

Mortalidad por cáncer de vesícula y egresos hospitalarios por patología biliar en Chile 2002-2014, en relación a la garantía GES colecistectomía preventiva

M. LUISA MARDONES^{1,a}, PATRICIA FRENZ²

¹Programa Magister en Salud Pública. Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Dirección. Escuela de de Salud Pública. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aMatrona, Magister en Salud Pública.

Trabajo no recibió financiamiento.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 27 de noviembre de 2018, aceptado el 21 de junio de 2019.

Correspondencia a:
María Luisa Mardones Leyton
Escuela de Salud Pública de la
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.
mlmardones@gmail.com

Changes in gallbladder cancer mortality and hospital discharges due to preventive cholecystectomy in Chile

Background: Gallbladder cancer is a relevant public health problem in Chile. **Aim:** To analyze the mortality trend due to gallbladder cancer and hospital discharges due to biliary disease between 2002 and 2014. To analyze the effect on these parameters of the new health system called explicit guaranties in health whose acronym in Spanish is GES. **Material and Methods:** Mortality and hospital discharge databases available at the website of the Ministry of Health were analyzed. Changes in crude and adjusted rates were evaluated, analyzing data by geographical regions, sex and age. The standardization was carried out using the direct method and using as reference the Chilean population in 2002. The trends were evaluated through the Poisson regression method. **Results:** There is a 4.5% trend towards a decreasing mortality at a national level, as compared with the figures before GES came into force. Mortality among people aged 35 to 49 decreased by 4% before GES, and by 8% after GES. The trend of hospital discharges varied from -1% before GES, to a 2% increase after GES. Discharges among people aged 35-49 years increased from 0.1% to 2.9%. **Conclusions:** The discharge rate increase after GES, does not yet show a break in the reduction of mortality at the national level, although it does benefit the group of 35 to 49 years. (Rev Med Chile 2019; 147: 860-869)

Key words: Cholecystectomy; Gallbladder Neoplasms; Mortality.

El cáncer de vesícula biliar representa un problema relevante de salud pública en Chile, debido a su alta incidencia en comparación con otros países¹⁻³.

Chile presentó la tasa ajustada de mortalidad más alta del mundo, con una tasa de 7,8 por 100.000 habitantes, seguido por Bolivia con 7,5 y en tercer lugar, la República de Corea con una tasa de 4,8^{4,5}.

El principal factor de riesgo para el cáncer de vesícula es la presencia de cálculos biliares^{2,3,6-9}.

Tanto la colelitiasis como el cáncer de vesícula biliar afectan mayormente a mujeres. Actualmente, la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres corresponde a cáncer de vesícula biliar, después del cáncer de mama^{1,10}. Otros factores de riesgo de cáncer de vesícula biliar son la edad^{1,11-14}, la obesidad^{11,15,16} y la etnia mapuche¹⁷.

En Chile, el primer informe de registros poblacionales de cáncer (RPC), publicado en el año 2012, reportó que en la Región de los Ríos la tasa de mortalidad por cáncer de vesícula representó

el primer lugar de mortalidad en las mujeres, con una tasa bruta de 25,8 por 100.000 habitantes, en hombres representó el cuarto lugar, con una tasa bruta de 8,5¹⁴. Además, ocupó el primer lugar respecto de los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) en las mujeres¹⁴.

A partir del año 2006, la colecistectomía preventiva de cáncer de vesícula biliar en personas de 35 a 49 años de edad quedó incluida dentro de las 80 patologías con garantías explícitas en salud (GES) de la Ley 19.966¹⁰, cuya estrategia preventiva se basa en la evidencia que tiene la intervención quirúrgica (colecistectomía) oportuna, como una medida efectiva para la prevención del cáncer de vesícula^{3,7,12,18}.

El presente estudio analizó la tendencia de la mortalidad por cáncer de vesícula y de egresos hospitalarios por patología biliar, entre los años 2002 y 2014, a nivel nacional, por regiones, sexo y rango etario, en relación a la implementación del GES colecistectomía preventiva del cáncer de vesícula en personas de 35 a 49 años.

Material y Método

Tipo de estudio

Corresponde a un estudio observacional-analítico, retrospectivo, con análisis de la tendencia de mortalidad y de egresos hospitalarios. Población: Universo de registros de muertes y egresos hospitalarios de Chile.

Los datos fueron extraídos a través de la página web (datos públicos) del Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud. Los datos de la población para el cálculo de las tasas crudas y ajustadas se obtuvieron a través del informe de población 2002-2012 y proyecciones 2013-2020 del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE). Para el cálculo de ajuste de tasas, se realizó estandarización a través del método directo y se utilizó como referencia la población nacional de Chile del año 2002¹⁹.

Para la descripción de los datos de mortalidad obtenidos del DEIS, se seleccionaron los códigos C23 y C24 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10^o edición (CIE-10)²⁰. Para los egresos hospitalarios, fueron considerados los códigos K80 y K83 de CIE-10, contenidos dentro del grupo de enfermedades del sistema digestivo y que corresponden a: Colelitiasis, colecistitis,

colangitis y otras enfermedades de la vesícula biliar y del tracto biliar.

Las variables analizadas en el estudio para las defunciones y egresos hospitalarios en el análisis descriptivo son sexo, edad y región.

El presente estudio se llevó a cabo a través de análisis descriptivos, con el fin de caracterizar la población en relación con las variables de interés, y luego se realizaron los análisis de tendencia para las variables defunciones y egresos hospitalarios, respectivamente. Finalmente, se analizó la influencia de la implementación del GES en la tendencia de las respectivas variables dependientes.

Para analizar los cambios en la tendencia, se utilizó el modelo de regresión de Poisson, y consideró como variable independiente el tiempo, de los años 2002 a 2014. También fueron consideradas como variables independientes explicativas, la edad (grupos etarios), el sexo y la región.

La variable dependiente para cada modelo fueron las defunciones por cáncer de vesícula biliar y los egresos hospitalarios por patología biliar, respectivamente.

La definición del modelo para las variables en estudio, se obtienen de las siguientes ecuaciones^{21,22}:

$$\ln(\text{defunciones}_i) = [\ln(\text{población}_i) + \beta_0] + \beta_1(\text{región}_i) + \beta_2(\text{grupo_etario}_i) + \beta_3(\text{sexo}_i) + \beta_4(\text{año}_i)$$

$$\ln(\text{egresos}_i) = [\ln(\text{población}_i) + \beta_0] + \beta_1(\text{región}_i) + \beta_2(\text{grupo_etario}_i) + \beta_3(\text{sexo}_i) + \beta_4(\text{año}_i)$$

Donde el subíndice *i* representa todos los valores asociados a las covariables.

La observación de las tasas de incidencia (*incidence rate ratios [IRR]*) permitirá determinar el PCA (porcentaje de cambio anual), como medida de resumen de la tendencia temporal y el intervalo de confianza (IC) con 95% de confianza, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 12.

Resultados

Mortalidad por cáncer de vesícula

La Figura 1 muestra la comparación de las tasas de mortalidad por cáncer de vesícula biliar, donde se observa una reducción de la tasa ajustada

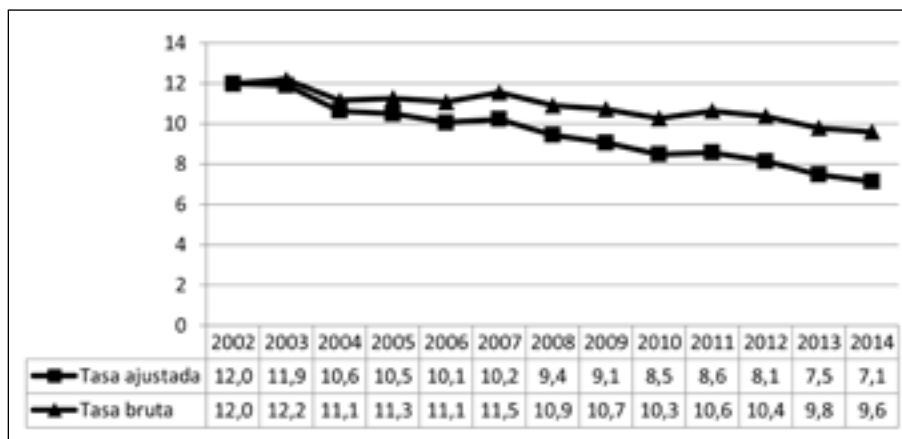


Figura 1. Tasas de mortalidad por cáncer de vesícula en Chile 2002-2014*. Tasa bruta por 100.000 habitantes y tasas ajustada por edad x 100.000 habitantes.

Tabla 1. Tasa de mortalidad ajustada por edad, por cáncer de vesícula por sexo, en Chile 2002-2014*

Año	Tasa sexo masculino	Tasa sexo femenino
2002	7,1	16,0
2003	7,5	15,7
2004	7,1	13,6
2005	6,9	13,5
2006	6,2	13,3
2007	6,5	13,3
2008	6,0	12,2
2009	6,0	11,6
2010	5,7	10,8
2011	5,9	10,8
2012	5,8	10,1
2013	5,2	9,4
2014	5,1	8,9

*Tasa ajustada por edad por 100.000 habitantes.

por edad de 12 en el año 2002 a 7 en el año 2014 en Chile.

Las tasas ajustadas por edad (Tabla 1) de las defunciones por cáncer de vesícula biliar, diferenciado por sexo, se puede observar que los resultados confirmaron el mayor riesgo de la población femenina en Chile, que casi duplica el de los hombres, dando cuenta de 72% de muertes

por cáncer de vesícula en mujeres, versus 28% en hombres, en promedio en el período 2002-2014.

Las tasas de mortalidad por cáncer de vesícula, comparando las 15 regiones del país (Tabla 2), mostraron que las regiones con menores tasas de defunciones correspondieron a las regiones del Norte Grande de Chile I, II y XV, además de las regiones V, XII y XIII. Las tasas más altas de Chile se concentran en las regiones del sur IX, X, XI y XIV.

La Figura 2 muestra las tasas específicas por edad < 35 años de muertes por cáncer de vesícula biliar. Esta refleja una disminución de las tasas, comparando entre el año 2002 y el 2014, sin embargo, presenta muchas fluctuaciones a través del tiempo, dado los escasos eventos observados.

En el grupo etario de 35 a 49 años (Figura 3), se observó una clara disminución de las tasas de mortalidad a través del tiempo, de 4,5 por 100.000 habitantes en el año 2002, a una tasa de 1,8 en el año 2014.

En el grupo etario de 50 años y más (Figura 4), a pesar de observarse una disminución de sus tasas de mortalidad, fue menos acentuada que en el grupo etario de 35 a 49 años, con una tasa de 55 en el año 2002, a una tasa de 34 en el 2014.

Egresos hospitalarios por patología biliar

Al comparar las tasas brutas y ajustadas por edad de los egresos hospitalarios (Figura 5), se observa que, a contar del año 2011, ocurrió un mayor aumento en la tendencia, ya que subió de una tasa ajustada de egresos de 321,6 en el año 2010, a una tasa de 362,0 por 100.000 habitantes.

Tabla 2. Tasas específicas de mortalidad por cáncer de vesícula biliar por regiones de Chile 2002-2014*

Región	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
I	12,8	9,5	3,7	7,0	7,9	9,4	6,8	8,6	6,2	4,3	4,7	7,6	6,3
II	9,7	9,5	6,2	9,0	4,2	9,3	9,1	5,8	5,8	6,0	6,0	6,2	7,6
III	11,4	9,3	10,9	10,0	7,8	10,7	5,6	8,0	6,3	6,8	5,3	6,7	7,0
IV	14,2	10,8	13,0	9,3	10,9	11,4	10,6	8,0	8,9	8,9	8,7	6,2	9,4
V	11,0	10,0	9,4	8,3	9,8	8,8	7,0	7,2	7,2	8,2	6,5	5,7	5,3
VI	9,4	12,1	9,6	10,0	11,0	9,5	8,6	7,5	7,4	8,8	7,0	6,7	7,8
VII	12,1	13,2	14,0	13,2	11,2	11,3	11,0	9,7	10,7	11,9	11,2	9,1	8,4
VIII	15,0	14,4	11,2	12,8	12,2	12,4	10,7	10,5	10,3	10,3	10,7	8,8	8,8
IX	18,5	16,0	14,8	16,1	15,6	15,4	11,6	15,0	13,3	12,2	13,1	11,2	11,7
X	15,3	16,1	17,3	17,2	16,2	16,5	16,4	14,3	13,4	11,3	12,9	13,4	9,4
XI	16,8	19,0	19,9	15,0	13,9	16,0	12,2	3,8	5,8	4,2	8,5	10,7	13,2
XII	9,6	10,6	11,7	9,4	8,2	7,9	9,2	9,8	10,0	8,7	5,5	3,9	6,3
XIII	10,0	10,3	8,7	8,3	7,7	8,1	8,2	7,9	6,9	6,9	6,4	6,1	5,3
XIV	16,5	21,0	18,7	18,4	16,0	15,1	15,6	14,8	13,7	12,5	13,5	15,0	13,3
XV	11,6	10,1	8,5	11,1	9,4	8,3	9,8	8,0	7,1	9,8	6,0	7,1	6,4

* Tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes.

La Figura 6 muestra las diferencias entre las tasas de egresos hospitalarios por patología biliar con cirugía entre los rangos etarios < 35 años, 35-49 años y ≥ 50 años, y entre el sexo femenino versus el masculino, donde se detectó un claro

aumento de estos en el rango etario 35-49 años, siendo especialmente beneficiadas las mujeres. En los hombres, se observó un aumento más lento y constante en el rango de edad protegido por el GES.

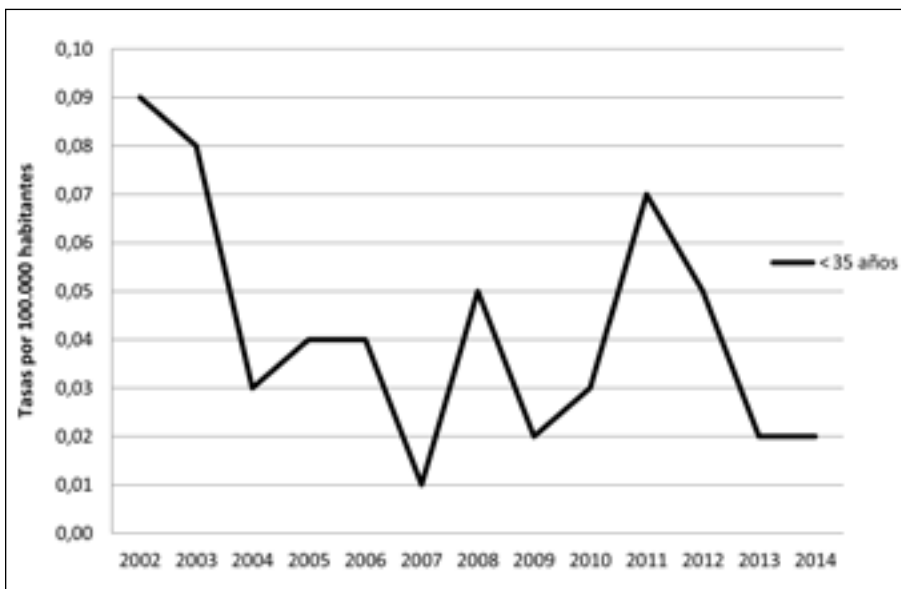


Figura 2. Tasas anuales de mortalidad por cáncer de vesícula en la población menor de 35 años. Chile 2002-2014.

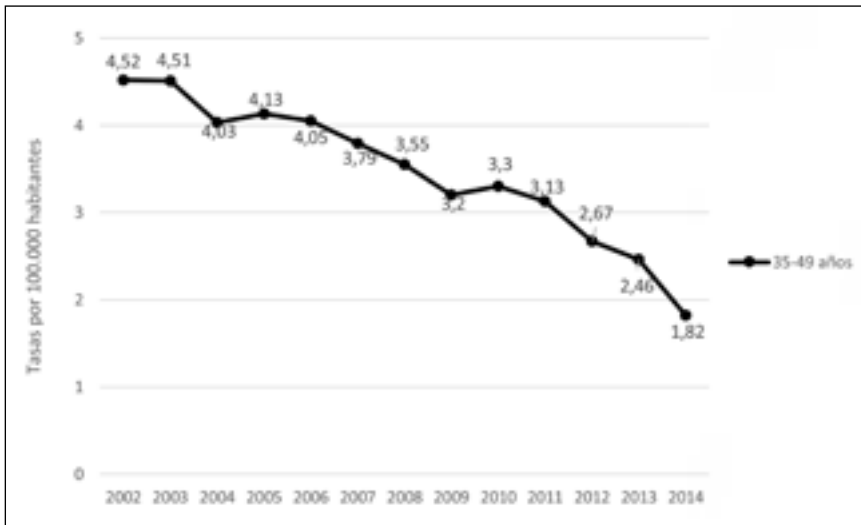


Figura 3. Tasas anuales de mortalidad por cáncer de vesícula de la población entre 35 y 49 años. Chile 2002-2014.

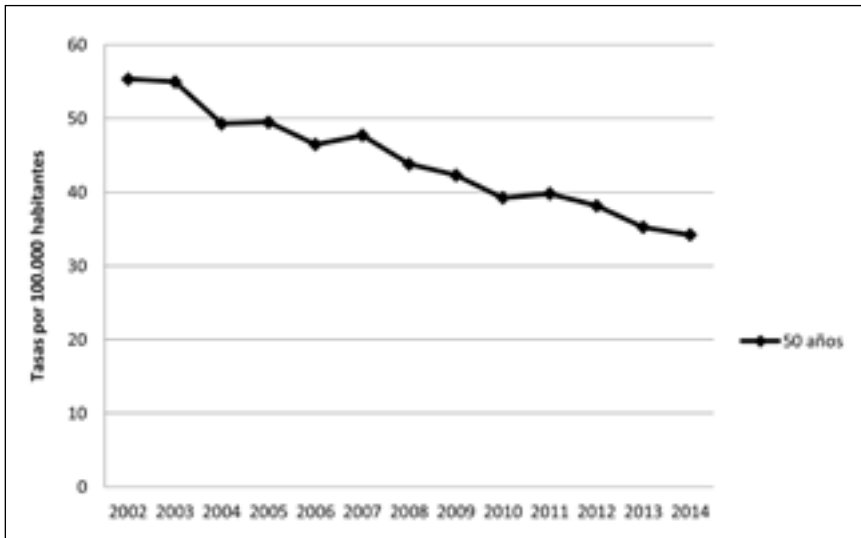


Figura 4. Tasas anuales de mortalidad por cáncer de vesícula en la población de 50 años y más. Chile 2002-2014.

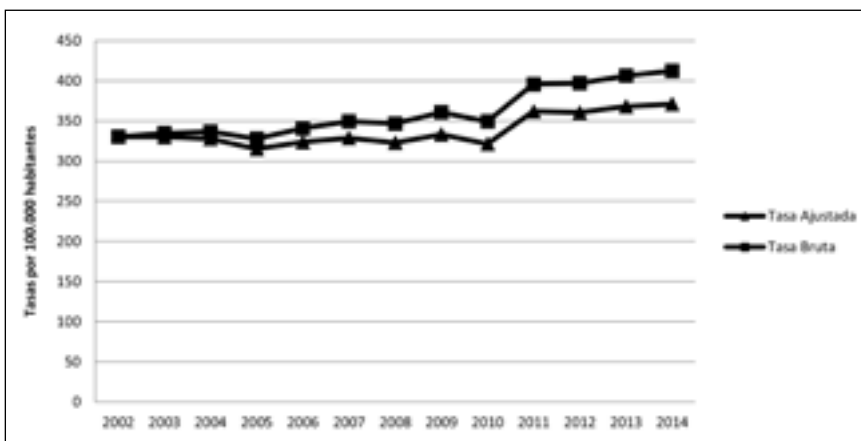


Figura 5. Tasas de egresos hospitalarios por Patología biliar en Chile 2002-2014*. *Tasas brutas y ajustadas por edad por 100.000 habitantes.

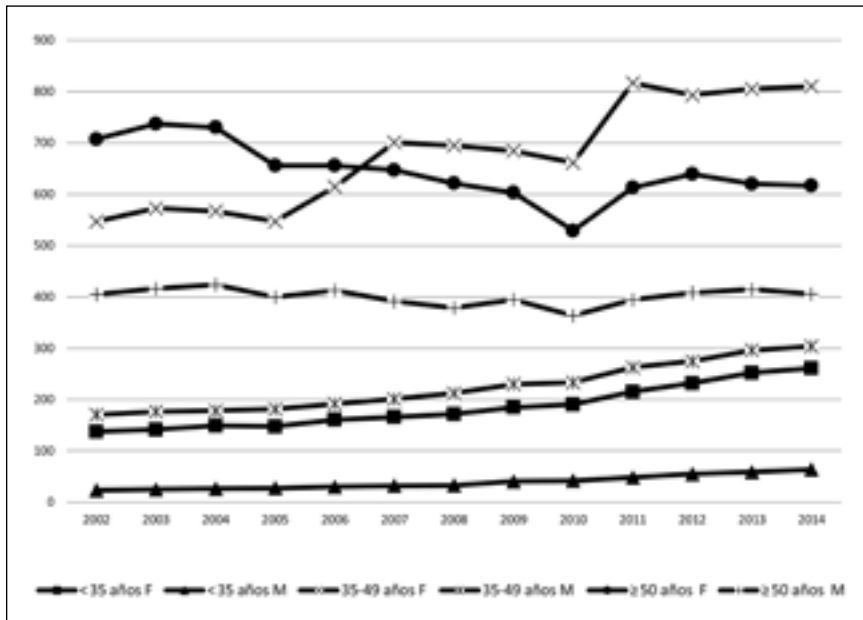


Figura 6. Tasas de egresos hospitalarios por patología biliar con cirugía, por rango etario y sexo. Chile, 2002-2014. F: femenino; M: masculino.

En las personas de 50 años y más, se percibió una disminución de los egresos hospitalarios en mujeres.

De acuerdo al análisis del modelo de regresión de Poisson (Tabla 3), usada para evaluar la tendencia de mortalidad por cáncer de vesícula y de los egresos hospitalarios por patología biliar, en el período antes y después del GES, comparado

por grupos de edad < 35 años, 35-49 años y ≥ 50 años, se observó que en personas de 35 a 49 años, las defunciones disminuyeron en 4,3% al año en el período previo al GES (no significativo). En el período posterior al GES, las defunciones disminuyen en 8% al año, siendo estadísticamente significativo. Hubo una disminución de la brecha entre mujeres y hombres en el período GES. En el

Tabla 3. Tendencia de mortalidad, antes y después del período GES, comparado entre grupos de edad

Variable	< 35 años			35-49 años			≥ 50 años		
	IRR	PCA	Valor de p	IRR	PCA	Valor de p	IRR	PCA	Valor de p
Defunciones período pre-GES									
Tiempo (año)	0,84 (0,67-1,06)	-16	0,161	0,957 (0,91-1,01)	-4,3	0,109	0,956 (0,94-0,97)	-4,4	0,000
Sexo									
Masculino	1			1			1		
Femenino	2,20 (1,08-4,50)		0,030	3,36 (2,80-4,03)		0,000	1,94 (1,85-2,05)		0,000
Defunciones período post-GES									
Tiempo (año)	0,996 (0,86-1,15)	-0,4	0,933	0,92 (0,90-1,10)	-8	0,000	0,958 (0,95-0,97)	-4,2	0,000
Sexo									
Masculino	1			1			1		
Femenino	1,71 (1,06-2,76)		0,029	2,72 (2,34-3,16)		0,000	1,79 (1,72-1,87)		0,000

IRR: Riesgo relativo. PCA: Porcentaje de cambio anual. IC: Intervalo de confianza. IC y valores de p ajustados.

rango etario de 50 años y más, para los períodos antes y después del GES, no se observan cambios. En el análisis de los egresos hospitalarios previo al GES, en las personas < 35 años, los egresos aumentaban en 1% anual, mientras que en el período post-GES aumentaron en 6%, ambos PCA fueron estadísticamente significativos. Los egresos hospitalarios en el grupo de 35 a 49 años en el período previo al GES aumentaban en 0,1% al año (no significativo), mientras que para el período posterior al GES, aumentan en 2,9% al año (estadísticamente significativo). En las personas de 50 años y más, los egresos disminuían en 3% al

año antes del GES y después del GES (2007-2014), disminuyeron en 0,6% al año.

La Tabla 5 muestra el efecto del GES en las defunciones por cáncer de vesícula biliar y en los egresos hospitalarios por patología biliar, a través de la variable GES * tiempo, donde se observó que existió una disminución de las defunciones a través del tiempo, pero la variable GES analizada tuvo un efecto no significativo ($p = 0,971$) en esta tendencia. En el caso de los egresos hospitalarios por patología biliar, se observa que el GES sí impacta en la tendencia de aumento de estos, dado su valor significativo ($p = 0,000$).

Tabla 4. Tendencia de egresos hospitalarios, antes y después del período GES, comparado entre grupos de edad

Variable	< 35 años			35-49 años			≥ 50 años		
	IRR	PCA	Valor de p	IRR	PCA	Valor de p	IRR	PCA	Valor de p
Egresos hospitalarios período pre-GES									
Tiempo (año)	1,01 (1,00-1,02)	1	0,033	1,00 (0,99-1,01)	0,1	0,360	0,97 (0,97-0,98)	-3	0,000
Sexo									
Masculino	1			1			1		
Femenino	5,55 (5,36-5,75)		0,000	3,13 (3,04-3,21)		0,000	1,59 (1,55-1,63)		0,000
Egresos hospitalarios período post-GES									
Tiempo (año)	1,06 (1,05-1,06)	6	0,000	1,03 (1,023-1,034)	2,9	0,000	0,994 (0,990-0,999)	-0,6	0,021
Sexo									
Masculino	1			1			1		
Femenino	4,66 (4,53-4,80)		0,000	2,91 (2,83-2,99)		0,000	1,47 (1,44-1,50)		0,000

IRR: Riesgo relativo. PCA: Porcentaje de cambio anual. IC: Intervalo de confianza. IC y valores de p ajustados.

Tabla 5. Efecto del GES en la mortalidad por cáncer de vesícula biliar y en los egresos hospitalarios por patología biliar en Chile 2002-2014

Variable	Defunciones por cáncer de vesícula biliar				Egresos hospitalarios por patología biliar			
	Coef	E. Estándar	z	Valor de p	Coef	E. Estándar	z	Valor de p
Tiempo (año)	-0,046	0,008	-5,71	0,000	-0,009	0,005	-1,74	0,081
GES	0,048	0,040	1,21	0,225	-0,130	0,024	-5,53	0,000
GES * tiempo	-0,000	0,009	-0,04	0,971	0,027	0,005	4,99	0,000
Sexo								
Masculino	-	-	-	-	-	-	-	-
Femenino	0,652	0,016	41,76	0	0,851	0,009	92,92	0,000

Errores estándar, z y valor de p ajustados.

Discusión

En esta investigación se demuestra que existe una disminución de la tendencia de mortalidad por cáncer de vesícula biliar en Chile, de 4% ($p < 0,05$), la cual contrasta con estudios chilenos de períodos anteriores, que muestran una tendencia de mortalidad estacionaria (1985-2002)¹ o una tendencia de mortalidad creciente (1980-1988)⁶. Existen múltiples factores que podrían explicar dichos resultados, entre los cuales, se puede mencionar el mayor acceso a la colecistectomía. También podría explicarse por el mejoramiento de las condiciones de vida del país: económicas y ambientales, comparado con la década 1980-89²³⁻²⁵.

Al diferenciar por sexo, se observa que tanto hombres como mujeres disminuyeron sus tasas de mortalidad entre los años 2002 y 2014. Esto es similar al estudio de tendencia de Muñoz y colaboradores²⁶. Las mujeres presentan mayor riesgo de morir que los hombres, expresado en 1,9 veces más por esta causa. Esta diferencia entre hombres y mujeres difiere de las publicaciones nacionales previas, donde se reporta aproximadamente 3 veces más defunciones en mujeres que en hombres^{1,7,13,27-29}, lo cual podría sugerir un acortamiento de la brecha en relación al tiempo.

En el año 2014, las regiones que presentaron las tasas ajustadas de mortalidad más altas del país fueron las regiones XI y XIV, con tasas de 13,2 y 13,3 por 100.000 habitantes, respectivamente y las regiones con las tasas más bajas, eran las regiones V y XIII, respectivamente, con tasas de 5,25 y 5,33 por 100.000 habitantes. Estas diferencias podrían ser explicadas por fenómenos relacionados con los determinantes sociales como la etnia, la pobreza, el bajo nivel educacional, los factores ambientales y la obesidad^{23,30}. En las regiones de la Araucanía (IX), los Lagos (X) y los Ríos (XIV), se concentran altas tasas de población étnica Mapuche, coincidiendo a su vez con altos porcentajes de pobreza multidimensional³⁴.

En el análisis de tendencia por grupos de edad, se demuestra que en el grupo de 35-49 años, la tasa de mortalidad disminuía en 4,3% al año antes del GES (no significativo). Mientras en el período posterior al GES, se observa una disminución de la tasa de mortalidad de 8% ($p < 0,05$), observándose un quiebre en la tendencia de la mortalidad en este grupo etario.

En cuanto a los egresos hospitalarios por pato-

logía biliar en Chile, se demuestra un quiebre de una disminución en 1% (PCA) antes del GES, a un aumento en la tendencia de 2% (PCA) después del GES. El efecto del GES en los egresos hospitalarios es significativo. Esto es muy relevante, ya que a pesar de que era esperable este cambio después del GES, lo que debiera suceder en los próximos años sería lograr impactar en la reducción de la mortalidad por cáncer de vesícula biliar, tal como lo reportan estudios nacionales^{6,29,31} e internacionales^{32,33}. Esto sugiere un cambio histórico en el país, dado que, gracias a la política pública del GES, se aumentan las tasas de egresos hospitalarios por patología biliar, por el aumento de los recursos financieros destinados a resolver la demanda quirúrgica de las patologías biliares.

En cuanto a las diferencias por grupo etario, se concluye que el mayor aumento se percibe en el grupo de 35 a 49 años. Esta tendencia aumenta a través del tiempo, de 465 por 100.000 habitantes en el año 2005 a 544 en el año 2007, llegando a una tasa de 633,23 por 100.000 habitantes en el 2011. En contraste con estas tasas, se puede mencionar que en Chile, en el año 2001, Montoya publicó una tasa de colecistectomías de aproximadamente 400 por 100.000 habitantes, en el grupo de edad de 35 a 49 años⁷. En este grupo etario garantizado, se evidencia un aumento de 0,1% al año antes del período GES (no significativo), a 2,9% al año, siendo estadísticamente significativo después del GES, lo cual confirma la hipótesis del quiebre de la tendencia para el grupo de edad garantizado.

En las personas de ≥ 50 años ocurre el efecto contrario, observándose una disminución de los egresos, con lo que se podría inferir que el aumento en el grupo GES de 35-49 años, se produce a costa de la disminución de los egresos hospitalarios en los mayores de 50 años, lo que sugiere una inequidad debida a la edad y el riesgo.

Se desprende de las conclusiones señaladas que la capacidad para dar la garantía de prevención ha beneficiado a las personas más jóvenes: a los menores de 35 años y al grupo de 35 a 49 años, en desmedro de las personas de 50 años y más.

En relación a los resultados de este estudio, se recomienda extender la garantía GES a las personas mayores de 50 años, para lograr impactar en la reducción de la mortalidad por cáncer de vesícula en la población. Esto también es apoyado por la Estrategia Nacional de Cáncer¹⁸ y por investigadores chilenos².

Además, para pesquisar a la población adulta con colelitiasis, sugerimos incorporar al cuestionario de pesquisa de factores de riesgo, dentro del Examen de Medicina Preventiva del Adulto (EMPA) el acceso a una ecotomografía de abdomen, como tamizaje en personas de mayor riesgo.

Limitaciones del estudio

El período de latencia para mortalidad en cáncer de vesícula es un período largo, que puede presentar dificultades en el momento de establecer la relación entre la política GES y el efecto esperado en la disminución de la mortalidad. La historia natural del cáncer de vesícula requiere de un tiempo mínimo para esperar un impacto de la política GES, ya que el período garantizado 35-49 años podrá verse beneficiado en aproximadamente 10 a 20 años después.

Los egresos hospitalarios no vienen con el registro de colecistectomía propiamente tal, sino con los diagnósticos por los cuales fueron intervenidos (quirúrgicamente o no), lo cual lleva a que los resultados de este estudio correspondan a estimaciones indirectas de colecistectomías.

Referencias

- Andía M, Gederlini A, Ferreccio C. Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134 (5): 565-74.
- Roa JC, Ferreccio C, Miquel JF. Cáncer de la vesícula biliar: estudios necesarios para el diseño de estrategias de prevención y diagnóstico precoz. *Rev Méd Clin Condes* 2011; 22 (4): 486-91.
- Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Corsi Ó, Valdivia G, Margozzini P, Olea R, et al. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer de vesícula biliar en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2015; 143 (2): 158-67.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): 359-86.
- Uribe M, Heine C, Brito C, Bravo D. Actualización en el cáncer de vesícula biliar. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24 (4): 638-43.
- Chianale J, Valdivia G, del Pino G, Nervi F. [Gallbladder cancer mortality in Chile and its relation to cholecystectomy rates. An analysis of the last decade]. *Rev Med Chile* 1990; 118 (11):1284-8.
- Montoya-Aguilar C. La litiasis biliar y el cáncer de vesícula y vías biliares en Chile: Dos Estrategias. *Gallstone Disease and gallbladder Cancer in Chile: Two Strategies. Cuad Méd Soc* 2004; 44: 162-75.
- Gourgiotis S, Kocher H, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196 (2): 252-64.
- de Aretxabala X, Maluenda F. Cáncer de la Vesícula Biliar. *Rev Hosp clínico Univ Chile* 2005; 16 (1): 5-13.
- Serie de guías clínicas MINSAL 2010. Guía clínica Colecistectomía Preventiva en adultos de 35 a 49 años. Santiago de Chile; 2010.
- Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6 (1): 99-109.
- Subhankar D, Saptarshi C, Shibajyoti G, Nilabja S. The Geographical, Ethnic Variations and Risk factors of Gallbladder Carcinoma: A Worldwide View. *J Investig Genomics* 2016; 3 (3).
- Ministerio de Salud. Guías clínicas AUGE. Colecistectomía Preventiva en adultos de 35 a 49 años. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y control de Enfermedades. Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. 2014.
- MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. 2012.
- Shebl FM, Andreotti G, Rashid A, Gao Y, Yu K, Shen M, et al. Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer* 2010; 103: 115-9.
- Garmendia ML, Ruiz P, Uauy R. Obesidad y cáncer en Chile: Estimación de las fracciones atribuibles poblacionales. *Rev Med Chile* 2013; 141 (8): 987-94.
- Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic Epidemiology of Cholesterol Cholelithiasis Among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
- MINSAL. Estrategia Nacional de Cáncer. Chile 2016. 2016.
- Organización Panamericana de la Salud. Tendencias Demográficas y de Mortalidad en la Región de las Américas, 1980-2000. *Boletín Epidemiológico* 2002; 23 (3): 9-12.
- DEIS-MINSAL. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. 2016.
- Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981-2000 Time Trends Analysis of Breast Cancer Mortality in Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 11 (1): 32-9.
- Dobson A, Barnett A. *An Introduction to Generalized*

- Linear Models*. Third edition. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science. 2008.
23. Andia M, Hsing AW, Andreotti G, Ferreccio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: A population-based ecologic study. *Int J Cancer* 2008; 123 (6): 1411-6.
 24. Laval E, Ferreccio C. Fiebre tifoidea : Emergencia, cúspide y declinación de una enfermedad infecciosa en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2007; 24 (6): 435-40.
 25. MINSAL. Gobierno de Chile. Vigilancia epidemiológica de Fiebre Tifoidea y Paratifoidea. 2011.
 26. Muñoz P, Vidal C, Moya P, Hoffmeister L. Tendencia de la mortalidad por cáncer de vesícula en la Región de la Araucanía, Chile, 2004-2014. *Medwave* 2017; 17 (7): 1-8.
 27. Lazcano-Ponce E, Miquel J, Muñoz N, Herrero R, Ferreccio C, de Ruiz A, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51 (6): 349-64.
 28. Nervi F. Cáncer de la vesícula biliar en Chile. *Rev Med Chile* 2011; 129(9): 979-81.
 29. Serra I. ¿Ha disminuido la mortalidad por cáncer de vesícula en Chile? *Rev Med Chile* 2001; 129 (9): 1079-84.
 30. Bertrán E, Heise K, Andia M, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer* 2010; 127 (10): 2446-54.
 31. Serra I, Calvo A, Maturana M, Medina E, Sharp A. Changing trends of gallbladder cancer in Chile, and high-risk area. *Int J Cancer* 1990; 45 (2): 376-7.
 32. Diehl A, Beral V. Cholecystectomy and changing mortality from gallbladder cancer. *Lancet* 1981; 318 (8239): 187-9.
 33. Barakat J, Dunkelberg J, Ma T. Changing patterns of gallbladder carcinoma in New Mexico. *Int J Cancer* 2006; 106 (2): 434-40.
 34. CASEN. Principales resultados sobre pobreza e ingresos regionales, Encuesta CASEN 2015. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. 2015.