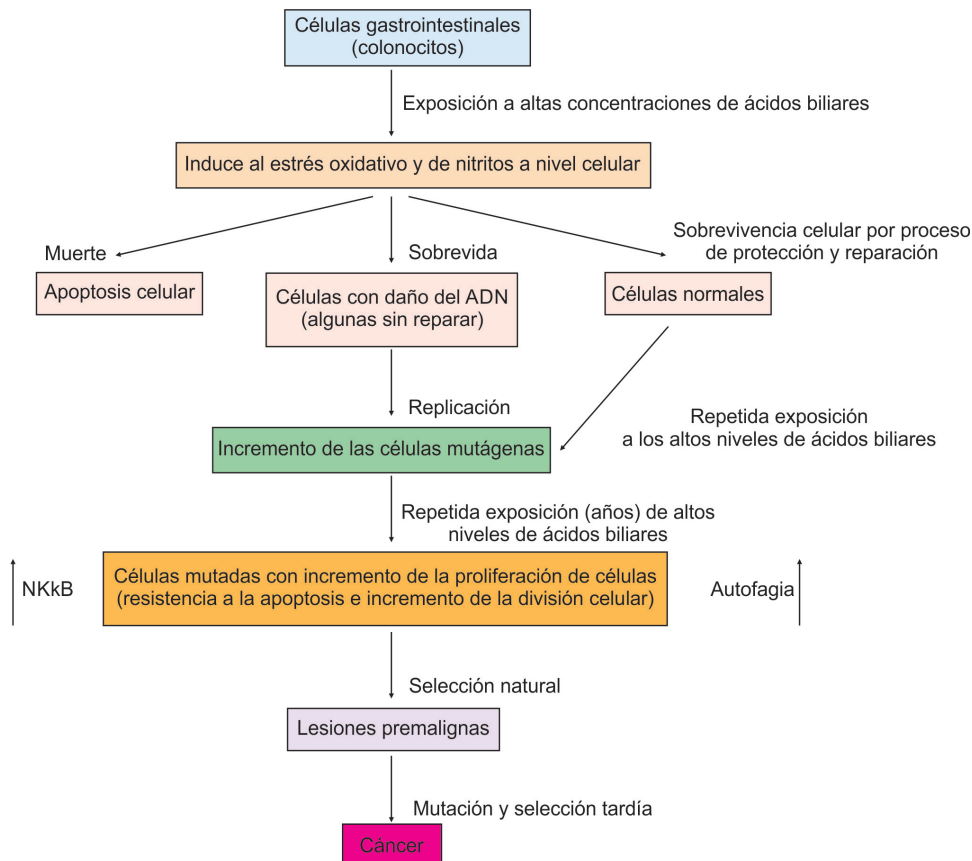


Figura 2. Secuencia de efectos toxicológicos de los ácidos biliares elevados en la luz intestinal (Tomado de: Jenkins, G. *et al.* (2008). *Bile Acids Toxicology and Bioactivity*. UK: The Royal Society of Chemistry, pp. 1-159)

Las alteraciones de sus propiedades físico-química, lo vincula a su toxicidad intrínseca. Mientras más hidrofóbicos sean estos más tóxicos resultan para las células, ejemplo de esto es el ácido litocólico que con un solo grupo OH en su estructura es altamente hidrofóbico y tóxico, el cual está vinculado con el proceso inflamación-carcinogénesis del colon.⁴⁷

Cuando sus concentraciones sobrepasan el límite fisiológico en la luz intestinal y sobresaturan los receptores, una parte queda libre e interactúa con las células epiteliales, lo cual daña las membranas lipídicas, y desencadena una respuesta inflamatoria propiedad que justifica su citotoxicidad, tanto intra como extracelular.⁶⁴ Esto conduce a la renovación de la mucosa, inducida por un incremento de la actividad proliferativa a nivel de sus criptas, lo cual, a la larga, pudiera terminar ejerciendo un efecto promotor de la secuencia proceso inflamatorio-carcinogénesis, que transita desde pequeñas alteraciones a nivel de mucosa (mínima y reversible) hasta el cáncer (severo e irreversible), sobre todo en individuos con predisposición genética desconocida.²⁵

Cuando el incremento es de forma transitoria, se desencadena una respuesta inflamatoria aguda de la mucosa con activación del sistema inmunológico, caracterizada, fundamentalmente, por un infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos, los cuales liberan diferentes mediadores químicos (citoquinas, radicales libres de oxígeno, eucosanoides, entre otros) que amortiguan dicho proceso y favorecen la reparación tisular.⁶⁵⁻⁶⁶ Macroscópicamente, este proceso se traduce en una mucosa eritematosa y edematosa. Una vez eliminado el agente agresor, la mucosa recupera su aspecto normal.

Si la elevación es mantenida, como sucede en los colecistectomizados y en los que padecen litiasis vesicular, la respuesta inflamatoria es exagerada, no controlada, persistente, caracterizada por un infiltrado con predominio de linfocitos y plasmocitos, que liberan las mismas sustancias químicas de la fase aguda y que amplifican y perpetúan la respuesta inflamatoria, generando lesiones que pueden transitar por diversos grados desde daños mínimos de la mucosa hasta lesiones severas, que en muchas ocasiones sangran de manera oculta, como expresión de que la célula alcanzó un punto nebuloso de “no retorno”, que culmina con una lesión irreversible y muerte celular. Todo este proceso conlleva un incremento de la proliferación celular con alta probabilidad de mutaciones del ADN, desactivación del gen supresor de tumores (por ejemplo, el gen p53),

y activación de oncogenes, que favorecen el crecimiento celular y la aparición de displasia en diferentes grados, traducidos morfológicamente por inflamación y, en el peor de los casos, por la presencia de adenomas, que en más de 90 % evolucionan hacia el cáncer.^{12, 67}

Si a la renovación celular del epitelio colónico se le añade la posibilidad de aparición de células con resistencia apoptóticas inducida por la acción de los ácidos biliares y otros componentes del lumen intestinal, la inflamación inicial puede evolucionar hacia el cáncer colorrectal. Además, estas células resistentes pueden adquirir modificaciones genéticas adicionales debido a los efectos genotóxicos de estos agentes carcinogénicos, e incrementar tanto su capacidad proliferativa como su agresividad y capacidad invasiva.⁶⁸ A partir de los primeros años de este siglo se han incrementado los estudios *in vitro*, con diferentes líneas celulares de cáncer colorrectal, cuyos resultados evidencian estos mecanismos.⁶⁹

1.4.3. Ácidos biliares como molécula de señalización

Desde finales de la década de los años noventa se evidenció la capacidad de los ácidos biliares para activar diferentes rutas de señalización celular en diversos órganos del tracto digestivo (esófago, hígado y colon)⁷⁰ que se traducen en alteraciones de la membrana plasmática del enterocito y les permite penetrar al interior de la célula, ejecutada a través de la activación de diferentes rutas de señalización, entre las que se conocen la activación de la proteína quinasa C y del factor de crecimiento epidérmico.^{10, 71-72}

Una de las rutas de señalización más relevantes entre todas las que son afectadas por la exposición a los ácidos biliares en el colon es la activación de proteínas quinasas por mitógenos, que son capaces de transmitir la mayor parte de las señales extracelulares desde la membrana al núcleo, y su activación también depende de cambios en las propiedades fisicoquímicas de la membrana plasmática.¹²

Por otro lado, también se ha descrito que los ácidos biliares son capaces de activar la ruta de señalización de la β -catenina en las células SW480 y LoVo de cáncer colorrectal. El incremento en la fosforilación de tirosinas inducido por los ácidos biliares disocia la interacción existente entre la β -catenina y la E-caderina, lo que conlleva pérdidas en la adhesión, la estabilización y la translocación de la β -catenina de los enterocitos.⁷³

Todos los mecanismos descritos hasta ahora explican cómo los ácidos biliares penetran en la célula e interactúan con otros organelos y estimulan en ellos la producción de radicales libres de oxígeno y nitrógeno.¹²

La producción de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno en los organelos se realiza a través de la activación de diferentes enzimas, como la nicotinamida adenin dinucleótido H oxidasa, oxidasas, la fosfolipasa A₂ o la fosfolipasa C; de los receptores factor de crecimiento epidérmico y Fas; promoción de salida de calcio desde el retículo endoplásmico; entre otros, que a su vez, por diversas vías, activan la apoptosis.^{12, 71, 74-75} En el caso de la activación de la Fas y la rotura proteolítica de la procaspasa-8 y la activación de la caspasa-8, conlleva a un daño mitocondrial que solo se ha podido demostrar en las líneas celulares del cáncer colorrectal estimuladas por el ácido desoxicólico y ácido litocólico.⁷⁶⁻⁷⁸

1.4.4. Ácidos biliares y proteína p53

La secuencia proceso inflamatorio-carcinogénesis implica una serie de mutaciones de genes relacionados con la proliferación celular (alteraciones de los oncogenes y de los genes supresores de tumores), así como pérdida de cromosomas, lo cual sugiere que en la transición del proceso inflamatorio a adenocarcinoma existe una acumulación de alteraciones moleculares que conducen a un crecimiento celular anormal (mitosis) y, de esta forma, a la formación de tumor.^{12, 40, 79-80}

Los mecanismos biomoleculares presentes durante esta secuencia se correlacionan con la expresión anormal de protooncogenes (oncogén K-ras) e inactivación y delección de los genes supresores de tumores tales como adenomatous poliposis coli, DCC (deleted in colorrectal cancer), SMAD4 (DPC4, MADH4), gen p53, Ki67, inestabilidad de los microsatélites: hMSH2, hMLH1, hMSH6.⁴¹

Uno de los genes supresores de tumores más estudiado es el gen p53, ubicado en el cromosoma 17p, que muta en la mayor parte de los tumores en humanos. En 50-70 % del cáncer colorrectal se inmunoexpresa por la mutación en un alelo. Parece que la pérdida de la función supresora de tumor del p53 ocurre en un momento tardío de la tumorigénesis.⁸¹⁻⁸²

Dado que la proteína p53 está relacionado con la respuesta apoptótica a diferentes tipos de estrés celular (principalmente con el daño en el ADN), podría sospecharse que la apoptosis inducida por ácidos biliares es dependiente de la

proteína p53.⁸³ Sin embargo, se ha reportado que el ácido desoxicólico es capaz de promover la apoptosis de forma independiente de la p53.⁸⁴

La proteína p53 actúa como un factor regulador transcripcional, especialmente en respuesta al daño del ADN por radiación gamma, ultravioleta o elementos cancerígenos presentes en las dietas, sustancias químicas como las sales biliares, entre otras.⁸⁵ Cuando no está mutado el gen, la proteína posee poca estabilidad y una vida corta, de ahí que sea difícil su determinación en tejido normal por métodos inmunohistoquímicos (Figura 3). Cuando muta, pierde sus funciones, se acumula en el núcleo celular, se hace más estable, prolonga su vida y, en consecuencia, se sobreexpresa en el tejido, y puede ser detectada por exámenes inmunohistoquímicos, de ahí que se informe como “expresión de la proteína p53 mutada” en las lesiones.



Figura 3. Adenoma tubulovillosos con alto grado de displasia e inmunoespresión p53 (H&E tinción (x20).

Las últimas investigaciones revelan la necesidad de utilizar indicadores sensibles para identificar el riesgo de displasia, como precursora del cáncer colorrectal y precisamente las alteraciones moleculares del gen p53 son las que más se asocian con el incremento de la proliferación, el crecimiento celular, la apoptosis y la aparición de la displasia.⁸⁶⁻⁸⁷

Existe una relación directa entre los niveles altos de ácidos biliares y la probabilidad de presentar lesiones de la mucosa colónica. La mutación de la proteína p53 es la expresión del daño celular que lleva implícito una hiperproliferación celular que se traduce en estadios incipiente de la carcinogénesis colónica, es decir su expresión es indicativo de la existencia de una lesión premaligna o maligna precoz.

1.4.5. Ácidos biliares y lesiones del colon

Mantener los niveles fisiológicos de ácidos biliares, prevenir su acúmulo en la luz intestinal y conservar las estructuras anatómicas que los almacenan, puede prevenir la génesis de las lesiones premalignas y malignas de colon.^{12, 46, 55, 88}

Se ha reportado que la estructura y función del colonocitos por su propia condición metabólica, su diferenciación y especialización disponen de un rango muy limitado de funciones y estructuras (organelos) que los hacen vulnerables al medio. Sin embargo, se pueden adaptar a las necesidades fisiológicas a las cuales están sometidos, manteniendo su homeostasis.⁸⁹ Investigaciones *in vivo*, relacionadas con la adaptabilidad celular de los enterocitos ante situaciones de estrés fisiológico grave o de estímulos patológicos persistentes, evidencian que no son capaces de lograr nuevos estadios de equilibrio modificados que les permitan sobrevivir y seguir funcionando de manera fisiológica. La superación de su límite de adaptación a situaciones extremas se manifiesta en que se quedan privados de nutrientes esenciales o comienzan a comprometerse por mutaciones puntuales que afectan sus principales organelos y se producen acontecimientos que se expresan como lesión celular.

Al inicio, estas lesiones son reversibles, pero si el estímulo persiste o es de gran intensidad desde su comienzo, se produce la muerte celular.⁹⁰⁻⁹¹ Un ejemplo de este fenómeno son los estudios actuales que evidencian los efectos de las altas concentraciones de ácidos biliares en el colon por diversas situaciones clínicas, como ocurre en la litiasis vesicular y en los colecistectomizados.⁹²⁻⁹⁴

Cuando se analiza la distribución geográfica de la colelitiasis y el cáncer de colon es similar, asimismo, los factores patogénicos, dietéticos y químicos son comunes, lo cual condujo a plantear, en estudios independientes, la hipótesis de que una degradación anormal de los ácidos biliares en heces fecales altos por las bacterias colónicas, puede ser responsable de las afecciones de la mucosa colónica en pacientes con litiasis vesicular.^{6-7, 65, 92, 95-96}

De manera similar, los pacientes colecistectomizados presentan y mantienen la alteración del metabolismo de los ácidos biliares y, por tanto, se incrementa aún más la excreción de ácidos biliares secundarios y su exposición sobre la mucosa colónica, lo cual promueve trastornos colónicos, tal como se ha demostrado por estudios experimentales con animales donde se ha inducido esta acción químicamente.^{5, 97-99}

Lo descrito hasta aquí, evidencian científicamente la cascada de fallas genéticas que afectan a los genes reparadores del ADN, a oncogenes y a genes supresores de tumores, que se acumulan en un período de años o décadas, y terminan con la formación de lesiones premalignas y malignas de la mucosa colónica.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

1.5. Conclusiones

La sistematización teórica realizada haciendo énfasis en la relación entre los niveles altos de ácidos biliares en las heces y las lesiones de colon en pacientes con litiasis vesicular o estar colecistectomizados unido al uso de la proteína p53 mutada en los adenomas colónicos, posibilitó identificar un conjunto de bases teóricas metodológicas que apuntan hacia la aplicación de un nuevo paradigma en la prevención del cáncer de colon teniendo en cuenta la actividad biológica y el efecto toxicológico de los niveles de los ácidos biliares altos en heces sobre la mucosa colónica. Subyace en estas teorías la necesidad de considerar la litiasis vesicular y el estar colecistectomizados y su relación con los niveles altos de ácidos biliares un riesgo para la génesis de lesiones premalignas y malignas de colon.

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

En este capítulo se describe la metodología empleada para llevar a cabo el proceso de investigación en su conjunto y brinda la información suficiente y necesaria sobre las técnicas y procedimientos utilizados, así como se ofrecen los pormenores relacionados con la recolección, procesamiento y análisis de los datos recogidos.

Se realizó una investigación cuantitativa en el Instituto de Gastroenterología durante el período comprendido entre 2002 y 2015, con el propósito de identificar los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados, como factores de riesgo para lesiones premalignas y malignas de colon. La misma consta de tres momentos investigativos que se describen en este acápite.

2.1. Consideraciones éticas

Los tres momentos de investigación estuvieron justificados desde el punto de vista ético ya que se realizaron conforme a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.¹⁰² En cada uno de ellos se tomó en cuenta la conformidad por escrito del paciente (Anexo 2).

2.2. Criterios generales de inclusión

1. Pacientes con edades entre 20 y más años, de uno u otro sexo con sintomatología digestiva baja y más de 21 días de evolución.
2. Pacientes sin contraindicación anestésica ni colonoscópica.
3. Pacientes con niveles normales o altos de ácidos biliares totales en heces con estructura íntegra del sistema hepato-vesicular-biliar (momentos investigativos 1 y 2).
4. Pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de litiasis vesicular o de estar colecistectomizados con sangre oculta en heces positiva o no (momento investigativo 2).

5. Pacientes con diagnóstico histológico de adenoma colónico de alto grado de displasia exclusivamente (momento investigativo 3).

2.3. Criterios generales de exclusión

1. Embarazadas y puérperas.
2. Diagnóstico de enfermedades inflamatorias crónica intestinales o cáncer colorrectal.
3. Hepatopatías crónicas.
4. Pacientes con cirugía intestinal.
5. Síndrome diarreico agudo
6. Inmunodeprimidos
7. Consumo de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos u otras drogas lesivas 30 días antes de la recogida de las heces.
8. Antecedentes de tratamiento con modificadores del metabolismo de los ácidos biliares.
9. Antecedentes de tratamiento radiactivo en la región pélvica.
10. Antecedentes de enfermedad vascular intestinal.
11. Complicación durante la colonoscopia o muestra de biopsia no útil para diagnóstico.
12. Pacientes portadores de cambios en su estructura hepato-vesicular- biliar y niveles altos o normales de ácidos biliares totales en heces (momentos investigativos 1 y 2).
13. Pacientes que no portaban histológicamente un adenoma de alto grado de displasia (momento investigativo 3)

2.4. Universo y muestra

Para los momentos investigativos 1 y 2 el universo estuvo constituido por un total de 4 368 pacientes. Para estos momentos la muestra quedó conformada por 553 pacientes (Tabla 1) según los criterios de inclusión: 398 (72,0 %) mujeres y 155 (28,0 %) hombres, con una edad promedio de 57,7 y 57,1 años, respectivamente. La muestra se dividió en dos grupos: grupo uno de 306 y grupo dos de 247

pacientes. El grupo uno se subdividió en dos subgrupos: uno con 174 pacientes que tenían niveles altos de ácidos biliares totales en heces y el otro de 132 con niveles normales (primer corte de 2002 a 2006). El grupo dos se subdividió a su vez en dos subgrupos: uno de 117 pacientes con litiasis vesicular y 130 pacientes colecistectomizados (segundo corte de 2012 a 2015).

Es de señalar que, durante el período comprendido entre ambos cortes investigativos, el proceso se centró en la búsqueda de evidencias científicas, a través de investigaciones que formaron parte de tesis y publicaciones que fundamentaron y justificaron la realización del segundo corte.^{103, 104-113}

Tabla 1. Distribución de la muestra estudiada según características de los grupos (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)*

Grupos	Subgrupos	No.	%
Uno n= 306	ABTH normales	132	23,9
	ABTH altos	174	31,5
Dos n = 247	Litiasis vesicular	117	21,2
	Colecistectomizados	130	23,5
Total		553	100,0

*Universo: 4 368

En el momento investigativo 3 se trabajó con el grupo dos y de estos con aquellos que presentaron diagnóstico de adenoma colónicos de alto grado de displasia por histología; por lo que solo se incluyeron 16 pacientes: 10 mujeres (62,5 %) y 6 hombres (37,5 %). La edad media fue de 61,38 años en los colecistectomizados y 62,25 en los que tenían litiasis vesicular.

2.5. Fuente de información

El interrogatorio, examen físico, los informes de determinación de ácidos biliares totales en heces, sangre oculta en heces, videocolonoscopía, biopsias, proteína p53 mutada y de la historia clínica, cuyos datos se recolectaron en un modelo de recogida de información (Anexo 3) los que se registraron en una base de datos electrónica con el programa Microsoft Excel disponible para su consulta, previa coordinación con el autor del estudio.

2.6. Procedimiento del estudio

En los tres momentos de la investigación se siguió un algoritmo de trabajo para cada caso, que incluye desde el interrogatorio, examen físico, la determinación

de los niveles de ácidos biliares totales en heces, la realización de ultrasonido abdominal, la sangre oculta en heces, el examen endoscópico del colon (Olympus CF-L serie E y Olympus serie Lucera 260), previa preparación del paciente en su hogar, las cuales fueron satisfactorias en todos los casos y la determinación inmunohistoquímica de la proteína p53 (Figuras 4, 5 y 6).

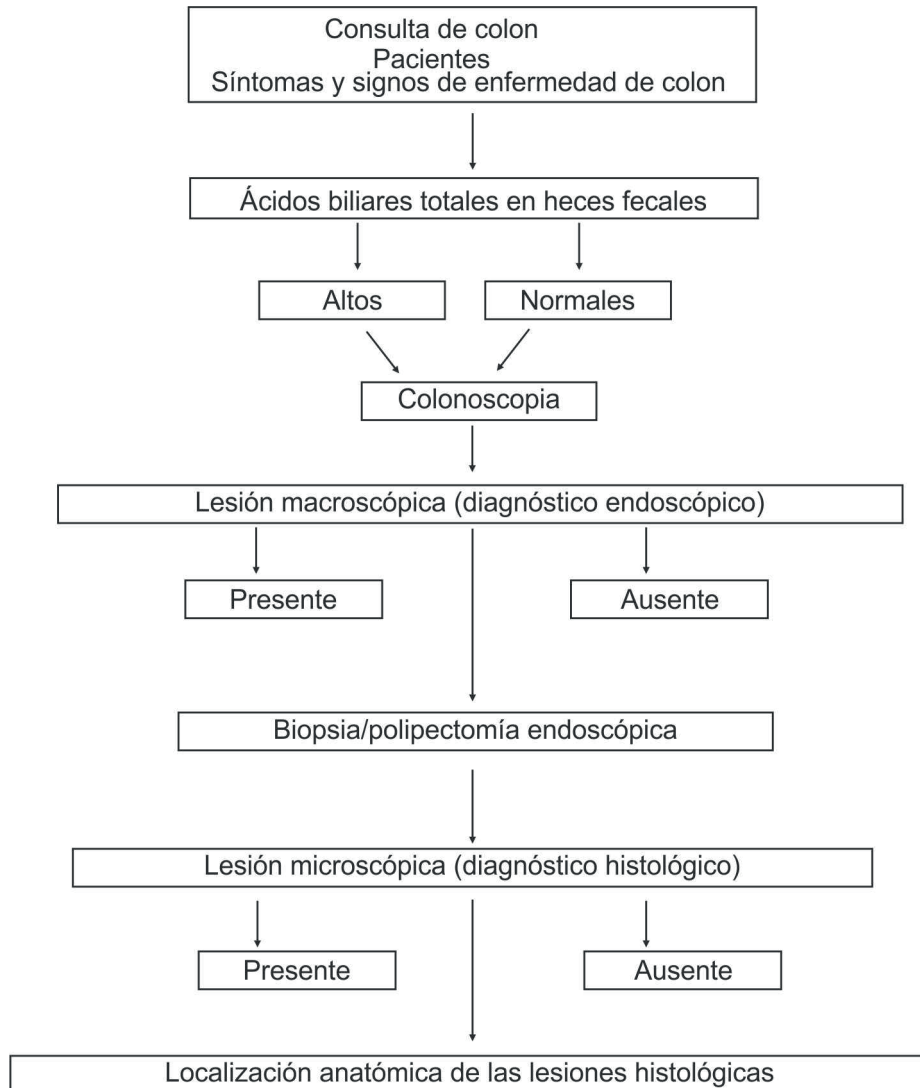


Figura 4. Esquema para los pacientes con sospecha de niveles normales o altos de ácidos biliares totales en heces.

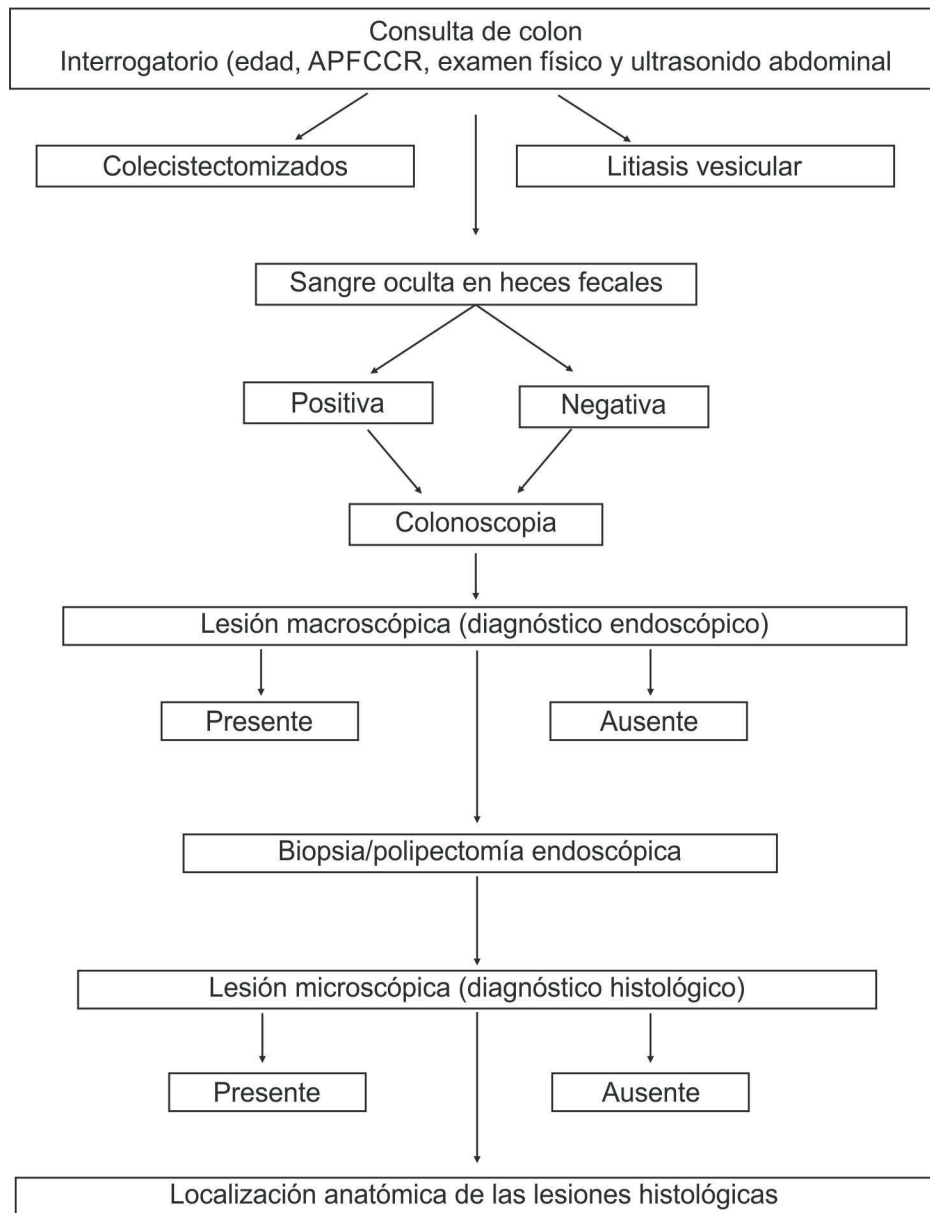


Figura 5. Esquema para los pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados.

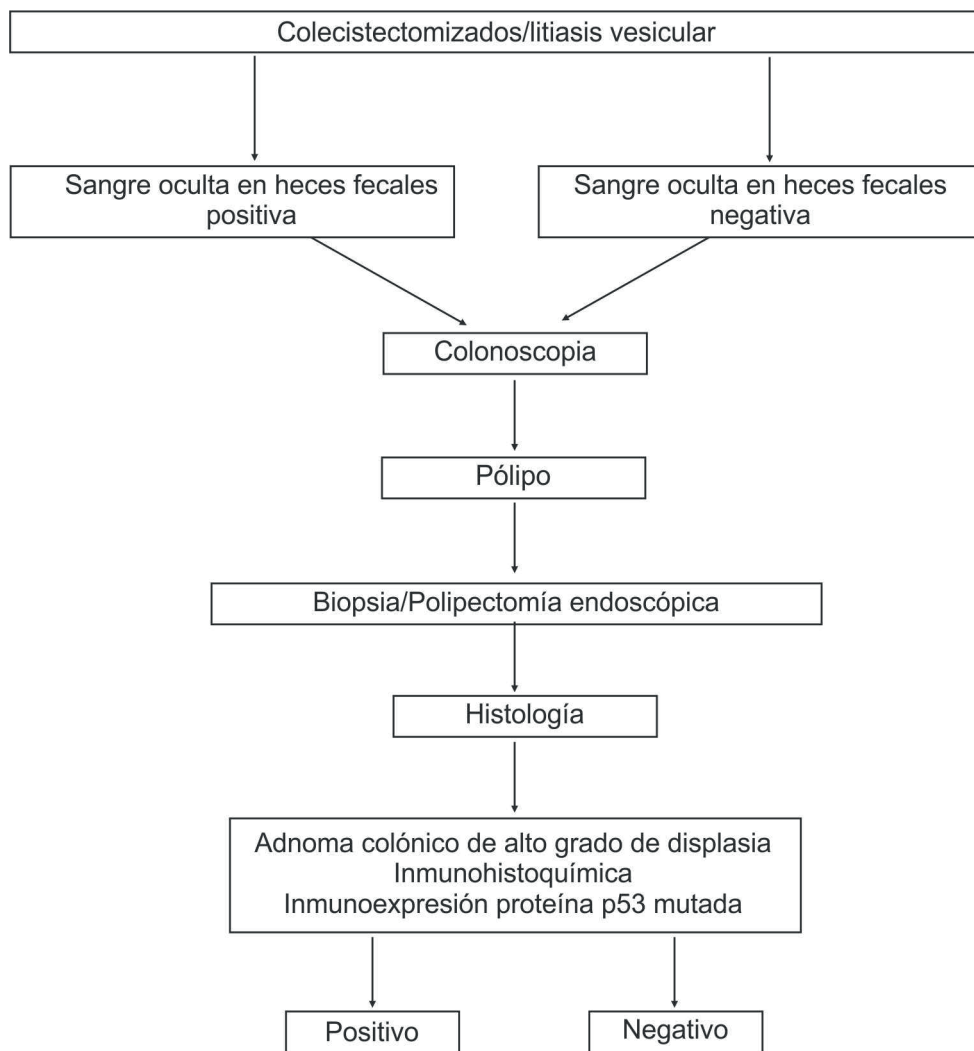


Figura 6. Esquema para los pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados con adenomas colónicos de alto grado de displasia

Se utilizó el ultrasonido abdominal superior para confirmar la presencia de litiasis vesicular, expresada en una o más imágenes ecolúcidas, con sombra acústica posterior dentro del saco vesicular y durante el interrogatorio de cada paciente se corroboró el antecedente referido de estar colecistectomizados y se confirmó con el examen físico del abdomen.

La determinación de ácidos biliares en heces a nivel mundial se realiza con diferentes métodos avanzados que brinda información sobre el predominio de ácidos biliares en la muestra fecal original.¹¹⁴⁻¹¹⁷ En esta investigación se utilizó un método enzimático sencillo, de fácil aplicación en la práctica clínica y de bajo costo, denominado *método de Fausa*.¹¹⁸⁻¹²⁰

Se realizó en las muestras de heces recogidas en el hogar por el propio paciente, en un frasco limpio, rotulado con el nombre, y se entregaron en el servicio de Investigaciones paraclínicas del Instituto de Gastroenterología, donde fueron procesadas por una licenciada en bioquímica.

Una vez recibida la muestra, se pesó 1 g de heces por cada paciente, al que se le adicionaron 5 mL de una mezcla de acetona/metanol (1:1) y se agitó durante 40 min en una zaranda. Posteriormente se centrifugó a 5 000 rpm durante 30 min y se decantó el sobrenadante que fue evaporado en baño termostato hasta su sequedad.¹¹⁸

Para determinar los ácidos biliares totales en heces de la muestra se disolvió el extracto obtenido en 0,5 mL de metanol. De ahí se tomaron 10 µg, se añadieron a un tubo de ensayo con 2,5 mL de una solución enzimática (3-hidroxi-esteroide deshidrogenasa NAD) y 0,5 mL de metanol, se mantuvieron en agitación continua durante 40 min e inmediatamente después se leyeron las densidades ópticas en un espectrofotómetro a 340 nm contra blanco muestra y un blanco reactivo según método de Fausa.¹¹⁹

Todos estos reactivos fueron suministrados por la Unión de Empresas Químico Farmacéuticas (QUIMEFA) y el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) con sus respectivos certificados de calidad y mantenidos en condiciones adecuadas.

Finalmente se consideró el criterio del laboratorio de Investigaciones Bioquímicas del Instituto de Gastroenterología de cifras de mayores o iguales de 830 µmol/g, estandarizado desde 1993.¹²¹

La sangre oculta en heces solo se determinó en pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados mediante el uso de la prueba del sistema microanalítico para sangre oculta en heces SUMASOH. Para su determinación los pacientes recogieron las muestras en su hogar, con los mismos cuidados que para el caso de los ácidos biliares totales en heces y fueron entregadas y procesadas en el Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas del Instituto de Gastroenterología por la misma licenciada. Se trata de una prueba rápida cualitativa consistente en un inmunoensayo cromatográfico tipo sándwich, útil para el diagnóstico precoz y seguimiento de trastornos gastrointestinales que provocan sangrado. Emplea una combinación de anticuerpos monoclonales y policlonales para la identificación selectiva de hemoglobina humana, con alto grado de sensibilidad, cuando está

presente. En 5 min se pueden detectar niveles tan pequeños como 0,2 g/mL y los resultados positivos son apreciables visualmente de manera rápida.

Cuando la muestra fluye a través del dispositivo absorbente, el conjugado formado por anticuerpos monoclonales antihemoglobina humana/orocoloidal se une a la hemoglobina y forma un complejo antígeno-anticuerpo (zona de control). Este complejo migra por un proceso cromatográfico hasta la región de la muestra (T), donde se une a otro anticuerpo monoclonal antihemoglobina humana, y esta reacción produce una banda de color rosado-púrpura similar a la del control cuando los resultados son positivos. En ausencia de hemoglobina no se produce ninguna banda de color en la zona de reacción positiva del dispositivo. Se reporta sensibilidad clínica de 100 %, especificidad clínica de 98 %, y sensibilidad analítica cuando los niveles de hemoglobina humana en las heces son superiores o iguales a 0,2 g/mL. La presencia de la banda de color rosado-púrpura en la zona de control (C) del dispositivo indica que los reactivos y el dispositivo están funcionando correctamente y que el volumen de la muestra (T) fue suficiente.

La prueba se consideró no válida cuando no apareció la banda de color rosado-púrpura en la región de control (C) o aparece una banda de color rosado-púrpura en la región de la muestra (T) y ninguna en la región de control (C). En estos casos se recomendó repetir la prueba.

Limitaciones del método

Esta prueba rápida para sangre oculta en heces representa una gran ayuda en la detección de hemorragias colorrectales. Sin embargo, como algunos tipos de lesiones, incluyen pólipos y cáncer colorrectal, pueden no sangrar o hacerlo intermitentemente o la sangre puede no estar distribuida de manera uniforme en la muestra de heces, puede obtenerse un resultado negativo aun cuando la enfermedad esté presente. En muestras de pacientes sanos pudieran obtenerse resultados positivos debido al consumo de antiinflamatorios no esteroideos, que en ocasiones causan irritación de la mucosa y provocan hemorragias gastrointestinales.

Al igual que cualquier otra prueba, el resultado obtenido con el SUMASOH no debe ser considerado como un diagnóstico conclusivo para hemorragia gastrointestinal u otras patologías. Solo debe ser utilizado para pesquisas preliminares o como ayuda para el diagnóstico. Esta prueba no sustituye otros procedimientos diagnósticos como la colonoscopia o los estudios de rayos X.

El SUMASOH es producido y distribuido por el Centro de Inmunoensayo de La Habana, Cuba, y actualmente es utilizado en toda la red asistencial de salud del país (atención primaria, secundaria y terciaria) para el cumplimiento del programa de pesquisa del cáncer colorrectal.

Para realizar la colonoscopia se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo y se usó propofol (200 mg) como anestesia/sedación, diluido en 10 mL de dextrosa al 5 %, por vía intravenosa. Se introdujo el equipo por el canal anal para visualizar la mucosa del colon hasta el ciego y la válvula ileocecal. Durante la colonoscopia se buscó la presencia de lesiones macroscópicas (diagnóstico endoscópico) y cuando estas existían se describieron sus características y localización anatómica y se tomaron muestras para estudios histopatológicos. En el caso de existencia de pólipos u otro tipo de lesión elevada, semiplana, plana o deprimida se realizó polipectomía o mucosectomía como terapéutica endoscópica.

En los casos en que no se visualizaron lesiones macroscópicas se tomaron muestras aleatorias para estudio histopatológico de los cuatro segmentos del colon.

Las muestras fueron depositadas en varios frascos con formol al 10 % y rotuladas en el mismo orden en que fueron tomadas. Se taparon y se enviaron al Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología, donde fueron procesadas y estudiadas para el diagnóstico histológico.

Todos los adenomas colónicos de alto grado de displasia de los pacientes con litiasis vesicular y de los colecistectomizados diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología fueron reevaluados por otro patólogo del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología para la confirmación diagnóstica. En este departamento se realizó el estudio inmunohistoquímico para la detección de la proteína p53 mutada, para ello se empleó el método indirecto de la inmunoperoxidasa con la técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa y para su visualización se empleó la diaminobenzidina. Se siguieron los pasos indicados por el fabricante (Anexo 4).¹²²⁻¹²³

2.7. Momento investigativo 1

Esta etapa de la investigación tuvo el propósito de determinar el riesgo de la presencia de lesiones de la mucosa colónica en pacientes con niveles altos de

ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados, lo que justifica la estratificación realizada a la muestra estudiada para esta etapa. Se trata de un estudio de observacional, explicativo y transversal con dos cortes en el tiempo: período de 2002 a 2006 para el primer grupo y 2012 a 2015 para el segundo grupo.

Los pacientes incluidos tanto en el primer y segundo corte fueron atendidos por el investigador principal en la consulta de colon del Instituto de Gastroenterología, para indicarles los estudios pertinentes y determinar los ácidos biliares totales en heces y categorizarlo posteriormente como se indica en el acápite 2.4. “Universo y muestra” (véase Tabla 1). En el segundo corte a los pacientes según el resultado del ultrasonido y del interrogatorio y el examen físico se categorizaron en pacientes con litiasis vesicular o colecistectomizados (véase Tabla 1).

En ambos cortes la colonoscopia fue realizada y se determinó la frecuencia de lesiones macroscópicas y microscópicas diagnosticadas por endoscopia e histología y la posible asociación con cada condición. Con estos resultados se determinó el riesgo de la presencia de lesiones endoscópicas e histológicas del colon.

2.7.1. Variables

Se trabajó con las siguientes variables:

- Edad: se consideró como una variable que pudiera influir en los resultados histológicos de los pacientes, ya que existen evidencias de que más de 94 % de los casos de cáncer colorrectal se presenta después de los 50 años a partir de lesiones consideradas como premalignas (pólipos),³² el rango de edad fue entre 20 y 89 años. En el estudio, se categorizó en la siguiente escala: 20 a 40, 41 a 60 y 61 y más años de edad.
- Sexo: es una variable relacionada con las patologías biliares e intestinales, donde se reporta una alta frecuencia en mujeres con respecto al hombre.¹²⁴ Se categorizó según sexo biológico en femenino y masculino.
- Niveles de ácidos biliares totales en heces: explicados en el procedimiento de la investigación y categorizados en normales o altos.
- Litiasis vesicular: presencia de imágenes ecolucidas con sombra acústica por ultrasonido abdominal, categorizada sí o no.

- Colectomizados: referido por el interrogatorio y confirmado por el examen físico, categorizado sí o no.
- Diagnóstico endoscópico: lesiones macroscópicas visualizadas a través del videocolonoscopia (Tabla 2).
- Diagnóstico histológico: lesiones microscópicas identificadas por estudios anatomopatológicos de las mismas (Tabla 3).^{33-34, 89}

Tabla 2. Variables endoscópicas

Categorías	Lesiones macroscópicas
Normal	Mucosa: superficie lisa, pliegues semilunares, color rosado, y trama vascular
Pólipo	Protruye hacia la luz del intestino. Pediculados o sésiles. Superficie: lisos, irregular, ulcerados, polilobulados, rosado o rojos. Número, únicos, dobles o múltiples
Úlcera	Pérdida de continuidad de la mucosa. Forma variada, profundidad (superficial o profunda); número (única o múltiples); aspecto (bordes definidos o irregulares, prominentes, necróticos, festoneados), fondo: cubierto de material blanco-amarillento, sangre o coágulo oscuro, con o sin mucosa infiltrada a su alrededor
Colitis inespecífica	Discretos signos inflamatorios en la mucosa (eritema y edema)
Lesión de aspecto maligno	Lesiones que protruyen hacia la luz (no tienen aspecto de pólipo), circunscritas a la mucosa, ulceradas o no, mamelonantes, irregulares, vegetantes, friables
Divertículo	Pequeños y variados orificios de forma sacular, cubiertos o no por materia fecal.
Otras lesiones	No incluidas en las categorías anteriores presentes en la mucosa y observadas por estudio colonoscópico como lesiones elevadas, semiplanas y planas

Tabla 3. Variables histológicas

Categorías	Lesiones macroscópicas
Normal	Tejido que presenta toda la integridad de sus componentes celulares
Pólipos mucosos neoplásicos	Adenomas: <i>Tubulares</i> : estructura glandular compleja con múltiples ramificaciones. Tallo de tejido fibromuscular y vasos sanguíneos prominentes (derivan de la submucosa) y con glándulas con epitelio displásico. <i>Velosos</i> . Compuesta por glándulas que se extienden desde la superficie hacia el centro con una disposición digitiforme. <i>Túbulo-velosos</i> . Patrones histológicos de los dos anteriores, contienen 25 % y 75 % de tejido veloso. Degeneración del 22 %

Categorías	Lesiones macroscópicas
Adenocarcinomas	Pueden ser invasores o no invasores. <i>No invasores: in situ</i> : no atraviesa la capa muscular de la mucosa. <i>Intramucoso</i> : cuando un foco de células neoplásicas crece más allá de la membrana basal o hacia la lámina propia de la mucosa, pero sin sobrepasar la muscular mucosae sin alcanzar la submucosa. <i>Invasores</i> : invaden la capa muscular de la mucosa
Pólipos mucosos no neoplásicos	<i>Hiperplásicos</i> : proliferación de glándulas mucosas sin atipias. <i>Inflamatorios</i> : infiltrado inflamatorio difuso de linfocitos plasmocitario, no asociados a enfermedades inflamatorias intestinales, ni a parasitismo intestinal. <i>Hamartomatosos</i> : Juveniles: glándulas dilatadas que forman quistes rellenos de moco (pólipos de retención). Peutz-Jeghers: forman parte del síndrome de poliposis hereditaria. Mucosos: Pequeñas excrecencias de la mucosa normal
Pólipos submucosos	Linfoides: constituidos por tejido linfoide. Lipomas: contenido graso en su interior
Displasia	Aumento del núcleo celular, difusión de la cromatina, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de las criptas celulares y elongación de estas, y presencia de mitosis anormales. Grado de severidad: bajo grado de displasia: presencia de numerosos núcleos aumentados de volumen e hiper cromáticos, situados en la mitad inferior de la célula de forma desordenada, con pérdida de la uniformidad y orientación arquitectónica celular en el epitelio superficial o glandular. Alto grado de displasia: abundantes núcleos aumentados de volumen e hiper cromáticos, situados irregularmente en cualquier lugar de la célula, con pérdidas de la uniformidad y de la orientación arquitectónica celular en el epitelio superficial o glandular, con escasas mitosis
Colitis inespecífica	Predominio de linfocitos y plasmocitos, sin atrofia glandular ni alteraciones específicas de otras enfermedades. Se clasifica: <i>Leve</i> : escaso infiltrado inflamatorio en la parte más superficial de la lámina propia de la mucosa. <i>Moderada</i> : infiltrado inflamatorio en toda la extensión de la mucosa y duplica las cifras normales de células. <i>Severa</i> : infiltrado inflamatorio que ocupa toda la extensión de la mucosa y cuadruplica las cifras normales
Lesión de aspecto maligno	Lesiones que protruyen hacia la luz del órgano que no tienen aspecto de pólipo, o están circunscritas a la mucosa, ulceradas o no, mamelonantes, irregulares, vegetantes, friables (fácilmente sangrantes)
Divertículo	Pequeños y variados orificios de forma sacular.
Otras lesiones	Tumores carcinoideos, metástasis (melanomas), leiomiomas, neurofibromas, hemangiomas, endometriosis y sarcoma de Kaposi. Todas estas lesiones malignas fueron denominadas en los resultados como cáncer

En el caso de las variables histológicas es de señalar que el total de las lesiones evaluadas no se corresponde con el de los pacientes, porque a veces un mismo paciente presentó más de una lesión.

A todas las lesiones se les realizaron tomas de muestra para estudio histológico (en estos casos solo se tomó muestra para biopsia de las lesiones y no del resto del colon).

Cuando por endoscopia se visualizó que la mucosa colónica estaba aparentemente normal, la presencia o no de lesiones en el colon se determinó por estudios histológicos.

Todas las lesiones que se describen en la tabla 2 fueron evaluadas por dos patólogos para confirmar los hallazgos histopatológicos. En las muestras evaluadas con displasia, la variable histológica se categorizó como presente y ausente, y se distribuyeron las frecuencias absolutas y relativas. Estuvo presente cuando se cumplieron los criterios histológicos.^{33, 35} expuestos en la tabla 3.

2.8. Momento investigativo 2

Es un estudio observacional explicativo de corte transversal con el fin de identificar la asociación de las lesiones colónicas en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados y un grupo de variables seleccionadas. Este momento, al igual que el primero, se realizó durante los mismos períodos de estudio (2002-2006 y 2012-2015).

2.8.1. Variables

Se trabajó con las mismas variables del momento 1 más las siguientes:

- Localización de las lesiones anatómicas según diagnóstico histológico (Tabla 4) se procedió según lo descrito en el acápite 2.7 “Procedimiento del estudio” y se categorizó según el sitio de la lesión.
- Grado de displasia en los adenomas: se clasificó según Riddell y colaboradores,³⁶⁻³⁷ en bajo grado de displasia y alto grado de displasia (véase Tabla 3).
- Sangre oculta en heces: explicado en el procedimiento de la investigación y categorizados en positivo o negativo. Solo se determinó en los pacientes con litiasis vesicular y en los colecistectomizados por constituir el *gold standard* de la presencia de lesiones colónicas.

Tabla 4. Localización anatómica de las lesiones histológicas

Categorías	Descripción
Colon derecho	Ciego y colon ascendente hasta ángulo hepático
Colon transverso	Segmento más largo (40-50 cm). Ángulo hepático hasta el ángulo esplénico
Colon descendente	Flexura esplénica hasta la unión con el sigmoide (20-30 cm del borde anal)
Rectosigmoide	Recto: entre el esfínter anal y el sigmoide (13 a 15 cm). Sigmoide desde su unión con el recto hasta 30 cm del esfínter (15 cm, aproximadamente)

2.9. Momento investigativo 3

Se trata de un estudio descriptivo de serie de casos con el fin de determinar la expresión de la proteína p53 mutada en los adenomas colónicos de alto grado de displasia, en pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados evaluados en el período de 2012-2015.

2.9.1. Criterios de diagnóstico

Presencia de adenoma colónico de alto grado de displasia (véase Tabla 3), considerados como estadio avanzado de la carcinogénesis del cáncer colorrectal, diagnosticados por histología y positividad o no de la sangre oculta en heces en los pacientes con litiasis vesicular y en los colecistectomizados.

2.9.2. Variables

Se trabajó con las siguientes variables:

- Sangre oculta en heces: descrita en el momento investigativo 2.
- Adenoma colónico de alto grado de displasia. Se considera por el informe de anatomía patológica cuando existe abundantes núcleos aumentados de volumen e hiper cromáticos, situados irregularmente en cualquier lugar de la célula, con pérdidas de la uniformidad y de la orientación arquitectónica celular en el epitelio superficial o glandular, con escasas mitosis (véase Tabla 3).
- Expresión de la proteína p53 mutada: según lo descrito en el acápite 2.7 “Procedimiento del estudio” las muestras fueron consideradas positivas cuando por lo menos 5 % de las células presentaban el núcleo de color carmelitoso típico como expresión de la proteína p53 mutada (véase Figura 3) y negativo sin expresión.

2.10. Control de los sesgos

Para minimizar los sesgos de selección y de información en la investigación, todos los pacientes fueron examinados en una consulta especializada creada a estos efectos por el investigador principal. Los pacientes fueron incluidos en un protocolo de evaluación y con seguimiento normado en el proyecto que lo precedió, lo que fue aplicable sin distinción para todos los que cumplieron por igual con los criterios de inclusión.

A pesar de la importancia de los ácidos biliares que resultan ser el hilo conductor de esta investigación, no fueron determinados en los pacientes con litiasis vesicular y colecistectomizados lo que pudiera, *a priori*, parecer un sesgo de selección o de contenido. En la actualidad el hecho de asumir los niveles altos de ácidos biliares en heces en estos pacientes constituye una evidencia científica probada,^{9, 10, 12, 45, 90, 125} por lo que es factible asumir esta condición sin necesidad de medir directamente el nivel de ácidos biliares, lo que no quiere decir que para investigaciones con otros propósitos analíticos pudieran resultar imprescindibles, por ejemplo, si se tratara de la determinación del comportamiento de los diferentes ácidos biliares secundarios en heces con estas mismas condiciones.

2.11. Recogida de datos

La información acopiada de cada paciente fue convenientemente volcada en una base de datos relacional, confeccionada en el software IBM SPSS 21, donde se procedió al procesamiento estadístico. La introducción de los datos se vio facilitada mediante la codificación y asignación automática de etiquetas, gracias al meticuloso diseño inicial de las planillas de recogida de datos de los tres momentos investigativos, que tomó en cuenta el procesamiento, la validación y el análisis en este sistema. Los datos incorporados a la base de datos fueron revisados convenientemente para detectar errores de codificación, redundancias en estos o casos duplicados, entre otros.

Toda la información fue procesada en ambiente gráfico Windows 10 Microsoft Office versión 2016 y el software Epidat v4.1. Se utilizó para el análisis de la información medidas de resúmenes para datos cuantitativos y cualitativos como los números absolutos, las proporciones y los porcentajes. Se utilizó además el cálculo de lo OR, la regresión logística y las pruebas chi cuadrado cuando fue pertinente. También se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. Los resultados se ofrecen en tablas y figuras para su mejor comprensión.

2.12. Procesamiento estadístico

Como se comentó al inicio, esta investigación está conformada por grupos mutuamente excluyentes de pacientes con cifras de ácidos biliares totales en heces normales y cifras elevadas, con litiasis vesicular y los colecistectomizados. Como punto de corte para la concentración de ácidos biliares totales en heces se tomó el valor de 830 $\mu\text{mol/l}$. Se consideró normal los valores menores que esta cifra y altos los iguales o mayores. Con el propósito de relacionar los grupos 2 a 2, se calculó un tamaño de muestra mínimo necesario para comparar dos proporciones poblacionales independientes mediante la siguiente fórmula dada la hipótesis estadística:

$$H_0: P_1 = P_2$$
$$H_1: P_1 \neq P_2$$
$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha} \sqrt{[2P(1-P)]} + Z_{1-\beta} \sqrt{[P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

P_1 : proporción de pacientes de un grupo, supuesta *a priori* de 0,10 (el efecto aparece en 10 % de los casos del grupo de referencia).

P_2 : proporción de pacientes de otro grupo, supuesta *a priori* de 0,20 (el efecto aparece, como mínimo, en 20 % de los casos de cada grupo de estudio).

$Z_{1-\alpha}$: región crítica para la hipótesis nula (H_0).

$Z_{1-\beta}$: región crítica para la hipótesis alternativa (H_1).

$\alpha = 0,05$

$\beta = 0,10$

Se obtuvo un tamaño de muestra de 100 pacientes para cada grupo suponiendo una potencia de 80 %, con un tamaño mínimo de muestra total de 200 pacientes para cada dos grupos, de modo que, para el total de los cuatro grupos el tamaño mínimo que sea de 400 pacientes. El tamaño muestra se estimó usando el software Epidat v4.1 y empleando el módulo de cálculo de tamaño de muestra para comparación de proporciones para grupos independientes.

Al final de este estudio, el tamaño de muestra definitivo fue de 553 pacientes.

2.12.1. Plan de análisis estadístico

En el momento 1 y 2 se confeccionaron tablas de contingencia y se estimó la asociación o independencia de las variables mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson. En los casos en que fue pertinente, se determinó la prevalencia relativa (PR) de la presencia de lesiones colónicas respecto a las categorías: ácidos biliares totales en heces con valores normales y ácidos biliares totales en heces altos, en pacientes con litiasis vesicular y en los colecistectomizados.¹²⁶

La prevalencia relativa de la enfermedad se calculó empleando la fórmula siguiente:

$$PR = \frac{P(E+)}{P(E-)}$$

Donde:

$P(E+)$: es la prevalencia de enfermedad en expuestos.

$P(E-)$: es la prevalencia de enfermedad en no expuestos.

Su resultado indica cuantas veces es más frecuente la enfermedad en pacientes con el factor en relación con los que no lo tienen, es decir, cuántas veces es mayor el riesgo de enfermar en los pacientes expuestos a cierto factor, respecto a los no expuestos a este.

La regresión logística solo se utilizó en el momento investigativo 1 para determinar la influencia del grupo o categoría, la edad y el sexo en la obtención de un diagnóstico positivo de presencia de lesiones tanto por vía endoscópica (macro) como por vía histológica (micro). En todos los casos, el modelo de regresión logística se calculó empleando los métodos de selección de variables de factores en bloque, el método de paso a paso hacia adelante con selección condicional y el de paso a paso hacia atrás con selección condicional. Siempre se obtuvo el mismo resultado.

El análisis estadístico del momento 3 se centró en la utilización de medidas resúmenes para datos cuantitativos y cualitativos, así como las estadísticas no paramétricas, en el caso que lo requirió, como la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se utilizó un nivel de significación de $p = 0,005$. De las estadísticas paramétricas se calcularon las medias aritméticas de la edad y sus respectivas desviaciones estándar (Anexo 5).

Los resultados se exponen en forma de tablas y figuras para una mejor presentación y comprensión, de acuerdo con las normas establecidas para este tipo de informe.

2.13. Conclusiones

Se clasifica la investigación en general en cuantitativa y se expone todos los pormenores del proceso dividido en tres momentos, los cuales se corresponden con los objetivos propuestos para cada uno de ellos. Se seleccionan y operacionalizan las variables y se describen los procedimientos utilizados. Se puntualizan las fuentes de información, así como la recolección y análisis de los datos. Se detalla el análisis estadístico realizado que incluyen métodos paramétricos y no paramétricos.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

Los resultados se presentan de acuerdo con el proceso metodológico llevado a cabo en la investigación y se organizan por objetivos. Se presenta en forma de tablas y figuras para un mejor resumen, lectura e interpretación de los mismos.

3.1. Momento investigativo 1

Para determinar el riesgo de la presencia de lesiones de la mucosa colónica en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados, se arribó a un conjunto de resultados que se expresan a continuación.

Se observó una asociación muy significativa entre los niveles altos de ácidos biliares totales en heces y la presencia de diagnósticos endoscópicos e histológicos de lesiones colónicas con $p = 0,0001$. En tal sentido, en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces se estimó una PR = 1,56 (IC: 95 %; 1,31-1,86) de presentar un diagnóstico endoscópico positivo respecto a los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces. Similarmente, en los diagnósticos histológicos positivos se encontró una PR = 1,40 (IC: 95 %; 1,25-1,57) (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia relativa según niveles de ácidos biliares y diagnósticos endoscópicos e histológicos (Instituto de Gastroenterología, 2002-2006)

Grupo	Diagnóstico endoscópico						Sig	PR	IC (95 %)
	Positivo		Negativo		Total				
	No.	%	No.	%	No.	%			
ABTH normales	70	53,0	62	47,0	132	100	$X^2 = 31,549$ $p = 0,000$	1,56	1,31-1,86
ABTH altos	144	82,8	30	17,2	174	100			
Total	214	69,9	92	30,1	306	100			
	Diagnóstico histológico						SIG.	PR	IC (95 %)
ABTH normales	93	70,5	39	29,5	132	100	$X^2 = 52,159$ $p = 0,000$	1,40	1,25 - 1,57
ABTH altos	172	98,9	2	1,1	174	100			
Total	265	86,6	41	13,4	306	100			

Leyenda: ABTH: ácidos biliares totales en heces altos y normales. IC: intervalo de confianza. PR: prevalencia relativa.

Se observó que todos los coeficientes y los OR son significativamente distintos de cero, por lo cual todos participan en el modelo de regresión logística (Tablas 6 y 7), cuya ecuación en este caso es:

$$P(\text{Dig. endosc.} = +) = \frac{1}{1 + \exp(4,318 - 0,776X_1 - 0,49X_2 - 1,539X_3)}$$

Donde:

X_1 : sexo.

X_2 : edad.

X_3 : grupo (ácidos biliares totales en heces normales, ácidos biliares totales en heces alto).

Tabla 6. Probabilidad de diagnósticos endoscópicos positivo según edad, sexo y grupo (Instituto de Gastroenterología, 2002-2006)

Factor	Coeficientes B	ET	Wald	Gf	Sig	Exp(B) (OR)	IC 95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
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		

Leyenda: ET: error estándar. Wald: estadígrafo de Wald. gf: grados de libertad. Sig: significación. IC: intervalo de confianza. OR: *Odds ratio*.

Tabla 7. Probabilidad de diagnósticos histológicos positivo según edad, sexo y grupo (Instituto de Gastroenterología, 2002-2006)

Factor	Coeficientes B	ET	Wald	Gf	Sig	Exp(B) (OR)	IC 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
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		

Leyenda: ET: error estándar. Wald: estadígrafo de Wald. Gf: grados de libertad. Sig: significación. IC: intervalo de confianza. OR: *Odds ratio*.

Todos los factores tienen OR mayores que 1 por lo que intervienen positivamente en la obtención de un diagnóstico endoscópico positivo. Los más influyentes son los del grupo con niveles altos de ácidos biliares totales en heces y de sexo masculino, y dentro de estos, los de mayor edad tienen más probabilidad de presentar un diagnóstico endoscópico positivo (véase Tabla 6).

Para el diagnóstico histológico (véase Tabla 7), se observó que solo los niveles altos de ácidos biliares totales en heces tienen un coeficiente significativamente distinto de cero por lo que las demás variables pueden ignorarse. Suponiendo la misma notación anterior para las variables, el modelo sería:

$$P(\text{Dig. endosc.} = +) = \frac{1}{1 + \exp(3,587 - 3,563X_3)}$$

En la distribución de la proporción de diagnósticos endoscópicos e histológicos y la estimación de la prevalencia relativa en los pacientes con litiasis vesicular respecto a los que tuvieron niveles normales de ácidos biliares totales en heces se observó una asociación significativa ($p \leq 0,001$). Esta condición, la evidencia como un factor de riesgo para un diagnóstico endoscópico con PR = 1,39 (IC: 95 %; 1,14-1,68) e histológico con PR = 1,31 (IC: 95 %; 1,16-1,48) positivo de lesiones colónicas (Tabla 8).

Tabla 8. Prevalencia relativa según ácidos biliares normales, litiasis vesicular y diagnósticos endoscópicos e histológicos (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Grupo	Diagnóstico endoscópico						Sig	PR	IC (95 %)
	Positivo		Negativo		Total				
	No.	%	No.	%	No.	%			
ABTH normales	70	53,0	62	47,0	132	100	X ² =11,111 p = 0,001	1,39	1,14-1,68
Litiasis vesicular	86	73,5	31	26,5	117	100			
Total	156	62,7	93	37,3	249	100			
	Diagnóstico histológico						Sig.	PR	IC (95 %)
ABTH normales	93	70,5	39	29,5	132	100	X ² =19,035 p =0,000	1,31	1,16-1,48
Litiasis vesicular	108	92,3	9	7,7	117	100			
Total	201	80,7	48	19,3	249	100			

Leyenda: ABTH: ácidos biliares totales en heces normales. IC: intervalo de confianza. PR: prevalencia relativa.

Se observó que todos los coeficientes y los OR son significativamente distintos de cero, por lo cual todos participan en el modelo de regresión logística (Tablas 9 y 10), cuya ecuación sería:

$$P(\text{Dig. endosc.} = +) = \frac{1}{1 + \exp(3,801 - 1,255X_1 - 0,060X_2 - 0,320X_3)}$$

Donde:

X_1 : sexo.

X_2 : edad.

X_3 : grupo (niveles normales de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular).

Todos los factores tienen OR mayores de 1, por lo cual intervienen positivamente en la obtención de un diagnóstico endoscópico positivo. Los más influyentes son el sexo masculino y la litiasis vesicular. Los pacientes masculinos, de mayor edad, con litiasis vesicular, tienen la mayor probabilidad de presentar un diagnóstico endoscópico positivo (Tabla 9).

Tabla 9. Probabilidad de diagnósticos endoscópicos positivo según edad, sexo, ácidos biliares normales y litiasis vesicular (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Factor	Coeficientes B	ET	Wald	GI	Sig	Exp(B) (OR)	IC 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
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		

Leyenda: ET: error estándar. Wald: estadígrafo de Wald. GI: grados de libertad. Sig: significación. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio.

Por tanto, los pacientes con litiasis vesicular tienen la mayor probabilidad de presentar un diagnóstico histológico positivo.

Se observó que solo la variable litiasis vesicular tiene un coeficiente significativamente distinto de cero, por lo cual las demás pueden ignorarse al igual que la constante del modelo (Tabla 10). Suponiendo la misma notación anterior para las variables, el modelo sería:

$$P(\text{Dig. endosc.} = +) = \frac{1}{1 + \exp(-0,756X_3)}$$

Tabla 10. Probabilidad de diagnósticos histológicos positivos según edad, sexo, ácidos biliares normales y litiasis vesicular (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Factor	Coeficientes B	ET	Wald	GI	Sig	Exp(B) (OR)	IC 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
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		

Leyenda: ET: error estándar. Wald: estadígrafo de Wald. GI: grados de libertad. Sig: significación. IC: intervalo de confianza. OR: *Odds ratio*.

Finalmente, la condición de ser colecistectomizado también mostró asociación con la presencia de lesiones diagnosticadas endoscópica e histológicamente con $p = 0,000$. Los colecistectomizados presentaron PR = 1,47 (IC: 95 %; 1,22-1,76) de diagnóstico endoscópico positivo de lesiones colónicas y una PR = 1,36 (IC: 95 %; 1,22-1,53) de diagnóstico histológico (Tabla 11).

Tabla 11. Prevalencia relativa según ácidos biliares normales, colecistectomizados y diagnósticos endoscópicos e histológicos (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

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

Leyenda: IC: intervalo de confianza. Sig: significación. PR: prevalencia relativa.

Se observó que todos los coeficientes, excepto en el factor sexo, son significativamente distintos de cero, por lo cual todos participan en el modelo de regresión logística, menos este último (Tablas 12 y 13) y la ecuación quedaría de la siguiente forma:

$$P(\text{Dig. endosc.} = +) = \frac{1}{1 + \exp(2,447X_1 - 0,040X_2 - 0,312X_3)}$$

Donde:

X_1 : sexo.

X_2 : edad.

X_3 : grupo (niveles normales de ácidos biliares totales en heces, colecistectomizados)

Se observó que todos los factores tienen OR mayores de 1, por lo cual intervienen positivamente en la obtención de un diagnóstico endoscópico positivo. El más influyente es el grupo de los colecistectomizados. Los pacientes mayores de 60 años de edad y colecistectomizados tienen la mayor probabilidad de presentar un diagnóstico endoscópico positivo (Tabla 12).

Tabla 12. Probabilidad de diagnósticos endoscópicos positivo según edad, sexo, ácidos biliares normales y colecistectomizados (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Factor	Coeficientes B	ET	Wald	GL	Sig	Exp (B) (OR)	IC 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
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		

Leyenda: ET: error estándar. Wald: estadígrafo de Wald. GL: grados de libertad. Sig: significación. IC: intervalo de confianza. OR: *Odds ratio*.

En estos se obtuvo que solo la variable colecistectomizado tiene un coeficiente significativamente distinto de cero por lo que las demás pueden ignorarse, al igual que la constante del modelo (Tabla 13). Suponiendo la misma notación anterior para las variables, el modelo sería:

$$P(\text{Dig. endosc.} = +) = \frac{1}{1 + \exp(-0,747X_3)}$$

Tabla 13. Probabilidad de diagnósticos histológicos positivo según edad, sexo, ácidos biliare normales y colecistectomizados (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Factor	Coeficientes B	ET	Wald	Gl	Sig	Exp (B) (OR)	IC: 95 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
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		

Leyenda: ET: error estándar. Wald: estadígrafo de Wald. Gl: grados de libertad. Sig: significación. IC: intervalo de confianza. OR: *Odds ratio*.

En otras palabras, los pacientes colecistectomizados tienen la mayor probabilidad de un diagnóstico histológico positivo.

3.2. Momento investigativo 2

En los 553 pacientes predominó el sexo femenino sobre el masculino con 72,0 % y 28,0 %, respectivamente. El grupo portador de niveles altos de ácidos biliare totales en heces fue ligeramente mayor, lo que representó 31,4 % del total, la mayor proporción de pacientes estuvo distribuida entre los grupos de 41 a 60 años de edad (44,3 %) y con 61 años o más (45,0 %). En el menor de 40 años y de 41 a 60 años predominaron los niveles altos de ácidos biliare totales en heces con el 44,1 %, y 33,8 %, respectivamente. En el grupo de 61 años o más fue más frecuente en los colecistectomizados con 32,1 %, y el 84,3 % presentaron alguno de los factores considerandos como de riesgo en esta investigación (Tabla 14 y Figura 7 y Tabla 15, Figura 8).

Tabla 14. Distribución de pacientes según grupo y sexo
(Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Grupo	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
ABTH normales	90	22,6	42	27,1	132	23,8
ABTH altos	127	31,9	47	30,3	174	31,4
Litiasis vesicular	74	18,6	43	27,7	117	21,1
Colecistectomizados	107	26,8	23	14,8	130	23,5
Total	398	72,0	155	28,0	553	100,0

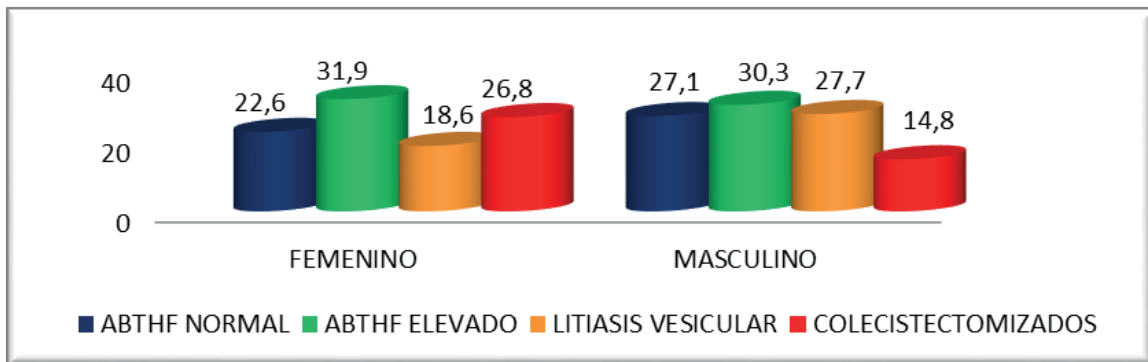


Figura 7. Distribución de pacientes según grupo y sexo.

Tabla 15. Distribución de pacientes según grupo y edad
(Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Grupo	Grupo de edad						Total	
	20-40		41-60		≥ 61			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ABTH normales	18	30,5	75	30,6	39	15,6	132	23,8
ABTH altos	26	44,1	83	33,8	65	26,1	174	31,4
Litiasis vesicular	11	18,6	41	16,7	65	26,1	117	21,1
Colecistectomizados	4	6,8	46	18,8	80	32,1	130	23,5
Total	59	10,7	245	44,3	249	45,0	553	100,0

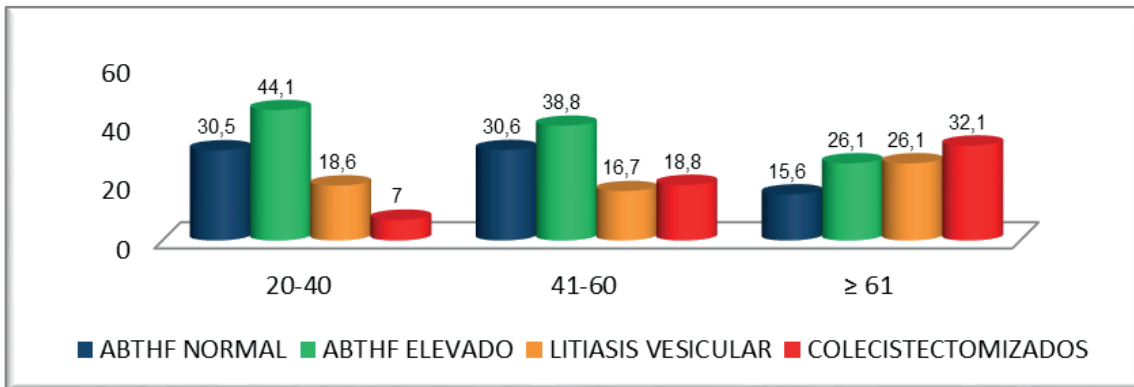


Figura 8. Distribución de pacientes según grupo y edad.

De todos los pacientes 72,5 % (401) presentaron una proporción mayor de lesiones macroscópicas en la mucosa colónica y se observó una diferencia significativa entre el número de lesiones macroscópicas encontradas entre los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (35,9 %), seguido por los colecistectomizados (25,2 %) y los que tenían litiasis vesicular (21,4 %), con respecto a los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces (17,4%); ($X^2 = 36,110$; $p = 0,000$). La mayor proporción de pacientes sin lesión macroscópica correspondió al grupo con niveles normales de ácidos biliares totales en heces (Tabla 16 y Figura 9).

Tabla 16. Distribución de pacientes según grupo y lesiones macroscópicas (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Grupo	Lesiones macroscópicas				Total	
	Ausentes		Presentes			
	No.	%	No.	%	No.	%
ABTH normales	62	40,8	70	17,4	132	23,8
ABTH altos	30	19,7	144	35,9	174	31,4
Litiasis vesicular	31	20,4	86	21,4	117	21,1
Colecistectomizados	29	19,1	101	25,2	130	23,5
Total	152	27,5	401	72,5	553	100,0

$X^2 = 36,110$; $p = 0,000$.

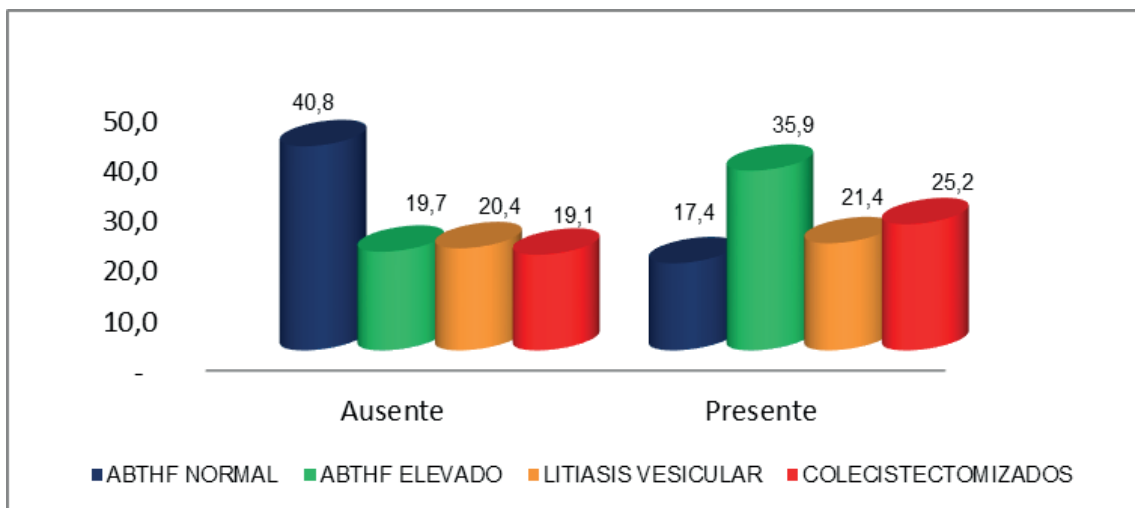


Figura 9. Distribución de pacientes según grupo y lesiones macroscópicas.

Presentaron lesiones microscópicas 90,1 % de los pacientes, principalmente los portadores de ácidos biliares totales en heces altos, seguidos por los colecistectomizados (25,1 %). El comportamiento de las lesiones microscópicas difiere significativamente entre los grupos con respecto a los pacientes del grupo de referencia con niveles normales de ácidos biliares totales en heces ($X^2 = 77,710$; $p = 0,000$). Es de resaltar que muchos de los diagnósticos macroscópicos de aspecto normal, en el estudio histológico, resultaron positivos de algún tipo de lesión (Tabla 17 y Figura 10).

Tabla 17. Distribución de pacientes según grupo y lesiones microscópicas (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Grupo	Lesiones microscópicas				Total	
	Ausentes		Presentes			
	No.	%	No.	%	No.	%
ABTH normales	39	70,9	93	18,7	132	23,8
ABTH altos	2	3,6	172	34,5	174	31,4
Litiasis vesicular	9	16,4	108	21,6	117	21,1
Colecistectomizados	5	8,9	125	25,1	130	23,5
Total	55	9,9	498	90,1	553	100,0

$X^2 = 77,710$; $p = 0,000$ (MS).

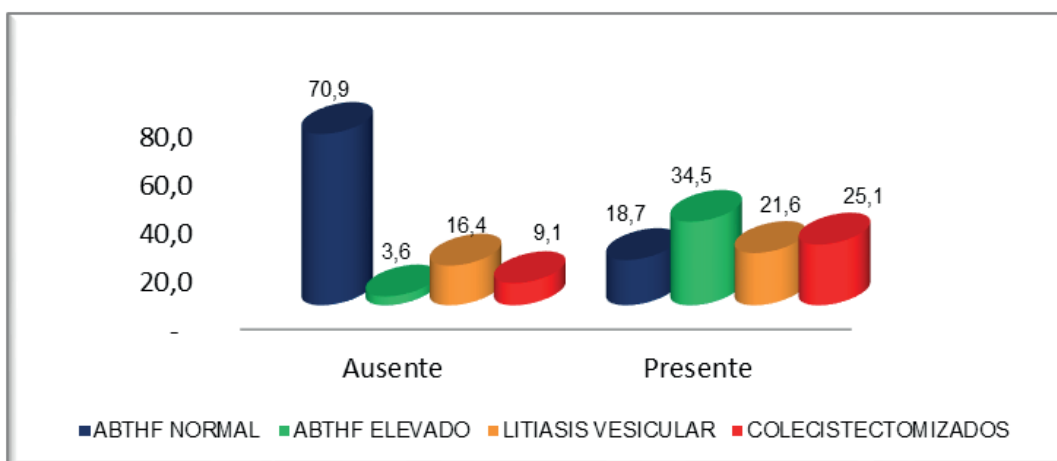


Figura 10. Distribución de pacientes según grupo y lesiones microscópicas.

En el diagnóstico endoscópico de cada grupo evaluado se observó que los pólipos se diagnosticaron en proporciones muy similares en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (49,4 %), con litiasis vesicular (45,3 %) y en los colecistectomizados (44,6 %), con respecto a los pacientes del grupo de referencia (19,7 %), lo cual muestra una diferencia significativa ($p = 0,000$). Se observa un mayor porcentaje de lesiones de aspecto maligno en el grupo con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (13,2 %). La endoscopia fue normal en mayor proporción en los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces (Tabla 18 y Figura 11).

Tabla 18. Distribución de los diagnósticos endoscópicos, según el grupo (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Diagnóstico endoscópico	ABTH normales n = 132		ABTH altos n = 174		Litiasis vesicular n = 117		Colecistectomizados n = 130		Chi cuadrado	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Pólipos	26	19,7	86	49,4	53	45,3	58	44,6	109,516	0,000
LM	8	6,1	23	13,2	4	3,4	3	2,3	11,826	0,003
CI	20	15,2	31	17,8	7	6,0	15	11,5	6,914	0,032
Divertículos	28	21,2	20	11,5	25	21,4	41	31,5	9,444	0,009
Normal	62	47,0	30	17,2	31	26,5	29	22,3	41,169	0,000

Leyenda: LM: lesiones malignas. CI: colitis inespecífica. Grupo de referencia: ABTH normales.

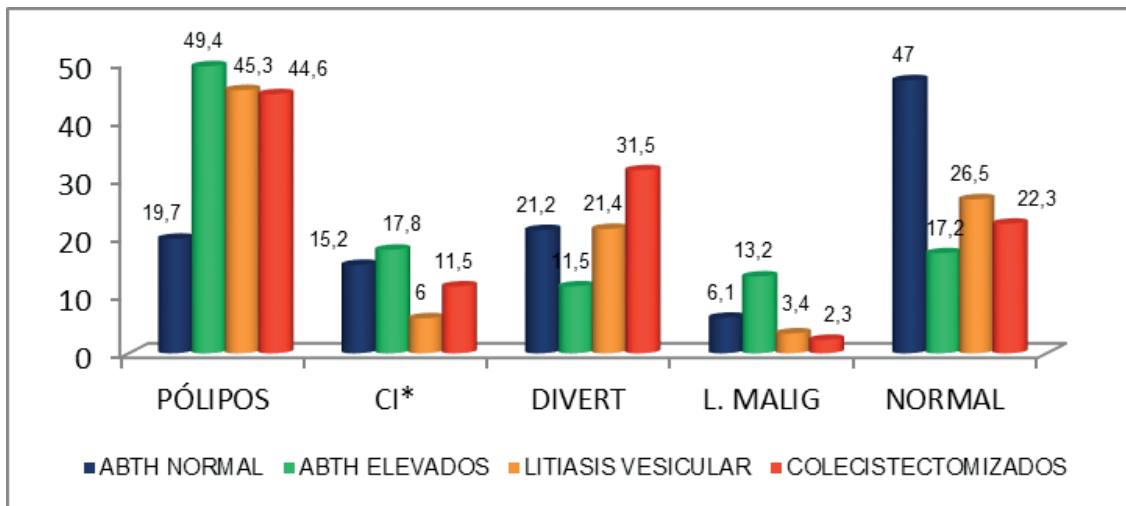


Figura 11. Distribución de los diagnósticos endoscópicos, según el grupo.

La distribución de diagnósticos histológicos, mostró diferencias significativas ($p = 0,000$) entre los casos con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (8,0 %), litiasis vesicular (7,7 %) y colecistectomizados (3,8 %) y los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces (59,0 %). Los diagnósticos histológicos que más se destacaron fueron los adenomas, fundamentalmente en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (43,7 %), los colecistectomizados (30,0 %) y los que tenían litiasis vesicular (25,6 %), que se diferencian significativamente del grupo de referencia con una $p = 0,000$, $X^2 = 52,741$. El adenocarcinoma fue más frecuente en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (14,9 %), con litiasis vesicular (7,7 %) y en los colecistectomizados (6,9 %), lo cual muestra diferencia estadísticamente significativa con el grupo de referencia. Las lesiones de origen inflamatorio (colitis inespecífica, pólipos inflamatorios e hiperplásicos) se comportaron en mayor proporción en el grupo de pacientes con litiasis vesicular y en los colecistectomizados con respecto al grupo de referencia (1,5 y 0,0 %, respectivamente) (Tabla 19 y Figura 12).

Tabla 19. Distribución de los diagnósticos histológicos, según el grupo
(Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Diagnóstico histológico	ABTH normales n = 132		ABTH altos n = 174		Litiasis vesicular n = 117		Colecistectomizados n = 130		Chi cuadrado	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Adenomas	23	17,4	76	43,7	30	25,6	39	30,0	52,741	0,000
Adenocarcinoma	8	6,1	26	14,9	9	7,7	9	6,9	13,220	0,001
CI	59	44,7	74	42,5	42	35,0	54	40,8	2,553	0,279
PI	2	1,5	9	5,2	4	12,8	6	20,0	322,420	0,000
PH	0	0,0	2	1,1	1	16,2	4	16,9	-	-
Tejido normal	66	50,0	14	8,0	9	7,7	5	3,8	113,755	0,000

Leyenda: CI: colitis inespecífica. PI: pólipos inflamatorios. PH: pólipos hiperplásicos. Grupo de referencia: ABTH normales.

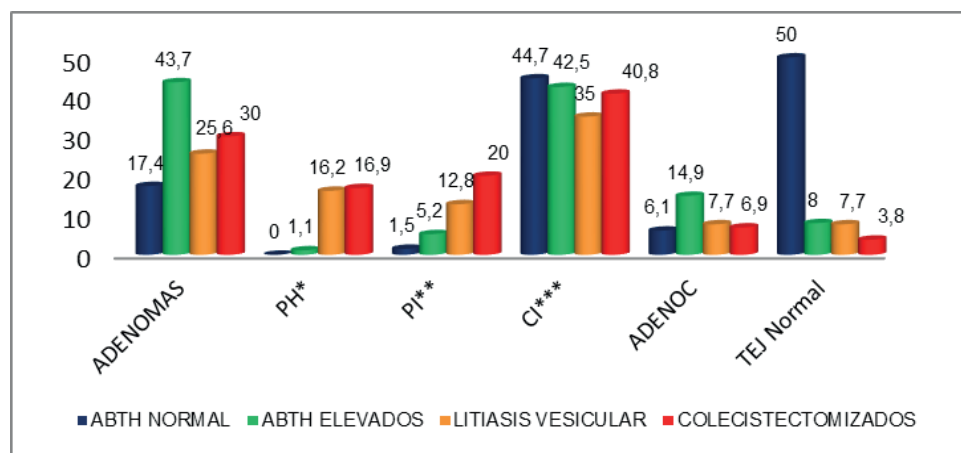


Figura 12. Distribución de los diagnósticos histológicos, según el grupo.

Se observó que existe una asociación significativa en el grupo con niveles altos de ácidos biliares totales en heces y la presencia de lesiones, como los adenomas con sus diferentes grados de displasia. Además, para el caso de los diagnósticos de adenoma, adenoma tubular, adenoma túbulo-veloso de bajo grado de displasia, la prevalencia relativa fue mayor en el grupo de pacientes con ácidos biliares totales en heces altos, aunque, por la baja frecuencia de estos, las estimaciones no resultaron muy confiables. Similarmente sucede con los adenomas túbulo-velosos y los adenomas túbulo-velosos con bajo grado de displasia, con prevalencias relativas muy elevadas (PR = 6,83 y PR = 5,31, respectivamente) respecto al grupo de los niveles normales. La colitis inespecífica

moderada, el adenocarcinoma y los pólipos inflamatorios también exhibieron mayor prevalencia relativa que en el grupo con ácidos biliares totales en heces normales, donde prevalecen estos últimos (PR = 3,41). Se observa, además, que ningún paciente con adenomas túbulo-vellosos de alto grado de displasia, colitis inespecífica severa y pólipos hiperplásicos tuvo cifras normales de ácidos biliares totales en heces. Aunque la colitis inespecífica en general, la colitis inespecífica ligera y el tejido normal no se refleja por su baja frecuencia respecto al resto, estas se presentaron en mayor cuantía en los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces y con cifras de prevalencia relativa por debajo de uno (Tabla 20).

Tabla 20. Distribución de los diagnósticos histológicos más frecuentes y de la prevalencia relativa, según ácidos biliares totales en heces normales y elevadas (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Diagnóstico histológico		Grupo						Sig	PR	IC (95 %)
		ABTH normales		ABTH altos		Total				
		No.	%	No.	%	No.	%			
Adenomas	P	23	17,4	76	43,7	99	32,4	$\chi^2 = 23,639$ $p = 0,000$	2,51	1,667-0,774
	A	109	82,6	98	56,3	207	67,6			
Total		132	100,0	174	100,0	306	100,0	MS		
Adenomas tubulares	P	22	16,7	68	39,1	90	29,4	$\chi^2 = 18,163$ $p = 0,000$	2,34	1,534-3,584
	A	110	83,3	106	60,9	216	70,6			
Total		132	100,0	174	100,0	306	100,0	MS		
Adenomas tubulares con bajo grado displasia	P	21	15,9	64	36,8	85	27,8	$\chi^2 = 16,300$ $p = 0,000$	2,31	1,493-3,584
	A	111	84,1	110	63,2	221	72,2			
Total		132	100,0	174	100,0	306	100,0	MS		
Adenomas Túbulo-vellosos	P	1	0,8	9	5,2	10	3,3	$\chi^2 = 4,628$ $p = 0,031$	6,83	0,876-52,632
	A	131	99,2	165	94,8	296	96,7			
Total		132	100,0	174	100,0	306	100,0	S		
Tejido normal	P	66	50,0	14	8,0	80	26,1	$\chi^2 = 68,422$ $p = 0,000$	0,16	0,095-0,274
	A	66	50,0	160	92,0	226	73,9			
Total		132	100,0	174	100,0	306	100,0	MS		

Nota: solo se presentan los resultados significativos. P: presente A: ausente MS: muy significativo al nivel $\alpha = 0,05$ NS: no significativo al nivel $\alpha = 0,05$.

Se observó que no hubo asociación significativa entre el grupo (litiasis vesicular) y la presencia de lesiones en ningún caso. Sin embargo, en los pacientes con diagnósticos de adenomas, adenomas tubulares, adenomas tubulares de bajo grado de displasia, adenomas tubulares de alto grado de displasia y adenomas túbulo-vellosos, fue mayor la prevalencia relativa en el grupo de pacientes con litiasis vesicular, aunque con menor prevalencia relativa que con los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces. Se destacan también los adenomas tubulares de alto grado de displasia y los adenomas túbulo-vellosos, con prevalencia relativa muy elevadas (PR = 6,77 y PR = 3,38, respectivamente) respecto al grupo de los niveles normales, aunque con frecuencias muy bajas de presencia. Los otros dos diagnósticos histológicos de prevalencia relativa en el grupo de litiasis vesicular fueron el adenocarcinoma (PR = 1,27) y los pólipos inflamatorios (PR = 2,26). El resto de los diagnósticos exhibió prevalencia relativa por debajo de uno (Tabla 21).

Tabla 21. Distribución de los diagnósticos histológicos más frecuentes y de la prevalencia relativa, según ácidos biliares totales en heces normales y litiasis vesicular (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Diagnóstico histológico		Grupo						Sig	PR	IC (95 %)
		ABTH normales		Litiasis vesicular		Total				
		No.	%	No.	%	No.	%			
Adenomas tubulares con alto grado de displasia	P	1	0,8	6	5,1	7	2,8	$\chi^2 = 4,336$ $p = 0,037$	6,77	0,827-55,556
	A	131	99,2	111	94,9	242	97,2			
Total		132	100,0	117	100,0	249	100,0	NS		
Adenomas túbulo-velloso	P	1	0,8	3	2,6	4	1,6	$\chi^2 = 1,281$ $p = 0,258$	3,38	0,357-32,258
	A	131	99,2	114	97,4	245	98,4			
Total		132	100,0	117	100,0	249	100,0	NS		
Pólipos inflamatorios	P	2	1,5	4	3,4	6	2,4	$\chi^2 = 0,956$ $p = 0,328$	2,26	0,421-12,048
	A	130	98,5	113	96,6	243	97,6			
Total		132	100,0	117	100,0	249	100,0	NS		
Tejido normal	P	66	50,0	9	7,7	75	30,1	$\chi^2 = 52,746$ $p = 0,0001$	0,15	0,080-0,295
	A	66	50,0	108	92,3	174	69,9			
Total		132	100,0	117	100,0	249	100,0	MS		

Nota: solo se presentan los resultados más frecuentes. P: presente. A: ausente. MS: muy significativo al nivel $\alpha = 0,05$. NS: no significativo al nivel $\alpha = 0,05$.

Sin embargo, se observó que la evidencia apoya la existencia de asociación significativa entre la variable grupo (colecistectomizado) y la presencia de lesiones como los adenomas, adenomas tubulares, adenomas tubulares de bajo grado de displasia y en los pólipos hiperplásicos (Tabla 22). Para el caso de los diagnósticos de adenoma, el tubular y el tubular de bajo grado de displasia, la prevalencia relativa fue mayor en el grupo de pacientes colecistectomizados, similar a lo ocurrido con los de litiasis vesicular y menor que con los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces (véase Tablas 20 y 21). En relación con los adenomas tubulares con alto grado de displasia se obtuvo la mayor prevalencia relativa (PR = 7,11), seguido de los túbulo-vellosos (PR = 4,06) y los túbulo-vellosos de bajo grado (PR = 2,03), con frecuencias muy bajas. Otro valor de prevalencia relativa importante para los colecistectomizados es el que se corresponde con los pólipos inflamatorios (PR = 3,05). El adenocarcinoma (PR = 1,14) y la colitis inespecífica ligera (PR = 1,06) se presentaron con resultados mayores de 1, aunque cercanos a este número. El resto de los diagnósticos histológicos exhibió prevalencia relativa por debajo de uno.

Tabla 22. Distribución de los diagnósticos histológicos más frecuentes y de la prevalencia relativa, según ácidos biliares totales en heces normales y colecistectomizados (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Diagnóstico histológico		Grupo						Sig.	PR	IC (95 %)
		ABTH normales		Colecistectomizados		Total				
		No.	%	No.	%	No.	%			
Adenomas	P	23	17,4	39	30,0	62	23,7	$X^2 = 5,734$ $p = 0,017$	1,72	1,093-2,710
	A	109	82,6	91	70,0	200	76,3			
Total		132	100,0	130	100,0	262	100,0	S		
Adenomas tubular	P	22	16,7	39	30,0	61	23,3	$X^2 = 6,519$ $p = 0,011$	1,80	1,133-2,857
	A	110	83,3	91	70,0	201	76,7			
Total		132	100,0	130	100,0	262	100,0	S		
Adenomas tubulares con alto grado displasia	P	1	0,8	7	5,4	8	3,1	$X^2 = 4,737$ $p = 0,030$	7,11	0,887-55,556
	A	131	99,2	123	94,6	254	96,9			
Total		132	100,0	130	100,0	262	100,0	NS		
Pólipos inflamatorios	P	2	1,5	6	4,6	8	3,1	$X^2 = 2,127$ $p = 0,145$	3,05	0,626-14,925
	A	130	98,5	124	95,4	254	96,9			
Total		132	100,0	130	100,0	262	100,0	NS		

Nota: solo se presentan los resultados más significativos. P: presente. A: ausente. S: significativo al nivel $\alpha = 0,05$. NS: no significativo al nivel $\alpha = 0,05$.

En general, la mayor prevalencia relativa en cuanto a la presencia de lesiones severas como adenomas tubulares de alto grado de displasia y adenoma túbulo-vellosos se presentó en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y en los colecistectomizados (véase Tablas 20, 21 y 22).

Se diagnosticaron 1 011 lesiones en la mucosa colónica, independientemente del grupo de pertenencia del paciente. De estas, 42,8 % se localizaron en el rectosigmoide, le siguieron las del colon derecho (26,3 %), el colon descendente (16,1%) y el colon transversal (14,1 %). Se observó que el grupo de pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces presentaron 216 lesiones, de las que la más frecuente fue la colitis inespecífica (79,1 %). En cuanto a su localización, hubo cierta uniformidad en todos los segmentos del colon, aunque el rectosigmoide fue el más afectado (24,5 %). Las lesiones restantes en general fueron poco frecuentes y en su distribución los datos más relevantes fueron que los adenomas (11,6 %) se localizaron fundamentalmente en el rectosigmoide, mientras que los adenocarcinomas (2,3 %) fueron localizados en el colon descendente (Tabla 23).

En cuanto a los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces se presentaron 371 lesiones y se observó que la colitis inespecífica ocupó el primer lugar con 67,6 %, seguida de los adenomas con 22,4 %. Respecto a la distribución de las lesiones, la colitis inespecífica, como en el caso anterior, tuvo una distribución bastante uniforme, mientras que los adenomas (15,4 %) y el adenocarcinoma (3,5 %) se localizaron en el rectosigmoide.

Entre los pacientes con litiasis vesicular el total de lesiones fue de 175, con un predominio de la colitis inespecífica (45,7 %) y de los adenomas (26,8 %). En este caso las colitis van disminuyendo mientras que los adenomas van en aumento, al igual que los pólipos hiperplásicos (14,8 %) y los inflamatorios (9,1 %). En cuanto a la localización, las colitis inespecíficas no tuvieron un comportamiento uniforme como en los casos anteriores, sino que se concentraron en el colon derecho (22,8 %) y el rectosigmoide (22,2 %), en proporciones muy similares. En los adenomas también se observó un cambio, pues independientemente de que su mayor concentración se mantuvo en el rectosigmoide (26,8 %), aumentó su localización en el colon derecho (8,6 %). Es de señalar que en el caso de los adenocarcinomas de un total de seis, cinco se localizaron en el rectosigmoide, lo que representa 83,3 % del total de estos.

En los pacientes colecistectomizados se presentaron 249 lesiones y se observó una distribución más uniforme en cuanto a las lesiones en general. Las colitis inespecíficas siguieron ocupando el primer lugar (39,0 %), seguidas por los adenomas (28,1 %). Los pólipos inflamatorios y los hiperplásicos, cuya presencia era mínima en los pacientes con ácidos biliares totales en heces normales y altos, ahora representaron 15,6 % y 14,8 %, respectivamente. Respecto a la localización de las colitis inespecíficas (20,0 %), la mayor proporción se concentró en el colon derecho y los adenomas se distribuyeron en todos los segmentos del colon, pero también hubo una mayor proporción en el colon derecho (12,8 %).

Según se describió en el “Capítulo 2. Materiales y métodos”, la variable sangre oculta fue medida solamente en los pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados. En ambos grupos más de la mitad de los pacientes presentó positividad de esta prueba (56,4 y 59,2 %, respectivamente) (Tabla 24).

Tabla 24. Distribución de pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados según resultados de sangre oculta en heces (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Grupo	Sangre oculta en heces					
	Negativo		Positivo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Litiasis vesicular	51	43,6	66	56,4	117	100
Colecistectomizados	53	40,8	77	59,2	130	100
Total	104	42,1	143	57,9	247	100

Se observó que la mayoría de los pacientes de ambos grupos con lesiones histológicas presentaron positividad de la sangre oculta en heces (62,3 % y 62,4 %, respectivamente) (Tabla 25 y Figura 13). Los diagnósticos histológicos más frecuentes en ambos grupos fueron la colitis inespecífica (18,4 % y 19,5 %) y los adenomas (19,3 % y 16,1 %). Mientras que el adenocarcinoma la positividad de sangre oculta en heces se comportó en proporciones similares en ambos grupos (6,1 % y 6,0 %).

Tabla 25. Pacientes con litiasis vesicular y colecistectomizados con lesiones histológicas de colon y sangre oculta en heces (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Lesiones histológicas	Sangre oculta en heces					
	Positiva		Negativa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Litiasis vesicular	n = 66		n = 51		n = 117	
Colitis inespecífica	21	18,4	20	17,5	41	35,9
Pólipos inflamatorios	11	9,6	4	3,5	15	13,2
Pólipos hiperplásicos	10	8,8	9	7,9	19	16,6
Adenoma	22	19,3	8	7,0	30	26,3
Adenocarcinoma	7	6,1	2	1,8	9	7,9
Total	71	62,3	43	37,7	114	100,0
Colecistectomizados	n = 77		n = 53		n = 130	
Colitis inespecífica	29	19,5	24	16,1	53	35,6
Pólipos inflamatorios	17	11,4	9	6,0	26	17,4
Pólipos hiperplásicos	14	9,4	8	5,4	22	14,8
Adenoma	24	16,1	15	10,1	39	26,2
Adenocarcinoma	9	6,0	-	-	9	6,0
Total	93	62,4	52	37,6	149	100,0

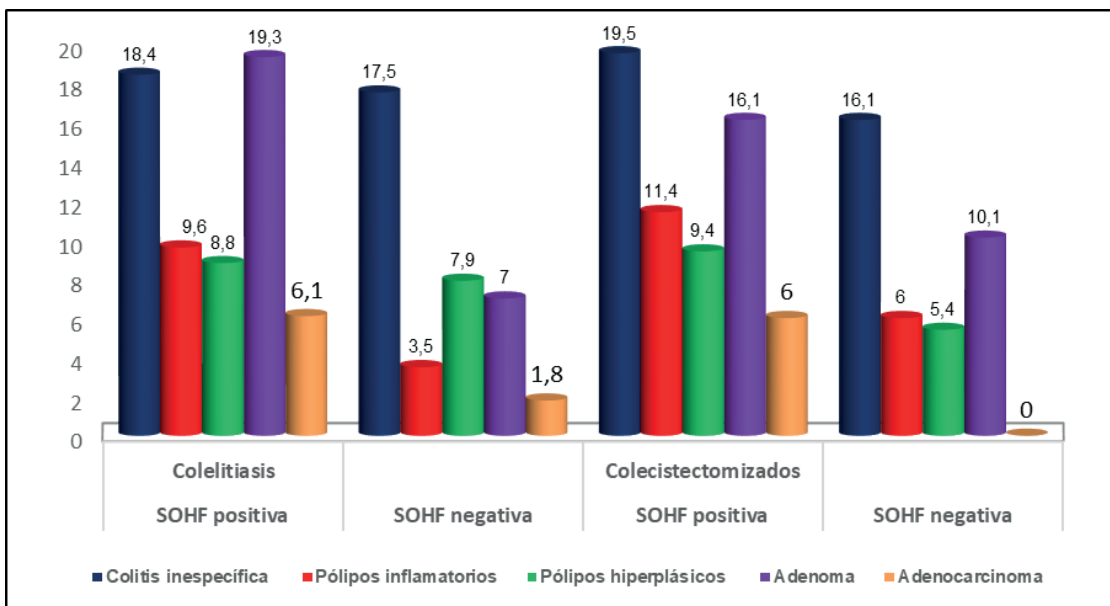


Figura 13. Distribución de diagnósticos histológicos de los pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados según resultados de la sangre oculta en heces.

3.3. Momento investigativo 3

Los resultados de la expresión de la proteína p53 mutada en los adenomas colónicos de alto grado de displasia, en pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados (Tabla 26, Figuras 14 y 15), donde se observó que el 75,0 % de los pacientes con litiasis vesicular presentó sangre oculta en heces positiva y 62,5 % la expresión de la proteína p53 mutada. Es de resaltar que el 50 % de los pacientes presentaron ambas categorías positivas. Solamente en dos pacientes hubo expresión de la proteína p53 mutada negativa y sangre oculta en heces positiva.

En los colecistectomizados 62,5 % presentó expresión de la proteína p53 mutada positiva. En este grupo todos tuvieron sangre oculta en heces positiva. No hubo ningún caso con expresión de la proteína p53 mutada positiva y sangre oculta en heces negativa.

Tabla 26. Expresión de la proteína p53 mutada y sangre oculta en heces en pacientes con litiasis vesicular y colecistectomizados (Instituto de Gastroenterología, 2002-2015)

Proteína p53 mutada	Sangre oculta en heces				Total		Valor de p
	Positiva		Negativa				
	No.	%	No.	%	No.*	%	
Litiasis vesicular							
Positivo	4	50,0	1	12,5	5	62,5	1,000
Negativo	2	25,0	1	12,5	3	37,5	
Total	6	75,0	2	25,0	8	100,0	
Colecistectomizados							
Positivo	5	62,5	-	-	5	62,5	0,107
Negativo	1	12,5	2	25,0	3	37,5	
Total	6	75,0	2	25,0	8	100,0	

*Solo se incluyeron pacientes con adenoma colónico de alto grado de displasia para un total de 16.

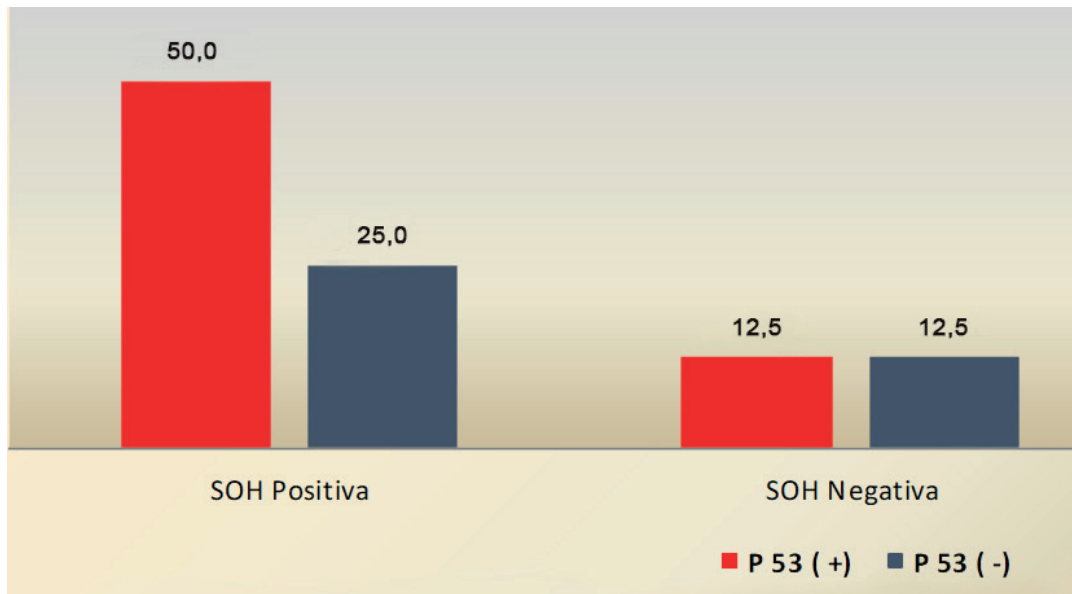


Figura 14. Proteína p53 mutada según sangre oculta en heces en pacientes con litiasis vesicular.

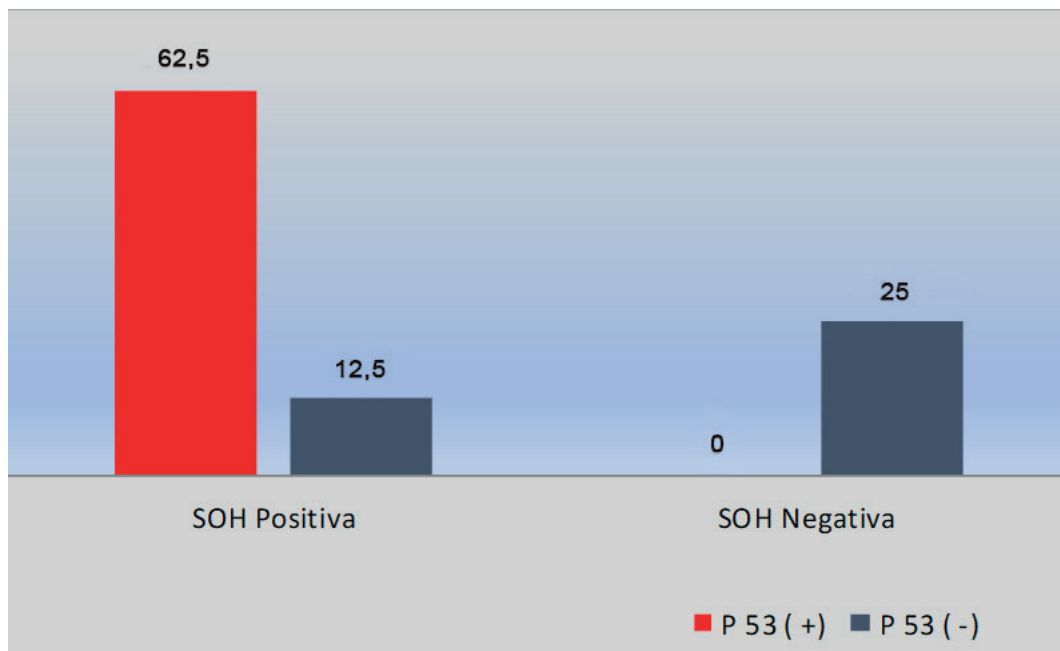


Figura 15. Proteína p53 mutada según sangre oculta en heces en pacientes colecistectomizados.

Se puede observar con mayor claridad el comportamiento conjunto de la p53 mutada y la sangre oculta según el grupo evaluado (litiasis vesicular /estar colecistectomizado), donde se hace evidente gráficamente la primacía del p53 positivo y la sangre oculta en heces positiva en ambos grupos.

3.4. Conclusiones

En resumen, en el momento investigativo 1 se observó que los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces tienen una PR = 1,56 veces mayor (IC: 95 %; 1,31-1,86) de presentar un diagnóstico endoscópico positivo, al igual que para los diagnósticos histológicos positivos (PR = 1,40; IC: 95 %; 1,25-1,57) que los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces. Los pacientes masculinos, con más de 60 años de edad con niveles altos de ácidos biliares totales en heces presentaron las mayores cifras de OR, lo que habla a favor de mayor probabilidad de presentar diagnósticos endoscópico e histológico positivos.

La condición de ser masculino y tener litiasis vesicular, exhibieron las mayores cifras de PR = 1,39 (IC: 95 %; 1,14-1,68) para el diagnóstico endoscópico positivo, igual comportamiento lo tuvo el diagnóstico positivo histológico de PR = 1,31 (IC: 95 %; 1,16-1,48) de lesiones colónicas con respecto a los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces. Los colecistectomizados presentaron una PR = 1,47 (IC: 95 %; 1,22-1,76) de diagnóstico endoscópico de lesiones colónicas y una PR = 1,36 (IC: 95 %; 1,22-1,53) de diagnóstico histológico por lo que tienen la mayor probabilidad de presentar un diagnóstico positivo con respecto a aquellos que presentaron niveles normales de ácidos biliares totales en heces.

En el momento investigativo 2, los principales resultados fueron la existencia de un predominio del sexo femenino y de pacientes con 41 años y más presentaron lesiones de la mucosa colónica 72,5 % al examen macroscópico por endoscopia, pero a 90,1 % después del estudio histológico. Los diagnósticos endoscópicos e histológicos más frecuentes fueron los pólipos y los adenomas. Los valores de prevalencia relativa más comunes y más altos en todos los grupos fueron los relacionados con adenomas tubulares de alto grado de displasia y adenomas túbulo-vellosos, aunque en el grupo con niveles altos de ácidos biliares totales en heces se describen los mayores valores de prevalencia relativa, así como el mayor número de asociaciones significativas entre las variables.

Respecto a la localización de las lesiones histológicas, las más frecuentes estuvieron en el rectosigmoide y el colon derecho, principalmente en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces y en los colecistectomizados. En los pacientes con cifras de ácidos biliares totales en heces normales y elevadas se presentaron de forma más bien uniforme, mientras que en los casos de litiasis vesicular y en los colecistectomizados las lesiones histológicas estuvieron en los extremos proximal y distal del colon.

Tanto en los pacientes que tenían litiasis vesicular como en los colecistectomizados la sangre oculta en heces fue positiva y asociada con los diagnósticos de adenomas, adenocarcinomas y pólipos inflamatorios.

En el momento investigativo 3 el 75,0 % de los pacientes con litiasis vesicular, presentó sangre oculta en heces positiva y 62,5 % la expresión de la proteína p53 mutada. El 50 % de los pacientes presentaron ambas categorías positivas. En los colecistectomizados 62,5 % presentó expresión de la proteína p53 mutada positiva y todos tuvieron sangre oculta en heces positiva.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

Este capítulo muestra el comportamiento de los resultados obtenidos en la investigación a la luz de las evidencias científicas y a los nuevos conocimientos que sobre este tema existen en la comunidad científica nacional e internacional, donde algunos resultan totalmente novedosos, mientras otros se comportan según lo reportado hasta el momento en la literatura analizada.

Como se expresó en el capítulo 1, las revisiones sistemáticas epidemiológicas y experimentales, evidencian actualmente que los ácidos biliares en heces pueden desempeñar un papel en la génesis de múltiples lesiones premalignas que preceden al cáncer colorrectal.^{7-10, 12} Esto ha motivado los estudios de diversas condiciones que favorecen el incremento de los niveles de ácidos biliares en la luz intestinal como son: el síndrome de intestino corto,^{10, 127} la cirugía hepatobilio-pancreáticas, entre otras.¹⁹⁻²⁴ Más recientemente ha mucha importancia el estudio de la condición de litiasis vesicular y el estar colecistectomizado, como factores que propician la existencia de niveles altos de ácidos biliares en la luz intestinal lo que contribuyen a la aparición de lesiones premalignas y malignas de colon.^{10, 12, 43, 55, 128-129}

4.1. Momento investigativo 1

Se realizó, por vez primera en el país y Latinoamérica, esta investigación acerca de la determinación del riesgo de que se presenten lesiones colónicas en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular o estar colecistectomizados. Los resultados referidos a la alta prevalencia relativa de presentar diagnósticos endoscópicos e histológicos positivos, mayor en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, así como también en los de litiasis vesicular o estar colecistectomizados, refuerzan los reportado por Bajor *et al.*,⁶⁶ Chiong *et al.*,⁹⁵ Zhao *et al.*,⁹⁸ Galitskiĭ *et al.*,⁹⁹ y Vinikoor *et al.*,¹³⁰ quienes en sus estudios de metaanálisis evidencian la asociación entre estas tres condiciones y la aparición de adenomas y cáncer colorrectal. Es de señalar, que los mismos no contemplaron las lesiones inflamatorias que anteceden al adenoma, sin embargo, sí fueron consideradas en este estudio en el que se

tuvieron en cuenta todos los diagnósticos endoscópicos e histológicos normales. No obstante, el conocimiento se basa en que los cambios anatomofuncionales en los grupos de estudio condicionan la presencia y persistencia de niveles altos de ácidos biliares totales en heces que, al interactuar con las membranas celulares del tejido colónico desencadenan una respuesta inflamatoria no controlada, amplificada, que con el tiempo puede evolucionar desde lesiones mínimas de la mucosa hasta las más severas como el cáncer colorrectal.⁶⁶

Se considera la asociación de niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la condición de tener litiasis vesicular y estar colecistectomizado y la presencia de lesiones colónica como una evidencia científica en nuestro medio y se reflexiona, además, sobre la necesidad de considerar estas condiciones como factores de riesgo a tener en cuenta en las acciones del Programa de Atención Integral al Cáncer en Cuba, dirigidas a la prevención, el diagnóstico y al tratamiento precoz de lesiones premalignas de colon desde la atención primaria hasta la terciaria.^{4, 20-21, 103, 121, 131-132}

4.2. Momento Investigativo 2

Al relacionar a los pacientes con ácidos biliares totales en heces altos, litiasis vesicular y estar colecistectomizados se observó un predominio del sexo femenino sobre el masculino lo que concuerda con lo reportado en la literatura. Por ejemplo, Hartz *et al.*¹³³ plantea que una mayor proporción de pacientes con lesiones colónicas son femeninas, con litiasis vesicular, menopaúsicas o están colecistectomizada y constituyen factores de riesgo para el cáncer colorrectal. El estudio de Shaffer¹³⁴ también reafirma que la mayoría de los pacientes colecistectomizados son mujeres. Paniagua *et al.*¹²¹ y Piñol *et al.*^{20, 21} reportan una mayor proporción de mujeres con estas condiciones, al igual que lo señalado en dos estudio realizado en varios servicios de cirugía del país donde las pacientes del sexo femenino son las que con mayor frecuencia demandan atención médico-quirúrgica por litiasis vesicular.¹³⁵⁻¹³⁶

En las mujeres existen factores que favorecen la disfuncionalidad de la vesícula biliar como: el incremento fisiológico de la secreción y el vaciamiento de la vesícula biliar, altos niveles de estrógenos, consumo de anticonceptivos orales, que contribuyen a espesar la bilis y a la saturación de colesterol, lo cual en combinación con trastornos del metabolismo lipídico y de los pigmentos biliares, la obesidad y los cambios hormonales en el embarazo favorecen la producción de bilis

sobresaturada de colesterol, y por consiguiente incrementan el riesgo de litiasis vesicular, que en muchas ocasiones son intervenidas por sus complicaciones. Por otro lado, la desaparición del efecto protector de los estrógenos en la mujer las hace más proclives a referir sintomatología y por tanto solicitan asistencia médica con mayor rapidez.¹³³⁻¹³⁴

Los hombres poseen otras condiciones, son generalmente asintomáticos, de ahí que los efectos tóxicos de los ácidos biliares en la luz intestinal actúen durante más tiempo de manera solapada y obtengamos un subregistro de la morbilidad real.¹³³

La edad es una de las variables más importantes en los estudios epidemiológicos de la presencia de lesiones en la mucosa del colon.^{99, 137-138} Aunque la variable varía en cada estudio, por lo general, se parte de los 40 años. Sin embargo, en este estudio se consideró estudiar a los pacientes desde los 20 años de edad, porque resultaron ser los de mayor frecuencia de niveles altos de ácidos biliares totales en heces. Mientras que, 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 altos de ácidos biliares totales en heces, porque se exponen durante mucho más tiempo a la acción tóxica de estos y, por consiguiente, tienen mayor probabilidad de presentar lesiones de colon, asimismo se les debe dar seguimiento a los colecistectomizados y en especial a los mayores de 61 años, que al carecer de un reservorio de los ácidos biliares que fisiológicamente regule el vertimiento de estos hacia la luz intestinal, corren igual riesgo de presentar lesiones.^{124, 139-141}

La presencia en este estudio de lesiones macroscópicas y microscópicas en el colon coinciden con lo reportado en otros países con referencia a la asociación significativa entre los niveles de ácidos biliares totales en heces y la presencia de lesiones en la mucosa colónica.^{97, 142-145} Este vínculo causal, ampliamente corroborado en la literatura,^{12, 45} fundamenta el efecto toxicológico del exceso de ácidos biliares en la luz intestinal, que implica un recambio celular estructural, funcional, acelerado y descontrolado a nivel de la criptas colónicas, lo cual favorece la aparición de errores en la replicación celular tales como mutaciones y daños en los cromosomas y hacen que la diferenciación de las células-madre durante la migración, desde la porción basal de las criptas hasta el ápice de las vellosidades, sea anómala como se explica en los reportes de Bernstein *et al.* y Pérez *et al.*^{12, 146-147}

Los diagnósticos endoscópicos e histológicos reportados en esta investigación no se alejan de lo descrito por otros autores, quienes utilizaron otros procedimientos con igual eficacia.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Los pólipos y los adenomas fueron los diagnósticos más frecuentes en los pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, aunque se diagnosticó una gran variedad de lesiones desde las inflamatorias (colitis) hasta las más graves, como aquellas de aspecto maligno, con frecuencia muy variadas en los tres grupos. Este hecho refuerza lo reportado por Piñol *et al.*,²⁰ quienes concluyen que una alta proporción de pacientes con ácidos biliares totales en heces también presenta las mismas lesiones macroscópicas, fácilmente identificables por colonoscopia e histología,¹⁵¹⁻¹⁵² lo cual coincide con los resultados de Nakajima *et al.*¹⁵³ y Nakashima *et al.*,¹⁵⁴ quienes al estudiar la presencia de ácidos biliares en el tejido de la mucosa normal de colon y de adenomas colónicos, encontraron un aumento significativo de la concentración de los ácidos biliares totales en los adenomas. Se reporta de manera similar en los estudios de Vinikoor *et al.* y de Siddiqui *et al.* en los pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados.^{130, 142}

Existen evidencias suficientes que explican que el pólipo neoplásico adenomatoso es la lesión precursora de la mayoría de los carcinomas colorrectales, al progresar hacia la displasia grave y el carcinoma invasivo con un tiempo de evolución que varía entre 5 y 15 años.^{27, 155} Estos se originan por fallas en un paso (o pasos) del proceso normal de proliferación y muerte celular programada, motivo por el cual se han realizado diversas investigaciones que tratan de correlacionar su génesis, presencia y evolución hacia el cáncer colorrectal, con los ácidos biliares totales en heces, entre otros factores causales.^{12, 144, 148-150, 156-158}

En esta investigación la presencia de adenomas, independientemente de su grado de displasia, se mostró en el grupo con niveles altos de ácidos biliares totales en heces en edades más tempranas, mientras que por encima de los 60 años estos se presentaron en los pacientes con niveles normales de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y en los colecistectomizados. En cuanto al tipo de adenoma y el grado de displasia, es de resaltar que en todos los grupos los mayores valores de prevalencia relativa se atribuyen a los adenomas de alto grado de displasia y los túbulo-villosos. Este hecho coincide con los estudios de Makino,¹⁵⁷ quien reporta una asociación significativa entre los niveles altos de ácidos biliares totales en heces y la presencia de adenomas en la mucosa del colon, independientemente de la edad. Esto no ocurre así cuando se estudia

la influencia de los niveles altos de ácidos biliares totales en heces y el grado de displasia de los adenomas, sobre la base de que los ácidos biliares en exceso incrementan la proliferación celular. Diversas investigaciones realizadas reportan que no existen diferencias significativas en el aumento de excreción de ácidos biliares totales en pacientes con adenomas en comparación con sujetos normales.¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ Esto se atribuye a que el grado de displasia de los adenomas no solo se asocia con la acción tóxica de los ácidos biliares sobre las células epiteliales, sino que en el proceso interactúan otros factores causales como el pH fecal y otros mutágenos^{99, 159} que en conjunto incrementan la proliferación celular y favorecen la aparición de mutaciones y pérdidas de cromosomas. Otros investigadores como Wynder y Reddy¹⁵⁹⁻¹⁶⁰ encontraron diferencias significativas al detectar un incremento de la excreción de ácidos biliares totales en heces en pacientes con pólipos adenomatosos en comparación con un grupo de control. De igual modo Hill¹⁶¹ reporta que el tamaño de los adenomas sí se correlaciona con la concentración elevada de ácidos biliares totales en heces y no con el grado de displasia. Se debe tener presente que ambos trabajos se realizaron en países occidentales donde la incidencia de esta enfermedad es significativamente alta. Estos autores atribuyen esos hechos a la acción tóxica de los ácidos biliares de forma mantenida expresada histológicamente en adenoma túbulo-velloso.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

La localización de las lesiones en el colon y su relación con los niveles de ácidos biliares es un tema controvertido en la literatura. Se señala que estas lesiones generalmente se localizan indistintamente en el Colon derecho y la región rectosigmoidea, coincidiendo con las zonas donde los ácidos biliares secundarios permanecen un tiempo mayor en contacto con la mucosa.¹⁶²⁻¹⁶³ Según este criterio, en el Colon derecho la materia fecal llega con gran contenido de agua y como los ácidos biliares se encuentran diluidos, su efecto es menor. A medida que la materia fecal avanza por los distintos segmentos del colon, la concentración de agua disminuye hasta llegar al rectosigmoide, región donde la materia fecal permanece más tiempo y los ácidos biliares ejercen su efecto dañino con mayor intensidad. Este mecanismo resulta válido para cualquier tipo de lesión que pueda producirse en la mucosa de dicha región, lo cual permite plantear que es importante que se mantenga un flujo continuo de heces por todo el trayecto del colon para contribuir a evitar la aparición de lesiones en su mucosa.¹⁶⁴ Sin embargo, los estudios realizados por Pitiakoundis *et al.* sobre la alteración del tránsito colónico en pacientes colecistectomizados concluyen

que en ellos el tránsito se enlentece y se incrementa la concentración de ácidos biliares en el colon derecho, donde se asientan más los procesos inflamatorios y los adenomas, como se aprecia en esta investigación. Resultado similar ocurre en los pacientes con litiasis vesicular, pero en menor proporción.¹⁶⁵

Las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en el rectosigmoide y el colon derecho, principalmente en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces y en los colecistectomizados. En los pacientes con niveles normales y altos de ácidos biliares totales en heces, las lesiones se presentaron de forma más bien uniforme, mientras que en los que padecían de litiasis vesicular y en los colecistectomizados estas se localizaron en los extremos proximales y distales del colon. Ello coincide con los resultados de Stadler *et al.*,¹⁶⁶ quienes estudiaron la actividad proliferativa de la mucosa rectal de 34 pacientes con ácidos biliares totales en heces altos y observaron que estaba aumentada a nivel del rectosigmoide cuando los pacientes presentaban pólipos y cáncer, no así en los que tenían normal la mucosa. Mientras que los resultados de los estudios de localización de las lesiones colónicas en pacientes con litiasis y en los colecistectomizados reflejan que estas son mucho más frecuentes en el colon derecho.¹⁶⁷

La distribución de las lesiones a lo largo del colon es congruente con la existencia de otros factores causales como consecuencia de la acción de las bacterias intestinales, que se irán concentrando a lo largo del tránsito colónico, no solo los ácidos biliares, sino también los fecapentanos, 3-cetosteroides, aminas heterocíclicas (producto de la pirolisis), y otras sustancias formadas por la acción bacteriana a expensas de un pH favorable, especialmente en el ciego. Los estudios en seres humanos y experimentos en animales han demostrado la actividad mutagénica y cancerígena de dichos factores.¹⁶⁸

En la mayoría de los estudios realizados respecto a la distribución de las lesiones en el colon se señala que la mayor parte de los pólipos (60-70 %) se localiza en la región distal de la flexura esplénica, fundamentalmente en el área rectosigmoidea, donde esta localización representa 52 % de las lesiones. El resto se distribuye así: colon izquierdo, 18 %; colon transversal, 11 %; colon derecho, 13 %; y ciego, 7 %. Se reporta que en edades avanzadas existe una mayor tendencia hacia las localizaciones proximales,¹⁶⁹ como ocurre en los pacientes con litiasis vesicular y en los colecistectomizados en este estudio.

La colitis inespecífica, enfermedad que desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de infiltrado linfoplasmocitario de intensidad variable, distribuida difusamente (Figura 16), se presentó en los más jóvenes. Ello indujo a pensar que la variable edad pudiera ser un factor que, conjuntamente con el diagnóstico de colitis y la pertenencia a uno de los tres grupos valorados, incide en que la colitis evolucione hacia otras lesiones colónicas más severas, de ahí que deba tenerse en cuenta para la elaboración de protocolos de investigación.

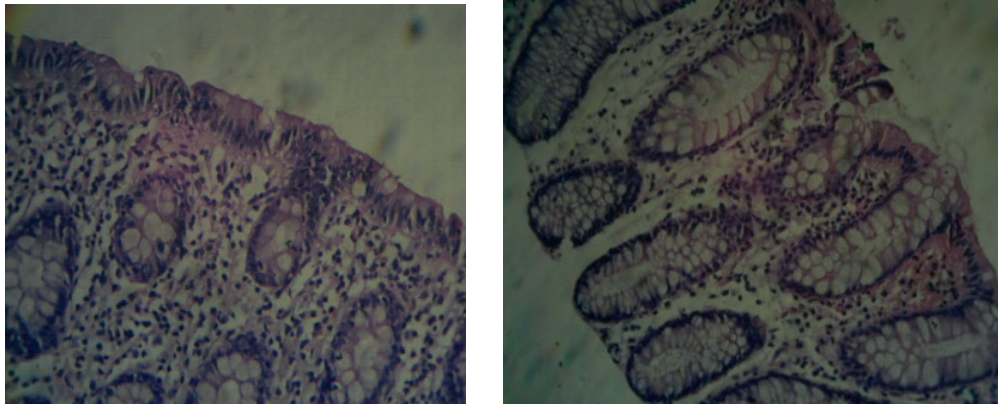


Figura 16. Infiltrado linfoplasmocitario difuso y de intensidad variable (colitis inespecífica). (Tomado de: Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. [Tesis de Doctorado]; 2006. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/873/1/Tesis_Completa_Dr._F._Pi%C3%B1ol_%28Cuba%29.pdf).

El diagnóstico de colitis inespecífica en pacientes con litiasis vesicular y en colecistectomizados no se encuentra referido en la literatura. Solo ha sido reportado en los estudios realizados por Piñol y colaboradores²⁰⁻²¹ en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces y en una tesis de grado realizada en el Instituto de Gastroenterología. En ese estudio de tesis se encontró que 72,9 % de las colitis inespecíficas diagnosticadas por examen histológico con los mismos criterios que en adultos, en niños con edades comprendidas entre 3 y 19 años, presentaban niveles altos de ácidos biliares totales en heces.¹⁷⁰ Aunque no se hallaron referencias de este tipo de colitis en cuanto a su expresión como enfermedad se sabe que como proceso inflamatorio y de acuerdo con los factores causales tanto ambientales como genéticos del individuo, puede ser sitio de aparición de mutaciones que favorezcan la formación de pólipos y cáncer colorrectal. Existen reportes de colitis bien identificadas, clasificadas como microscópicas (colágena y linfocítica), entre cuyos mecanismos fisiopatológicos se encuentran los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares, pero

histológicamente están bien diferenciadas de la que se describen en esta investigación.¹⁷¹⁻¹⁷²

El método de detectar cualquier tipo de lesión tanto benigna (pólipos) como maligna (cáncer colorrectal) en el colon a través de la sangre oculta en heces, se basa en la observación de varios autores de que las diferentes lesiones, ya sean inflamatorias o tumorales, según su intensidad y estadio, se asocian con una hipervascularización e irrigación sanguínea gracias a los mecanismos de angiogénesis. Además, estas lesiones pueden ulcerarse, erosionarse e incluso sangrar hacia la luz donde la sangre se mezcla con las heces, hecho que no ocurre en la mucosa normal.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Por esta razón, se recomienda realizar una prueba de sangre oculta en heces a los pacientes con riesgo antes de realizar el estudio endoscópico del colon. Hecho que resultó importante en el presente estudio donde se encontró una elevada proporción de sangre oculta en heces positiva en pacientes con litiasis vesicular y en colecistectomizados, ligeramente superior en estos últimos. Sin embargo, en la literatura revisada no se reportan otros estudios que hubieran tenido en cuenta la realización de la prueba de sangre oculta en heces en estos grupos de pacientes (litiasis vesicular y colecistectomizados).

Lo explicado permite presumir que la positividad de sangre oculta en heces en pacientes con litiasis vesicular o estar colecistectomizados se corresponde con la existencia de lesiones, aunque estas no sean identificadas por endoscopia. Esta presunción resulta de gran valor para la indicación de colonoscopia y de toma de biopsia para estudio histológico, tanto en pacientes colecistectomizados como con litiasis vesicular, tal y como se hace en los incluidos en las acciones de prevención del Programa de Atención Integral para el Control del Cáncer en Cuba.^{4, 27, 173} Se considera muy importante en la investigación actual que la indicación de la sangre oculta en heces que normalmente no está contemplada dentro del protocolo de atención a este grupo de pacientes, resultó ser positiva en una alta proporción, donde se pudieron diagnosticar precozmente adenomas, adenocarcinomas y pólipos inflamatorios.

4.3. Momento investigativo 3

Se ha señalado con resultados que lo avalan que la litiasis vesicular y la colecistectomía son factores que están muy ligados a los niveles altos de ácidos biliares en heces cuyo efecto tóxico mantenido se relaciona directamente con la aparición de las lesiones de la mucosa colónica.

Estas comienzan como un proceso inflamatorio que, según la intensidad y persistencia del agente inductor, evolucionan hacia la aparición de una serie de cambios celulares, que se expresa con la génesis de pólipos, que un inicio son inflamatorios e hiperplásicos que evolucionan hacia adenomas. Estos últimos, obedecen a la existencia de una serie de mutaciones de oncogenes y supresión de genes tumorales dentro de los que se destaca en la secuencia inflamación carcinogénesis la mutación de la proteína p53. Cuando su expresión es elevada, tanto en adenomas como en cáncer avanzado, el pronóstico es malo, porque las lesiones son más agresivas y tienen mayor capacidad para evolucionar hacia cáncer colorrectal esporádico y provocar metástasis.^{123, 176}

Diferentes estudios han mostrado la utilidad clínica de la determinación de la proteína p53 mutada solamente en pacientes con cáncer colónico avanzado, por servir como índice pronóstico y de evaluación de respuesta a tratamiento oncoespecífico.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ Por otro lado, se acepta que la p53 se inactiva, debido a mutaciones, tardíamente en la progresión tumoral, por tanto, su detección puede revelar aspectos del origen y evolución del cáncer colorrectal, incluso cuando se trata de estadios avanzados en la carcinogénesis, la cual puede ser interrumpida en más de 90 % de los casos mediante la endoscopia terapéutica.⁸²⁻⁸⁷

Los resultados de este estudio muestran expresión de la proteína p53 mutada en más de 50 % de los adenomas colónico de alto grado de displasia que se evaluaron, en los pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados. Ello coincide con lo reportado por diversos estudios que muestran expresión de la proteína p53 mutada, que fluctúa entre 55 y 70 % en adenomas y cáncer colorrectal esporádicos, en diferentes estadios de la evolución adenoma-cáncer, aunque sin tener en cuenta las condiciones evaluadas en esta investigación,¹⁷⁶ que igualmente coincide con los resultados de la Chao, quien reportó 80,0 % de expresión de la proteína p53 mutada en las displasias presentes en la colitis ulcerosa de más de ocho años de evolución, y 100 % cuando las displasias eran de alto grado, en pacientes cubanos.¹⁷⁹ En 2009 Galitskii *et al.*,⁹⁹ reportaron una sobreexpresión de marcadores de proliferación celular y apoptosis en la mucosa colónica en pacientes colecistectomizados.

Hasta la actualidad el uso del test de sangre oculta en heces ha sido usado como prueba de oro, simple con el fin de predecir la presencia o no de lesiones de colon y es uno de los estudios de laboratorio incluidos en el Programa de Atención Integral del Cáncer en nuestro país.⁴

La determinación de la expresión de la p53 mutada, internacionalmente es realizada como prueba inmunohistoquímica de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico evolutivo, pronóstico y terapéutico de las lesiones avanzadas de colon hasta la actualidad.^{176, 178} No se reportan estudios comparativos de sensibilidad y especificidad de ambas pruebas, sin embargo, nuestros resultados, sin ánimos de comparación encontramos que la mayoría de los pacientes con litiasis vesicular y estar colecistectomizados con diagnóstico de adenoma colónico de alto grado de displasia presentaron expresión de p53 mutada y sangre oculta en heces positiva, lo cual puede atribuirse a que el p53 mutada, es una prueba específica para determinar el estadio evolutivo en que se encuentra realmente dicha lesión y la sangre oculta siempre será positiva en estos casos.

Finalmente, el p53 en la actualidad solo queda indicado en los cánceres avanzados para evaluar su pronóstico y respuesta oncoespecífica. Los resultados de esta investigación, aunque se trate de 16 pacientes solamente, abogan acerca de la importancia de realizar la identificación de la expresión de la proteína p53 mutada, en todos los adenomas extirpados por endoscopia y evaluados por histología como adenoma colónico de alto grado de displasia en estos pacientes, dado que su expresión permite determinar el grado de agresividad de la lesión y su estadio precozmente. Sin embargo, si no se hubiera realizado la determinación del p53 mutado, la sola positividad de la sangre oculta en heces limitaría el diagnóstico a lesiones premalignas.

Los resultados nos hacen reflexionar científicamente acerca de que cuando la condición de ser colecistectomizado y tener litiasis vesicular está presente, esta favorece al incremento de los niveles de ácidos biliares en la luz intestinal, que a su vez ejercen su efecto toxicológico sobre la mucosa del colon y contribuyen a la génesis de lesiones severas como son los adenomas de alto grado de displasia, que cuando expresan la p53 mutada son considerados en la actualidad como carcinoma in situ que al ser extirpada de manera precoz interrumpen la secuencia adenoma-cáncer.

La determinación de la expresión de la proteína p53 mutada y ectópica en los especímenes de adenoma colónico de alto grado de displasia permite la identificación precoz de pacientes con estadios avanzados de estas lesiones que ya constituyen cáncer en estadios iniciales y que anteriormente se consideraban como pacientes portadores de lesiones benignas.

4.4. Conclusiones

Los niveles altos de ácidos biliares, la colecistectomía y la litiasis vesicular constituyen el hilo conductor de la discusión realizada. Se hace énfasis en los resultados que apuntan hacia la consideración de los mismos como factores de riesgo, su relación con otras variables que inducen su efecto negativo sobre la mucosa colónica, así como la reflexión sobre la indicación del p53 mutado ante la sospecha de una lesión extirpada por colonoscopia y clasificada por histología como un adenoma de alto grado de displasia.

En la discusión subyace la necesidad de incluir a estos grupos en las acciones de prevención del cáncer colorrectal del programa de atención integral del cáncer en Cuba.

CONCLUSIONES

- El riesgo de un diagnóstico endoscópico e histológicos positivo en pacientes con niveles altos de ácidos biliares totales en heces, con litiasis vesicular o estar colecistectomizados fue altamente significativo en este estudio.
- Las lesiones colónicas endoscópicas e histológicas se asociaron con el sexo y la edad en todos los grupos. En el caso de los niveles altos de ácidos biliares totales en heces y en los colecistectomizados predominó el sexo femenino sobre el masculino en las edades menores de 41 años de edad y mayores de 60 años respectivamente. En la litiasis vesicular hubo un discreto aumento del sexo masculino en los mayores de 60 años.
- Se evidencia un incremento de los diagnósticos histológicos de las lesiones premalignas y malignas. La prevalencia relativa más altas en todos los grupos fueron los adenomas de alto grado de displasia y tubulovillosos a pesar que macroscópicamente el diagnóstico endoscópico más frecuente fueron los pólipos. Se localizan principalmente en rectosigmoide, excepto en los colecistectomizados donde predomina en colon derecho.
- En los pacientes con litiasis vesicular y colecistectomizados, la positividad de la sangre oculta en heces estuvo presente en la diversidad de diagnósticos histológicos premalignos y malignos, con mayor frecuencia en los adenomas y adenocarcinomas.
- La mayoría de los pacientes con litiasis vesicular y estar colecistectomizados portadores de adenomas colónicos de alto grado de displasia presentaron la expresión de proteína p53 mutada.
- Los resultados alcanzados durante el proceso investigativo sustentan científicamente que los niveles altos de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular o estar colecistectomizados pueden considerarse factores de riesgos de lesiones premalignas y malignas de colon.

RECOMENDACIONES

- El Grupo Nacional de Gastroenterología debe proponer al Ministerio de Salud Pública la inclusión en las acciones de prevención del Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba, a los pacientes con ácidos biliares totales en heces altos, litiasis vesicular o ser colecistectomizado por constituir factores de riesgo de lesiones premalignas y malignas de colon.
- Diseñar proyectos de superación profesional encaminados a mejorar la atención integral a los pacientes portadores niveles altos de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular o ser colecistectomizados.
- Proponer al grupo Nacional de Anatomía Patológica determinar la expresión de la p53 mutada a todos los adenomas que histológicamente se correspondan con un alto grado de displasia previa coordinación entre los servicios involucrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (DNE). Anuario estadístico de salud 2016. La Habana, Cuba: MINSAP; 2017. p. 65-68. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *Cancer J Clin [Internet].2015*[Consulted 2016 dec 13];65(1):5-29. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21254>.
3. Merrill RM, Anderson AE. Risk-adjusted colon and rectal cancer incidence rates in the United States. *Dis Colon Rectum [Internet].2011*[Consulted 2016 dec 13];54(10):1301-6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182242bd3>.
4. Ministry of Public Health (CU). Programa Integral para Control del Cáncer en Cuba. Estrategia Nacional para el Control del Cáncer. Havana: Ministry of PublicHealth (CU); 2012 [cited 2014Mar 10]. 65 p. Disponible en: http://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman%26task=doc_download%26gid=3D378%26Itemid%3D&sa=U&ei=3d6pU5a5KlilyASy74GoBA&ved=0CAYQFjAA&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNGbj82tkF2Qv8VdxYtRr-UC5j1XcQ
5. Coats M, Shimi SM. Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: A systematic review. *World J Gastroenterol [Internet].2015* [Consulted 2016 dec 13];21(12):3679-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375594/>
6. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther [Internet].2003*[Consulted 2016 dec 13];18(Suppl 3):49-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.0953-0673.2003.01721.x>.
7. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rev*

- [Internet].2005[Consulted 2013 dec 13];7: 132-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-005-0051-8>
8. Lamireau T, Zoltowska M, Levy E, Yousef I, Rosenbaum J, Tuchweber B, et al. Effects of bile acids on biliary epithelial cells: Proliferation, cytotoxicity, and cytokine secretion. *Life Sci* [Internet]. 2003 [Consulted 2013 dec 13]; 72(12):[1401-11 pp.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320502024086>.
 9. Stepanov V, Stankov K, Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J Recept Signal Transduct Res*. 2013 Aug;33(4):213-23. Available from: doi: 10.3109/10799893.2013.802805. Epub 2013 Jun 20.
 10. Chiang JYL. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol*. 2013 Jul;3(3):1191-212. Available from: doi: 10.1002/cphy.c120023.
 11. 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[Consulted 2014 dec 9];47(12):1467-74. Available from: <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.719928>
 12. Jenkins G, Hardie JL. *Bile Acids Toxicology and Bioactivity*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; 2008. p. 170. Available from: <https://doi.org/10.1039/9781847558336>
 13. Iwasaki Y, Arai K, Katayanagi S, Takahashi K, et al. Biomarkers for neoplasms in digestive organs. *Gan To Kagaku Ryoho* [Internet].2004[Consulted 2016 dec 13];31(7):1015-20]. Available from: <http://www.pieronline.jp/openurl?issn=0385-0684&volume=31&issue=7&spage=1015>.
 14. Maddula S, Baumbach JI. Heterogeneity in tumor cell energetic metabolome at different cell cycle phases of human colon cancer cell lines. *Metabolomics* [Internet]. 2011 [Consulted 2013 dec 13]; 7(4):[509-23 pp.]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11306-010-0267-y>
 15. Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, Giovannucci E. Molecular Pathologic Epidemiology of Colorectal Neoplasia: An Emerging Transdisciplinary and Interdisciplinary Field. *Gut*. 2011 Mar; 60(3): 397–411. Available from: doi: 10.1136/gut.2010.217182

16. WGO. World Gastroenterology Organisation. Practice Guidelines: Litiasis vesicular asintomática. 2006. Available from: guidelines@worldgastroenterology.org.
17. WGO/IDCA Internacional para Cáncer Digestivo: Tamizaje del cáncer colorrectal disponible en: <http://www.omge.org.com>. 2007.
18. Paniagua EM, Valdés L, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en la excreción de los ácidos biliares totales en heces. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1996; 26: 173-176.
19. Paniagua EM, Piñol JF, Acosta E, Borbolla E, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en pacientes con síndrome de intestino corto y ácidos biliares totales elevados en heces. *AIGE*. 2002;2:4-7.
20. Piñol JF, Liborio Romero 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.
21. 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.
22. Piñol JF. Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo duodenogástrico con ácidos biliares elevados en contenido gástrico [Tesis]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 1995.
23. Hernández Garcés HR, Piñol JF, Paniagua EM. Treatment in patients operated on of the stomach with elevated biliary acids and positive *Helicobacter pylori*. *Rev Cubana Farm [Internet]*. 2008 [Consulted 2016 dec 13];42(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152008000100008&script=sci_arttext&lng=en.
24. Piñol JF, Paniagua EM, Pérez SG, Gra OB, Cendán CA, Borbolla BE. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2010 [Consulted 2016 dec 13];49(1):17-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100003&lng=es.

25. Bernstein H, Bernstein C, Payne C M, Dvorakova K, y Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005[Consulted 2016 dec 13];589(1):47-65. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2004.08.001>.
26. Costarelli V. Bile acids as possible human carcinogens: new tricks from an old dog. *Int J Food Sci Nutr* [Internet].2009; 60 Suppl 6:116-25. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/09637480902970967>
27. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana E, Luis Hurtado J, Basurko R, et al. Lesions detected in a colorectal cancer screening program in the Basque Country: first round (2009-2011). *Gastroenterol Hepatol* [Internet].2013 [Consulted 2016 dec 13]; 36(5):301-8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/23618538>.
28. Hechavarría BPM, Meriño HT, Fernández MYA, Pérez PA. Características clínicas del cáncer de colon. Estudio de 57 pacientes. *MEDISAN* 2003[Consultada 2016 dec 13];7(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_3_03/san02303.htm
29. Del Valle LIP, Romero BSR, Santana FY. Lesiones de colon diagnosticadas por colonoscopia en pacientes con sangre oculta positiva. *Rev Méd Electr* [Internet].2014[Consultada2016 dec 13];36:692-9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242014000700002&nrm=iso.
30. Jiménez MG, Paniagua EM, Hano GO, González NL, González-Carbajal M, García E. Resultados de 8 000 colonoscopías realizadas en el instituto de gastroenterología entre 1976 a 1991. *Rev Cubana Cirugía* [Internet].1995[Consultada 2016 dec 13];34(2):0-. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74931995000200003.
31. Lochhead P, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Wu K, Nishihara R, et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet].2014[Consulted 2016 dec 13];109(8):1205-14. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.153>.
32. Gohagan JK, Broski K, Gren LH, Fouad MN, Higgins D, Lappe K, et al. Managing Multi-Center Recruitment in the PLCO Cancer Screening Trial. *Rev Recent Clin Trials* [Internet]. 2015 [Consulted 2016 dic 22]; 10(3):187-93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435288>.

33. Colina F, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma colorrectal. *Rev Esp Patol* [Internet]. 2004 [Consulted 2016 dec 13];37(1):73-9. Available from: <http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num1/37-1n11.htm>.
34. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* [Internet].2000[Consulted 2016 dec 13];47(2):251-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728018/>
35. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, (editors). *AJCC cancer staging manual, 7th ed.* France: Springer; 2010 [Consulted 2016 Jun 12] Available from: <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0>.
36. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. 2000 [Consulted 2018 dec 13]. In: Hamilton SR, Aaltonen LA editores. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system* [Internet]. Lyon: IARC Press; 2000. p.103-25. Available from: https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5432/c673a6e364b07d2f46fd7ab0fb67e549b340040e.pdf
37. Riddell RH. Grading of dysplasia. *Eur J Cancer* [Internet]. 1995 [Consulted 2018 dec 13]; 31(7):[1169-70 pp.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0959804995001345>.
38. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* [Internet].2011[Consulted 2015 dic 21];6:479-507. Available from: <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130235>.
39. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* [Internet].1990[Consulted 2015 dic 21];61(5):759-67. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674\(90\)90186-I](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674(90)90186-I).
40. Cruz-Bustillo D. Genética molecular del cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* [Internet].2004[Consulted 2015 dic 21];96(1):48-59. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082004000100007.

41. Szyłberg Ł, Janiczek M, Popiel A, Marszałek A. Large Bowel Genetic Background and Inflammatory Processes in Carcinogenesis--Systematic Review. *Adv Clin Exp Med*. [Internet].2015[Consulted 2016 dic 21];24(4):555-63. Available from: <http://www.advances.am.wroc.pl/pdf/2015/24/4/555.pdf>.
42. Griffiths W J, Sjöval J. Bile acids: analysis in biological fluids and tissues. *J Lipid Res* [Internet].2010[Consulted 2016 dec 13];51(1):23-41. Available from: <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.R001941-JLR200>.
43. Ivanovich RV. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* [Internet].2013 [Consulted 2016 dec 13];19(42):7341-60. Available from: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7341>.
44. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids* [Internet].2014[Consulted 2016 dec 13];86:62-8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.016>.
45. Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol* [Internet].2012[Consulted 2015 dic 21];18(9):923-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.923>.
46. Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. *Methods Mol Biol*. [Internet].2016[Consulted 2016 dec 13];1438:177-97. Available from: https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-3661-8_11.
47. De Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* [Internet].2013[Consulted 2016 dec 13];17(5):657-69. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>
48. Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. [Internet].2015[Consulted 2016 dec 13]. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2015;5(2):99–105. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2015.01.006>
49. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol*. 2013 July ; 3(3): 1035–1078. Available from: [doi:10.1002/cphy.c120027](https://doi.org/10.1002/cphy.c120027).
50. Fiamoncini J, Curi R, Daniel H. Metabolism of bile acids in the post-prandial state. *Essays Biochem* [Internet].2016[Consulted 2016 dec 13]; 60(5):409-18. Available from: <https://dx.doi.org/10.1042/EBC20160052>.

51. Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol* [Internet].2013[Consulted 2016 dec 13];58(1):155-68. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.002>.
52. Hofmann AF, Hagey LR. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *J Lipid Res*. 2014 Aug; 55(8): 1553–1595. Available from: doi: 10.1194/jlr.R049437
53. Li T, Chiang J Y L. Nuclear receptors in bile acid metabolism. *Drug Metab Rev*. 2013 February ; 45(1): 145–155. Available from: doi:10.3109/03602532.2012.740048.
54. Schaap FG, Trauner M, Jansen PL. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet].2014[Consulted 2016 dec 13];11(1):55-67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.151>.
55. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* [Internet].2008[Consulted 2016 dec 13];65(16):2461-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6>.
56. Nawroth T, Buch P, Buch K, Langguth P, Schweins R. Liposome formation from bile salt-lipid micelles in the digestion and drug delivery model FaSSiF(mod) estimated by combined time-resolved neutron and dynamic light scattering. *Mol Pharm* [Internet].2011[Consulted 2016 dec 13];8(6):2162-72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1021/mp100296w>.
57. Wieland H, Dane E. The constitution of the bile acids. II. The place of attachment of the side Chain. *Z Physiol Chem*.1933;219:240-44.
58. Cook JW, Haslewood CAD. The conversion of a bile acid into a hydrocarbon derived from 1: 2-benzanthracene. *J Chem Technol Biotechnol* [Internet]. 1933 [Consulted 2016 dic 22]; 52(38): 758-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jctb.5000523802>.
59. Fieser LF, Newman MS. Methylcholanthrene from colic acid (letter). *J Am Chem Soc*.1935;57:96.
60. Cook JW, Kennaway EL, Kennaway NM. Production of Tumours in Mice by Deoxycholic Acid. *Nature* [Internet]. 1940 [Consulted 2016 dic 22]; 145(3677):[627- pp.]. Available from: <https://doi.org/10.1038/145627a0>.

61. Lacassagne A, Buu-Hoï NP, Zajdela F. Carcinogenic Activity of Apocholeic Acid. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1961 [Consulted 2016 dic 22]; 190(4780):1007-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/1901007a0>.
62. Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today* [Internet]. 1996 [Consulted 2016 dic 22]; 26(2):101-4. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00311772>.
63. Sawkat MA. Intracellular signaling by bile acids [Internet]. 2012 [Consulted 2016 dec 13]; 20:1-23. Available from: <https://dx.doi.org/10.3329/jbs.v20i0.17647>.
64. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* [Internet]. 2016 [Consulted 2016 dec 13]; 7:22-39 Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/19490976.2015.1127483>
65. Li T, Apte U. Bile Acid Metabolism and Signaling in Cholestasis, Inflammation, and Cancer. *Adv Pharmacol.* [Internet]. 2015 [Consulted 2016 dic 20]; 74:263-302. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2015.04.003>.
66. Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: short and long term effects in the intestine. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [Consulted 2015 dic 20]; 45(6):645-64. Available from: <https://dx.doi.org/10.3109/00365521003702734>.
67. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [Consulted 2016 dic 20]; 143(3):550-63. Available from: <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.009>.
68. Turner DJ, Alaish SM, Zou T, Rao JN, Wang JY, Strauch ED. Bile salts induce resistance to apoptosis through NF-kappaB-mediated XIAP expression. *Ann Surg.* [Internet]. 2007 [Consulted 2016 dic 20]; 245(3):415-25. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000236631.72698.99>.
69. Hu Y, Chau T, Liu HX, Liao D, Keane R, Nie Y, et al. Bile acids regulate nuclear receptor (Nur77) expression and intracellular location to control proliferation and apoptosis. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2015 [Consulted 2015 dic 21]; 13(2):281-92. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0230>.

70. Sawkat MA. Intracellular signaling by bile acids [Internet].2012[Consulted 2016 dec 13];20:1-23. Available from: <https://dx.doi.org/10.3329/jbs.v20i0.17647>.
71. Zhu C, Fuchs CD, Halilbasic E, Trauner M. Bile acids in regulation of inflammation and immunity: friend or foe? Clin Exp Rheumatol. [Internet].2016[Consulted 2016 dic 11];34(4Suppl98):25-31. Available from: <http://www.clinexprheumatol.org/pubmed/find-pii.asp?pii=27586800>.
72. Ha YH, Park DG. Effects of DCA on Cell Cycle Proteins in Colonocytes. J Korean Soc Coloproctol [Internet]. 2010[Consulted 2015 dic 21];26(4):254-9. Available from:<https://dx.doi.org/10.3393/jksc.2010.26.4.254><https://dx.doi.org/10.3393/jksc.2010.26.4.254>.
73. Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. Mol Biol Cell. [Internet].2004[Consulted 2015 dic 21];15(5):2156-63. Available from: <https://dx.doi.org/10.1091/mbc.E03-12-0894>.
74. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. Cancer lett [Internet].2013[Consulted 2015 dic 21];332(2):237-48. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007>.
75. Barrasa JI, Olmo N, Pérez-Ramos P, Santiago-Gómez A, Lecona E, Turnay J, Antonia Lizarbe M. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells. Apoptosis. [Internet].2011[Consulted 2015 dic 21];16(10):1054-67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s10495-011-0633-x>.
76. Palmeira CM, Rolo AP. Mitochondrially-mediated toxicity of bile acids. Toxicology [Internet].2004[Consulted 2015 dic 21];203(1-3):1-15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.001>.
77. Morgan MJ, y Liu ZG. Crosstalkof reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. Cell Res [Internet].2011[Consulted 2015 dic 21];21(1):103-15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/cr.2010.178>.
78. Huang C-Y, Yu LC-H. Pathophysiological mechanisms of death resistance in colorectal carcinoma. World J Gastroenterol [Internet]. 2015 [Consulted 2016 dic 22]; 21(41): 11777-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631976/>.

79. Parrales A, Iwakuma T. p53 as a Regulator of Lipid Metabolism in Cancer. *Int J Mol Sci.* [Internet].2016;17(12). Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/ijms17122074>.
80. Lozano G. The Enigma of p53. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* [Internet].2016[Consulted 2016 dic 19]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1101/sqb.2016.81.031062>.
81. Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annual review of biochemistry* [Internet]. 2008 [Consulted 2016 dic 22]; 77:557-82. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238>.
82. Menezes HL, Jucá MJ, Gomes EG, Nunes BL, Costa HO, Matos D. Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors. *Arq Gastroenterol.* [Internet].2010[Consulted 2015 dic 21];47(2):141-7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
83. López M, Anzola M, Cuevas-Salazar N, Aguirre JM, Martínez de Pancorbo M. p53, a tumor suppressor gene. *Gaceta Med Bilbao* [Internet].2001[Consulted 2015 dic 21];98(1):21-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304485801743508>.
84. Mendoza-Rodríguez CA, Cerbón MA. Tumor suppressor gene p53: mechanisms of action in cell proliferation and death. *Rev Invest Clin* [Internet].2000[Consulted 2015 dic 21];53(3):266-73. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/11496714>.
85. Halacli SO, Canpinar H, Cimen E, Sunguroglu A. Effects of gamma irradiation on cell cycle, apoptosis and telomerase activity in p53 wild-type and deficient HCT116 colon cancer cell lines. *Oncol Lett* [Internet]. 2013 [Consulted 2015 dic 21]; 6(3):807-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789084/>.
86. Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. *World J Gastroenterol.* [Internet].2014[Consulted 2015 dic 21];20(48):18151-64. Available from: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18151>.
87. Sarasqueta AF, Forte G, Corver WE, de Miranda NF, Ruano D, van Eijk R, Oosting J, Tollenaar RA, van Wezel T, Morreau H. Integral analysis of p53

- and its value as prognostic factor in sporadic colon cancer. *BMC Cancer* [Internet].2013[Consulted 2015 dic 21];13:277. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-277>.
88. Jenkins GJ, D`Souza FR, Suzen S H, Eltahir ZS, James SA, Parry JM, et al. Deoxycholic acid at neutral and acid pH is genotoxic to oesophageal cells through the induction of ROS: The potential role of anti-oxidants in Barrett's oesophagus. *Carcinogenesis* [Internet].2007[Consulted 2015 dec 9]28(1):136-42. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgl147>.
 89. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Cellular Responses to Stress and Toxic Insults. In: Robbins and Cotran. *Pathologic Basis of Disease*, 9th ed, Philadelphia, USA: Elsevier; 2010.p.31-68. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C20110055734USA>, 819.
 90. Kundu S, Kumar S, Bajaj A. Cross-talk between bile acids and gastrointestinal tract for progression and development of cancer and its therapeutic implications. *IUBMB Life*. [Internet].2015[Consulted 2016 ene 20]67(7):514-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177921>.
 91. Barrasa JI, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro*. [Internet].2013[Consulted 2015 ene 20]27(2):964-77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2012.12.020>.
 92. Chen YK, Yeh JH, Lin CL, Peng CL, Sung FC, Hwang IM, Kao CH. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study. *J Gastroenterol* [Internet].2014[Consulted 2015 feb 2]49(5):923-31. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00535-013-0846-6>.
 93. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol* [Internet].2016[Consulted 2016 dic 20];6(3):1549-77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
 94. Cuyle PJ, Prenen H. Current and future biomarkers in the treatment of colorectal cancer. *Acta Clin Belg*. [Internet].2016[Consulted 2016 dic 20];1-13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/17843286.2016.1262996>.
 95. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Sur* [Internet].2012[Consulted 2016 dec 13];36(9):2202-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00268-012-1646-5>

96. Cappellani A, Zanghi A, Di Vita M, Cavallaro A, Piccolo G, Veroux P, *et al.* Strong correlation between diet and development of colorectal cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2013 [Consulted 2016 dic 22]; 18:190-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2741/4095>.
97. 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[Consulted 2014 ene 10];256(6):1068-72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182759efb>
98. 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[Consulted 2016 dec 13];24(4):375-81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f86b>
99. Galitskiĭ MV, Khomeriki SG, Nikiforov PA. Expression of proliferation and apoptosis markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol* [Internet].2009[Consulted 2016 dec 13];(5):28-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/d/?term=Expression+of+proliferation+and+apoptosis+markers+in+neoplasms+of+colon+mucosa+after+cholecystectomy.Eksp+Klin+Gastroenterol#>.
100. Markovic S, Dimitrijevic I, Zogovic B, Markovic V, Barisic G, Krivokapic Z. Current trends in clinical genetics of colorectal cancer. *J buon* [Internet]. 2016 [Consulted 2016 dic 22]; 21(5):1042-9. Available from: <https://www.jbuon.com/archive/21-5-1042.pdf>.
101. Kral J, Slyskova J, Vodicka P, Spicak J. Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Klin Onkol* [Internet].2016[Consulted 2016 dic 19]; 29(6):419-27. Available from: <http://www.prolekare.cz/linkout/59860>.
102. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64^a Asamblea General; 2013 octubre. Fortaleza, Brasil:AMM; 2013 [citado 20Ago 2014]:8. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>
103. Piñol, JFN, Reflujo duodenogástrico en pacientes / Venezolanos con litiasis vesicular, colecistectomizados y vesícula normal. Disponible en: *Rev Elect Port Med.*2010, (V):22. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>

104. Domínguez HY. Diagnósticos endoscópicos en pacientes atendidos en el servicio de endoscopia de la Clínica Integral Bolivariana. Municipio Colon, Estado Zulia, Venezuela. Tesis-Tutor. 2005.
105. Cox AG. Pólipos gástricos en pacientes venezolanos atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora". Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Estado Lara, Venezuela. Tesis-Tutor. 2009.
106. Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;5:22. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
107. Piñol JFN, Cox AG, Piñol JO, Clavería CEE. Características de los pólipos colónicos en pacientes atendidos en el CMAT "Divina Pastora". Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;V:24. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
108. Piñol JFN, León AK. Frecuencia de pólipos gástricos en pacientes atendidos en el Centro de Diagnóstico Integral "San Carlos", Estado de Zulia, Venezuela. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;V:20. Oct. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
109. Piñol JFN, CoxAG, Piñol JO, Clavería CEE. Características histomorfológicas de los adenomas colónicos resecaados en el CMAT "Divina Pastora". Rev Elect Port Med.2010;V:24. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
110. Piñol JFN, Enamorado CME, Piñol JO, Clavería CEE. Características histomorfológicas del cáncer gástrico avanzado en pacientes atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Rev Elect Port Med.2010;V:20. Oct. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
111. Piñol JFN, Rodríguez CA, Piñol JO, Clavería CEE. Metaplasia intestinal en adultos mayores de 50 años atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Rev Elect Port Med.2010;V:21. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
112. PiñolJFN,AlcantaraJER, GamezSD,AnocetoMA,PiñolJO.Videoendoscopia-polipectomía y vidas salvadas. Rev Elect Port Med.2010;V:21. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
113. García BE, Amaya ST, Lazo DVS, González FL, Piñol JFN, Sánchez GNL, Hano GO. Poliposis adenomatosa familiar en pacientes cubanos. Breve

reporte de nuestra experiencia en el Instituto de Gastroenterología. Rev Elect PortMed. 2013; VIII:2. Febr. <http://www.portalesmedicos.com/rev>

114. Munster IV, Tangerman A, HAAN AD, Nagengast F. A new method for the determination of the cytotoxicity of bile acids and aqueous phase of stool: the effect of calcium. Eur J Clin Investig [Internet]. 1993 [Consulted 2016 dec 13]; 23(12):773-7. Available from: 1. http://repository.uhn.ru.nl/bitstream/handle/2066/145767/mmubn000001_17948981x.pdf?sequence=1#page=58.
115. Malchow-Møller A, Arffmann S, Larusso NF, Krag E. Enzymatic Determination of Total 3 α -Hydroxy Bile Acids in Faeces. 1982 [Consulted 2016 dic 22]. In: Scand J Gastroenterol [Internet]. Taylor & Francis; [331-3]. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365528209182063>.
116. Roseleur OJ, Van Gent CM. A simplified method for the determination of steroids in diets and faeces. Clin Chim Acta [Internet]. 1978 [Consulted 2016 dec 13]; 82(1-2):13-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/618675>.
117. Kano M, Wada H, Matsumoto M, Yamamoto K, Kamano T, Motegi K, et al. Human Fecal Bile Acids and Fractions with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. Showa Univ J Med Sci [Internet]. 1993 [Consulted 2016 dic 22]; 5(2):183-91. Available from: <https://doi.org/10.15369/sujms1989.5.183>.
118. Coramina VA. Los lípidos: Laboratorio y clínica. 1973. Barcelona. Ediciones Toray S. A. p. 459.
119. Fausa O, Skalhogg BA. Quantitative determination of bile acids and their conjugates using thin-layer chromatography and a purified 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1974 [Consulted 2016 dic 22]; 9(3):249-54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4369100>.
120. Kaiek H-D, Stellaard F, Kruis W, Paumgartner G. Detection of increased bile acid excretion by determination of bile acid content in single stool samples. Clinica Chimica Acta [Internet]. 1984 [Consulted 2016 dec 13]; 140(1):85-90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009898184901542>.

121. Paniagua Estevez M, Roque Lozano J, Cerdan Cordovi A, Rodriguez Miranda A. [Determination of bile acids in stools of patients with colonic neoplasms and adenomatous polyps]. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 1994 [Consulted 2016 dic 22]; 24(2):99-104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/d/?term=Paniagua+EM.+Acta+Gastroenterol+Latinoam.+1994%3B+24%3A+99-104>.
122. Leandro Luongo de Matos LNM, Maurício Morita Sugiyama, Roberta Machado Bozzetti, Maria Aparecida da Silva Pinhal. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. *Arq Med ABC* [Internet]. 2005 [Consulted 2016 dic 22]; 30(1):aprox. 7. Available from: <https://nepas.emnuvens.com.br/amabc/article/view/274>.
123. Shanmugam C, Katkoori VR, Jhala NC, Grizzle WE, Siegal GP, Manne U. p53 Nuclear accumulation and Bcl-2 expression in contiguous adenomatous components of colorectal adenocarcinomas predict aggressive tumor behavior. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2008 [Consulted 2016 dec 20]; 56(3):305-12. Available from: <https://dx.doi.org/10.1369/jhc.7A7362.2007>
124. 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 [Consulted 2016 dec 13]; 344:e3330. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3330>
125. Duan D, Chen A, Peng S, Yin J, Yang T, Dong R, Tan K, *et al.* Explanation of colon cancer pathophysiology through analyzing the disrupted homeostasis of bile acids. *African Health Sciences* 2014, 14(4):925-928. Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v14i4.22>
126. Bayarre Veá H, Oliva Pérez M, Horsford Saing R, Ranero Aparicio V, Coutin Marie G, Díaz Llanes G. Diseños de investigación epidemiológica. En su: Libro de texto metodología de la investigación en APS [Internet]. La Habana: Ecimed; 2004. p. 148-9. [Consultado 14 dic 2017]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/estadistica.pdf>.
127. Acosta AEA. Acción de la celulosa microcristalina en pacientes resecado de íleon con AB elevados en heces fecales. [Tesis-Tutor]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 2000.

128. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2013[Consulted 2016 dec 13];78(3):177-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613000323>.
129. Mudd DG, McKelvey ST, Norwood W, Elmore DT. Carcinoma of the large bowel and faecal bile acids. *Br J Surg* [Internet]. 2015 [Consulted 2016 dec 13]; 30(9):624-31. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-865020150090000007>
130. Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007[Consulted 2016 dec 13]; 16(7):1523-5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0243>
131. Piñol JFN. Ácidos biliares, fibra dietética y afecciones de colon. En: Paniagua EM, Piñol JFN, et al *Actualidades en Gastroenterología*. 1era.ed. Editorial ECIMED, 1998, pag39-51
132. Romero CRL. Presencia de lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces fecales. [Tesis-Tutor]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología;2002.
133. HartzA, HeT, RossJJ. Risk factors for colon cancer in 150,912 postmenopausal women. *Cancer Causes & Control* [Internet]. 2012[Consulted 2016 dec 13]; 23(10):1599-605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-0037-4>.
134. Shaffer EA, Small DM. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity. *J Clinical Invest* [Internet]. 1977[Consulted 2016 dec 13]; 59(5):828-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372291/>.
135. Zamora SO, Reguero MJL, Sánchez MA, Garrido GA, GonzálezBJM, Cabezas LAS. Lesiones de la vía biliar en colecistectomías laparoscópicas. *Rev Cub Cir* [Internet].2013[Consultada 2015 dec 10];52(1):33-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932013000100005&script=sci_arttext&tlng=pt
136. Roque GR, Martínez AMÁ, Torres PRC, López MAB, Pereira FJG, Barreras GJE. Reintervenciones por complicaciones después de realizada

- colecistectomía laparoscópica. *Rev Cub Cir* [Internet]. 2011[Consultada 2015 jun 20]; 50(3):302-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000300007&nrm=iso
137. Karsa Lv, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clinl Gastroenterol* [Internet]. 2010 [Consulted 2016 dec 13]; 24(4):381-96. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152169181000065X>.
 138. Brenner H, Chang–Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced Risk of Colorectal Cancer Up to 10 Years After Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [Consulted 2016 dec 13];146(3):709-17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650851301278X>.
 139. Lam CM, Murray FE, Cuschieri A. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy in Scotland. *Gut* [Internet]. 1996[Consulted 2016 dec 13];38(2):282-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383038/>.
 140. 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[Consulted 2016 dec 13];113(1104):46-8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/10777222>.
 141. Castro-Torres IG. Cholesterol gallstones formation: new scientific advances. *Rev Gen* [Internet].2012[Consulted 2016 dec 13];66(1):57-62. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032012000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
 142. Siddiqui AA, Kedika R, Mahgoub A, Patel M, Cipher DJ, Bapat V. A previous cholecystectomy increases the risk of developing advanced adenomas of the colon. *South Med J* [Internet]. 2009 [Consulted 2016 dic 22]; 102(11):1111-5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?issn=0038-4348&volume=102&issue=11&spage=1111>.
 143. Tanida N, Hikasa Y, Shimoyama T, Setchell KDR. Fecal bile acid profiles of Japanese patients with adenomatous polyps of the large bowel special reference to distribution, multiplicity, size and degree of dysplasia of the polyps 1985. Available from: https://doi.org/10.20772/cancersci1985.76.2_104.

144. Laranskaia ID, Zaïrat'iants OV, Akhrieva K, Mulukhova É. State of the colon after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol* [Internet]. 2011[Consulted 2016 dec 13];(8):59-65. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/22629758>.
145. Kozlova IV, Volkov SV. Clinical significance of the functional and structural changes in the intestines in chronic cholecystitis. *Klin Med (Mosk)* [Internet]. 2007 [Consulted 2016 dic 22]; 85(10):52-5. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/18154182>.
146. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 [Consulted 2016 dic 22]; 15(27):3329-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2712893/>.
147. Perez M-J, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 [Consulted 2016 dic 22]; 15(14):1677-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668773/>.
148. Kaiek H-D, Stellaard F, Kruis W, Paumgartner G. Detection of increased bile acid excretion by determination of bile acid content in single stool samples. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1984 [Consulted 2016 dic 22]; 140(1):85-90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009898184901542>.
149. Breuer NF, Dommes P, Jaekel S, Goebell H. Fecal bile acid excretion pattern in colonic cancer patients. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1985 [Consulted 2016 dic 22]; 30(9):[852-9 pp.]. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01309516>.
150. Chen HL, Lin YM, Wang YC. Comparative effects of cellulose and soluble fibers (pectin, konjac glucomannan, inulin) on fecal water toxicity toward Caco-2 cells, fecal bacteria enzymes, bile acid, and short-chain fatty acids. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2010[Consulted 2016 dec 23];58(18):10277-81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1021/jf102127k>.
151. Santos Hernández CA. Lesiones en la mucosa colónica de Pacientes colecistectomizados [Tesis-Asesor]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad Finlay- Albarran; 2013.
152. Escobar MAI. Pacientes colecistectomizados o con coleditiasis y lesiones en el tracto digestivo [Tesis]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad Enrique Cabrera; 2013.

153. Nakajima T, Nakagawa Y, Sano A, Okuno T, Takino T. Tissue bile acids in the intestinal mucosa and colonic polyps. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* [Internet]. 1983[Consulted 2016 dec 13];80(9):1814. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6655972>.
154. Nakashima T, Seto Y, Nakajima T, Shima T, Sakamoto Y, Sano A, et al. Distribution of Tissue Bile Acids in the Human Alimentary Tract and Colon Polyps. *Jpn J Med* [Internet]. 1989 [Consulted 2016 dic 22]; 28(1):25-9. Available from: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.28.25>.
155. Marzo Castillejo M, Piñol V, Mascort JJ, Piqué Badia JM. Estrategias de cribado en el cáncer colorrectal. *FMC* [Internet]. 2005 [Consulted 2016 dec 13];12(8):527-35. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113420720571241X>.
156. Tanida N, Hikasa Y, Shimoyama T, Setchell KD. Comparison of faecal bile acid profiles between patients with adenomatous polyps of the large bowel and healthy subjects in Japan. *Gut* [Internet].1984[Consulted 2016 dec 13]; 25(8):824-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6745720/>.
157. Makino T. Faecal bile acid excretion in patients with colon cancer, colon polyp and peptic ulcer. *Tokai J Exp Clin Med*. [Internet].1984[Consulted 2016 dec 13]; 25(8):833-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6745721/>.
158. Perogambros A, Legakis NJ. Faecal bile acids in patients with colon cancer. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* [Internet]. 1982 [Consulted 2016 dec 13]; 176(4):346-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
159. Wynder EL, Reddy BS. Metabolic epidemiology of colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 1974[Consulted 2016 dec 13];34(S3):801-6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197409\)34:3+<801::AID-CNCR2820340703>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197409)34:3+<801::AID-CNCR2820340703>3.0.CO;2-P).
160. Latta RK, Fiander H, Ross NW, Simpson C, Schneider H. Toxicity of bile acids to colon cancer cell lines. *Cancer Lett* [Internet]. 1993 [Consulted 2016 dec 13]; 70(3):167-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8353812>
161. Hill MJ, Lennard-Jones JE, Melville DM, Neale K, Ritchie J. Faecal bile acids, dysplasia and carcinoma in ulcerative colitis. *The Lancet* [Internet].

- 1987[Consulted 2016 dec 13];330(8552):185-6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673687907665>.
162. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 [Consulted 2015 ene 10];105(1):130-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514030>.
163. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal cancer and distal colorectal adenomas. *Br J Cancer* [Internet]. 2003[Consulted 2016 dec 13];88(1):79-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6600661>
164. Rainey JB, Davies PW, Bristol JB, Williamson RC. Adaptation and carcinogenesis in defunctioned rat colon: divergent effects of faeces and bile acids. *Br J Cancer* [Internet]. 1983[Consulted 2016 dec 13];48(4):477-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2011497/>.
165. Pitiakoudis M, Fotakis SN, Zezos P, Kouklakis G, Michailidis L, Romanidis K, et al. Alterations in colonic transit time after laparoscopic versus open cholecystectomy: a clinical study. *Techn Coloproctol*. 2011[Internet]. 2011[Consulted 2016 dec 13];15(1):37-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-011-0729-x>.
166. Stadler J, Sing Yeung K, Furrer R, Marcon N, Himal HS, Bruce WR. Proliferative activity of rectal mucosa and soluble fecal bile acids in patients with normal colons and in patients with colonic polyps or cancer. *Cancer letters* [Internet]. 1988 [Consulted 2016 dec 13];38(3):315-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304383588900237>.
167. Bano A, Kapoor VK. 'Ghosts and witches'--cholecystectomy and colonic injury. *Trop Gastroenterol* [Internet]. 2010[Consulted 2016 dec 13];31(3):240-1. Available from: <http://www.tropicalgastro.com/articles/31/3/ghosts-and-witches.html>.
168. Vennit S. Mutagens in human faeces and cancer of the large bowel. En: Rowland IR, editors. *Role of the gut flora in toxicity and cancer*. London: Academic Press; [Internet]. 1988. [Consulted 2016 dec 13]; p. 399-460. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10013437366/en/>.

169. Harford WV. Colorectal cancer screening and surveillance. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2006 [Consulted 2016 dec 13];15(1):1-20. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2005.11.003>.
170. Alonso ML. Relación entre la morfología de la mucosa intestinal y ácidos biliares totales elevados en heces de pacientes pediátricos [Tesis]. La Habana, Cuba: Instituto de Gastroenterología; 2005.
171. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [Consulted 2016 dec 13];140(4):1155-65. Available from: <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.003>.
172. Yen EF, Pardi DS. Review article: Microscopic colitis--lymphocytic, collagenous and 'mast cell' colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 [Consulted 2016 dec 13];34(1):21-32. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04686.x>.
174. Tusen Toledo Y, Chao González L, Barroso Márquez L. Valor de la prueba de sangre oculta en heces para la detección de lesiones premalignas y malignas del colon. *Rev Cubana Med Militar*. [Internet].2011[Consultada 2016 dec 23];40(3-4):234-40. Available from: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138>.
175. Mirpuri-Mirpuri PG, Alvarez-Cordovés MM, Pérez-Monje A. Screening program for the early diagnosis of colorectal cancer in the Canary Islands: presentation of a case. *Semergen* [Internet]. 2013 [Consulted 2016 dec 13];39(8):e71-4. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24315081>
176. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* [Internet].2016[Consulted 2016 dec 13];122(9):1312-37. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29936>
177. Sousa WATd, Rodrigues LV, Silva Jr. RGd, Vieira FL. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2012 [Consulted 2016 dec 13]; 49:35-40. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032012000100007&nrm=iso.

178. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2010 [Consulted 2016 dec 13];375(9719):1030-47. Available from: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60353-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60353-4).
179. Hainaut P, Pfeifer GP. Somatic TP53 Mutations in the Era of Genome Sequencing. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2016 [Consulted 2016 dec 13];6(11). Available from: <https://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a026179>.
180. Chao GL. Imagen con banda estrecha e inmunoexpresión de la Proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa y displasia [Tesis- Tutor]. La Habana, Cuba: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico; 2011. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/476/1/Chaoglez.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1

RESUMEN DE *CURRICULUM VITAE* Y OBRA

Actividades científicas, asistenciales y docentes del autor en su trayectoria profesional, relacionadas con la línea de investigación.

Curriculum vitae y obra

Felipe Neri Piñol Jiménez **Edad:** 51 años. **Campo científico de trabajo:** Médico-Gastroenterólogo. **E-mail:** fpinol3@infomed.sld.cu. **Grados científicos y académicos:** Doctor en Medicina (Título de oro, 1989). Especialista de Primer Grado en Gastroenterología (1995). Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología (2000). Doctor en Ciencias Médicas (2007). Máster en Enfermedades Infecciosas (2007). Investigador y Profesor Titular (2010). **Afiliación y grupos de expertos nacionales e internacionales:** Miembro numerario de la Sociedad Cubana de Gastroenterología (1996). Titular (2016). Actualmente miembro de la Junta Directiva de la Sociedad (2017). Miembro internacional de la Sociedad Americana de Gastroenterología (ASGE, 2016). Miembro internacional del Colegio Americano (ACG, 2018). Miembro fundador de la AMECA (1995). Miembro asociado de las sociedades cubanas de Medicina Interna (1990), Neurociencia de Cuba (1990) y Farmacología (2001). Miembro titular de la Comisión Científica del Instituto de Gastroenterología (2008). Miembro de la Organización Panamericana de Enfermedad de Crohn y Colitis (2017). **Experiencia profesional:** médico rural Destacamento Piti Fajardo, Guantánamo (1989-1992). Instituto de Gastroenterología: médico, docente, investigador (1992-2014), Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (2014-hasta la fecha): médico asistencial, docente de posgrado e investigador. **Trayectoria científica:** Línea de Investigación (1995-2016): “Ácidos biliares /lesiones/mucosa digestiva”.

Investigaciones (Investigador Principal) (14)

- Piñol JF. Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo duodenogástrico con ácidos biliares elevados en contenido gástrico [Tesis].

La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 1995.

- Acción de la celulosa microcristalina en forma de gel sobre los niveles elevados de AB en pacientes con gastritis alcalina. AB elevados en jugo gástrico y sangre oculta en pesquisa de lesiones gástrica. 1997
- Estudio comparativo del ACMior CS con el ACM ior cea 1 en el diagnóstico del cáncer colorrectal, sus metástasis y recidivas por inmunogammagrafía. (Estudio multicentro). 1997.
- Evaluación terapéutica en pacientes operados de estómago con gastritis por reflujo biliar, AB totales elevados y *Helicobacter pylori* positivo. 1998.
- Acción de la celulosa microcristalina en pacientes resecado de íleon con AB elevados en heces fecales. 2000.
- Inmunoterapia activa específica con el NGc/GM3/VSSP/ montanide ISA 51 en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon metastásico Fase II. (Estudio multicentro). 2001.
- Presencia de lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con AB totales elevados en heces. 2002 Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y AB totales elevados. 2002
- Presencia de displasia en pacientes con CUI de 10 o más años de evolución. Tutor. 2002
- AB totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. Tesis (Dr.C). 2007
- Reflujo duodenogástrico en pacientes con litiasis vesicular, colecistectomizados y vesícula normal. (Venezuela). 2008
- Litiasis vesicular, colecistectomía y mucosa colónica en venezolanos. Cirugía, CDI “Tarquino Barreto”. (Venezuela). 2009
- Lesiones en la mucosa colónica de pacientes colecistectomizados. Período 2011-2012. 2011-12
- Imagen con NBI y inmunoexpresión de p53 in pacientes con colitis ulcerosa y displasia. Tesis (Doctor en Ciencias Médicas. 2012
- Características histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. Inmunoexpresión p53 y sangre oculta en heces de pacientes

colecistectomizados o con colelitiasis con adenomas de alto grado de displasia en colon CITMA: Dictamen 29/2012. Código 151 005 y 151006.

Publicaciones (nacionales e internacionales: 29 relacionadas con el tema de investigación, de ellas 19 como autor y 11 de coautor)

- Paniagua EM, Piñol JFN, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo biliar. Acta Gastroent Latinoamer. 1997; 27:2.
- Paniagua EM, Piñol JFN, et al. Monografía gastritis crónica I Rev Gastrum España. 1997; No.141.ISSN-0211-058X
- Paniagua EM, Piñol JFN, et al. Monografía: gastritis crónica II Rev Gastrum España. 1997; No.142. ISSN-0211-058X
- Piñol JFN, Paniagua EM. Cáncer gástrico: factores de riesgo. Rev Cuban Oncol: 1998; 14 (3): disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
- Cruz BD, Rodríguez M, Villasana L, Acevedo A M, Paniagua M, Casadesús D, Jiménez G, Gzlez M, Piñol F, et al. Molecular diagnosis of FAP in Cuban families. J. Gastroenterol Hepatol, 1999; 14(Suppl): A56.
- Paniagua EM, Piñol JF. Nueva terapia gastritis alcalina Rev. Avan Med Cub/ año VIII No. 28/2001:14.
- Paniagua EM Piñol JF, Acosta E, Borbolla E, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en pacientes con síndrome de intestino corto y ácidos biliares. AIGE. 2002; 2:4-7.
- Paniagua EM, Piñol JFN, Chao GL, Borbolla E, Cendán A. Displasia en pacientes con Colitis ulcerativa idiopática de 10 años o más de evolución. Rev. Cubana Med 2005; 44(5-6): disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
- Piñol JF, Liborio Romero 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.
- 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.

- Hernández Garcés HR, Piñol JF, Paniagua EM. Treatment in patients operated on of the stomach with elevated biliary acids and positive Helicobacter pylori. Rev Cubana Farm [Internet]. 2008 [Consulted 2016 dec 13];42(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152008000100008&script=sci_arttext&lng=en
- Piñol JF, Paniagua EM, Pérez SG, Gra OB, Cendán CA, Borbolla BE. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. Rev Cubana Med [Internet]. 2010[Consulted 2016 dec 13];49(1):17-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100003&lng=es.
- Piñol JFN, León AK. Frecuencia de pólipos gástricos en pacientes atendidos en el Centro de Diagnóstico Integral “San Carlos”, Estado de Zulia, Venezuela. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;V:20. Oct. <http://www.portalesmedicos.com/revPiñol, JFN, Reflujo duodenogástrico en pacientes / Venezolanos con litiasis vesicular, colecistectomizados y vesícula normal>. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010, (V):22. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;5:22. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- Piñol JFN, Cox AG, Piñol JO, Clavería CEE. Características de los pólipos colónicos en pacientes atendidos en el CMAT “Divina Pastora”. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010; V:24. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- Piñol JFN, Cox AG, Piñol JO, Clavería CEE. Características histomorfológicas de los adenomas colónicos resecaados en el CMAT “Divina Pastora”. Rev Elect Port Med.2010; V:24. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>}
- Piñol JFN, Enamorado CME, Piñol JO, Clavería CEE. Características histomorfológicas del cáncer gástrico avanzado en pacientes atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología “Divina Pastora” Rev Elect Port Med.2010; V:20. Oct. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- Piñol JFN, Rodríguez CA, Piñol JO, Clavería CEE. Metaplasia intestinal en adultos mayores de 50 años atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología “Divina Pastora”. Rev Elect Port Med.2010;V:21. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>

- Piñol JFN, Alcantara JER, Gamez SD, Anoceto MA, Piñol JO. Videoendoscopia-polipsectomía y vidas salvadas. Rev Elect Port Med. 2010; V:21. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- García BE, Amaya ST, Lazo DVS, González FL, Piñol JFN, Sánchez GNL, Hano GO. Poliposis adenomatosa familiar en pacientes cubanos. Breve reporte de nuestra experiencia en el Instituto de Gastroenterología. Rev Elect PortMed.2013; VIII:2. Febr. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- Piñol JFN, Vega SA. Videoileoscopia en pacientes venezolanos atendidos en el CMAT “Divina Pastora”. Rev Elect Port Med.2014; IX:3. Febr. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
- Chao GL, Piñol JFN, Barroso ML, Tusen TY, Alonso SJ. V. Colitis ulcerosa, imagen de banda estrecha e inmunexpresión p53. Invest Medico Quir. 2013 (enero-junio);5(1):159-177.ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162
- Piñol JFN, González FL, Ikehara HMJ, Galainiega J, Morera PM, Vegas SA. Inmunexpresión p53, sangre oculta en heces de pacientes colecistectomizados y coleditiasis con adenomas colónicos. Rev Cubana Cir. 2015;31(4):333-341. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
- Piñol JFN, González FL, Galainiega J, Morera PM. p53 immunoeexpression in high degree displasia colon adenomas from cholecystectomized cuban patients and with cholelithiasis. Rev Dig Endoscopy. 2017;29 (Suppl 1): 29-261.
- Piñol JFN, González FL, Galainiega J, Morera PM. p53 immunoeexpression in high degree displasia colon adenomas from cholecystectomized cuban patients and with cholelithiasis. Endoscopy. 2018;50: S181.
- Piñol JFN. Risk factors related to the development of premalignant lesions of the colonic mucosa. Contributions to early diagnosis, Cuba 2002-2015. Endoscopy. 2018;50: S123.
- Piñol JFN, Piera ROM, González FL, Morera PM, Castellanos GM. Lesiones premalignas colónica en pacientes colecistectomizados, con litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces fecales. Rev Méd Enf Ocronos (CSIC – España). 2018; ISSN nº 2603-8358) Disponible en: <https://revistamedica.com/suscripcion-ocronos/> ocronos.com.

- Piñol JFN, González FL, Morera PM. Colectomizados, litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces como factores de riesgo para lesiones colónicas. Rev Cubana de Cirugía. 2018; 53 (2): disponible en: <http://www.revquirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/657>.
- Abreu MT, Damas OM, Piñol JFN, Cañete VR. United States/Cuba research Collaborations: Opening Bridges for Gastroenterology. Gastroenterology.2017;152(6):1267-1269. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.011>

Libros (autor principal/coautor) (7) relacionadas con el tema de investigación

- Nueva terapéutica en la gastritis alcalina. Ediciones MTT Ltda. Colombia, 1997.
- Paniagua EM, Piñol JF. Nueva terapéutica en la gastritis alcalina. La Habana: Editorial Academia; 1998.CENDA, Regt. 07267-7267
- Piñol JFN. Ácidos biliares, fibra dietética y afecciones de colon. En: Paniagua EM, Piñol JFN, et al Actualidades en Gastroenterología. 1era.ed. Editorial ECIMED, 1998, pag39-51.
- Piñol JFN, Hernández GHR. Endoscopia en la atención primaria. Plan Revolución.Actualización de endoscopia para la atención primaria. Monografía. CD-RUM, 2003.
- Piñol JFN, Paniagua EM, et al. Hormonas y Neuropeptidos Gastrointestinales. Editorial ECIMED, 1era ed. 2009.
- Paniagua EM, Piñol JFN. Gastroenterología y Hepatología clínica. Editorial ECIMED, 1era ed. 8 tomos.2015. Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu>.
- Piñol JFN, Paniagua EM, et al. Hormonas y Neuropeptidos Gastrointestinales. Editorial ECIMED, 2da ed. 2015. Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu>.

Eventos científicos: 142 (nacionales e internacionales: 48 relacionadas con el tema)

- Acción terapéutica de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina. Importancia en el paciente quirúrgico. XXI Congreso Brasileño de Cirugía. XI Congreso Latino-americano de Cirugía. Brasil, 1995.

- Taller Internacional. Actualidades en endoscopia y gastroenterología.1995
- Taller Nacional. Unificación de criterios del protocolo “Diagnóstico del cáncer colorrectal, sus metástasis y recidivas por inmunogammagrafía con los anticuerpos monoclonales ior CEAL e ior c5.1997
- Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina. VII Congreso de la Soc. Cubana Cien Farm. IV Seminario Internacional Profesional Farmacéutico.1998
- Ácidos biliares y sangre oculta en jugo gástrico como elemento de pesquisa en lesiones gástricas. V Congreso Nacional de Gastroenterología. V Congreso Nacional de endoscopia digestiva. I Congreso Nacional e Internacional de Cirugía Endoscópica en Gastroenterología. V Reunión Nacional y Latinoamericana de Gastroenterología Pediátrica. 1998.
- Nueva terapéutica de la gastritis alcalina. Congreso Panamericano de Gastroenterología y endoscopia. Gastro. 1999. Canadá
- CT nacional de actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y del recto. 1999.
- Early Gastric Cancer Detection and related Digestive Tumors II (Tokyo, Japón). 2000
- Avances en fisiopatología del cáncer gástrico y enfermedad por ácido. Cuba.2000
- Wednesday disease digestive. California, San Francisco, (EEUU) 2002
- Gastroenterología basada en la evidencia. Seleccionando la técnica en endoscopia, Curso internacional de endoscopia en Vivo desde Boston. (Uruguay)2003
- I Curso “Hands On” del Policlínico Peruano- japonés (Perú),2003
- Metaplasia intestinal en pacientes reflujo duodenogástrico y ácido biliares totales elevados. Presencia de displasia en pacientes con CUI de 10 o más años de evolución. XXVIII Congreso Panamericano de Enfermedades Digestivas. XV Congreso Panamericano de endoscopia Digestiva. XII Congreso Uruguayo de Gastroenterología. Punta del Este. Uruguay. 2003
- Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácido biliares totales elevados. I Congreso Internacional de especialidades Médicas. Ecuador. 2003

- Presencia de metaplasia intestinal y *Helicobacter pylori* en pacientes con reflujo duodenogástrico. Experiencia en Ecuador. Guaquilla. Centro de Videoendoscopia. VI Congreso Nacional de Cirugía Digestiva. VI Congreso Nacional de Endoscopia Digestiva. II Congreso Nacional e Internacional de Cirugía Endoscópica en Gastroenterología. I Simposio Nacional e Internacional de *Helicobacter pylori*. 2003
- Train the trainers Workshop (Grecia). 2004
- Ultrasonografía endoscópica (España). 2004
- Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con niveles de ácidos biliares totales elevados en las heces fecales. I Congreso Nacional de Salud Integral Comunitaria. Venezuela. 2005
- Taller “El SBC99m TC como diagnóstico gammagráfico de enfermedades inflamatorias intestinales. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. 6/11/2006
- Presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución. XXX Congreso Panamericano de Gastroenterología. México. 2006
- Frecuencia de reflujo duodenogástrico en pacientes con litiasis vesicular, colecistectomizados o con vesícula normal. Seminario Científico Metodológico. Venezuela. 2008
- Lesiones en la mucosa del colon de pacientes colecistectomizados atendidos en el CMAT “Divina Pastora”. Seminario Científico Metodológico Bararida. Venezuela,2009
- II Simposio Avances en el diagnóstico y tratamientos de tumores malignos del aparato digestivo. Cuba,2/4/2011
- XI Jornada Científica. CIS “La Pradera” 7/12/2011
- IV Simposio Avances en el diagnóstico y tratamiento de tumores malignos del aparato digestivo.28/4/2012
- XXXIII Congreso Panamericano de Gastroenterología, Panamá, 7-10/11/2012.
- Características histomorfológicas de los adenomas colónicos resecaados en el CMAT. Venezuela. XII Jornada Médica- Científica. 12/12/2012

- Conducta terapéutica en pacientes con colitis ulcerosa de ocho o más años de evolución ante presencia de displasia e inmunoeexpresión de la proteína p53. 2013
- AMECA XI Seminario Internacional. Longevidad Activa y Satisfactoria 2-4/5/2013
- Avances en endoscopia diagnóstica y terapéutica. Endomicroscopia Láser Confocal: avances en endoscopia. 16/5/2013.
- Síndrome poscolecistectomía: Mitos y realidades. 17/12/2013
- AMECA XII Seminario Internacional Longevidad Activa y Satisfactoria. X Encuentro Internacional de Centenarios. VIII Encuentro Internacional de Enfermería. “Características del cáncer bucal avanzado en pacientes atendidos en el CMAT “Divina Pastora”. Venezuela. 29-30/4/2014
- XIV Jornada Médica Científica del Centro Internacional de Salud La Pradera. Lesiones de la mucosa colónica de pacientes colecistectomizados y con litiasis vesicular. Conferencias. Premio Destacado. 2014.
- Gastro 2014. Jornada Científica: Poliposis linfomatosa. Presentación de un caso. 24/3/2014
- Supercurso. www.infomed.sld.cu. Ácidos biliares agentes carcinógenos. Mitos y realidades. 2014
- Características histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados y colelitiasis. Jornada Científica de residentes Gastro, 6/4/2015.
- Inmunoeexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. V Jornada Científica Nacional, Policlínico Docente G y 19. MINIT. 30-31/10/2015
- Inmunoeexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. Consejo Provincial de Sociedades Científica de la Salud. Santiago de Cuba. III Jornada Científica Provincial. 1er Encuentro Territorial de Gastroenterología. 12/12/2015
- Inmunoeexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis.

Características histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados y colelitiasis. Convención Científica Calixto García. 21/1/2016

- Síndrome poscolecistectomía: Mitos y realidades. Inmunoexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. Características histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados y colelitiasis. Semana Panamericana de Enfermedades Digestivas Gastro- Colombia, 2016 Cartagena de Indias. “Curso SPED Latinoamérica: Conceptos Fundamentales en hígado y páncreas. Conferencia magistral. 10-13/8/2016
- XIII Congreso Cubano de Cirugía. Revisión actualizada sobre la Enfermedad Ulceroa Gastroduodenal y sus complicaciones: reflujo duodenogástrico. Isla de la Juventud. 2016
- Valor de la Sangre Oculta en heces de pacientes colecistectomizados y colelitiasis. Jornada Científica de Medios Diagnósticos. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. 25/6/2016
- Inmunoexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. Patología, 2016. IV Congreso de la División de la International Academy of Pathology (IAP), IXV Congreso de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica (SCAP), XXXII Congreso de la Asociación Centroamericana y del caribe de Patología. 14-18/10/2016.
- Síndrome poscolecistectomía: Mitos y Realidades. Convención Internacional Calixto García. 19/1/2017
- p53 Inmunoexpression, in high degree displasia colon adenomas from cholecystectomized cuban patients and with cholelithiasis ENDO 2017, 1er Congreso Mundial de Endoscopia, Hyderabad, India, 16-19/2/2017.
- ESGE,2018. Hungría. p53 Inmunoexpression, in high degree displasia colon adenomas from cholecystectomized cuban patients and with cholelithiasis. Risk factors related to the development of premalignant lesions of the colonic mucosa.

Otras actividades internacionales. Actividad de arbitraje

- Editor científico (ECIMED), 2009, 2015. Gastroenterología y hepatología Clínica. 2015. (8 Tomos).

- Miembro Comité Editorial (revisor externo): Revista UNIANDES EPISTEME: Ciencia, Tecnología e Innovación. UNIANDES, Ambato, Ecuador (2015)
- Miembro Comité Editorial: Revista OCRONOS: Comité Editorial, Madrid, España (2018).

Fórum de ciencias y técnica (10)

- Nueva terapéutica de la gastritis alcalina. II Fórum Ramal. Labiofam 1996 y 1998. **Relevante municipal y provincial.** 1999
- Lesiones en la mucosa del colon en pacientes con colelitiasis y colecistectomizados. XXIII. Fórum. Instituto de Gastroenterología. **Relevante.** 16/5/2014
- Características clínicas endoscópicas e histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados o con colelitiasis. Fórum de base del Instituto de Gastroenterología. **Relevante.**2015
- Características clínicas endoscópicas e histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados o con colelitiasis. XVII Fórum CNCMA. **Destacado.** 11/7/2015
- Inmunoexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. XVII Fórum CNCMA. **Relevante Municipal.** 11/7/2015
- Características clínicas endoscópicas e histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados o con colelitiasis. XIX Fórum. Facultad. Calixto García. **Destacado.**26/6/2015
- Inmunoexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados o con colelitiasis. XIX Fórum Facultad Calixto García. **Destacado.**26/6/ 2015
- Inmunoexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. XVII Fórum CNCMA. **Destacado Provincial** 25/11/2015
- Valor de la sangre Oculta en heces de pacientes colecistectomizados y colelitiasis. Fórum Ciencia y Técnica del CNCMA. **Premio relevante y Municipal.** 4/6/2016. Premio Provincial Fórum de Ciencia y Técnica, 2018

Premios y reconocimientos (nacionales e internacionales): 23

- Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo duodenogástrico con ABT elevados en contenido gástrico. **Premio Panamericano AIGE: Solvay Pharma. Brasil y Perú. 1995**
- Acción de la celulosa microcristalina en pacientes resecado de íleon con ABT elevados en heces fecales. Premio Panamericano AIGE: Solvay Pharma. Perú. 2001
- Diploma de Reconocimiento. Universidad de La Habana. “Vegetales y Salud”. Universidad para todos.
- Mención: Joven Investigador: Academia de Ciencias de Cuba. 2002
- Reconocimiento Plan revolución. Endoscopia en la Atención Primaria. Profesor principal. 2003
- Premio otorgado JICA (Equipo de endoscopio Olympus), donado al Instituto de Gastroenterología, investigación y docencia. Japón, 2003.
- Merito científico e investigativo: Desarrollo de gammagrafía intestinal con subcitrato de bismuto coloidal marcada con Tc 99 en el diagnóstico de las enfermedades inflamatoria cónica del intestino. Premio de mayor impacto en salud CQF, 2005.
- Reconocimiento Coordinación Estatal de Docencia, Misión Barrio Adentro. Frecuencia de Reflujo duodenogástrico en pacientes con Litiasis vesicular, colecistectomizados y vesícula normal. Comportamiento de la Metaplasia Intestinal en Adultos Mayores de 50 años. Venezuela. 2008
- Reconocimiento: Trabajo científico metodológico: Programa de formación de Medicina Integral Comunitaria. 13/11/2010, Venezuela
- Reconocimiento: Coordinación Nacional del grupo de Trabajo para la formación y superación de los Recursos Humanos de la Misión Barrio Adentro, Venezuela. Rector de la Universidad de Ciencias Médicas y Departamento de Cuadro. 18/1/2011
- Premio MININT. 2012. Mejor Resultado científico y tecnológico 2012. NBI e inmunoexpresión de p53 en pacientes con CU y displasia.
- Síndrome poscolecistectomía: mitos y realidades: XIV Jornada Médica científica. CIS La Pradera. Premio Destacado. 7/12/2013

- Lesiones de la mucosa colónica de pacientes colecistectomizados y con litiasis vesicular. Conferencia. XIV Jornada Médica científica. CIS. La Pradera. Destacado (2013, 14).
- Condición de Desempeño Excelente (CNCMA) y Actividad de Ciencia y Técnica (Calixto García), 15/1/2015
- Inmunoexpresión de la p53, sangre oculta en heces en adenomas de alto grado de displasia de pacientes colecistectomizados y con coledolitiasis. Jornada científica del Centro Internacional de Salud “La Pradera”.Premio relevante. 25/11/2016.
- Premio Anual de la Crítica Científico-Técnica como editor científico y autor principal del libro Gastroenterología y hepatología clínica, otorgado por el Instituto Cubano del Libro y la Academia de Ciencias (2017).
- Fórum de Ciencia y Técnica (15): base, municipal, provincial, nacional (1996-1997, 1998-1999, 2001, 2003, 2014, 2015, 2016, 2017y 2018).
- Mayor impacto en salud QMF (2005).
- Póster de Distinción (World Congress of Gastroenterology, Canadá, 2005).
- Tutor de 2 tesis doctorales (2012) (Premio MININT como Mejor Investigación); Premio Nacional Fórum de Ciencia y Técnica: Biopsia sinovial, artroscopia, AIJ. (2014).
- Reconocimiento Docente-Investigativo por los resultados alcanzados en la Actividad de Ciencia y Técnica: Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso y Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García” (2015).
- Investigación aplicada: Premio Provincial Anual de Salud, 2018.
- Premio Taller de fórum Generalización, 2018.

Cursos recibidos

- Posgrado: nacionales, 32; internacionales, 26 (2000-2017).
- Principales cursos internacionales: Japón (2000), Uruguay (2001), Perú (2001), Digestive Disease Week: EE. UU., California (2002), Perú (2003), Uruguay (2003), Greta, Grecia (2004), Barcelona, España (2004), OPS/OMS, Influenza A/H1N1 (2010), India (2017), Chicago (2017).

Diplomados impartidos

- 2 (profesor): Actualidades en gastroenterología. 4/11/2014.

Tutor /asesor de tesis especialista de grado: 40 (1997-2016)

- Tutor de tesis doctoral: 5 (2 defendidos)

- (2012-2015). DraC. Lisete Chao Garcia. Conducta terapéutica en pacientes con colitis ulcerosa de ocho o más años de evolución ante presencia de displasia e inmunoeexpresión de la proteína p53 (aprobada por Unanimidad en la defensa) (1er Premio: investigación y Tecnología del MINIT). 2012-13.
- Tutor. DraC. Dolores Teresa Cantera Oseguera (aprobada por Unanimidad en la defensa). Biopsia sinovial por acceso artroscópico en artritis idiopática juvenil monoarticular indiferenciada. Tutor. 2014. Premio Relevante Fórum Municipal, Provincial y Nacional Ciencia y Técnica, 2015. Tutor

Tres en ejecución

- Dra Elsa García Bacallao. Estudios de la Poliposis Familiar en pacientes cubanos. Instituto de Gastroenterología.
 - Msc. Lic. Miguel Ángel González Aguiar. Intervención de enfermería a enfermos críticos con riesgo de deterioro de la integridad cutánea. Facultad De Ciencias Médicas General "Calixto García".
 - Lic. Lisette Perez Bolaños Cultura de seguridad en la prevención de eventos adversos al paciente quirúrgico.
 - Dra. Mavié Castellanos Gutiérrez. Ácidos biliares totales en heces fecales como factor predictor del cáncer colorrectal en la coleditiasis y la colecistectomía. Universidad de Ciencias Médica de la Habana. Facultad 10 de octubre.
- **Tutor /asesor de tesis de maestría:** 20 defendidas (3 de profesor) 2006-2015
 - **Tutor de tesis de diplomados:** 2 tutorada Diplomado (2011-2013)
 - **Tribunal de defensa de tesis de maestrías:** 30 (presidente, 16; oponente, 10)

- **Tribunal de diplomados:** 2 (2011-2013)
- **Tribunal:** Promoción de la Especialidad de gastroenterología y otras: 50 (presidente, 18 y miembro, 32).
- **Tribunal y oponente tesis doctorales:** 8 Predefensa 2 defensa (2012-17)
- **Tribunal doctorado pedagógico:** 3 (2 oponente, defensa, 1)
- **Tribunal de cambio de categoría docente** (Auxiliar/ Titular): 34 (presidente, 2; miembro, 32).
- **Tribunal nacional:** Concurso nacional CTJ “Forjadores del futuro. CITMA. 1 (2015)
- **Miembro del claustro de profesores de gastroenterología:** 1996 hasta la actualidad
- **Patente e inversión:** Endoscopio Olympus: (¥ 3, 622,500). Investigación/ docencia. Japón, 2003
- **Participación en proyectos: ramales e institucionales:** 6 (2 investigador principal y 4 como
- **Condecoración:** Condecoración: Medalla internacionalista. Misión Médica Cuba / Venezuela (2004-2011). Investigador).

Responsabilidades académicas, científicas y profesionales

- Miembro: Comité Académico: Maestrías Amplio Acceso. Procederes diagnósticos (Resolución.002, 2009); Tribunal: examen promoción especialidad Gastroenterología (Resolución. 005, 2009); Profesor: Comité Académico de las especialidades Gastroenterología (Resolución. 008, 2009); Presidente: Defensa Tesis Maestrías: Enfermedades Infecciosas (Resolución. 14 2009), Presidente: Defensa Maestría: Procederes Diagnóstico: APS (Resolución 17,2009); Tribunal Promoción/ Estatal de Especialidades Médicas (Resolución. 021, 2009). Venezuela (2007-2011).
- Miembro del consejo científico, del Tribunal de Grado científicos, del tribunal de cambio de categoría/MES (auxiliar y titular)
- Tribunal de la Especialidad de Gastroenterología. Universidad de Ciencias Médicas Facultad “Calixto García”. 2012-18

- Profesor: Estrategia pedagógica: formación doctora. Proceso grupal-tutelar. 1era y 2da edición. Universidad de Ciencias Médicas Facultad "Calixto García". 2012-18.

Docencia impartida

- No categorizada desde 1992. Categorizada desde 1996. Cursos de posgrado: 2006-2017 a residentes de Gastroenterología (nacionales e internacionales). Cursos internacionales impartidos: 6 (Prevención HTA, Endoscopia diagnóstica, Talleres de formación en MGI, Disfagia y Hormonas y neuropéptidos, Síndrome poscolecistectomía), de ellos, 5 como coordinador principal. Cursos nacionales de actualización de temas impartidos: 11 (6 como coordinador). Profesor de Universidad para todos (2003-2004). Clases magistrales 4. Estrategia pedagógica: formación doctoral. Proceso grupal-tutelar. 1era- 2da edición. (2012-2018). Conferencias Internacionales: 5.

Participación en grupos de expertos: ejecución de proyectos ramales e institucionales

- Estudio comparativo del ACMior CS con el ACM ior cea 1 en el diagnóstico del cáncer colorrectal (1997).
- Efecto de D-002 (1997-1998).
- Inmunoterapia activa específica con el NGc/GM3/VSSP/ montanide ISA 51 en el tratamiento de cáncer colorrectal (2001).
- Enfermedad inflamatoria intestinal, gammagrafía con subcitrate de bismuto marcado con T99 (2003, 2005).
- Características histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados y con colelitiasis e inmunoeexpresión p53 y sangre oculta en heces. Programa Nacional Dictamen No. 29/2012. C. 151005, 151006.

[WorldWideScience](#)[Home](#) | [About](#) | [News](#) | [Contact Us](#) | [Site Map](#) | [Topic List](#)

Sample records for ACIDOS BILIARES (bile acids) from WorldWideScience.org

Sample records 1 - 20 shown. Select sample records: 1 - 20

1

[Tratamiento en pacientes operados de estómago con ácidos biliare elevados y Helicobacter pylori positivo/ Treatment in patients operated on of the stomach with elevated biliary acids and positive Helicobacter pylori](#)

2008-04-01

Se realizó un estudio del tipo experimental, no ciego y aleatorizado, constituido por 30 pacientes adultos de uno y otro sexos con diagnóstico de gastritis crónica alcalina por reflujo duodenogástrico, en resecaos de estómago (Billroth I, Billroth II), mediante endoscopia superior, con ácidos biliare totales elevados y Helicobacter pylori positivo. Estos pacientes se distribuyeron en 2 grupos de tratamiento durante 8 semanas. El grupo A, de 15 pacientes, recibió

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

2

[Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliare totales elevados en heces fecales/ Histomorphological colon lesions in patients with elevated total biliary acids in feces](#)

2006-06-01

El aumento de la concentración de los ácidos biliare totales en la luz intestinal, especialmente los secundarios, por trastornos del metabolismo, causa daño al nivel de la mucosa de todo el tracto digestivo. Esto reafirma su efecto citotóxico sobre la mucosa del colon. Se reporta mundialmente asociación entre aumento de los niveles elevados de ácidos biliare totales y secundarios y aparición de inflamación de la mucosa del colon, pólipos y cáncer colorrectal.

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

3

[Discriminación de heces de puma \(Puma concolor\) y jaguar \(Panthera onca\) por identificación de sus ácidos biliare: una técnica para el monitoreo de carnívoros silvestres/ Identification of puma and jaguar feces through the analysis of fecal bile acids: a technique to monitoring wildlife carnivores](#)

2009-12-01

Es frecuente el uso de las heces como fuente de información en los estudios de registro de fauna. Aquellas son de

gran utilidad para los grandes carnívoros, ya que éstos son muy difíciles de ver. Sin embargo, la identificación específica no es siempre correcta, especialmente en especies simpátricas. Ese es el caso del puma y del jaguar en altitudes intermedias del Parque Nacional Amboró en Bolivia, nuestro caso de estudio. Para resolver este problema hemos utiliza

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

4

[Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados/ Intestinal metaplasia en patients with duodenogastric reflux and high total bile acids](#)

2010-03-01

Existen evidencias que tanto los ácidos biliares como el *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica son capaces de desencadenar un proceso inflamatorio que según su intensidad y persistencia favorecen la aparición de fallas y mutaciones en la replicación celular que se expresan desde una metaplasia, displasia hasta un cáncer. Se realizó un estudio epidemiológico observacional, descriptivo, prospectivo de corte transversal en el Instituto de Gastroenterología, en p

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

5

[Motilidad, flujo intestinal y patrón de ácidos biliares en niños con síndrome diarreico](#)

1977-02-01

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

6

[¿MEJORA EL USO DE ÁCIDO URSODEOXICÓLICO EL PRONÓSTICO PERINATAL EN MUJERES EMBARAZADAS CON COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO?](#)

2007-01-01

La colestasia intrahepática del embarazo (CIÉ) es un cuadro clínico caracterizado por prurito palmo plantar de predominio nocturno y elevación de ácidos biliares conjugados séricos en el tercer trimestre del embarazo. Esta patología puede asociarse a ictericia y complicaciones como la muerte fetal. Aunque el manejo obstétrico de la CIÉ es eminentemente clínico, el ácido ursodeoxicólico (UDCA) ha sido utilizado efectivamente en el tratamiento sintomático de es

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

7

[PARTO PREMATURO ASOCIADO A COLESTASIA INTRAHEPATICA DEL EMBARAZO: ROL DEL ACIDOCOLICO EN LA MODULACION DE LA VIA OCITOCINA-RECEPTOR DE OT EN EL MIOMETRIO](#)

2002-01-01

Se ha reportado una asociación entre CIE y distrés fetal, muerte fetal in utero y síntomas de parto prematuro/parto prematuro. Con la hipótesis que en la CIE el aumento en los ácidos biliares, en particular ácido cólico, activa la vía ocitocina-receptor de ocitocina (OT-ROT) en el miometrio, generando un inicio prematuro del trabajo de parto, evaluamos la sensibilidad miometrial a OT in vitro e in vivo, y la expresión de mRNA en pacientes CIE y controles y la cap

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

8

[BEBIDA FERMENTADA DE SUERO DE QUESO FRESCO INOCULADA CON Lactobacillus casei/ FERMENTED FRESH CHEESE MILKWHEY BEVERAGE INOCULATED WITH Lactobacillus casei](#)

2008-06-01

Este trabajo tuvo por objetivo desarrollar una bebida fermentada de suero de queso fresco inoculada con Lactobacillus casei, a la cual se le evaluó la viabilidad del microorganismo, utilizando medios de cultivo selectivos, bajo condiciones anaeróbicas y, luego, se procedió a verificar su resistencia a los ácidos gástricos y sales biliares, simulando así, las condiciones del tracto gastrointestinal de los humanos. Para verificar la supervivencia durante el período d

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

9

[Displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución/ Dysplasia in patients with idiopathic ulcerative colitis of 10 or more years of evolution](#)

2005-12-01

El desarrollo del cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa idiopática guarda estrecha relación con el tiempo de evolución de la enfermedad (más de 10 años) y la extensión de esta (universal). La génesis del cáncer se correlaciona con factores internos y externos presentes en el curso de la enfermedad, como son los ácidos biliares secundarios, considerados por muchos como sustancias citotóxicas y cancerígenas para la mucosa colónica, en concentra

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

10

[Microvertebrados depredados por Leopardus pajeros \(Carnivora: Felidae\) en el sur de la Provincia de Mendoza, Argentina/ Microvertebrates preyed by Leopardus pajeros \(Carnivora: Felidae\) in southern Mendoza province, Argentina](#)

2009-12-01

El gato de pajonal (Leopardus pajeros) es un félido sudamericano que, a pesar de su amplia distribución geográfica, presenta numerosos aspectos de su biología aún desconocidos. La presente contribución aporta datos acerca de los microvertebrados depredados por esta especie en el sur de la provincia de Mendoza, Argentina, mediante el análisis de fecas. Las fecas fueron atribuidas al gato de pajonal mediante un análisis de ácidos biliares. Entre los microvertebrado

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

11

[The F1F0-ATPase of Bifidobacterium animalis is involved in bile tolerance](#)

Sánchez García, Borja; González de los Reyes-Gavilán, Clara; Margolles Barros, Abelardo
2006-06-08

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

12

[Stability of polyphenols in chokeberry \(Aronia melanocarpa\) subjected to in vitro gastric and pancreatic digestion](#)

Bermúdez-Soto, María J.; Tomás Barberán, Francisco; García-Conesa, María Teresa
2007-01-01

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

13

[Mitochondrial cholesterol in health and disease](#)

García Ruiz, Carmen; Marí, Montserrat; Colell, Anna; Morales, Albert; Caballero, Francisco; Montero, Joan; Terrones, Oihana; Basañez, Gorka; Fernández Checa, José C.
2009-01-01

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

14

[Low pH adaptation and the acid tolerance response of Bifidobacterium longum biotype longum](#)

Sánchez García, Borja; Champomier-Vergès, Marie-Christine; Collado, María del Carmen; Anglade, Patricia; Baraige, Fabienne; Sanz, Yolanda; González de los Reyes-Gavilán, Clara; Margolles Barros, Abelardo; Zagorec, Monique
2007-08-24

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

15

[In Vitro Availability of Flavonoids and Other Phenolics in Orange Juice](#)

Tomás Barberán, Francisco; Gil Muñoz, M.ª Isabel; Gil-Izquierdo, Ángel; Ferreres, Federico
2001-01-26

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

16

[Iberian Pig as a Model To Clarify Obscure Points in the Bioavailability and Metabolism of Ellagitannins in Humans](#)

Espín de Gea, Juan Carlos; González-Barrio, Rocío; Cerdá, Begoña; López-Bote, Clemente; Rey, Ana I.; Tomás Barberán, Francisco
2007-09-11

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

17

[Glucomanano: propiedades y aplicaciones terapéuticas/ Glucomannan: properties and therapeutic applications](#)

2004-02-01

La fibra dietética glucomanano se utiliza con cierta frecuencia en Occidente desde hace dos décadas, dadas sus demostradas acciones beneficiosas para la salud, si bien su uso se remonta, en las civilizaciones orientales, a más de mil años. Esta fibra es el principal polisacárido obtenido de los tubérculos de la planta originaria del este asiático *Amorphophallus konjac* y que pertenece a la familia Araceae. La estructura química del glucomanano incluye Dmanosa y D-g

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

18

[Función Hepática de Trabajadores Ocupacionalmente Expuestos a Solventes Orgánicos Mixtos en una Industria Petroquímica/ Liver function in workers occupationally exposed to a mixture of organic solvents in a petrochemical plant.](#)

2001-04-01

Con el objeto de determinar si las alteraciones de la función hepática en los trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes orgánicos mixtos en una Industria Petroquímica eran debidas a la exposición o a factores de confusión, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en una muestra no aleatoria de 77 trabajadores, operadores y supervisores de las Plantas de Olefinas I y II de una planta petroquímica de Venezuela en Maracaibo, Venezuela con edad

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

19

[Dislipidemias/ Dyslipidemias](#)

2009-12-01

El aumento de los lípidos en sangre o dislipidemias, sobre todo del colesterol y los triglicéridos, es un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Se clasifican en primarias o genéticas y secundarias. Se diagnostican con la determinación de la colesterolemia, trigliceridemia o ambas, además de las lipoproteínas séricas, como las lipoproteínas de alta densidad o HDL, y de baja densidad o LDL. Se tratan en principio con cambios en los esti

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

20

[Digestion and absorption of olive oil](#)

Bermúdez, Beatriz; Pacheco, Yolanda M.; López Martín, Sergio; Abia, Rocío; García Muriana, Francisco J.

2004-03-30

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

21

[Deconjugation and bile salts hydrolase activity by Bifidobacterium strains with acquired resistance to bile](#)

Noriega Pérez, Luis; Cuevas, Isabel; Margolles Barros, Abelardo; González de los Reyes-Gavilán, Clara
2005-01-01

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

22

[Colestasia Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 3: Presentación de Casos Clínicos y Actualización de Tema/ Type 3 Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Cases and Update](#)

2009-10-01

La Colestasia Intrahepática Familiar Progresiva (CIFP) comprende un grupo heterogéneo de alteraciones autosómicas recesiva caracterizadas por una colestasia hepatocelular secundaria a una interrupción del proceso normal de síntesis de la bilis. Objetivo: Describir la presentación de CIFP en 3 de 5 hijos de una familia estudiada. Caso clínico: Paciente de 5 años de edad (caso 1), que presenta una hepatoesplenomegalia, aumento de enzimas hepáticas y de ácidos bili

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

23

[Cell envelope changes in Bifidobacterium animalis ssp. lactis as a response to bile](#)

Ruíz García, Lorena; Sánchez García, Borja; Ruas-Madiedo, Patricia; González de los Reyes-Gavilán, Clara; Margolles Barros, Abelardo
2007-07-25

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

24

[CARACTERIZACIÓN DE BACTERIAS PROBIÓTICAS AISLADAS DEL INTESTINO GRUESO DE CERDOS COMO ALTERNATIVA AL USO DE ANTIBIÓTICOS/ CHARACTERIZATION OF ISOLATED PROBIOTIC BACTERIA OF THE LARGE INTESTINE OF PIGS AS ALTERNATIVE TO USING ANTIBIOTICS](#)

2009-08-01

Objetivo. Caracterizar bacterias ácido lácticas probióticas aisladas del intestino grueso de cerdos adultos como posible alternativa al uso de antibióticos. Materiales y métodos. Se incluyeron muestras de intestino grueso de 20 cerdos adultos, para el aislamiento de bacterias lácticas (BAL). La caracterización de los parámetros bioquímicos-fisiológicos de las BAL contemplo la evaluación del pH del fermento, determinación de ácidos orgánicos por HPLC y detecc

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)

25

[Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion](#)

Laparra, José Moisés; Sanz, Yolanda

2010-01-05

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

26

[Amino acid decarboxylase capability of microorganisms isolated in Spanish fermented meat products](#)Silla Santos, M^a Hortensia

1998-03-03

[Digital.CSIC \(Spain\)](#)

27

[Actividad antiulcerosa y toxicidad aguda oral de celulosa microcristalina suspensión al 12 %/ Antiulcer activity and oral acute toxicity of microcrystalline cellulose suspension 12 %](#)

2004-08-01

La celulosa microcristalina ha sido usada recientemente en el tratamiento de la gastritis alcalina por reflujo biliar duodenogástrico. Se realizó un estudio toxicológico y se evaluó el efecto antiulceroso de celulosa microcristalina suspensión al 12 % en ratas. La determinación de la toxicidad aguda oral se realizó mediante el ensayo de dosis límite, mediante la administración de una dosis de 2 000 mg/kg a animales de uno y otro sexos. El efecto protector sobre l

[Scientific Electronic Library Online \(Spanish\)](#)[Website Policies and Important Links](#) [Comments](#)[ICSTI](#)

WorldWideScience.org is maintained by the U.S. Department of Energy's [Office of Scientific and Technical Information](#) as the Operating Agent for the [WorldWideScience Alliance](#).

detalle del autor

En espera de
su
fotografía



Datos Personales

Nombre: **Dr. Felipe Nery Piñol Jiménez**
 Especialidad:
 Sub - especialidad:
 Graduado:
 Cédula Profesional:
 Dirección:
 Teléfono Oficina:
 E-mail: **fpinol3@hotmail.com**
 Horario de consulta:

Artículos registrados en Imbiomed

- País:
 Especialidad:
 :: Actualizar curriculum
 :: Agregar Artículo
 :: Completar Curriculum
 :: Imprimir
 :: Leer más ...
 :: Recomendar



Título:	Visitas
• Estomatitis aftosa recurrente.	7168
• Lesiones bucales relacionadas con las enfermedades digestivas	2629
• Gastropatía secundaria a hipertensión portal.	2018
• Pesquisaje de AgsHB y de anti-HVC en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica	1695
• Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados	1558
• <i>Helicobacter pylori</i> y lesiones endoscópicas e histológicas en mucosa gástrica de pacientes de 50 años y más	1543
• Características de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con adenocarcinoma gástrico	1396
• Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por <i>Helicobacter pylori</i>	1348
• Prueba de sobrecarga salina en el síndrome pilórico. Papel de la enfermera, enero 1993 - diciembre 1994	1093
• Diagnóstico morfológico de <i>Helicobacter pylori</i> mediante citología gástrica por cepillado	1060
• Ectasias vasculares del antro gástrico como causa de hemorragia digestiva crónica.	907
• Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces fecales	889
• Displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución	885
• Citocinas, gastritis crónica y <i>Helicobacter Pylori</i>	878
• Imágenes citológicas de <i>helicobacter heilmannii</i> (<i>gastrospirillum hominis</i>), bacteria gástrica no reportada en Cuba	855
• Imágenes citológicas de <i>Helicobacter heilmannii</i> (<i>Gastrospirillum hominis</i>)	852
• Neuropeptidos y <i>Helicobacter pylori</i> en la gastritis crónica	797
• Cáncer gástrico:	726
• Tratamiento en pacientes operados de estómago con ácidos biliares elevados y <i>Helicobacter pylori</i> positivo	700

:: arriba



Felipe Piñol Jiménez

Especialista en gastroenterología, Instituto de Gastroenterología
 Ácidos biliares colecistectomizados litiasis vesicular
 cáncer de colon celulosa cristalina

	Total	Desde 2014
Citas	237	96
Índice h	8	5
Índice i10	8	4

TÍTULO	CITA	AÑO
Cáncer gástrico: factores de riesgo. FP Jiménez , M Paniagua. Rev Cubana de Oncol 14 (3), 171-79	52	1998
Estomatitis aftosa recurrente: Actualización. JA Pacho Saavedra, FN Piñol Jiménez . Revista Cubana de Estomatología 42 (1), 0-0	33	2005
Lesiones bucales relacionadas con las enfermedades digestivas. JA Pacho Saavedra, FN Piñol Jiménez . Revista Cubana de Estomatología 43 (3), 0-0	26	2006
Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. F Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez, G Pérez Sánchez, B Gra Oramas, ... Revista Cubana de Medicina 49 (1), 17-32	16	2010
Citocinas, gastritis crónica y <i>Helicobacter pylori</i> . F Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 16 (3), 184-189	15	2000
Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por <i>Helicobacter pylori</i> . FN Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez. Revista Cubana de Medicina 38 (4), 276-283	15	1999
Características de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con adenocarcinoma gástrico. F Piñol Jiménez , JC Salvador Prato, M Paniagua Estévez, E Borbolla. Revista Cubana de Medicina 44 (5-6), 0-0	12	2005
Gastropatía secundaria a hipertensión portal: actualización. FN Piñol Jiménez , G Jiménez Mesa. Revista Cubana de Medicina 37 (3), 166-175	12	1998
Neuropéptidos y <i>Helicobacter pylori</i> en la gastritis crónica. F Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez. Revista Cubana de Medicina 45 (3), 0-0	8	2006
Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces fecales. F Piñol Jiménez , RL Romero Carrasco, M Paniagua Estévez, ... Revista cubana de medicina 45 (2), 0-0	7	2006
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> (II): mediadores de la Inflamación. F Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez. Gastrum Abril 159 (1), 8-12	7	1999
<i>Helicobacter pylori</i> y lesiones endoscópicas e histológicas en mucosa gástrica de pacientes de 50 años y más. F Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez, B Gra Oramas, ... Revista Cubana de medicina 47 (2), 0-0	6	2008
Ectasias vasculares del antro gástrico como causa de hemorragia digestiva crónica: Presentación de 1 caso. M Paniagua Estévez, F Piñol Jiménez . Revista Cubana de Medicina 38 (1), 71-78	6	1999
Pesquisaje de AgsHB y de anti-HVC en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. G Jiménez Mesa, F Piñol Jiménez . Revista Cubana de Higiene y Epidemiología 36 (2), 127-130	6	1998
Vascular ectasias of the gastric antrum as the cause of chronic digestive hemorrhage. Presentación of a case. P Estévez, FP Jiménez . Acta Gastroenterológica Latinoamericana 29 (5), 325-330	6	1999
Curso de capacitación en endoscopia digestiva a la atención primaria de salud. F Piñol Jiménez , H Hernández Garcés. Ciudad de la Habana: MINSAP	5	2003
Experiencia del uso de endoprótesis metálica autoexpandibles en esófago. JF Ruiz Torres, RA Brizuela Quintanilla, FN Piñol Jiménez . Revista Cubana de Cirugía 54 (4), 342-348	4	2015
Role of cytokines in chronic gastritis by <i>Helicobacter pylori</i> . FP Jiménez , MP Estévez. Acta gastroenterológica Latinoamericana 31 (3), 137-141	4	2001
Anti-HCV in patients transfused, in a health area attended by a family physician. Medical Office 19 de Abril. FP Jiménez , HM Fuentes, EB Borbolla. Acta Gastroenterológica	2	2000

Latinoamericana 30 (2), 99-105		
Displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución. M Paniagua Estévez, F Piñol Jiménez , L Chao, E Borbolla, A Cendán. Revista Cubana de Medicina 44 (5-6), 0-0	2	2005
Etiopatogenia de la hemorragia digestiva no variceal, respuesta inflamatoria y <i>Helicobacter pylori</i> . G González Sosa, FN Piñol Jiménez . Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río 22 (2), 196-207		2018
Cholecystectomized patients, vesicular lithiasis and elevated total bile acids in faces as risk factors for colon lesions. FN Piñol Jiménez , L González Fabían, M Morera Pérez. Revista Cubana de Cirugía 57 (2), 1-11		2018
Expandable metallic stents in esophageal: experience in the national center for minimal access surgery. JF Ruiz Torres, RA Brizuela Quintanilla, FN Piñol Jiménez , ... Revista Cubana de Cirugía 54 (4), 342-348		2015
P53 Immunoexpression, faecal occult blood from cholecystectomized patients and cholelithiasis with colonic adenomas. FN Piñol Jiménez , L González Fabian, MJ Ikehara Huamaní, J Galainiega, ... Revista Cubana de Cirugía 54 (4), 333-341		2015
Colitis ulcerosa, imagen de banda estrecha e inmunoexpresión p53. L Chao González, FP Jiménez , L Barroso Márquez, Y Tusen Toledo, ... Investigaciones Medico Quirúrgicas 5 (1), 159-177		2013
Tratamiento en pacientes operados de estómago con ácidos biliares elevados y <i>Helicobacter pylori</i> positivo. HR Hernández Garcés, F Piñol Jiménez , M Paniagua Estévez. Revista Cubana de Farmacia 42 (1), 0-0		2008

Antecedentes de investigaciones sobre la acción de los ácidos biliares en el tracto digestivo

Con la creación del Instituto de Gastroenterología en 1966, bajo la dirección del Dr. Raimundo Llanio Navarro[†] se comenzó la formación de recursos humanos altamente calificados para toda Cuba, y al propio tiempo se iniciaron diferentes líneas de investigaciones de afecciones inherentes a la especialidad que desde entonces constituían un problema de salud en el país, entre ellas el cáncer colorrectal y las enfermedades de la vesícula biliar.¹

Los estudios realizados y publicados en pacientes cubanos, desde la década de los años setenta y principio de los noventa, apoyados en evidencias internacionales de contextos diferentes al cubano, han entrelazado el diagnóstico clínico-epidemiológico de las lesiones de colon con su terapéutica y seguimiento clínico-endoscópico, con el apoyo de la tecnología médica de la época. Estos resultados permitieron definir el comportamiento de las enfermedades colónicas y vesiculares como las de mayor morbilidad y mortalidad en Cuba (cáncer colorrectal, adenoma, colitis y la litiasis vesicular) y motivó la ejecución de nuevas investigaciones encaminadas a estudiar los factores de riesgo que incidían en la población cubana que, basados en las evidencias gastroenterológicas, tanto empíricas como científicas, permitieron caracterizar la población de riesgo.²⁻⁵ Desde entonces se ha trabajado afanosamente para extrapolar los resultados a todo el país, con el fin de unificar los criterios diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades colorrectales y vesiculares, según el contexto de cada región.⁶⁻⁸

A partir de esta experiencia, en 1976 se comenzó el pesquiasaje de lesiones premalignas y malignas en el Instituto de Gastroenterología, como parte de las acciones del Programa de Atención Integral al Cáncer, el que se ejecuta hasta la actualidad en dos etapas.⁹ En la primera etapa (prevención primaria), se utiliza la prueba de sangre oculta en heces y los métodos endoscópicos (rectosigmoidoscopia y colonoscopia), que permiten la identificación de lesiones premalignas en poblaciones con alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (más de 50 años, historia familiar de cáncer colorrectal o de pólipos, antecedentes de cáncer colorrectal hereditario no polipósico, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), entre otros. La segunda etapa (prevención secundaria), está dirigida a los grupos con o sin antecedentes de los descritos en la etapa primaria, pero con lesiones

identificadas (pólipo, úlceras o cáncer colorrectal en etapa precoz), donde la colonoscopia no solo se emplea como método diagnóstico, sino también terapéutico.¹⁰

De esta manera se fue enriqueciendo e incorporando el contexto teórico y práctico del tratamiento de las lesiones premalignas y malignas del colon, en cuanto a su génesis y evolución, en el Instituto de Gastroenterología y en el resto de los servicios de gastroenterología de Cuba. Los estudios de las enfermedades del colon mundialmente tienen un recorrido muy amplio: implican no solo estudiar y abordar la interacción entre los factores medioambientales y genéticos, en consonancia con el desarrollo de la biología molecular, que explícitamente detalle la génesis de las lesiones premalignas y malignas, como resultados de un proceso de varios años de evolución en personas con predisposición genética desconocida, lo que ha servido para identificar las dianas de futuros procedimientos terapéuticos para interrumpir la secuencia inflamación-carcinogénesis.¹¹⁻¹²

Como se conoce, los agentes considerados mutagénicos a los que se les atribuye su acción en la génesis de las lesiones colónicas son muy diversos. De todos ellos desde la década de los años sesenta los más estudiados son los ácidos biliares, por ser los que en la literatura se reportan asociados al cáncer colorrectal, y que por eso se les denomina *agentes carcinogénicos de tipo endógeno*.¹³⁻¹⁵

En la década los años setenta se reporta un estudio descriptivo realizado en la unidad de Gastroenterología de la Fundación y Clínica Mayo (Rochester, Minnesota), el Laboratorio Nacional de Argone, Illinois, por GW Hepner y colaboradores en 1974,¹⁶ en el cual describen cómo las bacterias colónicas incrementaban la degradación de los ácidos biliares presentes en la luz del colon en pacientes colecistectomizados y, a su vez, cómo eran capaces de dañar la mucosa colónica con el de cursar de los años. A inicio de la década de los años ochenta, investigadores de Japón, Reino Unido, Alemania, Estados Unidos y Canadá realizaron estudios aleatorios de casos y controles y experimentales que refuerzan tal asociación, pero solo tenían descrito como lesión los adenomas y el cáncer colorrectal, no contemplaban otros tipos de lesiones.¹⁷⁻²⁰

Desde entonces Breuer²¹ comienza a publicar los diferentes mecanismos por los cuales los ácidos biliares predisponían a la tumorigénesis en el colon. A finales de esta última década, se reportan trabajos experimentales en animales y en humanos que explican tales mecanismos. A través de métodos bioquímicos y analíticos se

demostró un aumento de la actividad proliferativa de la mucosa del recto y niveles elevados de ácidos biliares en pacientes con pólipos y cáncer colorrectal.²¹

En la década de los años noventa, la mayoría de las investigaciones realizadas en estos mismos países incluyeron diversos factores como el tipo de dieta (grasa y fibra), terapias hormonales, entre otras, relacionándolas con el aumento de los niveles de ácidos biliares en heces, la actividad proliferativa de las células colónicas, la ruptura y el daño del ácido desoxirribonucleico en la reparación tisular. Todos concluyeron que los niveles elevados de ácidos biliares totales en la luz intestinal pueden estar asociados al cáncer colorrectal.²²⁻²³

Estos hechos se refuerzan una vez más al realizar una revisión sistemática de la literatura internacional sobre diferentes metaanálisis, estudios de base fisiopatológica, entre otros, realizados a finales del siglo XX y principios del XXI en países desarrollados con altos índices de cáncer colorrectal, donde se concluye que la existencia de un alto riesgo de lesiones, tales como los adenomas y el cáncer colorrectal en la mucosa colónica en pacientes colecistectomizados y con litiasis vesicular, así como en la población general, pueden ser prevenibles.²⁴⁻²⁵

A partir de los resultados obtenidos por estos investigadores, desde el año 1990, en el Instituto de Gastroenterología se vienen realizando los estudios de acción tóxica de los ácidos biliares sobre la mucosa digestiva. El primer estudio reportado data de 1993, por la licenciada Cendán[†] y colaboradores, quienes concluyeron que había una asociación entre los niveles elevados ácidos biliares totales en heces y las lesiones de colon respecto a personas normales, lo cual justificaba la utilidad de su estudio para el diagnóstico de enfermedades del intestino.²⁶

Posteriormente Paniagua y colaboradores en la década de los años noventa comenzaron con la determinación de ácidos biliares totales en heces en pacientes con diagnósticos endoscópicos e histológicos de cáncer colorrectal, adenomas y colon normal y reportaron que 85 % de los pacientes con cáncer colorrectal y que 60 % con adenomas, presentaron niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y solo 30 % de los pacientes normales tenían ácidos biliares totales en heces elevados y de estos 70 % no presentaban lesiones.¹³¹ Estos resultados permitieron establecer una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y el cáncer colorrectal y adenomas, coherente con trabajos internacionales que reportan resultados similares.²⁷⁻²⁸

En esa misma época el autor de este trabajo de tesis se incorporó a las investigaciones acerca de la acción de los ácidos biliares en todo el tracto digestivo, estudios que ha continuado hasta la actualidad, y que muestran la dinámica entre la investigación, la docencia y su desempeño asistencial durante el período 1992-2018, y la lógica propia de la interacción teoría y práctica. A partir de esa experiencia se realizó un ensayo clínico-terapéutico aleatorio con el objetivo de determinar la acción de la celulosa microcristalina sobre los niveles elevados de ácidos biliares totales en heces en el colon y precisar si esta administración se asociaba a efecto adverso desagradable o tóxico para el paciente, lo cual permitió concluir que la celulosa microcristalina posee una alta capacidad para captar e inactivar los ácidos biliares en un plazo corto y evitar así su acción agresiva sobre la mucosa del colon sin provocar reacciones adversas.²⁹

Entre 1992 y 1999, el autor en su desempeño como doctor en medicina, Especialista de I Grado en Gastroenterología y profesor asistente e investigador agregado, realizó varias investigaciones relacionadas de tipo descriptivas, analíticas y ensayos clínicos, para explorar el comportamiento de los ácidos biliares en relación con las lesiones gástricas y describir las asociadas a niveles elevados de ácidos biliares totales en jugo gástrico, así como el uso terapéutico de la celulosa microcristalina como agente citoprotector,²⁹ con las cuales se puso en evidencia una diferencia significativa de las lesiones gástricas entre los pacientes con ácidos biliares totales normales en jugo gástrico y los que presentaban niveles elevados, además, se establecieron nuevas hipótesis relacionadas con el posible daño de los ácidos biliares en la mucosa gástrica, con la posibilidad de extenderse a otros sitios del tracto digestivo. Asimismo se perfeccionó el manejo clínico terapéutico de los pacientes con gastritis alcalina, a partir del uso de la celulosa microcristalina como atrapador y citoprotector de la acción tóxica de los ácidos biliares. El estudio descrito constituyó el núcleo principal de la tesis de Especialista en Gastroenterología, Premio Panamericano, Solvay Pharma de Brasil en 1995 y reconocido como Premio Relevante municipal y provincial en el II Fórum Ramal de Labiofarm, 1996.

En este período, bajo la tutoría del autor se realizaron tres investigaciones más, que a diferencia de otras terapéuticas empleadas en la gastritis alcalina hasta ese momento, mostraron como novedad que la celulosa microcristalina en forma de gel permitía disminuir de manera significativa los niveles de ácidos biliares totales en el jugo gástrico y de esta manera actuaba como citoprotector. Asimismo se

pesquisó por vez primera, mediante la determinación de ácidos biliares totales elevados y de sangre oculta en jugo gástrico, la existencia de lesiones en el estómago.^{30, 32}

Posteriormente se inició un proceso de profundización teórico-conceptual de la acción de los ácidos biliares, tanto por las evidencias médicas, ya consideradas, como por la revisión de los resultados obtenidos internacionalmente. Al propio tiempo, estas experiencias se recogieron en los libros *Nueva terapéutica en la gastritis alcalina*³³ y *Actualidades en gastroenterología*,³⁴ así como en siete publicaciones periódicas³⁵⁻³⁹ y presentadas en once eventos nacionales e internacionales como contribución a la literatura especializada y material bibliográfico para la formación de especialistas.

Entre los aportes e impactos en la práctica asistencial, docente, investigativa y social se encuentran: una nueva terapéutica de la gastritis alcalina con celulosa microcristalina, generalizada y publicada nacional e internacionalmente como literatura complementaria para la formación académica de la especialidad en gastroenterología. Se caracterizaron los problemas teóricos-conceptuales y se plantearon algunas respuestas por la vía investigativa del modo de actuación de enfermedades relacionadas con los ácidos biliares totales elevados en jugo gástrico. De igual modo se sistematizó la metodología para la especialidad de Gastroenterología, teniendo en cuenta la necesidad de incluir cambios en la formación de los investigadores desde una preparación que les permita estudiar los problemas fisiopatológicos que se presentan en la práctica médica. Como un valor agregado, las investigaciones de este período sirvieron de referencia y apoyo para la Unión de Investigación y Producción de la Celulosa de la Caña de Azúcar, Cuba 9, Quivicán, en la obtención de la celulosa microcristalina por vez primera en Cuba.⁴⁰

Posteriormente, entre 2000 y 2007, el autor, ya en su condición de Especialista de II Grado en Gastroenterología, profesor e investigador auxiliar y Doctor en Ciencias Médicas, fue tutor de siete tesis para la obtención del título de Especialista en Gastroenterología, y tutor cinco de maestrías, las cuales dieron respuesta a problemáticas pendientes mediante investigaciones descriptivas, analíticas y ensayos clínicos. Entre otros propósitos, el principal fue evaluar el uso terapéutico de la celulosa microcristalina en pacientes con síndrome de intestino corto (2000), reconocida con un Premio Panamericano, en Perú (2001);⁴¹ la asociación

entre metaplasia intestinal gástrica, *Helicobacter pylori*, reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales en jugo gástrico elevados (2002). Con posterioridad el estudio se extendió al colon para describir las lesiones en pacientes con ácidos biliares totales en heces elevados, evaluar la presencia de displasia y ácidos biliares totales en heces elevados en pacientes con colitis ulcerosa de más de diez años de evolución (2002), así como la relación de los ácidos biliares totales en heces elevados y las lesiones de colon, estudio que por primera vez evaluó a pacientes con litiasis vesicular y a colecistectomizados y cuyos resultados se incluyeron en su tesis de doctorado (2007).⁴²⁻⁴⁵

Los resultados de este período se presentaron en siete eventos y se publicaron en seis revistas,⁴⁶⁻⁵⁰ en ambos casos tanto nacionales como internacionales, y en el libro digital *Monografía para la endoscopia en la atención primaria*.⁵¹

Entre los aportes e impactos en la práctica asistencial, docente, investigativa y social del período analizado se encuentran: la ratificación del efecto citoprotector de la celulosa microcristalina en el síndrome intestino corto y en operados gástricos, la identificación de la metaplasia intestinal gástrica como condición precoz de premalignidad asociada a niveles elevados de ácidos biliares totales en jugo gástrico; la evidencia de una fuerte asociación entre niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y lesiones en el colon, la descripción por primera vez de la colitis inespecífica como una nueva enfermedad desde el punto de vista histológico en pacientes con niveles de ácidos biliares totales en heces, ser el primer estudio en Cuba para determinar presencia de lesiones colónicas en pacientes con litiasis vesicular y en colecistectomizados con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces. Asimismo, desde el punto de vista teórico, metodológico y conceptual provee a la comunidad científica una nueva visión acerca del abordaje de este tema que sustente cambios en los modos de actuación frente a los efectos tóxicos de los ácidos biliares, al tiempo que contribuye a enriquecer la literatura especializada. Como valor agregado, los resultados de este período permiten cambios de percepción y sensibilizar a médicos generales integrales, cirujanos y gastroenterólogos acerca de la existencia de asociación entre los niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y lesiones colónicas, así como realizar estudios de carácter preventivo para determinar la presencia de estas lesiones en pacientes con litiasis vesicular antes del tratamiento quirúrgico y establecer pautas de seguimiento en los colecistectomizados.

Entre 2008 y 2014, las investigaciones sobre el tema se realizaron en pacientes venezolanos y cubanos, teniendo en cuenta que el autor estuvo trabajando como profesor e investigador titular en un centro de alta tecnología de la República Bolivariana de Venezuela (2003-2011) y finalizada la misión médica se incorporó al Instituto de Gastroenterología en 2011. Las investigaciones realizadas en Venezuela, de tipo descriptivas, se centraron en describir el comportamiento de algunos de los resultados obtenidos entre 1992 y 2007 en otros pacientes,⁵⁻⁵³ con el objetivo de describir la frecuencia del reflujo duodenogástrico y lesiones gástricas en pacientes con litiasis vesicular, colecistectomizados y con vesícula biliar normal en pacientes venezolanos y las lesiones presentes en la mucosa colónica en colecistectomizados. De estas investigaciones bajo la tutoría del autor, una fue tesis para optar por el grado de Especialista en Imagenología (2008) y ocho tesis de maestría en medios diagnósticos⁵⁴⁻⁵⁶. A finales de 2011 el autor comienza en Cuba la tutoría de una investigación descriptiva y analítica en pacientes con colitis ulcerosa de más de ocho años de evolución, que constituyó una tesis doctoral apoyada en estudios inmunohistoquímicos (p53) e imágenes endoscópicas con tecnología avanzada (imagen de banda estrecha),⁵⁷ reconocida con un Premio Nacional y Mejor Resultado Científico y Tecnológico por el Ministerio del Interior. Esta tesis sirvió de base para elaborar dos proyectos de investigación bajo la tutoría del autor, perteneciente a la línea de investigación “Determinantes de salud, riesgo y prevención de enfermedades en grupos vulnerables”, aprobada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, con el objetivo de determinar la expresión de la proteína p53 mutada, sangre oculta en heces y lesiones colónicas en pacientes atendidos en el Instituto de Gastroenterología con litiasis vesicular y colecistectomizados, que fueron realizadas por aspirantes al grado de Especialista en Gastroenterología,⁵⁸⁻⁵⁹ las que fueron reconocidas como Premio Relevante en el XXIII Fórum de Ciencia y Técnica del Instituto de Gastroenterología y recibieron el Premio Destacado en las Jornadas Científicas del Centro Internacional de Salud La Pradera. Al igual, el autor asesora otra tesis en relación con el tema realizada en el Hospital Clínico Quirúrgico Calos J. Finlay (2012).⁶⁰

Los resultados de este período se presentaron en ocho eventos y se publicaron en varias revistas,⁶¹⁻⁷² en ambos casos tanto nacionales como internacionales. Se realizó además la primera edición del libro *Hormonas y neuropéptidos gastrointestinales*.⁷³ El autor ofreció el primer supercurso: “Ácidos biliares

agentes carcinógenos: mitos y realidades”, a través del sitio www.sld.cu/sitios/gastroenterología/.

Entre los aportes e impactos en la práctica asistencial, docente, investigativa y social del período analizado se encuentran: que permitieron alertar acerca del vínculo entre tener litiasis vesicular o estar colecistectomizado con la presencia de lesiones gástricas y de colon se ofrecen las primeras premisas científicas del uso clínico de la expresión de la proteína p53 mutada y de la sangre oculta en heces en pacientes con colitis ulcerosa de más de ocho años de evolución y en adenomas colónicos de alto grado de displasia en pacientes con litiasis vesicular o colecistectomizado. Asimismo, los resultados obtenidos en los pacientes venezolanos permitieron validar las metodologías empleadas en los períodos de investigación precedentes, así como enriquecer los aspectos teóricos-conceptuales para la asistencia, docencia (diseño de programas de formación, literatura complementaria) e investigación de pregrado y posgrado en el territorio nacional e internacional.

Dos aspectos esenciales justifican la continuidad y la profundización de las investigaciones realizadas entre 2015 y 2016: por un lado, la existencia de asociación entre niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y lesiones colónicas, diagnosticadas por colonoscopia e histología y por otro, que aunque las evidencias no son conclusivas, sí indican que factores concomitantes tales como la condición de ser colecistectomizado o presentar litiasis vesicular pueden considerarse como promotores de lesiones en el colon, porque de modo indirecto contribuyen a la elevación sostenida de ácidos biliares en la luz intestinal. Ambos aspectos concatenan todo lo descrito en los períodos anteriores con el momento actual, que culmina con la presentación de esta tesis.

En este período el autor se centró en el estudio de esos factores descritos para establecer pautas de diagnóstico y tratamiento con márgenes de riesgos controlables, de valor inestimable tanto para el diagnóstico, como para la terapia de las lesiones en grupos de riesgo, con el propósito de proporcionar evidencias de que los ácidos biliares totales en heces elevados o de condiciones que los eleven (litiasis vesicular o estar colecistectomizados) son factores de riesgo estrechamente vinculados a las lesiones colónicas que pueden preceder al cáncer colorrectal. Asimismo, sensibilizar a los decisores del Programa de Atención Integral al Cáncer para que tengan en cuenta la inclusión de estos

factores en las acciones de prevención de cáncer colorrectal y que se utilicen estudios inmunohistoquímicos de la proteína p53 mutada como marcador de lesión avanzada de cáncer colorrectal.

La investigación actual, de tipo explicativa, descriptiva y analítica, parte de los resultados obtenidos en la investigación llevada a cabo para la tesis de obtención del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas que permitieron concluir en ese momento que existía una asociación significativa entre los niveles de ácidos biliares totales en heces y la presencia de lesiones macroscópicas y microscópicas de colon en pacientes cubanos y, por tanto, recomendaba realizar estudios multifactoriales donde se pudiera probar, o al menos profundizar, en la relación de los niveles elevados de ácidos biliares totales en heces, la litiasis vesicular y los colecistectomizados, como marcadores de riesgo en la aparición de lesiones colónicas, teniendo en cuenta también los resultados de los proyectos: “Características histomorfológicas del colon en pacientes con litiasis vesicular y en los colecistectomizados” y “Determinación de la inmunoeexpresión p53 y sangre oculta en heces en pacientes colecistectomizados y con litiasis vesicular”, aprobados por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, que constituyeron temas de dos tesis de grado para Especialista en Gastroenterología tutorados por el autor.⁵⁸⁻⁵⁹

Los resultados de este período se presentaron en diecinueve eventos y se publicaron en cinco revistas, en ambos casos tanto nacionales como internacionales.⁷⁴⁻⁸⁰ La experiencia investigativa en relación con los ácidos biliares, acumulada en todo el proceso investigativo formó parte del contenido del primer libro docente cubano para la especialidad en ocho tomos, titulado *Gastroenterología y hepatología clínica*,⁸¹ que obtuvo el Premio Anual de la Crítica de Literatura Científico-Técnica de 2016, otorgado por el Instituto Cubano del Libro y la Academia de Ciencias de Cuba, así como el reconocimiento como obra de excelencia que prestigia a la Editorial de Ciencias Médicas y contribuye al desarrollo de la producción científica cubana.

A partir de 2016 la segunda edición de *Hormonas y neuropéptidos gastrointestinales*⁷³ fue incluida en la bibliografía de referencia para este tema en Wikipedia, lo que constituye una forma de socialización de la información científica.

Entre los aportes e impactos en la práctica asistencial, docente, investigativa y social se encuentran: la identificación por vez primera en Cuba de pacientes

con ácidos biliares totales en heces elevados, litiasis vesicular y estar colecistectomizados como grupos de riesgo para lesiones premalignas y malignas de colon y se evidencia la importancia del uso de la sangre oculta en heces como marcador predictivo de lesiones colónicas en pacientes con litiasis vesicular o ser colecistectomizados, así como la necesidad de seguimiento prequirúrgico y posquirúrgico de pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados independientemente de la edad y el sexo. Además, se ofrecen elementos teóricos científicos y las bases esenciales que fundamentan la inclusión en las acciones de prevención del cáncer colorrectal que derivan del Programa de Atención Integral al Cáncer en Cuba, así como el valor de la determinación de la expresión de la proteína p53 mutada en lesiones precoces de la carcinogénesis, lo cual potencializa su valor como marcador predictivo de lesión avanzada y se consolida la utilidad de la endoscopia terapéutica precoz en la interrupción de la secuencia pólipocáncer.

Esta última investigación fue merecedora de varios premios relevantes y destacados en Fóruns de Ciencia y Técnica de base, municipal y provincial (2017). En 2018 obtuvo el Premio Provincial Anual de Salud. El análisis realizado permite reconocer como los aportes e impactos más significativos de todo el proceso investigativo (1992-2018), los siguientes: se evidencia que desde el objeto de las investigaciones realizadas o tutoradas por el autor en el área científica: "Ácidos biliares-lesiones-mucosa digestiva", pueden identificarse las lesiones de la mucosa intestinal que van desde procesos inflamatorios hasta lesiones severas como el cáncer, relacionadas con la presencia de un grupo de factores considerados de riesgo en los pacientes cubanos, entre ellos los ácidos biliares totales en heces elevados, la litiasis vesicular y estar colecistectomizados. Por otra parte se brindan elementos teórico-metodológicos que sustentan la incorporación de estos factores para considerarse como de riesgo en las acciones preventivas del cáncer colorrectal derivadas del Programa de Atención Integral al cáncer en Cuba. La expresión de la proteína p53 mutada constituyó una alerta clínica-científica acerca de la malignidad avanzada de las lesiones de colon consideradas hasta el momento premalignas.

Todo lo anterior se refleja en 20 publicaciones (7 en revistas nacionales y 13 en revistas internacionales, indexadas en las principales bases de artículos científicos), 7 libros, uno de ellos Premio de la Crítica Científico-Técnica, 64 tutorías de trabajos de tesis (2 tesis de doctorado, 40 tesis de especialistas,

20 tesis de maestrías, 2 de tesis de diplomado) y la participación con trabajos en 48 eventos científicos (22 nacionales y 26 internacionales), el otorgamiento de 11 premios (9 nacionales y 2 internacionales), la participación en 9 foros de ciencia y técnica y, la impartición de 18 conferencias en distintos contextos científicos. Según lo reportado por el Institute for Scientific Information and the Journal Citation Reports, las publicaciones han constituido citas en 237 artículos, nacionales e internacionales con un factor de impacto de un índice $h = 8/5$ y un índice $i_{10} = 8/4$ hasta 2014. Además de haber recibido por Inbiomed, un registro de visitas a los artículos publicados que van de 700 hasta 7 168 visitas.

En fin, los resultados obtenidos indican que el nivel alcanzado por la gastroenterología cubana en materia de prevención de enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer colorrectal, está en correspondencia con las líneas mundiales de investigación en este campo.

Referencias de antecedentes del proceso investigativo

1. González NL. Estudio epidemiológico de las enfermedades digestivas [Tesis]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología, 1975.
2. Jiménez GM, Paniagua EM, González NL, Pérez RLI. Valor de la colonoscopia en el diagnóstico de las lesiones tumorales por encima del rectosigmoides. Rev Cubana Med. 1977;16(5):497-500.
3. Paniagua EM, González NL, Jiménez GM, Gra BO, Mandado SP, Hernández WM. Citología aspirativa. Nuevo método en el diagnóstico del cáncer de colon. Rev Cubana Invest Biomed. 1987;6(1):127-39.
4. Jiménez MG, Paniagua EM, González N, Grá OB. Polipectomía endoscópica en el colon. Rev Cubana Cir. 1988;27(6):51-6.
5. Vega SH, Rodríguez MR, Peláez BA. Cáncer del colon y recto: criterios actuales sobre su diagnóstico. Rev Cubana Invest Bioméd. 1988;7(2):21-30.
6. Hano GO, Jiménez MG, González LN, Paniagua EM. Seguimiento endoscópico a largo plazo de pacientes con pólipos adenomatosos rectocolónicos extirpados por polipectomía endoscópica. Rev Cubana Cir. 1993;32(2):122-31.
7. Galano UR, Rodríguez FZ, Casás PA. Cáncer de colon: Seguimiento posoperatorio. Revista Cubana Cir. 1997;36(1):59-63.

8. Hechavarría BPM, Meriño HT, Fernández MYA, Pérez PA. Características clínicas del cáncer de colon. Estudio de 57 pacientes. MEDISAN 2003 [Consultada 2016 dec 13];7(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_3_03/san02303.htm
9. Del Valle LIP, Romero BSR, Santana FY. Lesiones de colon diagnosticadas por colonoscopia en pacientes con sangre oculta positiva. Rev Méd Electr [Internet]. 2014 [Consultada 2016 dec 13];36:692-9. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242014000700002&nrm=iso.
10. Jiménez MG, Paniagua EM, Hano GO, González NL, González-Carbajal M, García E. Resultados de 8 000 colonoscopías realizadas en el instituto de gastroenterología entre 1976 a 1991. Rev Cubana Cirugía [Internet]. 1995 [Consultada 2016 dec 13];34(2):0-. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74931995000200003.
11. Lochhead P, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Wu K, Nishihara R, et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions. Am J Gastroenterol [Internet]. 2014 [Consulted 2016 dec 13];109(8):1205-14. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.153>.
12. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. Am J Clin Nutr [Internet]. 2013 [Consulted 2016 dec 13];98(1):111-20. Available from: <https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.056689>.
13. 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.
14. Bolt HM, Marchan R, Hengstler JG. Bile acids as colon carcinogens and coffee ingredients as antagonists. Arch Toxicol [Internet]. 2011 [Consulted 2016 dec 13];85(8):859-60. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0737-7>
15. Jansel PL. Endogenous bile acids as carcinogens. J Hepatol [Internet]. 2007 [Consulted 2016 dec 13];47(3):434-5. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278\(07\)00313-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278(07)00313-3).

16. Hepner GW, Hofmann AF, Malagelada JR, Szczepanik PA, Klein PD. Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients. *Gastroenterology*.1974;66(4):556-64.
17. Tanida N, Hikasa Y, Shimoyama T, Setchell KD. Comparison of faecal bile acid profiles between patients with adenomatous polyps of the large bowel and healthy subjects in Japan. *Gut* [Internet].1984[Consulted 2016 dec 13]; 25(8):824-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6745720/>.
18. Makino T. Faecal bile acid excretion in patients with colon cancer, colon polyp and peptic ulcer. *Tokai J Exp Clin Med*. [Internet].1984[Consulted 2016 dec 13]; 25(8):833-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6745721/>.
19. Kalek HD, Stellaard F, Kruis W, Paumgartner G. Detection of increased bile acid excretion by determination of bile acid content in single stool samples. *Clin Chim Acta*.1984;140(1):85-90.
20. Perogambros A, Legakis NJ. Faecal bile acids in patients with colon cancer. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (B)*.1982;176(4):346-8.
21. Breuer NF, Dommès P, Jaekel S, Goebell H. Fecal bile acid excretion pattern in colonic cancer patients. *Dig Dis Sci*.1985;30(9):852-9.
22. Chen HL, Lin YM, Wang YC. Comparative effects of cellulose and soluble fibers (pectin, konjac glucomannan, inulin) on fecal water toxicity toward Caco-2 cells, fecal bacteria enzymes, bile acid, and short-chain fatty acids. *J Agric Food Chem* [Internet].2010[Consulted 2016 dec 23];58(18):10277-81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1021/jf102127k>.
23. Kamano T, Matsumoto M, Kano M. Diagnostic significance of measurement of fecal bile acids in colorectal cancer patients. *Curr Therap Res*.1994;55: 997-1001.
24. Hong SN, Lee TY, Yun SC. The Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Gallbladder Diseases. *J Korean Med Sci* [Internet].2015[Consulted 2016 dec 13];30(9):1288-94. Available from: <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1288>
25. Schernhammer ES, Leitzmann MF, Michaud DS, Speizer FE, Giovannucci E, Colditz GA, et al. Cholecystectomy and the risk for developing colorectal

cancer and distal colorectal adenomas. Br J Cancer [Internet].2003[Consulted 2016 dec 13];88(1):79-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6600661>

26. Cedán CA, Jiménez GM, Vega SH, Gra OB. Ácidos biliares en heces. Su utilidad en el diagnóstico de enfermedades del Intestino. Rev Cubana Invest Biomed.1993;12(1):22-8.
27. Tanida N, Hikasa Y, Shimoyama T, Setchell KD. Comparison of faecal bile acid profiles between patients with adenomatous polyps of the large bowel and healthy subjects in Japan. Gut [Internet].1984[Consulted 2016 dec 13]; 25(8):824-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6745720/>.
28. Makino T. Faecal bile acid excretion in patients with colon cancer, colon polyp and peptic ulcer. Tokai J Exp Clin Med. [Internet].1984[Consulted 2016 dec 13]; 25(8):833-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6745721/>.
29. Piñol JF. Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo duodenogástrico con ácidos biliares elevados en contenido gástrico [Tesis]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 1995.
30. Rodríguez IN. Acción de la celulosa microcristalina en forma de gel sobre los niveles elevados de ácidos biliares en pacientes con gastritis alcalina. [Tesis-Tutor]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 1997.
31. Paneque O. AB elevados en jugo gástrico y sangre oculta en pesquisa de lesiones gástrica. [Tesis-Tutor]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 1997
32. Hernández GHR. Evaluación terapéutica en pacientes operados de estómago con gastritis por reflujo biliar, AB totales elevados y Helicobacter pylori positivo. [Tesis-Tutor]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 1998.
33. Paniagua EM, Piñol JF. Nueva terapéutica en la gastritis alcalina. La Habana: Editorial Academia; 1998.

34. Piñol JFN. Ácidos biliares, fibra dietética y afecciones de colon. En: Paniagua EM, Piñol JFN, et al Actualidades en Gastroenterología. 1era.ed. Editorial Ciencias Médicas, 1998, pag39-51.
35. Paniagua EM, Piñol JFN, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en la gastritis alcalina por reflujo biliar. Acta Gastroent Latinoamer. 1997; 27:2.
36. Paniagua EM, Piñol JFN, et al. Monografía gastritis crónica I Rev Gastrum España. 1997; No.141.ISSN-0211-058X
37. Paniagua EM, Piñol JFN, et al. Monografía: gastritis crónica II Rev Gastrum España. 1997; No.142. ISSN-0211-058X
38. Piñol JFN, Paniagua EM. Cáncer gástrico: factores de riesgo. Rev Cuban Oncol: 1998; 14 (3): disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
39. Cruz BD, Rodríguez M, Villasana L, Acevedo A M, Paniagua M, Casadesús D, Jiménez G, Gzlez M, Piñol F, *et al.* Molecular diagnosis of FAP in Cuban families. J. Gastroenterol Hepatol, 1999; 14(Suppl):A56.
40. García, L.; Bordallo, E.; Cordero, D. Celulosa Microcristalina. Revista Cub Quím, vol. XVIII, núm. 1, 2006, pp. 115-117. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=443543688052>
41. Acosta AEA. Acción de la celulosa microcristalina en pacientes resecado de íleon con ABelevados en heces fecales. Tesis-Tutor]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 2000.
42. 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.
43. Pérez SGM. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. Tesis-Tutor. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 2002.
44. Romero CRL. Presencia de lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces fecales. Tesis-Tutor. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 2002.

45. Chao GL. Presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más de evolución. Tesis-Tutor. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología; 2002.
46. Paniagua EM, Piñol JF, Acosta E, Borbolla E, Cendán A. Acción de la celulosa microcristalina en pacientes con síndrome de intestino corto y ácidos biliares totales elevados en heces. AIGE. 2002;2:4-7.
47. Piñol JF, Liborio Romero 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
48. Hernández Garcés HR, Piñol JF, Paniagua EM. Treatment in patients operated on of the stomach with elevated biliary acids and positive *Helicobacter pylori*. Rev Cubana Farm [Internet]. 2008 [Consulted 2016 dec 13];42(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152008000100008&script=sci_arttext&lng=en.
49. Paniagua EM, Piñol JF. Nueva terapia gastritis alcalina Rev. Avan Med Cub/ año VIII No. 28/2001:14.
50. Paniagua EM, Piñol JFN, Chao GL, Borbolla E, Cendán A. Displasia en pacientes con Colitis ulcerativa idiopática de 10 años o más de evolución. Rev. Cubana Med 2005; 44(5-6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000500003
51. Piñol JFN, Hernández GHR. Endoscopia en la atención primaria. Plan Revolución. Actualización de endoscopia para la atención primaria. Monografía. CD-RUM, 2003.
52. Domínguez HY. Diagnósticos endoscópicos en pacientes atendidos en el servicio de endoscopia de la Clínica Integral Bolivariana. Municipio Colon, Estado Zulia, Venezuela. Tesis-Tutor, 2005.
53. León AK. Frecuencia de pólipos gástricos diagnosticados por endoscopia e histología en paciente venezolano. Clínica Integral Bolivariana. Municipio Colon, Estado Zulia, Venezuela. Tesis-Tutor, 2005.
54. Aldana FR. Valor diagnóstico de la ecosonografía de la vesícula biliar en pacientes con síndrome dispéptico. Centro Diagnóstico Integral Municipio Crespo, Estado Lara, Venezuela Tesis-Tutor, 2008.

55. Viltres RNM. Reflujo duodenogástrico en pacientes venezolanos con litiasis vesicular, colecistectomizados y vesícula normal. Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Estado Lara, Venezuela. Tesis-Tutor, 2009.
56. Cox AG. Pólipos gástricos en pacientes venezolanos atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora". Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Estado Lara, Venezuela. Tesis-Tutor, 2009.
57. Chao GL. Imagen con banda estrecha e inmunexpresión de la Proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa y displasia [Tesis]. La Habana, Cuba: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico, 2011. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/476/1/Chaoglez.pdf>
58. Ikehara HMJ. Inmunexpresión p53, sangre oculta en heces de pacientes colecistectomizados y colelitiasis con adenomas con alto grado de displasia. Tesis-Tutor. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología, 2012.
59. Yancho TAS. Características clínico endoscópicas- histomorfológicas del colon en pacientes colecistectomizados y con colelitiasis. Tesis-Tutor. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García. Instituto de Gastroenterología, 2012.
60. Santos Hernández CA. Lesiones en la mucosa colónica de Pacientes colecistectomizados [Tesis-Asesor]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad Finlay- Albarran, 2013.
61. Piñol JF, Paniagua EM, Pérez SG, Gra OB, Cendán CA, Borbolla BE. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. Rev Cubana Med [Internet]. 2010[Consulted 2016 dec 13];49(1):17-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100003&lng=es.
62. Piñol, JFN, Reflujo duodenogástrico en pacientes / Venezolanos con litiasis vesicular, colecistectomizados y vesícula normal. Disponible en: Rev Elect Port Med. 2010, (V):22. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
63. Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;5:22. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>

64. Piñol JFN, Cox AG, Piñol JO, Clavería CEE. Características de los pólipos colónicos en pacientes atendidos en el CMAT "Divina Pastora". Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;V:24. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
65. Piñol JFN, León AK. Frecuencia de pólipos gástricos en pacientes atendidos en el Centro de Diagnóstico Integral "San Carlos", Estado de Zulia, Venezuela. Disponible en: Rev Elect Port Med.2010;V:20. Oct. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
66. Piñol JFN, Cox AG, Piñol JO, Clavería CEE. Características histomorfológicas de los adenomas colónicos resecados en el CMAT "Divina Pastora". Rev Elect Port Med.2010;V:24. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
67. Piñol JFN, Enamorado CME, Piñol JO, Clavería CEE. Características histomorfológicas del cáncer gástrico avanzado en pacientes atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Rev Elect Port Med.2010;V:20. Oct. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
68. Piñol JFN, Rodríguez CA, Piñol JO, Clavería CEE. Metaplasia intestinal en adultos mayores de 50 años atendidos en el Centro Médico de Alta Tecnología "Divina Pastora" Rev Elect Port Med.2010;V:21. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
69. Piñol JFN, Alcantara JER, Gamez SD, Anoceto MA, Piñol JO. Videoendoscopia-polipectomía y vidas salvadas. Rev Elect Port Med.2010;V:21. Nov. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
70. García BE, Amaya ST, Lazo DVS, González FL, Piñol JFN, Sánchez GNL, Hano GO. Poliposis adenomatosa familiar en pacientes cubanos. Breve reporte de nuestra experiencia en el Instituto de Gastroenterología. Rev Elect Port Med.2013;VIII:2. Febr. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
71. Piñol JFN, Vega SA. Videoileoscopia en pacientes venezolanos atendidos en el CMAT "Divina Pastora". Rev Elect Port Med.2014;IX:3. Febr. <http://www.portalesmedicos.com/rev>
72. Chao GL, Piñol JFN, Barroso ML, Tusen TY, Alonso SJ. V. Colitis ulcerosa, imagen de banda estrecha e inmunoexpresión p53. Invest Medico Quir. 2013 (enero-junio);5(1):159-177. ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162
73. Piñol JFN, Paniagua EM, et al. Hormonas y Neuropéptidos Gastrointestinales. Editorial Ciencias Médicas, 1era ed. 2009.

74. Piñol JFN, González FL, Ikehara HMJ, Galainiega J, Morera PM, Vegas SA. Inmunoexpresión p53, sangre oculta en heces de pacientes colecistectomizados y coledolitiasis con adenomas colónicos. Rev Cubana Cir. 2015;31(4):333-341. Disponible en <http://www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/350/154>
75. Piñol JFN, González FL, Galainiega J, Morera PM. p53 immunoexpression in high degree displasia colon adenomas from cholecystectomized cuban patients and with cholelithiasis. Rev Dig Endoscopy. 2017;29 (Suppl 1): 29-261.
76. Piñol JFN, González FL, Galainiega J, Morera PM. p53 immunoexpression in high degree displasia colon adenomas from cholecystectomized cuban patients and with cholelithiasis. Endoscopy. 2018;50: S181.
77. Piñol JFN. Risk factors related to the development of premalignant lesions of the colonic mucosa. Contributions to early diagnosis, Cuba 2002-2015. Endoscopy. 2018;50: S123.
78. Piñol JFN, Piera ROM, González FL, Morera PM, Castellanos GM. Lesiones premalignas colónica en pacientes colecistectomizados, con litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces fecales. Rev Méd Enf Ocronos (CSIC – España). 2018; ISSN nº 2603-8358) Disponible en: <https://revistamedica.com/suscripcion-ocronos/ocronos.com>
79. Piñol JFN, González FL, Morera PM. Colecistectomizados, litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces como factores de riesgo para lesiones colónicas. Rev Cubana de Cirugía. 2018; 53 (2): disponible en: <http://www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/657>
80. Abreu MT, Damas OM, Piñol JFN, Cañete VR. United States/Cuba research Collaborations: Opening Bridges for Gastroenterology. Gastroenterology.2017;152(6):1267-1269. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.011>
81. Paniagua EM, Piñol JFN. Gastroenterología y Hepatología clínica. Editorial Ciencias Médicas, 1era ed. 8 tomos. 2015. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2015/06/25/gastroenterologia-y-hepatologia-clinica-8-tomos>

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Instituto de Gastroenterología

Servicio de Colonoscopia

Consentimiento informado

Yo, _____, estoy de acuerdo con participar en la investigación titulada: Litiasis vesicular, antecedente de colecistectomía y ácidos biliares totales en heces elevados como factores de riesgo en las lesiones de la mucosa colónica. Se me ha explicado que este estudio tiene como objetivo determinar la frecuencia de lesiones (úlceras, colitis, pólipos, lesiones planas o elevadas, divertículos y otras) que suelen presentarse en pacientes con estos antecedentes, según reportes internacionales y nacionales. La investigación se propone, además, relacionar estas lesiones que puedan estar presentes en mí, con mi antecedente de presentar ácidos biliares elevados en heces, tener cálculos vesiculares o estar operado(a) de vesícula, con el fin de lograr en mí un estudio integral que permita a los médicos que me atienden tomar las medidas necesarias para evitarme futuras complicaciones. De los resultados de las investigaciones, se elaborarán nuevas estrategias y medidas para mejorar la atención de quienes sufrimos de esta condición o enfermedad.

Se me realizará una entrevista personal con preguntas que he de responder con la mayor sinceridad posible, al igual que un examen físico abdominal.

Tengo conocimiento de que se me realizarán procedimientos de acuerdo con la sintomatología que presento, como sangre oculta en heces, colonoscopia y biopsia si tengo alguna lesión benigna o maligna en el colon y se me ha explicado en qué consiste la técnica que se llevará a cabo. También tengo conocimiento de los posibles efectos adversos, como dolor abdominal, sangrado, etcétera, que se pueden presentar con la aplicación de la técnica.

Mi participación es voluntaria, por lo cual y para que así conste, firmo el presente consentimiento informado junto al médico que me brinda las explicaciones y me atiende Dr.c. Felipe Neri Piñol Jiménez. En caso de no desear continuar en la investigación puedo voluntariamente retirarme de ella, sin que esto constituya motivo de represalia.

A los _____ días del mes de _____ de 20____.

Firma del médico _____

Firma del paciente _____

ANEXO 3.
MODELO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Momento investigativo 1

Pacientes con niveles elevados de ácidos biliares totales en heces y antecedentes personales de litiasis vesicular o colecistectomía, como grupos vulnerables de riesgo para lesiones premalignas y malignas de colon.

Nombre y apellidos: _____ No. _____

Edad: _____ Sexo: Femenino () Masculino ()

Ácidos biliares totales en heces: Elevados () Normales ()

Diagnóstico endoscópico (lesiones macroscópicas): _____

Diagnóstico histológico (lesiones microscópicas):

Localización de las lesiones microscópicas: CD:() CT () CDs() RS()

Fecha: __/__/20__ Firma del médico: _____

Informe anatomopatológico

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: Femenino () Masculino ()

Descripción: _____

Conclusiones: _____

Fecha: ___/___/20___ Firma del médico: _____

Conclusiones: _____

Momento investigativo 2

Histología de las lesiones colónicas en pacientes con niveles normales y elevados de ácidos biliares totales en heces, litiasis vesicular y en los colecistectomizados.

Nombre y apellidos: _____

No. _____

Edad: _____

Sexo: Femenino ()

Masculino ()

Sangre oculta en heces: Negativa () Positiva ()

Colecistectomizados: () Litiasis vesicular: ()

Años de colecistectomía <6 años () ≥ 6 años ()

Número de cálculos vesiculares por ultrasonido: Uno ()

Más de uno

()

Diagnóstico endoscópico (lesiones macroscópicas): _____

Diagnóstico histológico (lesiones microscópicas):

Localización de las lesiones microscópicas: CD: () CT () CDs () RS ()

Fecha: ___/___/20___ Firma del médico: _____

Informe anatomopatológico

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: Femenino () Masculino ()

Descripción: _____

Conclusiones: _____

Fecha: ___/___/20___ Firma del médico: _____

Observaciones: _____

Momento investigativo 3

Inmunoexpresión p53 en los adenomas colónicos de alto grado de displasia de pacientes con litiasis vesicular y los colecistectomizados, y positividad o no de la sangre oculta en heces.

Nombre y apellidos: _____ No.

Edad: _____ Sexo: Femenino () Masculino ()

Sangre oculta en heces: Negativa () Positiva ()

Colecistectomizados: () Litiasis vesicular: ()

Diagnóstico endoscópico (lesiones macroscópicas): _____

Diagnóstico histológico (lesiones microscópicas):

Fecha: ___/___/20___ Firma del médico: _____

Informe anatomopatológico

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: Femenino () Masculino ()

Diagnóstico endoscópico: _____

Diagnóstico histológico: _____

Diagnóstico inmunohistoquímico de p53: Positivo () Negativo ()

Descripción: _____

Conclusiones: _____

Fecha: ___/___/20___ Firma del médico: _____

Observaciones: _____

ANEXO 4.
PASOS DE LA TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA
PARA DETERMINAR P53

Las láminas con los cortes histológicos pasaron por los siguientes pasos.

1. Desparafinación, aclaramiento y rehidratación con inmersiones secuenciales en xilol, alcohol degradado hasta llegar al agua.
2. Desenmascaramiento antigénico mediante la incubación del tejido en tampón citrato al 2 % en un horno de microonda a temperatura estandarizada, por 10 minutos.
3. Inactivación de peroxidasa endógena mediante la incubación en metanol absoluto con peróxido de hidrógeno al 0,5 % por 30 minutos, a temperatura ambiente.
4. Lavado en tampón fosfato salino 0,1M a pH 7,2, tres veces de 5 minutos cada vez.
5. Incubación en solución al 1 % en suero bovino normal durante 20 minutos para bloquear los determinantes antigénicos inespecíficos que puedan estar presentes en los cortes histológicos.
6. Sin lavado previo, aplicación del anticuerpo primario anti p53 (Génova, capital de Italia) a la concentración sugerida por el fabricante con incubación a 4 °C toda la noche.
7. Lavado igual que en paso 4.
8. Incubación con anticuerpo secundario biotinilado producido contra especie del anticuerpo primario, por 30 minutos a temperatura ambiente.
9. Lavado igual que en paso 4.
10. Incubación con solución de avidina-peroxidasa suministrada por el *kit*, durante 30 minutos.

11. Lavado igual que en paso 4.
12. Revelado de la reacción con 200 mL de diaminobenzidina al 0,075 g/mL en tampón fosfato 0,1 a pH 7,6 con 50 μ L de peróxido de hidrógeno. Bajo el microscopio se observa la reacción. Se detiene la reacción una vez que se observa el resultado deseado o a los 5 minutos, sumergiendo la lámina en agua corriente. Luego se contrasta con hematoxilina de Mayer y se monta la lámina con medio de montaje permanente.

La reacción positiva se observa en los núcleos que muestran coloración carmelitosa. De no haber detección de p53, los núcleos se ven de color azul. El cálculo de índice de expresión fue efectuado utilizando la siguiente fórmula:

$$i = \frac{n_i}{n_c}$$

Donde:

i : índice de expresión.

n_i : número de núcleos inmunocoloreados.

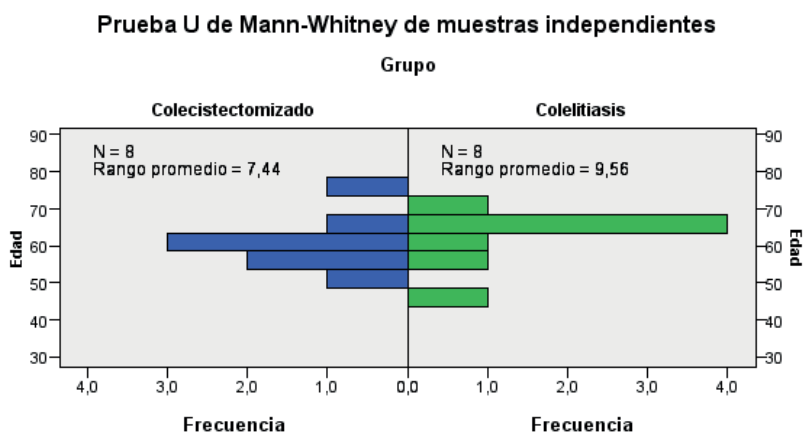
n_c : número de núcleos contados.

ANEXO 5.
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL MOMENTO INVESTIGATIVO 3

	Hipótesis nula	Prueba	Sig	Decisión
1	La distribución de edad es la misma entre las categorías de grupo.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	0,3823 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es 0,05.

¹ Se muestra la significancia exacta para esta prueba.



N total	16
U de Mann-Whitney	40,500
W de Wilcoxon	76,500
Probar estadística	40,500
Error típico	9,480
Estadística de prueba estandarizada	,897
Sig. asintótica (prueba de dos caras)	,370
Sig. exacta (prueba de dos caras)	,382