

**Universidad Católica de Santa María**

**Escuela de Postgrado**



**“Factores Asociados a Mortalidad en Pacientes con  
Hepatocarcinoma. Hospital Nacional del Sur  
EsSalud Arequipa 2000-2004”**

**Presentado por el Magíster:**

**PEDRO MANUEL TAMAYO TAPIA**

Para Obtener el Grado Académico de  
Doctor en Medicina

**Arequipa - Perú**

**2009**

## *DEDICATORIA*

*A Dios, fuente de toda sabiduría*

*A mis padres, Manuel e Hilda*

*A mis hermanos, José, Jaime,*

*Julio, Roberto, Rocío*

*A mi esposa Vilma*

*A mis hijos, Elizabeth, Iésus,*

*Christian*

*A mi nietecita Alexandra*

*Belén*

*A mis grandes amigos, Lucho,*

*Ismael, Ángel.*

*A mis amigos y maestros*

*Eliud, Edgar.*



**“DONDE QUIERA QUE SE AME EL ARTE DE LA MEDICINA, SE AMA  
TAMBIÉN A LA HUMANIDAD”**

**PLATÓN**

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN .....	6
CAPÍTULO UNO: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	9
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS .....	34
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS .....	49
BIBLIOGRAFÍA .....	53
ANEXOS .....	62
ANEXO 1: Proyecto de investigación .....	63
ANEXO 2: Ficha de recolección de datos .....	100
ANEXO 3: Matriz de sistematización de datos .....	102

## RESUMEN

El carcinoma hepatocelular es una enfermedad neoplásica de elevada prevalencia en el mundo, con alta mortalidad, y el mayor conocimiento a partir de 1990, de los factores etiológicos, de diagnóstico, y tratamiento, permiten una mayor sobrevida.

**OBJETIVO:** Se realizó el presente estudio para determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes con cáncer hepático primario, hepatocarcinoma, en los pacientes atendidos en el Hospital Nacional del Sur Carlos Alberto Segúin Escobedo, EsSalud de Arequipa, entre los años 2000 al 2004.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y corte transversal, mediante la observación documental, revisión documental de historias clínicas, y posterior aplicación de una ficha de recolección de datos; se incluyen 55 pacientes con el diagnóstico de hepatocarcinoma.

**RESULTADOS:** Se encontró que de los 55 pacientes fallecieron el 47.27%, con una predominancia para el sexo masculino 69.29%, y en edades entre los 60 y 80 años. La mayoría de los pacientes residen en Arequipa 78.18%, y tienen como ocupación jubilados 27.27% o amas de casa 23.64%. Se tuvo antecedente reconocido de infección por virus hepatotrofos en 5 casos, 3,64% por virus A, igual porcentaje por virus B, y 1,82% de casos por hepatitis C; en total 9.1%. En cuanto a exposición a drogas (22 casos), en 7 casos (31,82%) hubo antecedente de consumo prolongado de inhibidores ECA, en 9,09% de antiinflamatorios no esteroides o

paracetamol, en 14,29% de mujeres con consumo de medicamentos. El paracetamol fue referido como droga consumida habitualmente en 9,09% de casos, y en un caso de cada uno de los siguientes: consumo de quimioterápicos, anticonvulsivantes e inhalación de sustancias. El antecedente de consumo continuo de alcohol se dio en 36,36% de pacientes con cáncer, y en 40% hubo antecedente de cirugía previa. El síntoma predominante es el dolor 87.27%, referido al hemiabdomen superior, seguidos de baja de peso 69.09%. Los signos fundamentales al examen físico son dolor difuso 49.09%, tumoración abdominal como masa palpable 52.72%. Palidez 38.18% e ictericia 32.73%. Los estudios imagenológicos de mayor trascendencia en nuestro estudio son la tomografía y ecografía. TAC diagnóstica masa hepática e hipodensidad en el 97.37% de los estudios realizados. Ecografía abdominal diagnóstica masa hepática en el 80.95%, Tratamiento quirúrgico sólo se realizó en 17 pacientes. Laparoscopia y laparotomía 52.94%. Hepatectomía 17.65%. En un periodo de observación de dos años, los pacientes fallecidos son el 47.27%, No fallecidos 52.73%.

**CONCLUSIONES:** El hepatocarcinoma es una patología neoplásica de importancia actual, y sus factores asociados de mortalidad están en relación con el antecedente de exposición a virus de hepatitis B y C, además de la ingesta de sustancias químicas y medicamentos de probada acción hepatotóxica, así como de alcohol. Antecedente de intervenciones quirúrgicas previas. Se encuentra tumoración hepática palpable en casi la mitad de los casos lo cual indica estadios avanzados. Hay evidencia de valor estadístico en relación a la edad mayor de 65 años como factor pronóstico de

mortalidad. No existe un protocolo de estudio y manejo en nuestro hospital, para una adecuada selección de pacientes que serían sometidos a resecciones hepáticas.

**PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma, factores asociados a mortalidad, hepatitis, hepatotoxicidad**



## ABSTRACT

The hepatocellular carcinoma is a malignant disease of high prevalence in the world, with high mortality, and increased knowledge since 1990, the etiological factors, diagnosis, and treatment, allowing a longer survival.

**OBJECTIVE:** We conducted this study to determine factors associated with mortality in patients with primary liver cancer, hepatocellular carcinoma in patients treated at the Hospital Nacional del Sur Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa EsSalud between 2000 and 2004.

**MATERIAL AND METHODS:** We conducted a descriptive study, retrospective and cross through observation, reviews of documentary medical records, and subsequent implementation of a data collection sheet will be included 55 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma.

**RESULTS:** We found that 55 patients died of the 47.27%, with a predominance in males 69.29%, and aged between 60 and 80 years. Most patients live in Arequipa 78.18%, and had retired as an occupation or 27.27% 23.64% housewives. There was precedent recognized hepatotrofos virus infection in 5 cases, 3.64% by virus A, virus B as a percentage, and 1.82% of cases by hepatitis C, in total 9.1%. As for exposure to drugs (22 cases), in 7 cases (31.82%) had a history of prolonged use of ACE inhibitors in 9.09% of non-steroidal antiinflammatory drugs or paracetamol, in 14.29% of women with consumption medications. Paracetamol was usually referred

to as a drug in 9.09% cases and in one case each of the following: consumption of chemotherapy, anticonvulsants and inhalation of chemicals. The history of continuous alcohol consumption was observed in 36.36% of cancer patients and 40% had a history of previous surgery. The predominant symptom is pain 87.27%, hemiabdomen referred to above, followed by 69.09% weight loss. The key to physical examination signs are diffuse pain 49.09%, abdominal mass palpable tumor 52.72%. Pallor and jaundice 38.18% 32.73%. The imaging studies of major significance in our study are tomography and sonography. CT diagnosed liver mass and hypodensity in 97.37% of the studies. Abdominal ultrasound diagnosed liver mass in 80.95%, only surgical treatment was performed in 17 patients. Laparoscopy and laparotomy 52.94%. 17.65% hepatectomy. In an observation period of two years, patients who died are 47.27%, 52.73% No deaths.

**CONCLUSIONS:** HCC is a malignant disease of significance, and its associated factors of mortality are related to a history of exposure to hepatitis viruses B and C, in addition to the intake of chemicals and drugs of proven hepatotoxic action and alcohol. History of previous surgery. Palpable liver tumor is found in almost half the cases, which indicates an advanced stage. There is evidence of statistical value in relation to age over 65 years as a prognostic factor for mortality. There is a study protocol and management in our hospital for proper selection of patients who were undergoing liver resections.

**KEY WORDS:** Hepatocellular carcinoma, factors associated with mortality, hepatitis, hepatotoxicity.

## INTRODUCCIÓN

Una de las patologías de mayor repercusión en el estado general del paciente es aquella que involucra al hígado, toda vez que éste órgano es la fábrica o el laboratorio principal del organismo de los mamíferos y en especial del ser humano; al conocer la múltiple y variada carga de reacciones químicas que en él se producen, es fácil comprender tal agresión. El cáncer de hígado o carcinoma hepatocelular, se origina en los hepatocitos maduros; es la quinta enfermedad neoplásica de mayor prevalencia en el mundo, representa la tercera neoplasia digestiva más frecuente para nuestro medio, y mata hasta 1.25 millones de personas cada año. Constituye el 90 - 95% de los cánceres hepáticos primarios. (27, 48, 49)

A partir de 1990 ocurren avances importantes en el conocimiento de factores etiológicos, de diagnóstico y de tratamiento de los tumores hepáticos; las resecciones hepáticas en manos expertas muestran una marcada diferencia en la morbilidad y mortalidad. (19, 48). Desde el citado año, se han visto muchas más neoplasias que antes por cuatro factores principales: 1) un verdadero aumento en la frecuencia de tumores como los relacionados con el virus de la hepatitis C endémico, 2) mejores métodos de detección, 3) entusiasmo continuo sobre el éxito del tratamiento quirúrgico, y 4) tratamientos radicales combinados para reducir el volumen del tumor, sin importar su tamaño. El tratamiento combinado incluye resección, ablación, quimioterapia y hasta radiación. (49, 50, 57).

Los factores etiológicos incluyen cirrosis y cicatrización. La cirrosis puede ser causada por el virus de la hepatitis viral B y C. El consumo excesivo de alcohol es la causa más común de cirrosis en los Estados Unidos; ciertas enfermedades autoinmunes del hígado, hemocromatosis, exposición al cloruro de vinilo, el uso de anticonceptivos orales, adenoma hepático, hepatopatías crónicas en general o inyección de thorotrast, e incluso el agente naranja -dioxina- producen enfermedad crónica del hígado, que lleva a cicatrización. (1, 28, 48)

La historia del proceso salud-enfermedad, considera sobre una población susceptible sana, la influencia de los factores de riesgo que va a determinar una población de enfermos, en los que los factores de pronóstico marcan la evolución hacia la recuperación, recurrencia, complicación, recidiva o muerte. (18,21) Los estudios de laboratorio, para marcadores tumorales como la alfafetoproteína AFP, desgamma carbixiprotrombina DGCP, flucosidasa alfa. Los modernos métodos de estudio y detección de positividad de estos marcadores tumorales, además de los estudios de imagenología son de utilidad para un diagnóstico temprano

En nuestro hospital, haciendo una comparación entre la prevalencia de una década anterior, para el diagnóstico de cáncer hepático, y los últimos cinco años, es evidente el aumento progresivo de la misma por lo que es motivo de preocupación tanto en el aspecto de los factores de riesgo y pronóstico de mortalidad para un diagnóstico temprano, así como para las posibilidades de tratamiento, médico y quirúrgico. Los resultados son analizados y descritos en los cuadros correspondientes. La relación de los factores de riesgo y su asociación a mortalidad motivó nuestra decisión de enfocar el presente estudio y pretende ser un aporte para intentar prevenirlos siempre que ello sea factible, lo que es enunciado en las

conclusiones y recomendaciones. Así mismo recomendar la Hepatectomía como método actual de tratamiento con casos debidamente seleccionados. El trasplante hepático es otra alternativa a futuro.





**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004****Tabla 1****Frecuencia de hepatocarcinoma y letalidad según año de estudio**

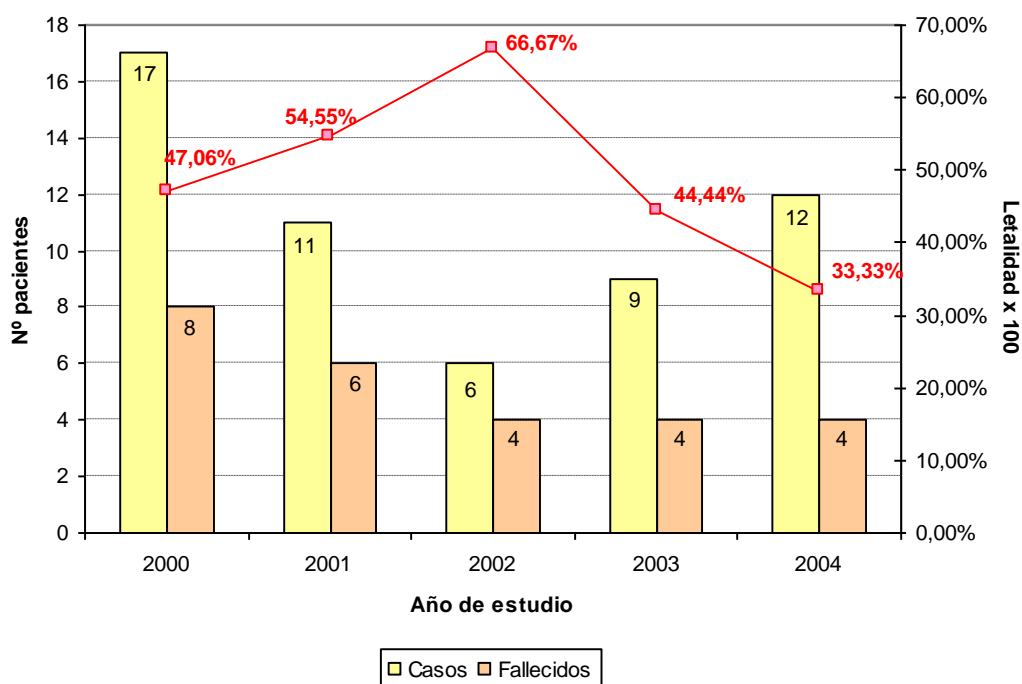
<b>Año</b>	<b>Casos</b>	<b>Fallecidos</b>	<b>Letalidad</b>
2000	17	8	47,06%
2001	11	6	54,55%
2002	6	4	66,67%
2003	9	4	44,44%
2004	12	4	33,33%
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>26</b>	<b>47,27%</b>

Se observa que el mayor número de casos se presentan el año 2000, además se encuentra que fallecieron el 66.67% de los casos del año 2002. Del total fallecieron el 47.27%. La frecuencia de presentación y letalidad disminuyen en los últimos 2 años.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 1**

**Frecuencia de hepatocarcinoma y letalidad según año de estudio**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 2**

**Distribución de casos de hepatocarcinoma según edad y sexo**

Edad (años)	Varones		Mujeres		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<20	1	1,82%	0	0,00%	1	1,82%
20-29	1	1,82%	0	0,00%	1	1,82%
30-39	2	3,64%	2	3,64%	4	7,27%
40-49	6	10,91%	3	5,45%	9	16,36%
50-59	2	3,64%	6	10,91%	8	14,55%
60-69	9	16,36%	1	1,82%	10	18,18%
70-79	13	23,64%	2	3,64%	15	27,27%
80-89	2	3,64%	2	3,64%	4	7,27%
≥90	2	3,64%	1	1,82%	3	5,45%
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>69,09%</b>	<b>17</b>	<b>30,91%</b>	<b>55</b>	<b>100,00%</b>

Chi<sup>2</sup> = 16,03

G. libertad = 1

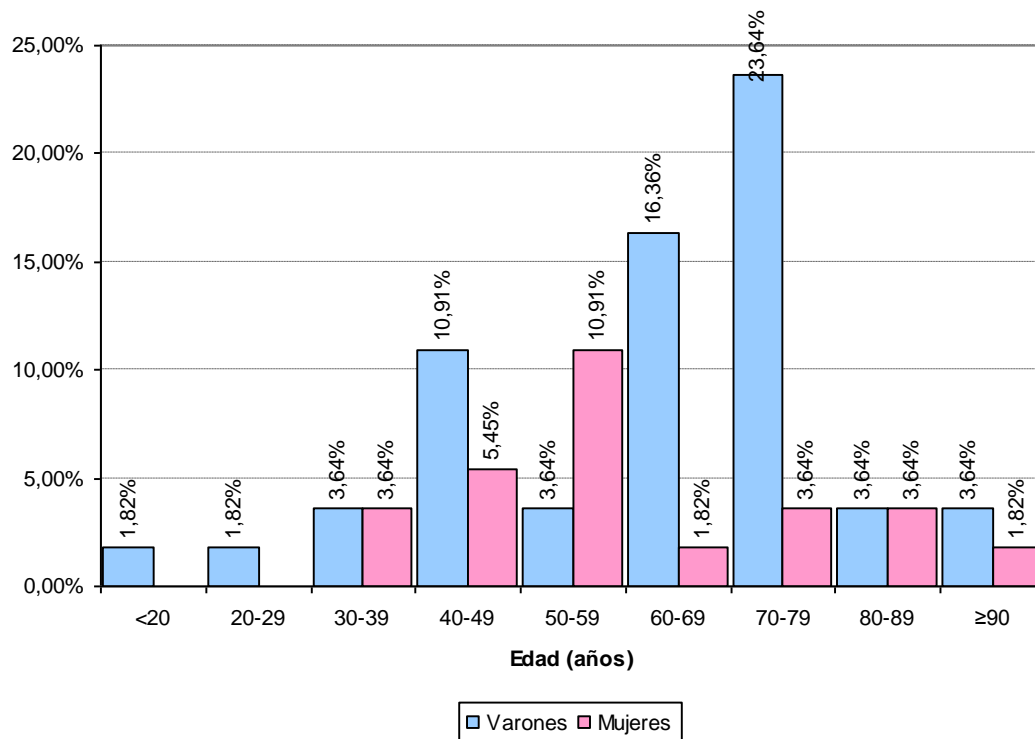
p = 0,0001

Es más frecuente en el sexo masculino, 69.09% en relación al sexo femenino 30.91%, diferencia estadística significativa Chi cuadrado =16.03, p=0.0001; no así en relación a la edad que en varones se presenta mayormente entre los 60 y 80 años y en mujeres a edades más jóvenes, entre los 40 y 70 años. El tiempo de enfermedad promedio es de 6,7 a 9.1 meses. A mayor edad de los pacientes con hepatocarcinoma, hay mayor mortalidad.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 2**

**Distribución de casos de hepatocarcinoma según edad y sexo**



	Nº	Promedio ± D. Est	Rango
▪ Varones	38	62,8 ± 19,2 años	(2 – 93 años)
▪ Mujeres	17	59,4 ± 17,6 años	(37 – 92 años)

Prueba t= 0,63

G. libertad = 53

p = 0,53

***Tiempo de enfermedad (meses)***

X ± DE (rango)                      6,7 ± 9,1 meses                      (1 hora – 3 años)

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 3**

**Características sociodemográficas de pacientes con hepatocarcinoma**

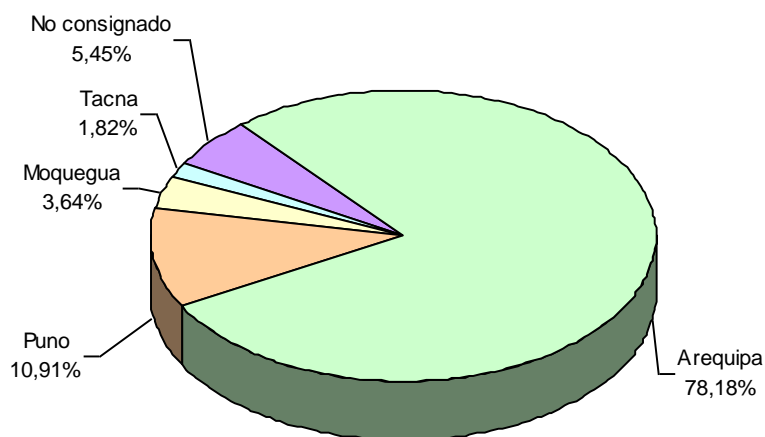
<b>Procedencia</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Arequipa	43	78,18%
Puno	6	10,91%
Moquegua	2	3,64%
Tacna	1	1,82%
No consignado	3	5,45%
<b>Ocupación</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Jubilado	15	27,27%
Ama de casa	13	23,64%
Agricultor	4	7,27%
Profesional	3	5,45%
Comerciante	3	5,45%
Independiente	3	5,45%
Obrero	2	3,64%
Artesano	2	3,64%
No consignado	10	18,18%

La mayoría de pacientes estudiados 78.18% son de Arequipa, además de los procedentes de Puno 10.91%. Según la ocupación el 27.27% son jubilados, y el 23.64% que son mujeres son amas de casa. El factor ocupación es importante por la mayor posibilidad de exposición a agentes carcinógenos

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ES SALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 3**

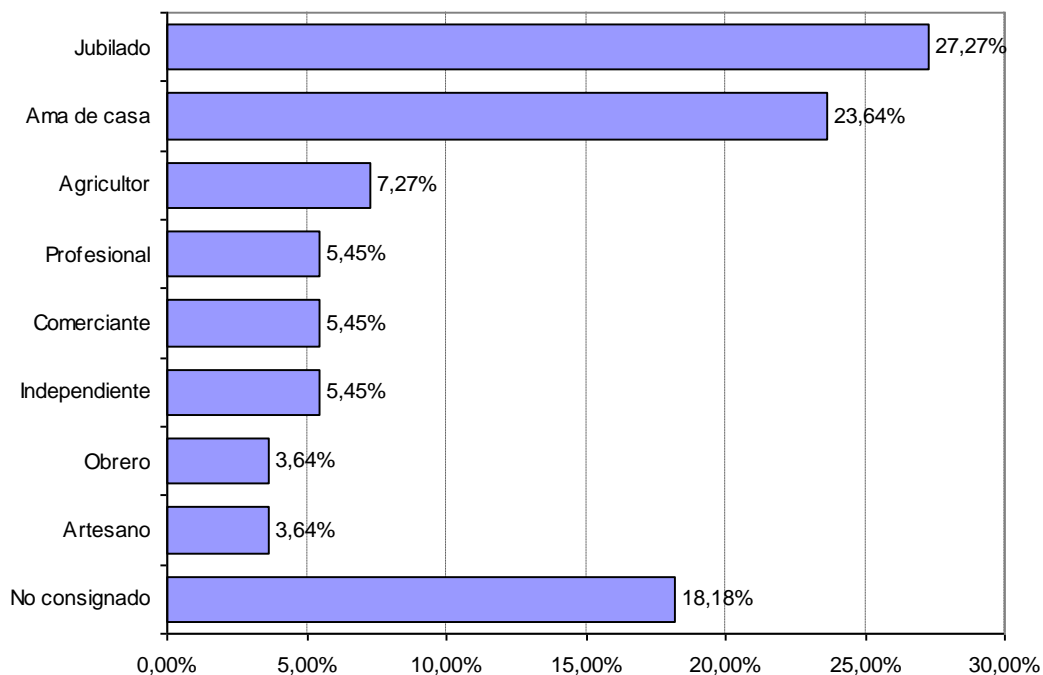
**Distribución de los pacientes según procedencia**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 4**

**Distribución de los pacientes según ocupación**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 4**

**Antecedentes patológicos en los pacientes con cáncer hepático**

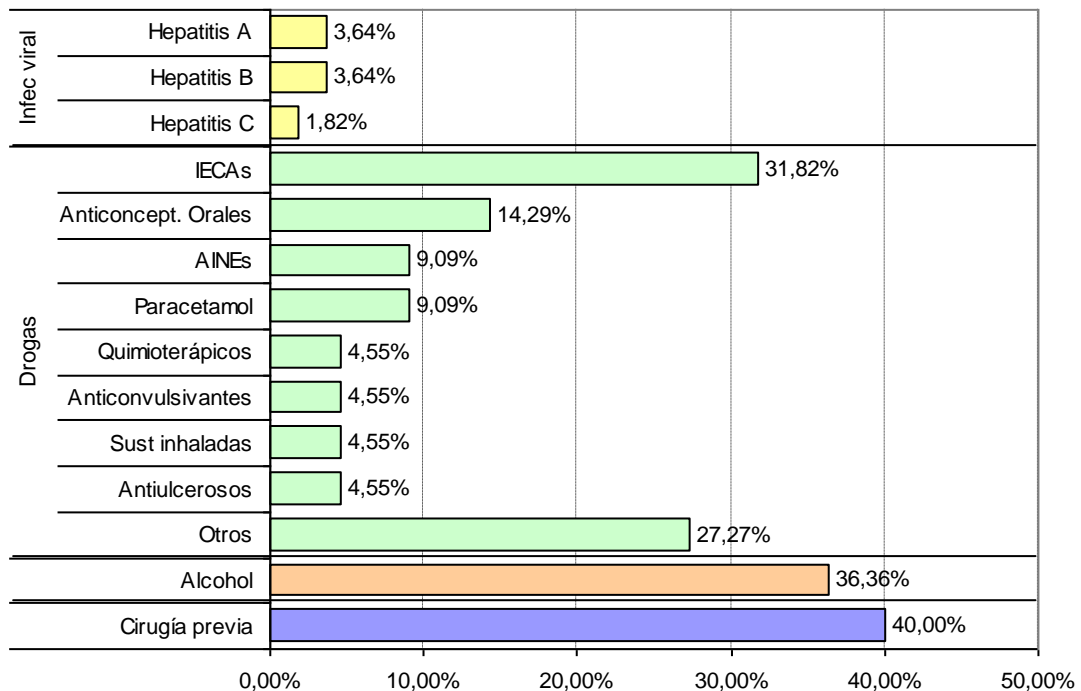
		Nº	%
Infección viral	Hepatitis A	2	3,64%
	Hepatitis B	2	3,64%
	Hepatitis C	1	1,82%
Drogas (n = 22)	IECAs	7	31,82%
	Anticoncept. Orales (*)	1	14,29%
	AINEs	2	9,09%
	Paracetamol	2	9,09%
	Quimioterápicos	1	4,55%
	Anticonvulsivantes	1	4,55%
	Sustancias inhaladas	1	4,55%
	Antiulcerosos	1	4,55%
	Otros	6	27,27%
Alcohol	Sí	20	36,36%
	No	35	63,64%
Cirugía previa	No	33	60,00%
	Sí	22	40,00%
	<i>Abdomen</i>	8	36,36%
	<i>Vesícula</i>	6	27,27%
	<i>Ginecológica</i>	4	18,18%
	<i>Traumatológica</i>	3	13,64%
	<i>Ca próstata</i>	2	9,09%
	<i>Ca gástrico</i>	1	4,55%
	<i>Urológica</i>	1	4,55%
	<i>Pulmón</i>	1	4,55%

(\*) Referido sólo a mujeres

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 5**

**Antecedentes patológicos en los pacientes con hepatocarcinoma**



Se tuvo antecedente reconocido de infección por virus hepatotrofos en 5 casos, 3,64% por virus A, igual porcentaje por virus B, y 1,82% de casos por hepatitis C; en total 9.1 %.

En cuanto a exposición a drogas (22 casos), en 7 casos (31,82%) hubo antecedente de consumo prolongado de inhibidores ECA, en 9,09% de antiinflamatorios no esteroides o paracetamol, en 14,29% de mujeres con consumo

de medicamentos. El paracetamol fue referido como droga consumida habitualmente en 9,09% de casos, y en un caso de cada uno de los siguientes: consumo de quimioterápicos, anticonvulsivantes e inhalación de sustancias.

El antecedente de consumo continuo de alcohol se dio en 36,36% de pacientes, y en 40% hubo antecedente de cirugía previa, aunque no pudo establecerse en la intervención el antecedente de tipo de anestesia.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 5**

**Manifestaciones clínicas de los pacientes con cáncer**

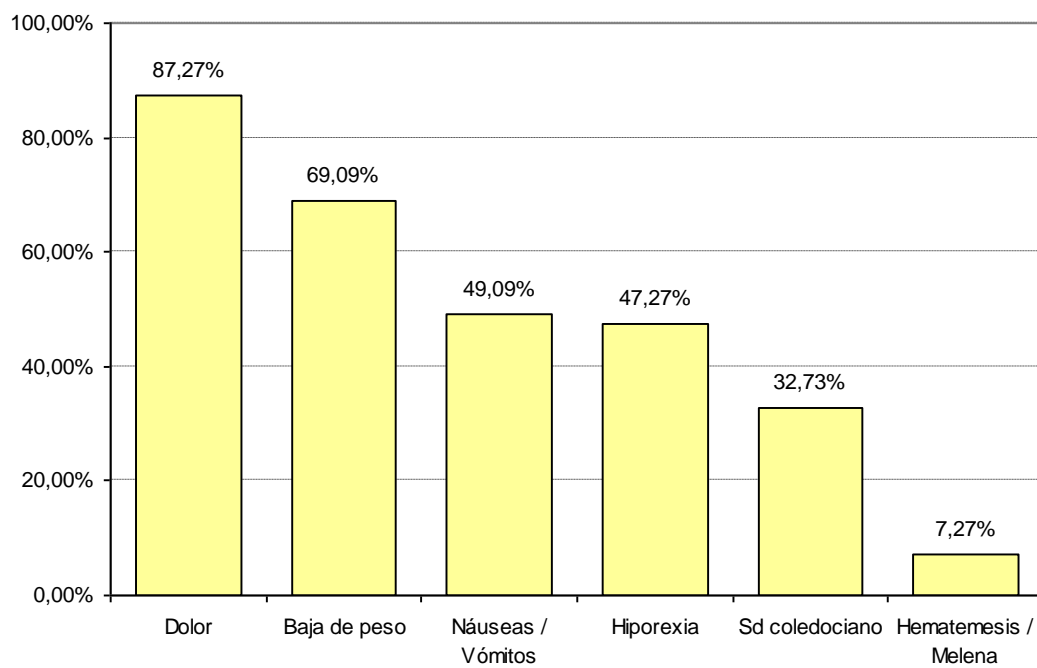
	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Dolor	48	87,27%
Baja de peso	38	69,09%
Náuseas / Vómitos	27	49,09%
Hiporexia	26	47,27%
Síndrome coledociano	18	32,73%
Hematemesis / Melena	4	7,27%

El síntoma predominante es el dolor 87.27%, referido al hemiabdomen superior, seguidos de baja de peso 69.09%, náuseas y vómitos 49.09% e hiporexia 47.27%. Se acompaña de síndrome coledociano en el 32.73%, Hemorragia digestiva alta se presenta en el 7.27%.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 6**

**Manifestaciones clínicas de los pacientes con cáncer**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 6**

**Características de las constantes vitales en el examen clínico**

<b><i>Peso (kg)</i></b>		
X ± DE (rango)	56,8 ± 22,8	(13 - 100 kg)
<b><i>Temperatura (°C)</i></b>		
X ± DE (rango)	36,8 ± 0,5	(36 - 38°C)
<b><i>Frec. Cardíaca (lpm)</i></b>		
X ± DE (rango)	79,7 ± 19,8	(20 - 140)
<b><i>P. arterial sistólica (mm Hg)</i></b>		
X ± DE (rango)	95,4 ± 42,5	(20 - 180 mm Hg)
<b><i>P. arterial diastólica (mm Hg)</i></b>		
X ± DE (rango)	67,3 ± 9,6	(40 - 90 mm Hg)

Las constantes vitales se modifican para los pacientes que acuden por emergencia, en especial por cuadro de hemorragia digestiva alta. Así, los valores de frecuencia cardíaca (rango 20-140), presión arterial sistólica (rango 20-180 mm de Hg) y diastólica (rango 40-90 mm de Hg). En otros casos cuando hay dolor abdominal intenso, asociado a náuseas-vómitos o síndrome coledociano.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 7**

**Hallazgos del examen clínico**

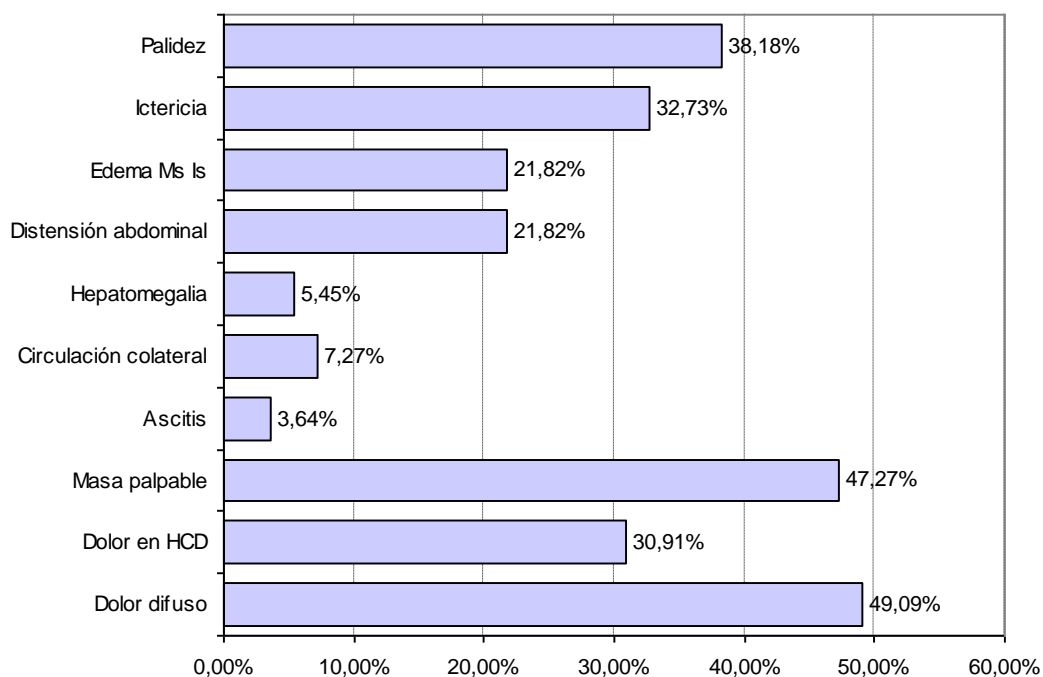
	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Palidez	21	38,18%
Ictericia	18	32,73%
Edema Ms ls	12	21,82%
Distensión abdominal	12	21,82%
Circulación colateral	4	7,27%
Hepatomegalia	3	5,45%
Ascitis	2	3,64%
Masa palpable	26	47,27%
Dolor en HCD	17	30,91%
Dolor abdominal difuso	27	49,09%

Los signos fundamentales al examen físico son dolor abdominal 80%, dolor abdominal difuso 49.09%, tumoración abdominal como masa palpable mas hepatomegalia 52,72%. Palidez 38.18% e ictericia 32.73%. Otros signos encontrados como edema de miembros inferiores, distensión abdominal, circulación colateral y ascitis son también indicativos de estadios avanzados.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 7**

**Hallazgos del examen clínico**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 8**

**Resultados de estudios imagenológicos**

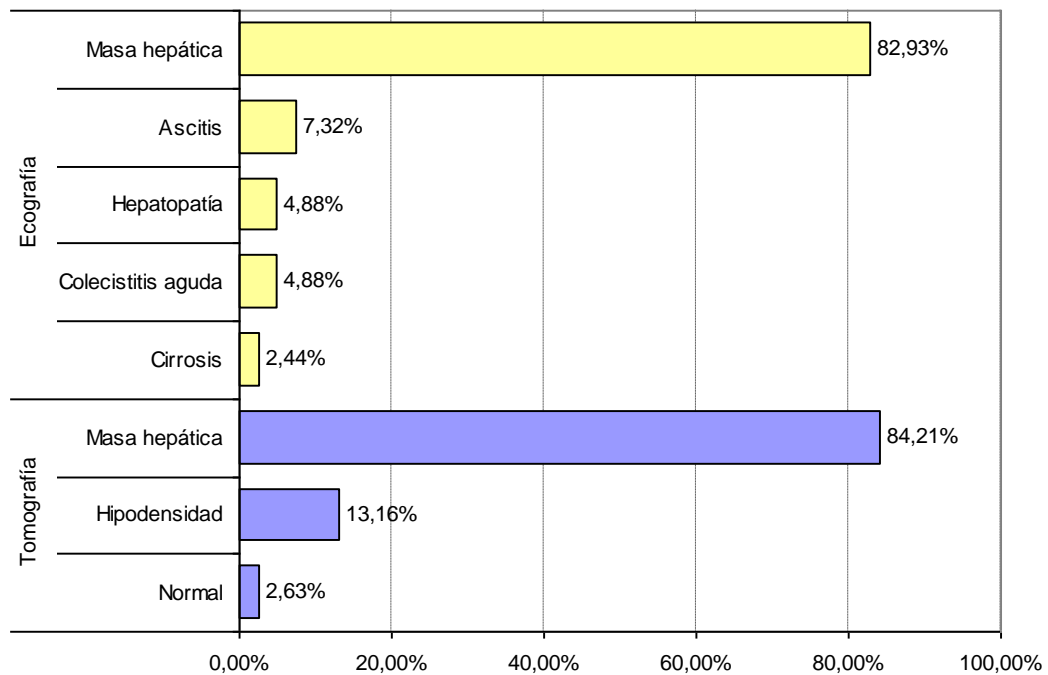
		<b>Nº</b>	<b>%</b>
Ecografía (n = 42)	Masa hepática	34	80,95%
	Ascitis	3	7,14%
	Hepatopatía	2	4,76%
	Colecistitis aguda	2	4,76%
	Cirrosis	1	2,38%
Tomografía (n = 38)	Masa hepática	32	84,21%
	Hipodensidad	5	13,16%
	Normal	1	2,63%

Los estudios imagenológicos de mayor trascendencia son la tomografía y ecografía. TAC diagnóstica masa hepática e hipodensidad en el 97.37% de los estudios realizados. Ecografía abdominal diagnóstica masa hepática en el 80.95%, además de ascitis 7.14%, hepatopatía 4.76%.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 8**

**Resultados de estudios imagenológicos**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 9**

**Distribución de pacientes según tratamiento**

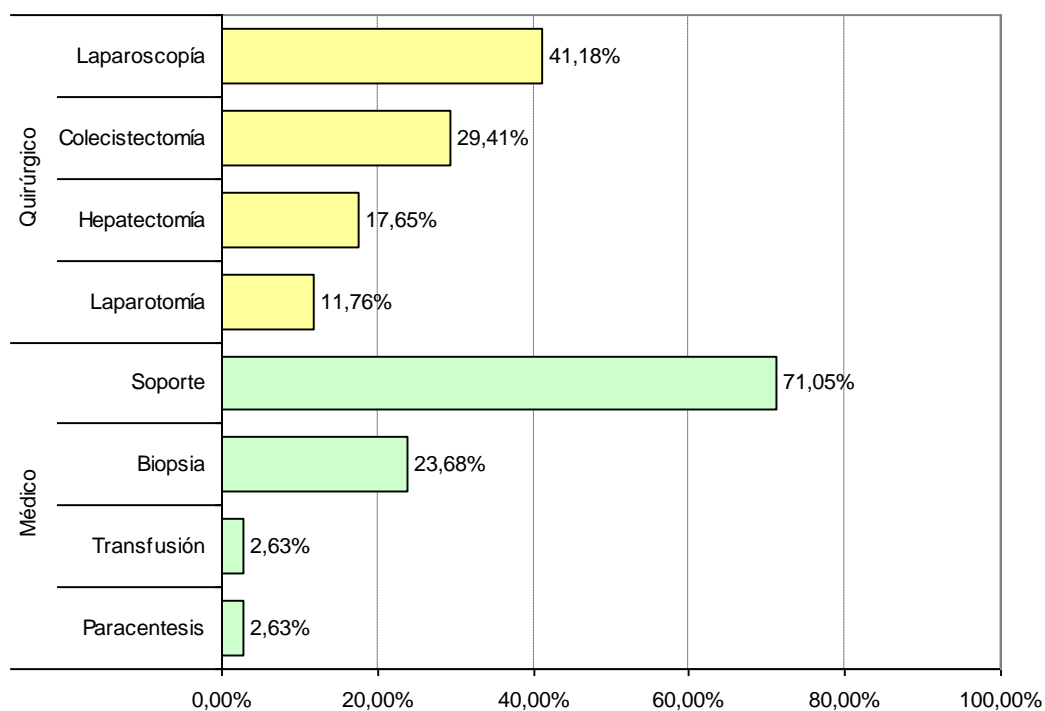
		<b>Nº</b>	<b>%</b>
Quirúrgico (n = 17; 30,91%)	Laparoscopia	7	41,18%
	Colecistectomía	5	29,41%
	Hepatectomía	3	17,65%
	Laparotomía	2	11,76%
Médico (n = 38; 69,09%)	Soporte	27	71,05%
	Biopsia	9	23,68%
	Transfusión	1	2,63%
	Paracentesis	1	2,63%

Tratamiento quirúrgico sólo se realizó en 17 pacientes, que constituyen el 30.91% de los pacientes. De los operados, laparoscopia y laparotomía 52.94%. Hepatectomía 17.65% y colecistectomía por colecistitis asociada en 29.41%. Tratamiento médico y de soporte hidroelectrolítico en 71.05%, Biopsia 23.68%. Transfusión y paracentesis en 2.63%.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 9**

**Distribución de pacientes según tratamiento**



De los pacientes operados, se realizaron 3 hepatectomías (17.65%), en los años 2002-2003, una anatómica y dos no anatómicas.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 10**

**Frecuencia de mortalidad entre los pacientes con hepatocarcinoma**

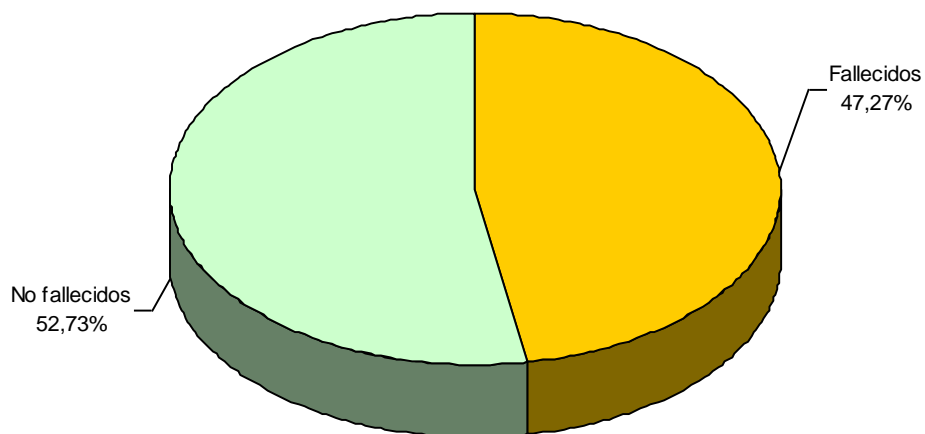
	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Fallecidos	26	47,27%
No fallecidos	29	52,73%
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>100,00%</b>

En un periodo de observación de dos años, los pacientes fallecidos son el 47.27%, No fallecidos 52.73%.

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Gráfico 10**

**Frecuencia de mortalidad entre los pacientes con hepatocarcinoma**



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA.  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA, 2000- 2004**

**Tabla 11**

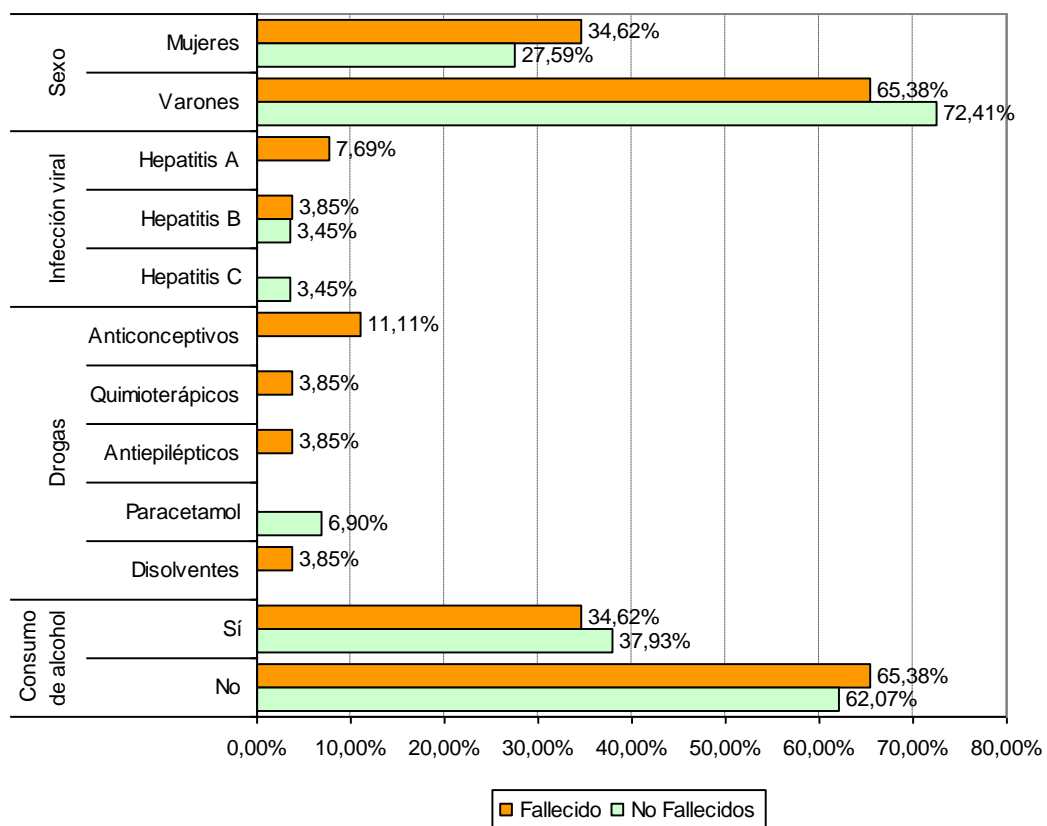
**Factores asociados a mortalidad por hepatocarcinoma**

	Fallecidos		No Fallecidos		Prueba	p
<b>Edad (años)</b>						
X ± D. Est.	67,4 ± 17,8		56,7 ± 18,2		t = -2,22	<b>0,03</b>
<b>Sexo (%)</b>						
Mujeres	9	(34,62)	8	(27,59)	X <sup>2</sup> = 0,32	0,57
Varones	17	(65,38)	21	(72,41)		
<b>Infección viral (%)</b>						
Hepatitis A	2	(7,69)	0	(0,00)	X <sup>2</sup> = 1,86	0,17
Hepatitis B	1	(3,85)	1	(3,45)	X <sup>2</sup> = 0,01	0,94
Hepatitis C	0	(0,00)	1	(3,45)	X <sup>2</sup> = 1,14	0,29
<b>Drogas (%)</b>						
Anticonceptivos (*)	1	(11,11)	0	(0,00)	X <sup>2</sup> = 1,14	0,33
Quimioterápicos	1	(3,85)	0	(0,00)	X <sup>2</sup> = 1,14	0,29
Antiepilépticos	1	(3,85)	0	(0,00)	X <sup>2</sup> = 1,14	0,29
Paracetamol	0	(0,00)	2	(6,90)	X <sup>2</sup> = 1,86	0,17
Disolventes	1	(3,85)	0	(0,00)	X <sup>2</sup> = 1,14	0,29
<b>Consumo de alcohol (%)</b>						
Sí	9	(34,62)	11	(37,93)	X <sup>2</sup> = 0,07	0,80
No	17	(65,38)	18	(62,07)		
<b>Tiempo de hospitalización (días)</b>						
X ± D. Est.	8,5 ± 10,8		10,7 ± 7,4		t = -0,72	0,48

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
HEPATOCARCINOMA. HOSPITAL NACIONAL DEL SUR EsSALUD AREQUIPA, 2000-  
2004**

**Gráfico 11**

**Factores asociados a mortalidad por hepatocarcinoma**



Entre los factores asociados a mortalidad por hepatocarcinoma, tenemos que a mayor edad hay mayor probabilidad de mortalidad 67.4% + 17.8, con una prueba  $t = -2.22$  y una  $p$  de 0,03. Predominancia de mortalidad en el sexo masculino 65.38% prueba chi cuadrado de 0.32 con una  $p = 0.57$ . Infección por virus de la hepatitis en relación a mortalidad, se encontró en

el 11.54%. El consumo de fármacos en relación a la mortalidad también es de resaltar. Relación de consumo de alcohol y mortalidad se encontró en el 34.62% de los casos fallecidos. El tiempo de hospitalización para los pacientes fallecidos es de 8.5 + 10.8 días

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En el presente estudio hemos realizado una evaluación de las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma atendidos en el Hospital Nacional del Sur EsSalud en los años 2000 al 2004, así como de los factores de riesgo asociados a la mortalidad por esta patología. Abordamos este tema de investigación debido a que el cáncer de hígado o carcinoma hepatocelular es la quinta enfermedad neoplásica de mayor prevalencia en el mundo, representa la tercera neoplasia digestiva más frecuente para nuestro medio, y constituye el 90 - 95% de los cánceres hepáticos primarios, siendo el tumor maligno primario más frecuente en los adultos. Existen pocos trabajos a nivel local o nacional que hayan realizado una revisión del cáncer hepático, sobre todo en relación a los factores asociados a mortalidad. Los avances en el diagnóstico y las posibilidades de tratamiento quirúrgico en el que se incluye resección y trasplante hepático le dan al diagnóstico temprano una relevancia actual. La incidencia exacta de hepatocarcinoma en el Perú es difícil de establecer, debido a que las estadísticas oficiales están incompletas, poco actualizadas, y muchos de los diagnósticos carecen de confirmación histológica; ello lleva a la dificultad en el diagnóstico diferencial con tumores metastásicos de hígado y su asociación a cirrosis. La poca frecuencia de autopsia en nuestros hospitales también atentan contra un adecuado conocimiento epidemiológico.

Para la realización del estudio se hizo una revisión documentaria de los registros clínicos de pacientes portadores de cáncer hepático atendidos entre los años 2000 al 2004 en el “Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo” de EsSalud

que cumplieron criterios de selección establecidos. Se encontraron 61 pacientes registrados con éste diagnóstico, de ellos seis no cumplían con los criterios de inclusión. Los seis casos descartados correspondían a pacientes con el diagnóstico final de hemangioma, linfoma de Hodking, feocromocitoma, hepatoblastoma, cáncer de ovario metastásico, y un cuadro de hepatitis B, sin tumor.

En la **Tabla y Gráfico 1** se observa la frecuencia de casos de hepatocarcinoma tratados en nuestro Hospital en el periodo de estudio de 5 años, así como la letalidad de la enfermedad neoplásica hepática. En todos los casos se trató de neoplasias primarias. Se aprecia que el número de casos de cáncer hepático oscila entre 17 casos a 6 casos por año, y que la letalidad por el cáncer que se mostraba elevada hasta el año 2002 (66,67% de casos), ha venido disminuyendo en los dos últimos años del estudio hasta un tercio de los casos diagnosticados. El periodo de observación es de 2 años.

Donayre (16) para un periodo de 26 años presenta una casuística de 60 pacientes con un diagnóstico anatómopatológico de cáncer hepático primario por biopsia hepática (1969-1997) en el hospital Cayetano Heredia. Existen áreas de alta incidencia (mayor de 20 por 100,000 por año) como negros de Sudáfrica, China, Taiwan, Japón, Áreas de incidencia intermedia (5 a 20 por 100,000 por año), para malasio de Singapur, Suiza, Polonia, España, Brasil. Áreas de baja incidencia (menor de 5 por 100,000 por año) para Suecia, Alemania, Israel, Dinamarca, Perú. El cáncer hepático se ubica en el quinto lugar entre los cánceres a nivel mundial; en el

Perú se ubica entre los 3 primeros tipos de cáncer digestivos. En áreas de alta incidencia como Mozambique y Zimbabwe la mayor incidencia se da en grupos más jóvenes. A nivel mundial la mortalidad referida en 1999 era de 250,000 casos (16), en el 2003 se eleva a 1.25 millones al año (49). Cada año se diagnostican aproximadamente 626,000 casos nuevos.

Las características de edad y sexo de los pacientes se muestra en la **Tabla y Gráfico 2**. Se observa que el cáncer hepático primario afectó más a varones (69,09%) que a mujeres (30,91%), diferencia que resulta ser estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). La edad de afectación fue bastante variable, alcanzando a niños de 2 años y hasta ancianos de 93 años. La edad promedio de afectación fue sin embargo semejante desde el punto de vista estadístico ( $p = 0,53$ ), siendo la edad de los varones de 62,8 años y en las mujeres de 59,4 años. El tiempo de enfermedad aparente fue en promedio de 6 meses.

Las casuísticas reportadas, en su mayoría dan como promedio edades por encima de los 60 años (16, 17, 35, 42, 45). En nuestro estudio tenemos dos edades extremas, que son 2 y 93 años. Sin excepciones geográficas, el hepatocarcinoma es más frecuente en varones que en mujeres, pero la relación M/F varía según el país, o entre regiones de un país. Esta relación parece ser mayor en las regiones de alta prevalencia de hepatocarcinoma como Africa ,China y Japón; y menor en regiones de baja incidencia como Latinoamérica y Europa. La mayor susceptibilidad en varones pudiera deberse a factores hormonales, genéticos o a mayor exposición a carcinógenos ambientales. En nuestra serie el predominio masculino es de 2.0/1. El tiempo de enfermedad aparente promedio va de los seis a siete meses, (1, 16, 17,

20). En Mozambique la mayor incidencia se da en varones entre 25 y 34 años, y comparativamente es 500 veces más frecuente que en población blanca de la misma edad en USA o Reino Unido. El grupo de edad mayormente comprometido en el estudio de 60 casos de Donayre (16) es entre los 60 y 69 años de edad (23.33%) siguiéndole el grupo entre los 20 y 29 años (20.00%), presenta de igual manera edades extremas, un caso menor de 9 años y otro mayor de 80 años.

La procedencia y ocupación de los pacientes se muestran en la **Tabla 3 y Gráficos 3 y 4**. La mayoría de pacientes (78,18%) provenían de Arequipa, pero siendo el Hospital Nacional del Sur un centro de referencia de nivel IV, también se tuvo un 10,91% de pacientes de Puno, 3,64% de Moquegua y 1,82% de Tacna. En 5,45% de los casos no se consignó la procedencia de los pacientes. Considerando referencias nacionales (17,27, 28), Quiroz y Montalbetti, en sus series, encuentran que la mayoría de pacientes provienen de la costa del Perú, menos de la sierra y selva con explicación en relación a la facilidad de transporte, según la geografía de nuestro país. En ciudades como Huanta y Abancay situadas en le región quechua que comparten similares características ecológicas y climáticas se han encontrado cifras de prevalencia de 9.8% para HBsAg en población aparentemente sana, comparada con Huaraz donde esta prevalencia es de 0.7% (17, 20, 27).

En cuanto a la ocupación, predominó la de jubilados (27,27%), en relación a la edad de los pacientes, seguidos de la ocupación de amas de casa (23,64%). Hubo un 7,27% de agricultores, 5,45% comerciantes o independientes, 3,64% de obreros o artesanos, y en 18,18% de casos no se consignó la ocupación.

En los pacientes se buscó antecedentes patológicos que pudiesen estar en relación al desarrollo de hepatocarcinoma, o a la mortalidad por esta patología (**Tabla 4, Gráfico 5**). Se tuvo antecedente reconocido de infección por virus hepatotrofos en 5 casos, 3,64% por virus A, igual porcentaje por virus B, y 1,82% de casos por hepatitis C. En cuanto a exposición a drogas (22 casos), en 7 casos (31,82%) hubo antecedente de consumo prolongado de inhibidores ECA, en 9,09% de antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol, en 14,29% de mujeres con consumo de medicamentos. El paracetamol fue referido como droga consumida habitualmente en 9,09% de casos, y en un caso de cada uno de los siguientes: consumo de quimioterápicos, de anticonvulsivantes y de inhalación de sustancias. Pacientes con antecedente familiar de cáncer hepático presentan síntomas más tempranamente y suelen tener peor pronóstico. No se ha encontrado un gen responsable para la transmisión hereditaria de éste tipo de neoplasia. (25, 48)

Existen evidencias epidemiológicas y moleculares de la relación causal entre el virus de la Hepatitis B y el desarrollo de carcinoma, demostrado en áreas geográficas de alta prevalencia de Hepatitis B (17, 20, 27, 49, 50), en los que el hepatocarcinoma se presenta en la edad adulta temprana (20 a 40 años) a veces asociada a cirrosis. En países con baja incidencia el HBsAg se encuentra presente entre el 5 al 20% de pacientes con hepatocarcinoma y entre el 45 al 90% en áreas de alta tasa de incidencia. Las aflatoxinas actuarían suprimiendo la respuesta inmune celular y por tanto una acción co-carcinógena en relación al virus de Hepatitis B.

El antecedente de consumo continuo de alcohol se dio en 36,36% de pacientes con cáncer, y en 40% hubo antecedente de cirugía previa, aunque no pudo

establecerse en la intervención el antecedente de tipo de anestesia. La marcada acción hepatotóxica de algunos medicamentos y entre ellos anestésicos, pueden llevar a cambios degenerativos hacia un cuadro de cirrosis previa a un hepatocarcinoma (16, 17, 19).

En la **Tabla 5 y Gráfico 6** se muestran las principales manifestaciones clínicas a la anamnesis e inspección de los pacientes; destaca el síntoma de dolor en cuadrante superior derecho 87,27%, con baja de peso en 69,09% de casos, náuseas y vómitos en 40,09%, disminución del apetito en 47,27%, síndrome coledociano en 32,73% de casos y hemorragia digestiva en 4 pacientes. Los valores de constantes vitales se muestran en la **Tabla 6**; el peso fue en promedio de 56,8 kilogramos, y no hubo alteraciones significativas en las constantes vitales.

En cuanto a los hallazgos en el examen clínico (**Tabla y Gráfico 7**) destacó la palidez en 38,18% e ictericia en 32,73%, con edema de miembros inferiores y distensión abdominal en 21,82% de casos. En el examen preferencial se encontró circulación colateral en 7,27%, hepatomegalia en 5,45% con ascitis en dos casos; hubo masa palpable en 52,72% de casos. Hubo además dolor objetivo en el hipocondrio derecho en 30,91% y difuso en 49,09%.

Si a un paciente se le diagnostica hepatocarcinoma, basado en los síntomas y hallazgos clínicos, el estadio puede ser avanzado para poder considerar tratamiento quirúrgico y su curación. Algunos pacientes mueren a las pocas semanas o meses luego de hecho el diagnóstico. Los síntomas y signos no varían en las diferentes series. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia,

debilidad y fatiga. Los signos más frecuentes son la hepatomegalia, ascitis, esplenomegalia, e ictericia (29, 49, 50). La hepatomegalia marcada evidencia etapas avanzadas de la enfermedad. El dolor abdominal resulta por compromiso capsular del hígado por agrandamiento del tumor. La literatura reporta dolor abdominal presente en el 50% o más de los pacientes, localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, a veces difuso, o irradiado a hombros y dorso. En nuestra serie el dolor como signo, estuvo presente en el 80% de los pacientes. La ruptura capsular puede llevar a sangrado, además de la ascitis, pueden provocar dolor difuso. La debilidad, pérdida de peso y anorexia son frecuentes. La llenura precoz puede estar relacionada al crecimiento rápido del tumor y ascitis. La ictericia clínicamente presente no es un hallazgo temprano. Algunas veces las manifestaciones iniciales se deben al desarrollo de trombosis de la vena porta, de la vena hepática, o ruptura hepática (27).

Muchos pacientes con síntomas relacionados a hepatocarcinoma, mueren a las pocas semanas o meses después de hecho el diagnóstico (16, 19, 29,49).

Los estudios imagenológicos realizados en los pacientes (**Tabla y Gráfico 8**) mostraron una masa hepática en 82,93% de las ecografías abdominales realizadas, así como ascitis, signos inespecíficos de hepatopatía, o incluso alteraciones vesiculares. La tomografía confirmó la presencia de una masa hepática e hipodensidades en el 97.37% de casos y dio un resultado normal en un caso (2,63%).

La sensibilidad y especificidad de los métodos de imagen de ayuda diagnóstica es importante de resaltar (6, 16), incluso en pacientes con cirrosis hepática. En los últimos años el avance tecnológico permite imágenes de validez diagnóstica, así la ecografía, ecodoppler, tomografía axial computarizada TAC, tomografía helicoidal multicorte TEM, y los métodos basados en resonancia magnética nuclear. La

posibilidad de resección si se diagnostica tempranamente, de seguro modificarían el pronóstico quirúrgico y la mortalidad en general.

Dentro de la abundante literatura extranjera sobre hepatocarcinoma existen distintas revisiones que describen aspectos clínicos y laboratoriales, series que revisan aspectos sobre su historia natural. En el Perú la serie más numerosa es la de Montalbetti en 20 años en el INEN. El grupo de Donayre de 60 pacientes en 18 años, incide más en el aspecto clínico y laboratorial.

En la **Tabla y Gráfico 9** se muestran las modalidades terapéuticas realizadas en los pacientes, donde vemos que en 30,91% de casos se intentó un tratamiento quirúrgico. De estos con laparoscopia en 41,18% de casos, para realizar colecistectomía en 29,41% o hepatectomía parcial en tres pacientes, 17,65% de casos; en dos pacientes se realizó una laparotomía exploratoria. El tratamiento fue médico en forma exclusiva en 69,09% de pacientes, en base a tratamiento de soporte, pero en 23,68% se realizó sólo punción biopsia para diagnóstico, transfusión de sangre en un caso y paracentesis evacuatoria en un caso (2,63%).

En los pacientes con etapa avanzada de la enfermedad, con diagnóstico establecido por estudios clínico, de laboratorio y eco tomografía, el tratamiento sólo fue médico, esto en el 69.09% de pacientes. La resección hepática puede ser evaluada en cuanto a morbilidad, mortalidad postoperatoria, sobrevida y recurrencia, luego de resecciones hepáticas por carcinoma hepatocelular. En éste caso la sobrevida global y libre de enfermedad puede ser calculada por el método de

Kaplan- Meier. Los factores pronósticos pueden ser evaluados utilizando análisis univariado y multivariado. Es importante considerar la media de edad, infección por virus de hepatitis, cirrosis, media de AFP, y mediana de tamaño del tumor (43, 48). Se considera un resección hepática como mayor, cuando se resecan 4 o más segmentos.

El estudio de Ruiz en el INEN en Perú, presenta una serie de 232 pacientes operados con resección hepática entre Enero de 1990 y Diciembre del 2006. La morbilidad y mortalidad post operatoria, fue del 13.7 y 5.3% respectivamente. La sobrevida global a 1, 3, y 5 años fue de 66.5, 38.7 y 26.7% respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad a 1, 3, y 5 años, fue de 53.7, 27.6 y 19.9%. En el análisis multivariado de esta serie la presencia de múltiples nódulos, la cirrosis y la invasión vascular microscópica, fueron factores independientes asociados a una pobre sobrevida. La conclusión es que la resección quirúrgica es el tratamiento quirúrgico de elección, con baja morbimortalidad y adecuada sobrevida.

Al momento del diagnóstico el hepatocarcinoma puede ser agrupado en tres categorías, La primera localizado resecable, segunda, localizado ir resecable si el tumor no puede ser resecado, existe hipertensión portal según la valoración Child-Pugh, cirrosis (algunas veces puede hacerse resección no anatómica o resecciones parciales); o la función del hígado remanente es inadecuada. La tercera la forma diseminada, con metástasis a distancia es considerado irresecable. Los 2 últimos pueden ser tratados paliativamente con quimioterapia y/o radioterapia (48, 49). El hepatocarcinoma localizado es el único considerado curable, dependiendo del tamaño puede ser tratado con hepatectomía total y trasplante hepático, hepatectomía

parcial, ablación con radiofrecuencia o etanolización. La cirugía es el método de elección.

Los pacientes con cáncer hepático tuvieron una mortalidad que alcanzó a 26 de los 55 casos, es decir, con una letalidad del 47,27% de pacientes (**Tabla y Gráfico 10**) a dos años de seguimiento. La mortalidad para las diferentes series es similar con algunas variantes, suele ser muy temprana antes del año si se trata de casos avanzados no resecables. La mortalidad es cercana al 90% a los 2 años es este caso (16,17, 48). En una población endémica como en África la supervivencia global es de 3 a 4 meses, una vez establecido el diagnóstico. En Estados Unidos es más benigna, con una supervivencia promedio tras la resección de cerca de tres años (49, 50). La resección es el único método que aumenta la tasa de supervivencia. El trasplante hepático surge como una alternativa desde la década de los 60. La serie de Mazaferro en Milan, de 48 pacientes informa una mortalidad operatoria del 17% con supervivencia a cuatro años del 75%. En nuestro país el grupo de trasplante del hospital Guillermo Almenara de Essalud en Lima, ya lleva una casuística de trasplantados hepáticos, con informes preliminares.

Los tratamientos sin resección como la inyección percutánea de etanol o ácido acético, o por cirugía abierta; la quimioembolización arterial transcatóter, el tratamiento coagulativo con microondas, la crioterapia-crioablación, la quimioterapia sistémica, y el láser intersticial, pueden ser de ayuda en determinados casos, (40,45,49,50).

Finalmente, los factores epidemiológicos asociados a la mortalidad en los pacientes con cáncer hepático se analizan en la **Tabla y Gráfico 11**. La edad de los pacientes que fallecieron fue significativamente mayor (67,4 años) que los que sobrevivieron (56,7 años;  $p < 0,05$ ), lo que convierte a la edad por encima de los 65 años en un posible predictor de fallecimiento. En relación al sexo, no se encontró una diferencia significativa ( $p > 0,05$ ) en la proporción de varones y mujeres que fallecieron por el cáncer.

Para el antecedente de exposición a infecciones virales o a drogas reconocidas como hepatotóxicas se tuvieron pocos casos, lo que imposibilitó realizar un análisis de riesgo más profundo; pero podemos apreciar que aunque no hubo diferencia significativa y por lo tanto tampoco asociación entre la infección por los diversos virus hepatotrofos indagados con la muerte por el cáncer hepático. En el caso de las drogas, sólo consideramos a aquellas reconocidas como asociadas al desarrollo de neoplasia, y tampoco ninguna de ellas resultó ser significativamente diferente entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes ( $p > 0,05$ ). Algo similar ocurre con el consumo de alcohol, que se vio en proporciones semejantes de pacientes fallecidos o no, cercano al 30%. El tiempo de hospitalización en ambos casos fue también semejante ( $p > 0,05$ ) que osciló entre 8,5 y 10,7 días.

La relación de la edad con la mortalidad, encontrada en nuestra serie, está en relación con estudios similares con picos más altos en edades extremas finales (16, 19). En años recientes se informa la presencia de hepatocarcinoma en personas jóvenes, en nuestra serie tenemos un niño de 2 años. Es evidente la mayor frecuencia de enfermedad en pacientes de sexo masculino, en nuestra serie es el 69.09%.

La relación entre el hepatocarcinoma y cirrosis es definida, La presencia de cirrosis predispone a una aparición más temprana del hepatocarcinoma, lo cual queda demostrado en áreas endémicas. En nuestra casuística el 36.36% de los pacientes tienen el antecedente de consumo de alcohol y cirrosis correspondiente, por lo que al final es un factor predictor de mortalidad evidente. La inducción enzimática mediada por el alcohol puede incrementar la conversión de co carcinógenos a carcinógenos, contribuyendo así a la hepatocarcinogénesis. Antón y colaboradores (2) encontraron en un estudio retrospectivo de 104 pacientes diagnosticados como hepatocarcinoma por estudio anatómo patológico, para establecer la diferencia entre aquellos con cirrosis hepática y sin ella, encontraron que no existen diferencias entre aquellos con cirrosis hepática y los que no la tienen.

Hay diferencia de presentación del hepatocarcinoma en relación a áreas endémicas de hepatitis B, La región Sur del Perú, es zona de baja prevalencia con excepción de Abancay y Huanta ubicadas entre el paralelo 12 a 14 en la región quechua, que comparten similares características ecológicas y climáticas; la prevalencia para HBsAg es de 9.8 en población aparentemente sana, se diferencia de otras zonas como Huaraz donde dicha prevalencia es de 0.7%. Lima tiene mayor prevalencia que el sur del Perú. Las evidencias epidemiológicas y moleculares de la relación causal del virus de la Hepatitis B en el desarrollo de hepatocarcinoma, las áreas de alta prevalencia de hepatitis B coinciden con áreas de alta incidencia de hepatocarcinoma (16,17, 27, 28). Indacochea y colaboradores en Cusco, Perú, encontraron en un estudio de 19 pacientes, que los factores de riesgo más importantes para hepatocarcinoma, son la infección por el virus de la hepatitis B

(66.7%), la infección por virus delta (41.6%), y el abuso de alcohol (68.7%). En el estudio de Ruiz en el INEN el 44.2% tuvieron hepatitis B, y el 5.3% hepatitis C.

Existe una fuerte asociación entre infección crónica por hepatitis C y carcinoma hepatocelular. Podría ser incluso más importante que la hepatitis B en la etiología; pudiera haber incluso una interacción entre ambos tipos de virus (16, 17, 18, 42). Ello también ha sido observado por Tanaka y colaboradores en Japón, en un estudio caso control, concluyen que la infección crónica por el virus de la hepatitis C podría ser más importante que la infección crónica por el virus de la hepatitis B en el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma, lo cual no ha sido confirmado en el estudio del hospital Cayetano Heredia.

El hepatocarcinoma desarrolla rápidamente metástasis a pulmón, huesos, cerebro y adrenales, una serie de manifestaciones paraneoplásicas han sido reportadas y podrían deberse a la producción de una hormona peptídica en el tumor. Así, hipoglicemia, hipercalcemia, eritrocitosis, ginecomastia; la hipoglicemia puede ser encontrada en el 30% de pacientes, podría deberse a la demanda incrementada de glucosa de la masa tumoral. También puede encontrarse niveles altos de colesterol. En nuestro estudio a 18 pacientes se hizo estudio de alfafetoproteína, de ellos, sólo en 5 pacientes (27.77%) se encontró niveles elevados de alfafetoproteína. En el estudio de Donayre el 19% de los que se hizo el estudio tenían este resultado. No todos los hepatocarcinomas producen niveles elevados de alfafetoproteína, dependiendo de las zonas de alta y de baja incidencia. Por otro lado la alfafetoproteína se eleva bruscamente cuando el tumor crece, pero también es inespecífica, puede encontrarse elevada en carcinomas embrionarios ováricos y testiculares y en el hepatoblastoma.

El pronóstico del hepatocarcinoma y por lo tanto la sobrevida o mortalidad va a depender de su estadio en el momento del diagnóstico y de la velocidad de crecimiento del tumor. Tumores pequeños de menos de 3 cm de diámetro se asocian con sobrevida al año del 90.7% de los casos, a dos años 55%, a tres años 12.8% En los pacientes con múltiples tumoraciones la sobrevida va de 3 a 6 meses. Del estudio de Donayre se hizo seguimiento al 63% de los pacientes, de ellos, todos fallecieron dentro de los 2 años luego de hecho el diagnóstico, y la tercera parte fallecieron en el primer trimestre.

En los últimos años las estrategias de prevención, han incluido la aplicación de la vacuna para hepatitis B. La mayoría de carcinomas hepatocelulares con relación a infecciones crónicas por virus de hepatitis B ocurren en naciones empobrecidas, con fuentes de recursos limitados incluso para la administración de vacunas. La mejora de la situación social más la vacunación masiva, pueden tener beneficio sobre todo a la población infantil.

Nuestro estudio ha aportado importante información relacionada a las características de los factores asociados a mortalidad en relación a los factores de riesgo, así como características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con hepatocarcinoma en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de Essalud, en relación a la información ya existente.

Una limitación del estudio era la información y estudios incompletos en algunas historias clínicas, ello debido a la no existencia de un protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Ello viene siendo corregido desde hace dos años. Hasta el momento del estudio el tratamiento quirúrgico de Hepatectomía

era muy limitado (tres casos); de los cuáles dos tuvieron sobrevida, y uno de ellos falleció en el postoperatorio inmediato por insuficiencia hepática.





## CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

## CONCLUSIONES

- Primera.** El hepatocarcinoma afectó más a varones (69,09%) que a mujeres (30,91%), diferencia que resulta ser estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). La edad de afectación fue bastante variable, alcanzando a niños de 2 años y hasta ancianos de 93 años. La mayoría de pacientes provenían de Arequipa, en su mayoría jubilados o amas de casa. El síntoma principal es dolor en hipocondrio derecho. Al examen físico masa palpable en cuadrante superior derecho 52.72%.
- Segunda.** Los factores de riesgo asociados a diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Nacional del Sur EsSalud incluyeron principalmente el antecedente de consumo de alcohol, de anticonceptivos orales en mujeres, el de paracetamol en general, y en menor porcentaje por infección crónica por virus hepatotrofos.
- Tercera.** La ecografía permite identificar masa hepática, al igual que la tomografía. El tratamiento quirúrgico con hepatectomía o trasplante son los únicos que pueden aumentar la sobrevida cuando el diagnóstico es temprano.
- Cuarta.** No se encontró repercusión estadística de los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer hepático como también asociados a mortalidad, a excepción de la edad por encima de los 65 años. El sexo masculino y consumo de alcohol con presencia de cirrosis también son importantes.

## SUGERENCIAS

- 1) Se recomienda en lo posible un diagnóstico temprano, con estudio ecográfico hepático de rutina a nivel de la población en general; con dosaje de alfafetoproteína, en los casos de sospecha de enfermedad, en especial en aquellos pacientes con factores pronósticos de enfermedad y mortalidad.
- 2) Establecer campañas de difusión sobre el uso el uso racional de medicamentos, en especial aquellos de marcada o posible acción hepatotóxica, Así mismo campañas de difusión de la toxicidad del alcohol y su relación probada con cirrosis y hepatocarcinoma.
- 3) El tratamiento quirúrgico de resección , Hepatectomía o trasplante hepático, es de elección. Para nuestro medio la hepatectomía parcial anatómica o no anatómica, en los casos seleccionados, por su baja morbimortalidad y adecuada sobrevida demostrada.
- 4) Difundir aún más sobre la necesidad de campañas de vacunación contra la hepatitis B, a nivel nacional y local, como estrategia de prevención para toda la población.
- 5) Continuar con estudios de cáncer hepático, a nivel local y nacional, con el establecimiento de protocolos de diagnóstico y tratamiento de hepatocarcinoma. La finalidad es mejorar la sobrevida.

- 6) Establecer a nivel de la Escuela de Post Grado de la Universidad Católica de Santa María, la continuación o reinicio de la Maestría y Doctorado para ciencias Biomédicas y Medicina respectivamente, lo cual debe permitir la realización de tesis de alto nivel académico correspondientes, para beneficio de la comunidad universitaria , en especial del estudiantado de pregrado.



## BIBLIOGRAFÍA

1. ALDRETE VELASCO J., Tratado de Cirugía General, Asociación Mexicana de Cirugía General. Biblioteca Nacional de México. Editorial El Manual Moderno. 2003. 114: 941-962
2. ARCE R, LEÓN J, CUELLAR L. Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B causante del hepatocarcinoma. Rev Gastroent Perú. 1986; 6:35-45
3. ANTON M, DEL OLMO J, SERRA M, RODRIGO J, Estudio clínico y morfológico del hepatocarcinoma, asociado o no a cirrosis hepática. Rev. Esp. Enf. Digest. 1997; 89,8: 599-604.
4. ANDREOLI, J. C; SILVA, A. O; PONTES, J. F; BELLESA, M. A; CUNHA, A. C; GAMA RODRIGUES, JOAQUIM; RAIA, S; ALQUEZAR, A. S. Niveis sericos de atividades da gama-glutamyl-transferase (GGT) em pacientes com tumores hepaticos e extra-hepaticos. / Gama-glutamyltransferase serum levels activity in patients with hepatic tumors and extra-hepatic liver cancer. GED gastroenterol. endosc. dig;2(2):47-50, 1983.
5. AÑEZ, MANUEL S; BRICEÑO, DILCIA; BOLAÑOS, CARLOS; CORREDOR, NELLY DE; MENDOZA, CLEOFE; MANCILLA, ISABEL; MILIANI, EFRAÍN; MONTILLA, MELBA DE; NADAL, MANUEL; PÉREZ, MARLENE DE; UMBRIA, LUISA; ZABALA, RAMÓN. Un diagnóstico difícil: absceso hepático o carcinoma hepato-celular / A difficult diagnostic: hepatic abscess or hepato-cellular carcinoma. GEN;40(4):181-6, oct.-dic. 1986. ilustr., Tab
6. BASS. BAI, HORACIO MARIO. Tomografía computada helicoidal de hígado: diagnóstico diferencial de los tumores hepáticos / Helical Computed tomography of the liver: differential diagnosis of liver neoplasms. Acta gastroenterol. latinoam;27(5):335-8, 1997.
7. BELLEVILLE, MARIA DE; CASIRAGHI, GUILHERMO; RABINOVICH, J. H; SAN PEDRO, T. Carcinoma del hepático izquierdo intraparenquimatoso. /

- Left intraparenchymatous hepatic carcinoma. Rev. argent. cir;46(5):159-63, 1984.
8. BENOIST S, PAUTRAT K, MITRY E, ROUGIER P, PENNA C, NORDLINGER B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. Br J Surg. 2005 Sep;92(9):1155-60.
  9. BONILLA MAJANO, M; RIVERA LUNA, R; CASTELLANOS TOLEDO, A; MEZA CORIA, C; CÁRDENAS CARDOS, R; MARTÍNEZ AVALOS, A; LEAL LEAL, C; RUANO AGUILAR, J. Leiomyosarcoma hepático como segunda neoplasia: informe sobre un niño con leucemia aguda linfoblástica y tumor hepático / Hepatic leiomyosarcoma as a second malignancy: report in a child with acute lymphoblastic leukemia and hepatic mass. Rev. Inst. Nac. Cancerol. (Méx.);40(3):144-8, jul.-sept. 1994. ilus.
  10. BOGOSSIAN, LEVÃO; PERROTTA, UMBERTO; RODRIGUES, ALUIZIO SOARES DE SOUZA; SCHANAIDER, ALBERTO; MONTEIRO FILHO, JOSÉ JÚLIO DO RÊGO. Carcinoma dos ductos biliares extra-hepáticos / Extrahepatic bile duct carcinoma. Folha méd;103(2):77-83, ago. 1991. ilus, tab.
  11. BRALET MP, PAULE B, ADAM R, GUETTIER C. Loss of epidermal growth factor receptor expression in lymph node and livermetastases of colon carcinoma. Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5660-7.
  12. BRANDALISE, NELSON ARY; NAGASE, YEICHI; ANDREOLLO, NELSON ADAMI. A derivação hepaticocolecistostomia e colecistojejunostomia no carcinoma do pâncreas / The hepaticocholecystostomy and cholecystojejunostomy derivation in carcinoma of the pancreas. Rev. Col. Bras. Cir;13(2):53-4, mar.-abr. 1986.
  13. CAMARGO, BEATRIZ DE. TUMORES HEPÁTICOS NA INFÂNCIA / LIVER NEOPLASMS IN CHILDHOOD. FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE. HOSPITAL A. C. CAMARGO. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. São Paulo, Ambito Editores, 1996. p.149-52.

14. CORRALES, FREDDY; SERAFINI, EDUARDO; CORRALES, ANDREA; PELLENZ, CARINA; CORRALES, MARCELO. Hemoperitônio espontâneo por ruptura de carcinoma hepático primário em fígado cirrótico tratado por hepatectomia esquerda / Spontaneous hemoperitoneum by ruptura of primary hepatic carcinoma in a cirrhotic liver treated with left hepatectomy. Rev. cient. AMECS;3(1):90-2, jan.-jul. 1994. ilustr.
15. DONOSO ROSELLÓ, GILDA; LOBO SOTOMAYOR, GABRIEL; LOBO A., ROSENDO; BAGUS, FRANZ. Cintigrama hepático en neoplasias primarias del hígado: análisis multiparamétrico / Hepatic scintigram in liver primary neoplasias: multiparametric análisis. Bol. Hosp. San Juan de Dios;43(2):86-91, mar.-abr. 1996. ilustr, tab.
16. DONAYRE, MARCELA; BUSSALLEU, ALEJANDRO; BERRIOS, JORGE. Carcinoma primario de Hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 1969-1997. Hallazgos Clínicos y de Laboratorio. Revista de Gastroenterología del Perú. Vol. 19, Nº 1 – 1999.
17. FLORES, ANA MARÍA; FERNÁNDEZ, BERNARDO A; ESCOBEDO, MIGUEL; BARRAGÁN, RODRIGO F. Cáncer hepático primario: características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas / Primary hepatic cancer: epidemiological, clinical and biochemical characteristics. Rev. gastroenterol. Méx;59(1):17-22, ene.-mar. 1994. tab.
18. GARCÍA COMPEÁN, DIEGO; GUZMÁN DE LA GARZA, FRANCISCO J; MUÑOZ ESPINOZA, LINDA E; VALADEZ CASTILLO, RICARDO; MARTÍNEZ FLORES, ANA MARÍA; FERNÁNDEZ, BERNARDO A; ESCOBEDO, MIGUEL; BARRAGÁN, RODRIGO F. Cáncer hepático primario: características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas / Primary hepatic cancer: epidemiological, clinical and biochemical characteristics. Rev. gastroenterol. Méx;59(1):17-22, ene.-mar. 1994. tab.
19. GARCÍA TORES ML, ZARAGOZA A, GINER R, PRIMO J, DEL OLMO JA, Incidence and Epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia, during the year 2000. Rev. Esp. Enferm Dig. 2003, Jun; 95(6): 385-8, 381-4.

20. GURFINKEL, S. Torotrastose e tumores hepaticos. / Thorotrast and liver neoplasms. *Ars cvrandi*;16(6):34-8, 1983.
21. HARTMANN, ANTONIO A; RABES, HARTMUT M. Surgimento de tumores hepáticos e lesões pré-neoplásicas em fígado de rato com uso de dietilnitrosamina nas fases de síntese e G1 do ciclo celular / Appearance of liver tumors and pre-neoplastic lesions in the liver of rats with the use of diethylnitrosamine in the G1-phase of the cell cycle. *Pesqui. méd. (Porto Alegre)*;28(1):15-9, 1994. ilus.
22. HAYASHI PAUL, DI BISCEGLIE ADRIAN. The progression of hepatitis B- and C infections to chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Infectious disease clinics of North America*. St Louis, 20: 1-25, 2006.
23. HERMAN, PAULO; MACHADO, MARCEL AUTRAN CESAR; VOLPE, PAULA; PUGLIESE, VINCENZO; VIANNA, MARIA REGINA; BACCHELLA, TELESFORO; MACHADO, MARCEL CERQUEIRA CESAR; PINOTTI, HENRIQUE WALTER. Transformacao de adenoma hepatico em carcinoma hepatocelular em pacientes com uso prolongado de contraceptivo oral / Transformation of liver cell adenoma in hepatocellular carcinoma in patients with prolonged use of oral contraceptive. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo*;49(1):30-3, jan.-fev. 1994. ilus.
24. HERNÁNDEZ PANDO, ROGELIO; GAMBOA DOMÍNGUEZ, ARMANDO; ANGELES ANGELES, ARTURO; OROZCO ESTÉVEZ, HÉCTOR; URIBE URIBE, NORMA O; LARRIVA SAHD, JORGE. A cholangiolocellular carcinoma of the liver: ultrastructural and immunohistochemical characterization / Un carcinoma colangioloceular hepático, caracterización ultraestructural e inmunohistoquímica. *Patología*;34(3):199-202, jul.-sept. 1996. ilus.
25. HSIANG CY, WU SL, HO TY. Activation of activator protein 1 and extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular transformation. *China Medical University. Tumour Biol*. 2004 Sep-Dec; 25(5-6): 313-20
26. HUANG HSIANG PO, TSUEI DAW JEN, WANG KUAN JAN, CHENG YING LIEN. Differential integration rates of hepatitis B virus DNA in the liver

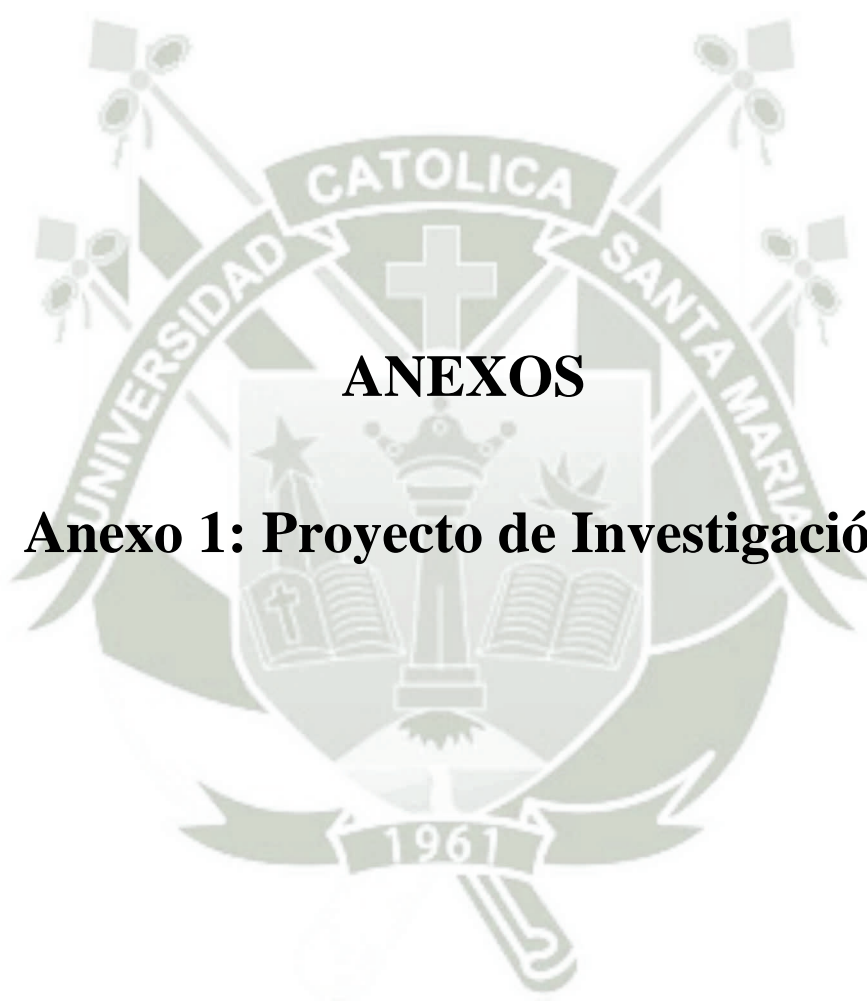
- of children with chronic hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*, Taiwan, 20: 1206-1214, 2005.
27. INDACOCHEA S, GOTUZZO E, DE LA FUENTE J, y col. Elevada prevalencia de marcadores de hepatitis B y delta en el valle interandino de Abancay. *Rev. MedHereditaria* 1991; 2: 168-172.
  28. INDACOCHEA S, BUENO R, DE LA FUENTE J, FERRUFINO J. Cáncer hepático en área endémica de hepatitis B y delta B. A propósito de 19 casos. *Rev. Gastroenterolog. Perú*. Vol 17 N° 1, 1997
  29. ISHII Y, TAKAHASHI M, YOSHIDA S, SUZUKI K. Nippon med sch. Ruptured metastatic liver tumor from an alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Surgery for Organ Function and Biological Regulation*, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan. [hiroshiy@nms.ac.jp](mailto:hiroshiy@nms.ac.jp) 2005 Aug;72(4):236-41.
  30. ISHII Y, TAKAHASHI M, YOSHIDA S, SUZUKI K. *kagaku ryoho*. Case report--postoperative continuous intraarterial infusion of small doses of 5-FU successfully controlled residual tumor and liver metastasis of stage IV gastric cancer Dept. of Surgery, National Hospital Organization, Hokkaido Cancer Center. 2005 Oct; 32(10):1469-72.
  31. KEW M.C, Cáncer of the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 1995; 11: 202-206
  32. LANGER, LUÍS FRANCISCO; GONZALEZ, ADRIANO MIZIARA; AMORIM, JORGE EDUARDO; AJZEN, SÉRGIO ARON. Contribuição da quimioembolização de hepatocarcinomas em pacientes cirróticos na espera pelo transplante hepático / Contribution of transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Radiol. bras*;38(1):1-6, jan.-fev. 2005. tab
  33. MANZANILLA SEVILLA, MANUEL; GISPert CRUELLS, NURIA; OROZCO VÁZQUEZ, JULITA. Cirugía del cáncer proximal de la vía biliar y de la confluencia de los hepáticos / Surgical treatment for carcinoma at the

- confluence of the mayor hepatic ducts. *Cir. & cir*;54(5):128-35, sept.-oct. 1987. ilus, tab.
34. Mc SHERRY CK, GLENN F, The incidence and causes of death following surgery for non-malignant biliary tract disease. *Ann Surg* 1980; 191:271-275
  35. MOZILLA, SISIB, Universidad de Chile, Revisión de modalidades no quirúrgicas en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, Year 6, number 24, Abril 2004
  36. NAKAJIMA Y, KAMIYAMA T, KIMURA J, Evaluation of surgical resection for small hepatocellular carcinomas. *Am. J. Surg* 1996; 171: 360-363
  37. NOVAES, PAULO EDUARDO R. S; POSSIK, RAFAEL ABRÃO; PERES, OSWALDO; ABRÃO, ALFREDO. Radioterapia descompressiva nas metástases do câncer gástrico no hilo hepático / Decompressive radiation therapy in gastric cancer metastase in hilus of liver. *Acta oncol. bras*;8(1):39-41, jan.-abr. 1988. ilus
  38. OCANA ANDRADE, E; FONSECA TORRES, L; YANEZ MONTES, C; MALDONADO BUCCIO, P. Valor diagnostico de las pruebas de funcionamiento hepatico en el carcinoma metastasico del higado. / Diagnostic value of liver function tests in metastatic carcinoma of the liver. *Rev. gastroenterol. Méx*;49(2):81-5, 1984.
  39. OKAMOTO MASAHIRO, UTSUNOMIYA TOHRU, SHIGEKI WAKIYAMA, HASIMOTO MASAKI, FUKUSAWA KENJO, Specific Gene-Expression profiles of Noncancerous liver tissue predict the risk for multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-positive patients. *Japan. Annals of Surgical Oncology* 13(7): 947-954, 2006.
  40. OLIVEIRA, CARLOS AUGUSTO FERNANDES DE; GERMANO, PEDRO MANUEL LEAL. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular / Aflatoxins in foodstuffs: current concepts on mechanisms of toxicity and its involvement in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Rev. saúde pública*;31(4):417-24, ago. 1997. tab.

41. OUNI A EL, NOSSEIR M, ZOHEIRY M, AHWANY E EL, GHALI A, Immunohistochemical expression of CD95 (Fas), c myc and epidermal growth factor receptor in hepatitis C virus infection cirrhotic liver disease and hepatocellular carcinoma. Journal Compylation APMYS Egypt, 2006, 114; 420-7, 2006.
42. PANNAIN, VERA LUCIA NUNES; BOTTINO, ADRIANA CAROLI; SANTOS, RAIMUNDA TELMA M; COELHO, HENRIQUE SÉRGIO M; RIBEIRO-FILHO, JOAQUIM; ALVES, VENÂNCIO A. F. Detecção imunoistoquímica das oncoproteínas p21ras, c-myc E p53 no carcinoma hepatocelular e no tecido hepático não-neoplásico / Immunohistochemical detection of p21ras, c-myc and p53 oncoproteins in hepatocellular carcinoma and in non-neoplastic liver tissue : Arq. gastroenterol;41(4):225-228, out.-dez. 2004. ilus, tab.
43. PAROLIN, MÔNICA BEATRIZ; COELHO, JÚLIO CÉZAR UILI; MATIAS, JORGE E. FOUTO; PUCCINELLI, VANESSA; JARABIZA, ROSANO; IOSHII, SÉRGIO O. Resultados do transplante hepático em portadores de hepatocarcinoma / Results of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Arq. gastroenterol;38(4):216-220, out.-dez. 2001. tab.
44. PEREIRA LIMA, LUIZ; KALIL, ANTONIO; ROCHA, ANDRÉA OXLEY DA. Hepaticocolecistotomia com colecistojejunostomia no tratamento do carcinoma irressecável de pâncreas / Hepaticocholecystostomy with cholecystojejunostomy in the treatment of Unresectable Pancreatic Carcinoma. Rev. AMRIGS;34(3):193-5, jul.-set. 1990. ilus.
45. PEREZ SABORIDO B, MENEU JC, MORENO E, GARCIA I, MORENO A, FUNDORA Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? Am J Surg. 2005 Sep;190 (3):383-7.
46. PILA PÉREZ, RAFAEL; RIVERO SÁNCHEZ, MIGUEL; SANTANA GÓMEZ, CRISTÓBAL; GONZÁLEZ MARRERO, HILDA; LASTRE RAMOS, ROSA. Carcinoma hepático primario: presentación de 30 casos /

- Primary liver carcinoma: report of 30 cases. Rev. cuba. med;27(1):52-64, ene. 1988. ilus, Tab.
47. RINGE B, PICHLMAYR R, WITTCHIND C, TUSCH G: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma; experience with liver resection and transplantation in 198 patients. World J Surg 1991; 15: 270-285
  48. RUIZ ELOY, SÁNCHEZ JUVENAL, CELIS JUAN, PAYET EDUARDO, BERROSPI FRANCISCO, CHÁVEZ IVAN, YOUNG FRANK. Resultados a corto y largo plazo de la resección hepática por hepatocarcinoma. Análisis de 232 resecciones consecutivas. Rev Gastroenterología Perú; 27: 223-235.
  49. SABISTON: Tratado de Patología Quirúrgica, 16ª edición. Tomo II, México. Editorial Mc Graw Hill 2003; 48: 1143-1197.
  50. SHACKEL FORD, ZUIDEMA GEORGE D., Cirugía del Aparato Digestivo. 5ª edición, vol III Editorial Médica Panamericana. 2006. 517-533
  51. SHEA, M. HORSHAM, Pro Quest Medical Library. Radiofrequency ablation: Putting the heat on liver cancer. 2004. Tomo 34, N° 12; HNU 1-2
  52. SHINAGAWA T, KIMURA K, SATO N, Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real time ultrasonography. A study in 51 patients. Gastroenterology 1984; 86: 495-502
  53. TONG MYRON J, BLATT LAWRENCE M, KAO JIA-HORNG, CHENG JASON T, COREY WILLIAN G. Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology 2006 November 7; 12(41): 6620-6626, 2006.
  54. TORBENSON M, GROVER D, BOILNOTT J, KLEIN A, MOLMENTI E. De novo hepatocellular carcinoma in a liver allograft associated with recurrent hepatitis B. The Johns Hopkings University Scholl of Medicine, Baltimore 0041-1345, 2006
  55. UNION RADIO.NET, Nuevo tratamiento contra cáncer hepático, Noviembre 2005

56. YAMAKADO K, NAKATSUKA A, AKEBOSHI M: Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Neoplasms adjacent to the Gastrointestinal Tract after Balloon Catheter Interposition. Journal of Vascular and Interventional Radiology, Volume 14 2003: 1183-1186
57. YOROZUYA K, KUBOTA T, WATANABE M, HASEGAWA H, OZAWA S, KITAJIMA M, CHIKAHISA LM, YAMADA Y. inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis. Oncol Rep. 2005 Sep;14(3):677-82.
58. [www.hepatitis.cl/hcc.htm](http://www.hepatitis.cl/hcc.htm)
59. [www.salud.com/interna2\\_idc\\_27448\\_id\\_cat\\_98.html](http://www.salud.com/interna2_idc_27448_id_cat_98.html) - 43k
60. [www.tdx.cesca.es/TDX-0607105-124141/](http://www.tdx.cesca.es/TDX-0607105-124141/) - 12k
61. [www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/higadoinfantil/Patient](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/higadoinfantil/Patient)
62. [www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/primario-de-higado-adultos/patient](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/primario-de-higado-adultos/patient)
63. [www.consumaseguridad.com/web/es/sociedad\\_y\\_consumo/2004/08/17/13973.php](http://www.consumaseguridad.com/web/es/sociedad_y_consumo/2004/08/17/13973.php)



## **ANEXOS**

### **Anexo 1: Proyecto de Investigación**

# UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA



**ESCUELA DE POSTGRADO**

**“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA HOSPITAL  
NACIONAL DEL SUR ESSALUD AREQUIPA” 2000-  
2004**

**PROYECTO DE TESIS**

**AUTOR: MAGISTER PEDRO MANUEL TAMAYO TAPIA**

**AREQUIPA**

**2007**

## I. PREÁMBULO

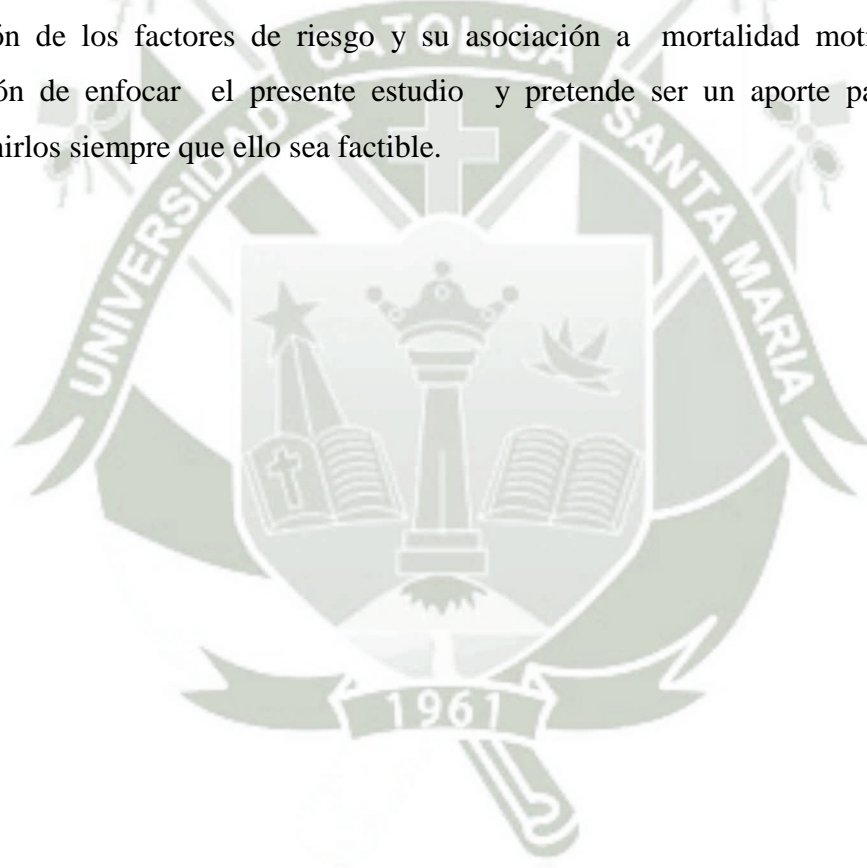
Una de las patologías de mayor repercusión en el estado general del paciente es aquella que involucra al hígado, toda vez que éste órgano es la fábrica o el laboratorio principal del organismo de los mamíferos y en especial del ser humano; al conocer la múltiple y variada carga de reacciones químicas que en él se producen, es fácil comprender tal agresión. El cáncer de hígado o carcinoma hepatocelular es la enfermedad neoplásica de mayor prevalencia en el mundo, representa la quinta neoplasia más frecuente, y mata hasta 1.25 millones de personas cada año. Constituye el 90 - 95% de los cánceres hepáticos primarios, siendo el tumor maligno primario más frecuente en los adultos.

A partir de 1990 ocurren avances importantes en el conocimiento de factores etiológicos, de diagnóstico y de tratamiento de los tumores hepáticos; las resecciones hepáticas en manos expertas muestran una marcada diferencia en la morbilidad y mortalidad. Desde el citado año, se han visto muchas más neoplasias que antes por cuatro factores principales: 1) un verdadero aumento en la frecuencia de tumores como los relacionados con el virus de la hepatitis C endémico, 2) mejores métodos de detección, 3) entusiasmo continuo sobre el éxito del tratamiento quirúrgico, y 4) tratamientos radicales combinados para reducir el volumen del tumor, sin importar su tamaño. El tratamiento combinado incluye resección, ablación, quimioterapia y hasta radiación.

Los factores etiológicos incluyen cirrosis y cicatrización. La cirrosis puede ser causada por el virus de la hepatitis viral B y C. El consumo excesivo de alcohol es la causa más común de cirrosis en los Estados Unidos; ciertas enfermedades auto inmunes del hígado, hemocromatosis, exposición al cloruro de vinilo, el uso de anticonceptivos orales, adenoma hepático, hepatopatías crónicas en general o inyección de thorotrast, e incluso el agente naranja -dioxina- producen enfermedad crónica del hígado, que lleva a cicatrización.

La historia del proceso salud-enfermedad, considera sobre una población susceptible sana, la influencia de los factores de riesgo que va a determinar una población de enfermos, en los que los factores de pronóstico marcan la evolución hacia la recuperación, recurrencia, complicación, recidiva o muerte.

En nuestro hospital, haciendo una comparación entre la prevalencia de una década anterior, para el diagnóstico de cáncer hepático, y los últimos cinco años, es evidente el aumento progresivo de la misma por lo que es motivo de preocupación tanto en el aspecto de los factores de riesgo asociados a mortalidad para un diagnóstico temprano, así como para las posibilidades de tratamiento, médico y quirúrgico. La relación de los factores de riesgo y su asociación a mortalidad motivó nuestra decisión de enfocar el presente estudio y pretende ser un aporte para intentar prevenirlos siempre que ello sea factible.



## II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1. Enunciado del Problema:

El trabajo de investigación de casos y controles que se plantea busca revisar los aspectos más importantes en relación a los factores de riesgo asociados a mortalidad por hepatocarcinoma en pacientes atendidos en el hospital Nacional del Sur EsSalud Arequipa en el periodo 2000-2004.

#### 1.2. Descripción del Problema:

El hepatocarcinoma en el ser humano, puede tener diferentes causas, entre las que destacan principalmente la etiología viral, especialmente hepatitis B y C, además de consumo excesivo de alcohol, algunas enfermedades autoinmunes del hígado, hemocromatosis y otras patologías que ocasionan enfermedad crónica del hígado, que llevan a cicatrización tal como lo refiere la literatura mundial, así como la de nuestro medio. Se trata de una patología que atrae el interés de los especialistas en gastroenterología y cirugía, y que una vez establecido el diagnóstico requiere su intervención.

Las dificultades que se plantean son las referidas a la diversa etiología, que conlleva a un retardo en el diagnóstico, dado lo inespecífico de la sintomatología, lo que conlleva a un retardo en el tratamiento quirúrgico, y la posibilidad de complicaciones dependientes de la misma enfermedad, así como de la cirugía.

El trabajo que se presenta es de casos y controles y pretende responder a algunas interrogantes acerca de esta patología en nuestro medio, en los pacientes que son atendidos en EsSalud. Los aspectos que se analizan corresponden básicamente a los factores de riesgo en relación a la mortalidad, es decir se toman dos grupos; uno corresponde a los que tienen sobre vida (controles), y otro a los fallecidos (casos) en el momento del estudio. Además se evalúan algunos aspectos del diagnóstico, tratamiento y complicaciones.

Para quienes tienen relación con la atención de pacientes con cáncer hepático, resulta necesario además, conocer tanto la tasa de prevalencia de éste tipo de patología, así como los elementos de diagnóstico clínico, laboratorio e imagenológico, además el tipo de tratamiento quirúrgico de diagnóstico, cirugía paliativa o curativa a la que fueron sometidos, el control evolutivo, las complicaciones o morbilidad, y la mortalidad por este tipo de patología. Este mejor conocimiento para nuestro medio puede ayudar a enfrentar casos similares con mayores posibilidades de éxito tanto en la prevención, el diagnóstico, así como en el tratamiento y la consecuente disminución del riesgo de mortalidad.

**a) Área del Conocimiento:**

- Campo: Ciencias de la Salud
- Área : Medicina Humana
- Especialidad: Cirugía Oncológica
- Línea: Patología de Hígado

**b) Análisis y Operacionalización de variables:**

<b>Variable</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Unidad/Categoría</b>	<b>Escala</b>
<b><i>Variable Dependiente</i></b>			
Mortalidad por Cáncer hepático	Caso fallecido por cáncer hepático	Caso / Control	Catagórica Nominal
<b><i>Independientes:</i></b> Factores de riesgo			
Hepatitis	Antecedente, Marcadores de virus A - B - C	Presente / Ausente	Catagórica Nominal
Consumo de alcohol	Consumo habitual de alcohol	Presente / Ausente	Catagórica nominal
Medicamentos hepatotóxicos	Uso frecuente	Presente / Ausente	Catagórica nominal
Cirrosis	Pruebas función hepática- Biopsia / Ausente	Presente / Ausente	Catagórica nominal
Hemocromatosis	Antecedente de exposición	Presente / Ausente	Catagórica nominal
Thorotrast	Antecedente de exposición	Presente / Ausente	Catagórica nominal
Cloruro de vinilo	Antecedente de exposición	Presente / Ausente	Catagórica nominal
Agente naranja (dioxina)	Antecedente de exposición	Presente / Ausente	Catagórica nominal
<b><i>Variables intervinientes</i></b>			
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Femenino/Masculino	Catagórica nominal
Edad	Fecha de nacimiento	Años	De razón continua
Procedencia	Lugar de residencia habitual	Diferentes Provincias del área de atención de salud	Catagórica Nominal
Manifestaciones clínicas: Síntomas:	Manifestaciones subjetivas registradas en historia	Dolor abdominal Nauseas- vómitos,	Catagórica Nominal

Manifestaciones clínicas: Signos:	Hallazgos del examen clínico registrados en la historia	Fiebre- ictericia- coluria, tumoración abdominal	Categórica Nominal
Exámenes de laboratorio	Resultados de exámenes registrados en historia clínica	Hemoglobina, Hemograma, Pruebas de función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa, GGTP)	De razón continua
Exámenes radiológicos	Resultados de exámenes registrados en historia clínica	Ultrasonografía., TAC, Gammagrafía, EcoDoppler	Categórica nominal
Tratamiento	Tipo de tratamiento realizado	Médico / Quirúrgico (Laparatomía-laparoscopía, Hepatectomía-trasplante hepático)	Categórica nominal
Complicaciones	Evolución adversa	Hemorragia, infección, colangitis, fístula biliar, Insuficiencia hepática, Insuficiencia renal, shock.	Categórica nominal
Tiempo de hospitalización	Fecha de ingreso y alta	Días	De razón continua

**c) Interrogantes Básicas:**

- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad por hepatocarcinoma en los pacientes atendidos en el Hospital Nacional del Sur EsSalud en el periodo descrito?
- ¿Cuales son las manifestaciones clínicas?
- ¿Cuáles son las modalidades terapéuticas empleadas en los pacientes con hepatocarcinoma atendidos en el Hospital Nacional del Sur EsSalud?
- ¿Cuál es la evolución de los pacientes, cuál es la mortalidad en los dos años del periodo de observación?

**d) Tipo de Investigación:**

Se trata de una investigación documental, ya que se revisarán registros de la atención de pacientes en el ámbito clínico.

**e) Nivel de Investigación:**

El trabajo que se presenta es de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal según la taxonomía de Douglas Altman.

**1.3 Justificación del Problema:**

**a) Por su originalidad y relevancia actual**

Existen pocos trabajos realizados a nivel local o nacional que haya realizado una revisión del hepatocarcinoma, sobre todo en relación a los factores de riesgo, los avances en el diagnóstico y las posibilidades de tratamiento quirúrgico en el que se incluye la Hepatectomía y el trasplante hepático le dan relevancia actual.

**b) Por su relevancia científica**

El presente trabajo estudia de manera científica las características de la patología del hepatocarcinoma, con el propósito de definir los factores de riesgo asociados a mortalidad, para nuestro medio y población, así como ampliar, actualizar y difundir el conocimiento de ésta patología, contribuyendo a un mejor manejo de la misma.

**c) Por su relevancia práctica**

Esta investigación aporta información que permitirá conocer las bases epidemiológicas y los principales factores de riesgo para nuestro medio, en

comparación con otros trabajos sobre el cáncer hepático, en otras ciudades y países, lo que contribuirá a una mejor prevención si es factible, además de su temprano diagnóstico y tratamiento.

## **2. MARCO CONCEPTUAL**

### **2.1 Definición**

El hepatocarcinoma es definido como un trastorno, tumor o enfermedad neoplásica maligna primaria del hígado. (1, 4, 17, 40). Se conoce también como carcinoma hepatocelular (HCC).

### **2.2 Epidemiología**

La incidencia global en Estados Unidos se ha incrementado en el decenio pasado a 2.4 por 100,000, y para individuos de raza negra es éste mismo país alcanza el 6.1 por 100,000, actualmente toma a grupos más jóvenes, entre los 40 y 60 años de edad. (40). El hepatocarcinoma es el quinto cáncer más común en el mundo y causa más de 1.25 millones de muertes al año (6), (49). El mayor riesgo en varones de determinadas poblaciones reflejaría una mayor exposición a carcinógenos ambientales, así carcinógenos alimentarios o hepatitis B, o la presencia de cirrosis, dan variaciones en la presentación de la enfermedad a diferentes edades. En poblaciones de baja frecuencia, esta enfermedad se da predominantemente en ancianos. La raza negra sería más susceptible al carcinoma hepatocelular. (32, 39). La incidencia es de 4 de cada 10,000 personas. A nivel mundial en el 2002 se diagnosticaron 626,162 casos nuevos.

En Asia tiene un carácter endémico, pero tiene marcadas diferencias con la occidental, tanto en la historia natural, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El carcinoma hepatocelular es la principal causa de muerte por cáncer en Taiwán y la segunda en China y Hong Kong. Es un problema grave de salud pública en Asia y Africa, en algunos países como Taiwán y Mozambique alcanza cifras de hasta 150 casos por 100.000 habitantes. Los más afectados son pacientes varones entre el

cuarto y sexto decenios de la vida, la relación es 4 y 7:1. Los jóvenes generalmente tienen antecedente familiar positivo. En ellos el virus de la hepatitis B y C, son los agentes etiológicos más importantes. En Japón disminuye en los últimos años la relación con la hepatitis B, pero aumenta la hepatitis C.

La existencia de cirrosis, asociada a estos virus, no se relaciona muy bien con el desarrollo de carcinoma hepatocelular, es más la cronicidad, la que lo predispone, pero muchos pacientes con cirrosis desarrollarán hepatocarcinoma según su seguimiento clínico. En Occidente la frecuencia es de 2 a 3 casos por 100.000 habitantes, pero se considera que el incremento de las enfermedades virales como hepatitis B y C, condicionará un incremento cada vez mayor en su frecuencia. Existen factores ambientales pero además el consumo de alcohol, aflatoxinas y anticonceptivos orales, la obesidad y diabetes pueden desempeñar un papel importante en los países desarrollados.

### **2.3 Etiología y Patogénesis**

Una enfermedad crónica del hígado por cualquier causa, es un factor importante en el desarrollo del cáncer hepático.(19, 27, 40) Existe una relación sólida específica con el virus de la hepatitis B (HBV). Otros factores de riesgo son cirrosis alcohólica o de otros tipos, adenoma hepático, grupo sanguíneo B, ingestión de aflatoxinas, hepatitis activa crónica, infección persistente por el virus de la hepatitis C.

Factores de riesgo también son la enfermedad de Wilson, tirosinemia,, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, el tamoxifeno, micotoxinas diversas, alcaloides vegetales, anticonceptivos orales, andrógenos, cloruro de vinilo, thorotrast, parásitos, porfiria, pesticidas órganoclorados, obstrucción membranosa de la vena cava inferior, hemocromatosis y tabaquismo.

Los anticonceptivos orales influyen en el desarrollo de adenomas, y la posibilidad de transformación neoplásica de este es del 10% en 10 años.

La participación del virus de la hepatitis B en el carcinoma hepatocelular, tiene una relación causal en la forma crónica de la enfermedad. Estudios en Asia y África determinan que el virus de la hepatitis B se encuentra en el 70 a 80% de los

pacientes, aunque en otros lugares las estadísticas son algo menores; el virus de la hepatitis B no contiene un oncogén, pero un posible mecanismo es la mutagénesis insercional (6, 16), o la pérdida de genes supresores del tumor. La expresión excesiva de los oncogenes c-myc, c-phos y c-erb, en tumores de habitantes negros de África ha sido demostrada. El DNA del virus de la hepatitis B reside en el genoma celular del carcinoma hepatocelular. El riesgo relativo de desarrollar carcinoma es 9.7% en portadores del virus; El avance de la hepatitis B activa crónica, es hacia la cirrosis y luego al carcinoma hepatocelular.

La participación del virus de la hepatitis C, por ser este un virus de RNA de una sola tira que no se integra al DNA del hospedador, no permite asegurar si es directamente carcinógeno, o si la causa verdadera es su propensión a ocasionar enfermedad necrosante e inflamatoria crónica, o cirrosis. Aún así, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, ha concluido que el virus de la hepatitis C es carcinógeno en seres humanos

(6). La interacción de los virus de hepatitis B o C con la proteína p53 favorecería el crecimiento de células que albergan una mutación. En Japón se encuentra infección por virus de la hepatitis C en 51% de los pacientes con este tipo de carcinoma, en comparación con 26% de aquellos con virus de la hepatitis B.

La inducción de carcinoma hepatocelular por virus de la hepatitis B o C, parte de la premisa que el 80 a 90% de casos de carcinoma hepatocelular ocurre en pacientes con hígado cirrótico. La hipótesis es que la mayor frecuencia de regeneración celular predispone a las mutaciones de DNA, sobre todo con factores ambientales superpuestos. El DNA del virus de hepatitis B se integra en el DNA de las células de tumores de carcinoma hepatocelular humano, donde interactúa con oncogenes o genes supresores de tumor. La proteína X del virus de la hepatitis B interactúa con el gen p53 o funciona como un transactivador en el proceso de la tumorigénesis. Este DNA integrado expresa péptidos que transactivan determinados genes que originan el cáncer.

La infección con virus de hepatitis C, genotipo 1 B, el consumo de alcohol, y la infección concomitante con virus de hepatitis B, aumentan la posibilidad de desencadenar cáncer hepatocelular.

## 2.4 Otros Factores de riesgo para carcinoma hepatocelular

Un factor de predisposición importante es la cirrosis alcohólica; hasta un 10% de los pacientes que mueren por cirrosis alcohólica tienen carcinoma hepatocelular, pero resulta interesante que la cirrosis biliar primaria no parece tener esta relación. Además la relación notificada entre el carcinoma hepatocelular y la cirrosis relacionada con hemocromatosis varía entre el 10 al 30%.

Las aflatoxinas, que son productos del hongo *Aspergillus flavus*, se encuentran en algunos alimentos como trigo, soja, maíz, arroz, avena, pan, queso, leche y cacahuates. Las aflatoxinas son referidos como carcinógenos importantes en animales de experimentación. La ingestión de alimentos crudos es otra posible razón de la variación geográfica de presentación en diferentes lugares. La aflatoxina B1 es una micotoxina alimentaria que se presenta con el almacenamiento prolongado de granos en condiciones húmedas y que provoca daño genético del p53 relacionado con la aparición de hepatocarcinoma. El oltipraz es un antiparasitario que disminuye la metabolización de aflatoxina a metabolitos carcinogénicos.

El empleo de anticonceptivos orales favorecería el desarrollo de carcinoma hepatocelular, en personas con adenomas benignos, o directamente en personas menores de 35 años, en la forma de carcinoma fibrolaminar. Incluso en varones que han recibido esteroides antigénicos para tratamiento de anemia aplásica se produciría una mayor respuesta a las hormonas relacionadas con andrógenos. El cloruro de vinilo es un tóxico ambiental relacionado con la industria del plástico que incrementa el riesgo para angiosarcoma y, en menor medida, para hepatocarcinoma, y que debe ser cuidadosamente regulado como tóxico industrial.

## 2.5 Prevención de Carcinoma Hepatocelular

La divulgación a nivel mundial y la expansión de la inmunización contra el virus de la hepatitis B indudablemente debe ir reduciendo la frecuencia de este tipo de carcinoma. El tratamiento con interferón puede prevenir la presentación de carcinoma hepatocelular en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C. Los

complementos de selenio están siendo estudiados por su posible beneficio en la prevención de esta enfermedad.

Un avance significativo es la inmunización contra el virus de la hepatitis B, que es recomendada por la OMS, y se aplica desde 1984. El programa ahora incluye a recién nacidos, preescolares no vacunados, y mayormente a personal médico susceptible o miembros de familias positivas al HbsAg con alto riesgo. La frecuencia anual promedio de carcinoma hepatocelular en niños así como la tasa de portador del virus descienden marcadamente.

El uso del interferón como quimioprotector contra el carcinoma hepatocelular, según su eficacia para erradicar la hepatitis crónica antes del desarrollo de la cirrosis, incluso se reduce el desarrollo del cáncer en cirróticos, también tendría efecto de disminuir la proliferación de células mitóticas. El ácido poliprenoico, un retinoide acíclico oral, previene un segundo carcinoma hepatocelular primario, tras la resección quirúrgica.

El Ministerio de Salud en Perú difunde en marzo del 2004 un programa de control para la vacunación de menores de 1 año de edad y personas de grupos de riesgo, además de las medidas de bioseguridad aplicables a éstos últimos, informa también 949 nuevos casos de hepatitis B en el 2003. En el Perú hay un 8% de prevalencia (46)

El consumo de alcohol en forma continuada, lleva a la cirrosis hepática con posibilidad de cáncer hepático, de boca, laringe y esófago; sobre todo en aquellos que son fumadores (47)

## **2.6 Anatomía Patológica**

Existen diferentes clasificaciones que pueden confundir la comprensión de la anatomía patológica del carcinoma hepatocelular. Eggel en 1901 propuso una clasificación macroscópica la cuál la divide en tres tipos generales; el nodular en forma de un solo nódulo o varios nódulos de diferente tamaño; el masivo designa un solo tumor de gran tamaño, y el difuso con nódulos tumorales en todo el hígado. Se

hace referencia al carcinoma hepatocelular pequeño que describe un tumor de menos de 2 cm.

Otra clasificación mas reciente es la de Nakashima y comprende cuatro grupos: infiltrativo, expansivo, infiltrativo/expansivo mixto y difuso. Reconoce dos tipos macroscópicos especiales, el pequeño de menos de 2 cm de diámetro y el pediculado. Las clasificaciones se subdividen con base en el estudio histopatológico. El patrón histológico mas frecuente es trabecular, que comprende los tipos pseudoglandular, pseudofolicular, y trabecular-acinar mixto. Otros adjetivos que suelen aplicarse son pseudoglandular, sólido, compacto, escirroso, de células claras, de células gigantes, pseudocapsular y sarcomatoso. Lo mas importante es el reconocimiento de las variantes distintivas, además de establecer si hay o no cirrosis (1, 40).

El aspecto macroscópico varía considerablemente según la presencia o ausencia de cirrosis. En caso de cirrosis es multinodular, en el no cirrótico suele ser una sola masa. El tumor se inicia en un hígado normal, con una masa homogénea, y luego desarrolla lesiones satélites que se presentan en el mismo segmento.

## **2.7 Clasificación por Etapas**

Se han establecido diversos esquemas de clasificación y determinación de etapas del carcinoma hepatocelular que incluyen el TNM o sea tumor, nódulo, metástasis; y las etapas de Okuda I, II, III. El sistema de Okuda se basa en tamaño del tumor, ascitis, albúmina y bilirrubinas, siendo al parecer el más fiable hasta el momento. Aún así ninguna clasificación ha obtenido una aceptación generalizada (1, 6, 18, 40).

Entre mas diferenciado es el tumor, tanto mejor será el pronóstico. Pero incluso esto también es controversible. Las estadísticas para la supervivencia son: etapa I- 8 meses, etapa II- 3.6 meses, etapa III 1 mes.

Modernamente se incluyen las etapas laparoscópicas, asociadas a ultrasonografía, para valorar la posibilidad de reseca el tumor sin efectuar la laparotomía. Puede dar información respecto a tamaño, afección de ganglios linfáticos, proximidad a vasos y metástasis extrahepáticas. En la actualidad es un procedimiento fundamental.

La precisión de diagnóstico laparoscópico de hepatopatía neoplásica es de 80a 95%, mientras que en la biopsia por punción con aguja a ciegas, es del 40a 50% y sube al 70% en el cáncer avanzado, y baja al 30% en el cáncer incipiente. La biopsia con control tomográfico computadorizado tiene una tasa de exactitud del 75 a 100%.

También se utiliza la ultrasonografía intraoperatoria, mediante sondas laparoscópicas, que al contacto directo con el hígado permite una mejor valoración.

Para las etapas tempranas la laparoscopia es un procedimiento de elección, incluso de lesiones de 1 mm. (28, 29).

## 2.8 Síntomas y Signos

Los síntomas más comunes se relacionan con un descubrimiento tardío, así, debilidad, anorexia, malestar, dolor en la parte superior del abdomen y pérdida de peso. Se encuentra tumoración abdominal en el 14%, ictericia en el 24%, producida por embolia del tumor necrótico o por compresión extrínseca de las vías biliares. El 66% de los pacientes es hospitalizado con un cáncer evidente en el hígado y con síntomas y signos como dolor abdominal e hipersensibilidad, disnea, astenia, pérdida de peso, hepatomegalia, ictericia, ascitis, edema periférico o hipertensión portal. El 5% refiere lesiones metastásicas, siendo las pulmonares las más frecuentes. En aquellos lugares en donde el hepatocarcinoma es endémico, es factible su determinación cuando es pequeño (29, 40).

En unos pocos casos debuta como un cuadro de abdomen agudo quirúrgico, como perforación del tumor o hemorragia, o fiebre de origen desconocido. Lo más frecuente es que el tumor represente un proceso oculto. En zonas endémicas es causa frecuente de hemoperitoneo agudo no traumático en varones. En general la duración de los síntomas suele ser muy breve. Alrededor del 75% de los pacientes tienen síntomas de menos de seis semanas de duración. Puede haber rotura espontánea en el 2 al 8% de pacientes y la invasión biliar o hemofilia se presenta solo en el 2 al 5%.

El examen físico es variable de acuerdo al estadio de la enfermedad, pero la hepatomegalia es el signo más común, en el 15 al 20% de los casos hay un soplo arterial. Los signos de hepatopatía se presentan en el 60% de los casos, así dolor

abdominal, disnea, astenia, hepatomeglia, esplenomegalia, ictericia, ascitis, edema, angiomas aracnoideos, pérdida de peso y datos de hipertensión portal.

Los pacientes con complicación como perforación o hemorragia intrahepática o a la cavidad abdominal, tienen pronóstico desfavorable (7%); el 9% de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el examen inicial.

Hay manifestaciones paraneoplásicas entre las cuales la más común es la hipoglicemia asociada con alteraciones de la proteína sérica. Además de alteraciones hematológicas como eritrocitosis, hemólisis, plasmacitosis; también hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, porfiria, pseudohiperparatiroidismo, cambios sexuales, síndrome hepatopulmonar y síndrome carcinoide. El antígeno carcinoembrionario ACE está aumentado en el 8% de los casos. Puede haber además hipertensión y polineuropatía (4, 14, 33).

## 2.9 Diagnóstico

La alfafetoproteína se encuentra elevada hasta en el 87% de los casos, con variantes de acuerdo a los casos reportados, sea empleando un método de inmunodifusión o por radioinmunoanálisis. El valor normal en el adulto es de 10 ng/ml. La posibilidad de regresión a niveles normales después de resección quirúrgica satisfactoria es importante en la vigilancia. En Estados Unidos el 75% de los sujetos con carcinoma hepatocelular mayor a 5cm de diámetro tiene valores de fetoproteína alfa mayores a 100ugr/L. Algunas enfermedades hepáticas benignas pueden determinar elevación moderada en los valores de AFP, así como cantidades notablemente elevadas en teratocarcinomas, tumores del saco vitelino o carcinomas metastáticos del hígado provenientes de estómago o páncreas. Otros marcadores tumorales, son la des-gamma-carboxi protrombina (DGCP) y L fucosidasa alfa (ALF) con cercana utilidad (1, 14, 40).

La ultrasonografía de tiempo real tiene marcada utilidad para la detección de carcinoma hepatocelular, con utilidad entre el 72 al 92%. La arteriografía confirma la mayor parte de las lesiones. Más recientemente se usa la ultrasonografía transoperatoria para la detección de cánceres ocultos. Suele recomendarse la ultrasonografía y fetoproteína alfa en poblaciones de alto riesgo (28, 31).

Los estudios radiológicos útiles para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, incluyen tomografía computadorizada, resonancia magnética, de mayor utilidad y sensibilidad que la anterior, angiografía por sustracción digital, ultrasonografía y tomografía computadorizada con lipiodol, este último puede detectar tumores de 1cm, con una sensibilidad del 96 al 97%. Aún más sensible es la ecografía transoperatoria. La tomografía computadorizada espiral es recientemente utilizada. Una radiografía simple de abdomen también es útil en el diagnóstico. La gammagrafía hepática también puede usarse pero no es específica. La arteriografía hepática a veces es útil para establecer la magnitud de la enfermedad, para control del tratamiento de la infusión arterial directa o la quimioembolización; y para valorar la variabilidad anatómica. La esplenoportografía y la colangiografía percutánea también resultan útiles.

La laparoscopia es un procedimiento de elección para el diagnóstico de tumores del hígado, además de metástasis ocultas no detectadas con otras modalidades, además de intento de procedimientos terapéuticos, su utilidad permite el diagnóstico en el 66% de los casos de carcinoma hepatocelular. La biopsia percutánea con aspiración no es de utilidad y conlleva riesgo de sangrado en tumores vascularizados (1, 40).

## **2.10 Anatomía Patológica**

Existen diferentes clasificaciones del carcinoma hepatocelular. La clasificación de Eggel de 1901, los divide en tres tipos, según su aspecto macroscópico, no microscópico. El tipo nodular cuando es un solo nódulo o varios nódulos de diferente tamaño; el masivo, cuando es un solo tumor de gran tamaño; y el difuso en el que hay nódulos tumorales en todo el hígado. El carcinoma hepatocelular pequeño se refiere a un tumor de menos de 2cm (29).

Nakashima, lo clasifica en cuatro grupos: infiltrativo, expansivo, infiltrativo expansivo mixto, y difuso. Incluye dos tipos macroscópicos especiales, el pequeño, de menos de 2cm y el pediculado. Existen subdivisiones en base al estudio histopatológico. El patrón histológico más frecuente es trabecular, que comprende los tipos pseudoglandular, pseudofolicular, y trabecular-acinar mixto. Otros adjetivos son, sólido, compacto, escirroso, de células claras, de células gigantes, pseudocapsular

y sarcomatoso, Más importante es el reconocimiento de las variantes distintivas, además de reconocer si hay o no cirrosis.

La presencia o ausencia de cirrosis preexistente, hace variar el aspecto patológico macroscópico. En el hígado cirrótico es multinodular, y en el no cirrótico es una sola masa. El tumor se inicia en un hígado sano con una sola masa, luego se desarrollan lesiones satélite en el mismo segmento. La forma multifocal difusa en un hígado cirrótico, es una enfermedad hepática en fase terminal (31, 34).

## 2.11 Variantes del Carcinoma Hepatocelular

Son las siguientes:

### Carcinoma Hepatocelular

- a) Carcinoma hepatocelular fibrolaminar o escirroso, el tumor afecta a pacientes jóvenes con hígados no cirróticos, y tienen un pronóstico más favorable. Representa solo el 1 al 2% de todos los carcinomas hepatocelulares, de preferencia en mujeres jóvenes. La posibilidad de resección es de 50 al 75%, pues se encuentra bien circunscrito en el momento del diagnóstico; desde este momento la supervivencia puede alcanzar hasta los 68 meses.
- b) Carcinoma hepatocelular no fibrolaminar bien diferenciado
- c) Carcinoma hepatocelular en la infancia, es frecuente junto con el hepatoblastoma. Es multifocal y bilateral. Aparece generalmente a partir de los 10 años de edad.
- d) Carcinoma hepatocelular de células fusiformes y carcinosarcoma
- e) Carcinoma de células claras
- f) Carcinoma de células gigantes
- g) Carcinoma hepatocelular combinado: hepatocelular-colangiocelular

Otros tumores malignos primarios son dependientes del tejido epitelial y otros del tejido mesenquimatoso; entre los primeros se tiene al hepatoblastoma, el

colangiocarcinoma o cáncer de las vías biliares, el cistadenocarcinoma hepático y el carcinoma de células escamosas (1, 40).

### **Hepatoblastoma**

Es un tumor maligno de los hepatocitos embrionarios o fetales, se presenta antes de los 3 años de edad, predomina entre los varones de raza blanca con múltiples efectos metabólicos en especial osteopenia, hipoglicemia y precocidad sexual. No suele haber cirrosis. El tumor suele ser solitario pero multinodular. Puede haber supervivencia a largo plazo en caso de resección en el 50% de los pacientes, pero hay recurrencia en la mitad de los casos.

### **Colangiocarcinoma, o Cáncer de las Vías Biliares**

Se refiere a los tumores que se encuentran en los conductos periféricos, o de las vías biliares centrales. Se relaciona con colestasis crónica, cirrosis, hemocromatosis y hepatopatía quística congénita. Hay cierta relación con la infestación con *Clonorchis sinensis*. Predomina en el varón, siendo los síntomas iniciales prurito, dolor abdominal, colangitis e ictericia. Además hay hepatomegalia y al examen patológico se demuestra adenocarcinoma esclerosante. En la cuarta parte de los casos el tumor es resecable, y la supervivencia a los cinco años es del 15-20% de los casos. En caso de no ser resecables se puede utilizar una derivación o intubación, drenaje percutáneo o endoscópico. El trasplante en estos casos ha dado resultados desalentadores, y la quimioterapia es ineficaz. Se relaciona con la colangitis esclerosante en el 17% de los casos (40), la resección del sistema de conductos reduce la frecuencia del desarrollo del carcinoma.

### **Cistadenocarcinoma Hepático**

Se puede originar en un cistadenoma hepatobiliar. Se detecta un quiste preexistente el 50% de los casos. El pronóstico es desfavorable, pese a que la resección ofrece una posibilidad de curación.

### **Carcinoma de Células Escamosas**

Se presenta en la enfermedad biliar crónica o quística del hígado. Es poco frecuente y la resección puede ser curativa.

### **Tumores Mesenquimatosos Malignos Primarios**

Se relacionan con el cloruro de vinilo o thorotrast en especial el angiosarcoma. Se presenta como múltiples nódulos que se diseminan a través de los vasos. Sólo se ha reportado un caso de curación en un paciente que recibió radioterapia. Otros tumores raros son el leiomiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y sarcoma mesenquimatoso. El sarcoma indiferenciado también tiene un pronóstico desfavorable.

El hemangioendotelioma epiteliode es difuso y da metástasis, la muerte se produce por insuficiencia hepática. Otros tumores malignos primarios raros son el histiocitoma fibroso maligno, linfocitosis familiar, linfoma, teratoma, tumor del saco vitelino, schwannoma y carcinide.

### **2.12 Valoración Funcional del hígado. Evaluación Preoperatoria**

Es fundamental valorar el funcionamiento hepático, para lo cual se utiliza la prueba de retención de la depuración del verde de indocianina. Una alta retención de este compuesto indica afección funcional. La cirrosis es considerada contraindicación relativa para la resección hepática, debido a la alta morbilidad; se mide la reserva hepática mediante la clasificación de Child-Pugh, retención de bromosulfaleína, depuración de galactosa. Clínicamente se correlaciona ascitis, encefalopatía, desnutrición, hiperbilirrubinemia, e hipoalbuminemia, luego se agrega el tiempo de protrombina. La clasificación estipula tres grados A, B y C, pronóstico de la cirugía. La insuficiencia hepática es la principal causa de muerte postoperatoria. Si no es factible operar se elegirá otra forma de tratamiento. La

capacidad de reserva pulmonar y cardiaca también es importante. Las resecciones parciales, son mejor toleradas que las amplias. La selección adecuada de los pacientes lleva a mejores resultados, aún así, uno de los mayores problemas luego de la resección hepática en cirróticos, es la alta tasa de recurrencia, en comparación con los hígados no cirróticos, y mayormente al primer año post-resección (1, 16, 23).

### **2.13 Tratamiento Quirúrgico**

Las consideraciones anatómicas y de nomenclatura, en las resecciones hepáticas, fueron establecidas en modelos de resina en el siglo pasado. El hígado posee dos lóbulos, izquierdo y derecho, divididos por un plano que se encuentra entre la fosa vesicular y la vena cava inferior. El ligamento falciforme y la fisura umbilical dividen a su vez el lóbulo izquierdo en dos partes, medial y lateral. El lóbulo derecho se divide en una porción anterior y otra posterior. Las cuatro porciones o segmentos, constituyen el fundamento anatómico de las resecciones hepáticas mayores, según la nomenclatura norteamericana.

La escuela europea divide estos segmentos en ocho sub segmentos, del I al IV del lóbulo izquierdo, y del V al VIII del lóbulo derecho. El I se llama lóbulo caudado y el IV como lóbulo cuadrado. Cada uno posee estructura anatómica independiente, pero sus límites macroscópicos son difíciles de precisar (26, 24, 29).

La limitante más importante para el tratamiento quirúrgico es la cirrosis, esto determinado por la reserva y regeneración del órgano, alterados en el hígado cirrótico (6). Los lineamientos o indicaciones para la resección varían de un lugar a otro, según la depuración del verde de indocianina, volumen de afección tumoral, el número de segmentos afectados, contigüidad entre segmentos, o hacia estructuras vasculares importantes; de acuerdo a ello también varía si una operación es puramente paliativa o potencialmente curativa.

La técnica quirúrgica puede variar. En Asia se prefiere la incisión mediana o subcostal bilateral con extensión hacia la línea media, utilizando la ultrasonografía transoperatoria, y con oclusión de la afluencia vascular, con oclusión intermitente,

con 10 a 20 minutos de pinzamiento, con intervalos de despinzamiento durante 2 a 5 minutos. Se recomienda la maniobra de Pringle que se puede prolongar hasta por 120 minutos. Las estructuras vasculares y biliares son pinzadas, ligadas y seccionadas por separado, con suturas finas. Se puede utilizar pinza Lin de diseño especial para compresión del parénquima con pérdida baja de sangre.

Los resultados del tratamiento quirúrgico en Asia se evalúan según tasas de supervivencia a 5 años y fluctúan entre el 26.4 y 58.8%. Se evidencia mejora en los últimos años lo que va en relación con una detección más temprana, tumores más pequeños, resultados beneficiosos de la resección después de recurrencia, utilización de procedimientos combinados de resección. Desde el punto de vista de los hallazgos los indicadores pronósticos para la supervivencia, son la invasión de la vena porta, tumores múltiples, alfa feto proteína alta, tamaño del tumor, edad, y cirrosis asociada a abuso de alcohol. También es importante la valoración subjetiva del cirujano del “potencial de curación”.

Los tumores pequeños, menores a 2cm de diámetro, con mayor posibilidad de resección, tienen mayor supervivencia a cinco años. Se recomienda en la resección un margen macroscópico mayor a 1cm, con la resección en segmentos, incluso para las lesiones muy pequeñas (29, 40).

Los conceptos de la rapidez de crecimiento y letalidad, son erróneos. Además su resección puede resultar en curación sobre todo cuando no hay cirrosis. Un estudio en Estados Unidos demostró que los factores pronóstico negativos más importantes, son albúmina baja, edad avanzada, obstrucción de la vena porta y nivel de fetoproteína alfa.

En una población endémica, como en África, la supervivencia global es de 3 a 4 meses después de que aparecen los síntomas. En Estados Unidos es más benigna, con una supervivencia promedio tras la resección de cerca de tres años. En la actualidad, la resección es el único tratamiento que prolonga la tasa de supervivencia.

La resección hepática radical en el cáncer primario de vías biliares, ofrece en la actualidad resultados más promisorios.

Los tipos de resección clásicos estadounidenses, se basaban en la anatomía lobular del hígado y eran cuatro: lobectomía hepática derecha, lobectomía hepática izquierda, trisegmentectomía derecha y segmentectomía lateral izquierda.

En la actualidad hay tres tipos de resección hepática: 1) resección anatómica basada en la distribución de las células neoplásicas a lo largo de la irrigación venosa portal, 2) operación de enucleación, y 3) resección no anatómica (29, 40, 43).

Las técnicas de resección se basan en la existencia o ausencia de oclusión vascular parcial o completa, si existe reduce la pérdida de sangre, pero con la desventaja de la lesión isquémica en relación a la duración de la oclusión.

El aislamiento intraparenquimatoso digital de los vasos con control tomográfico, es considerada una técnica segura y eficiente y permite resecciones tradicionales o segmentarias selectivas según la anatomía francesa, la tasa de transfusión es menor del 20%.

Las técnicas de disección parenquimatosas se han facilitado gracias al coagulador de haz de argón y el aspirador quirúrgico ultrasónico Cavitron. La punta metálica vibra a una frecuencia ultrasónica que fragmenta y desprende células parenquimatosas, las que con un sistema de irrigación aspiración pueden ser retiradas. Las estructuras vasculares y biliares pueden ser aisladas y ligadas; ello permite reseccionar lesiones mayores e incluso hacen más factible el trasplante hepático parcial.

La incisión de elección puede ser subcostal derecha izquierda, ampliada o no hacia una esternotomía mediana o toracotomía derecha. También se puede usar una incisión mediana o paramediana derecha. La lobectomía y la trisegmentectomía requieren disección hiliar, así se ligan y dividen las ramas de la vena porta, la arteria hepática y el conducto biliar del lóbulo que se va a reseccionar.

La evolución preoperatoria y posoperatoria requiere una hidratación energética, de no hacerlo, la marcada congestión venosa es la principal causa de morbilidad y mortalidad, por ello el paciente es hospitalizado. En el posoperatorio podría

presentarse hipoglicemia e hipoproteinemia, la cuál se estabiliza a la semana, también hay elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas y bilirrubinas. Si el hígado remanente es normal se puede resear hasta el 80% del hígado. Si hubo una hepatopatía previa, se corre el riesgo de insuficiencia hepática tras la resección. La regeneración es completa a las tres semanas de la operación.

Se ha descrito la diferencia en evolución en los pacientes con hígado cirrótico, y la recurrencia tumoral al año postcirugía, en la misma zona o en otras localizaciones del hígado.

Los factores pronóstico a largo plazo después de hepatectomía parcial para pacientes con hepatocarcinoma, en el grupo de estudio de cáncer de hígado de Japón indicaron que la afección portal es el factor pronóstico aislado de mayor peso. La mejor combinación de dos factores es el número de tumores y el nivel de alfa fetoproteína. Al agregar tamaño del tumor, se combinan tres factores pronóstico (6).

La resección hepática es en el presente el único tratamiento con intención curativa, para hepatocarcinoma único en hígados cirróticos, recientemente han sido informadas tasas de mortalidad operatorias del 10 al 15%, y una supervivencia a tres años del 30 al 50%. La ubicación en Child A obtiene mejores resultados. Los pacientes Child B deben ser individualizados, en ellos el tiempo de protrombina persistentemente prolongado por más de tres segundos después de la administración parenteral de vitamina K significa una alteración en la coagulación, así como daño celular; la insuficiencia hepática es la principal causa de muerte posoperatoria después de hepatectomía en pacientes con reserva funcional hepática alterada. Además la albúmina sérica y la edad son factores pronóstico. Un hígado cirrótico tolera mejor las resecciones parciales. La recurrencia es un riesgo siempre presente, por lo cuál algunos autores plantean una segunda resección.

### **Ablación de Tumores Hepáticos**

Pueden ser utilizados solos o en combinación con resección. Incluyen: crioablación, ablación de radiofrecuencia, ablaciones térmicas, inyección percutánea de etanol o ácido acético; pese a estar descritos no se comparan con los resultados mediante resección cuando no hay cirrosis. El criterio de selección es muy importante, así

puede haber tasas de recurrencia local tempranas. La inyección por crioblación térmica o química puede ser utilizada en cirugía laparoscópica o abierta. Se están desarrollando en la actualidad diversas técnicas percutáneas, y su utilidad será evaluada (37, 38)

### **Trasplante Hepático**

Es una alternativa más para los pacientes con hepatocarcinoma que se realiza desde la década del 60, el grupo de Mazzaferro en Milán, Italia informa su serie de 48 pacientes en los cuales el 94% se asocian a infección por virus de la hepatitis B o C con una mortalidad operatoria del 17% y supervivencia a cuatro años del 75%. El trasplante solo se indica en casos en caso de lesiones recurrentes o no resecables. Sin embargo la eficacia real requiere ser evaluada según resultados de otros centros. La recurrencia pos trasplante en casos de infección por el virus de la hepatitis B o C es casi universal (29, 34).

## **2.14 Tratamientos sin Resección**

### **Inyección percutánea de etanol o ácido acético**

Se aplica desde 1983 a tumores menores de 3cm de diámetro, cuando son menores de tres, sobre todo en inyecciones repetidas, pero el desarrollo de nuevos nódulos de carcinoma hepatocelular en hígados cirróticos, sigue siendo un problema. La dosis es limitada para cada sesión. Se asocia a hepatectomía o quimioembolización y está contraindicada cuando hay ascitis o metástasis extrahepáticas. Las tasas de supervivencia son variables y van del 76 a 87% en 2 años, y bajan del 28 a 48% a los cinco años. Las tasas de recurrencia llegan hasta el 88% a los cinco años, luego de la inyección percutánea de etanol. La causa más común de fallecimiento es la insuficiencia hepática. El ácido acético puede ser utilizado vía percutánea o en cirugía abierta, la ventaja es que puede administrarse un mayor volumen (1, 40, 45).

### **Quimioembolización arterial transcatéter**

Se inyecta el quimioterápico doxorubicina o adriamicina, cisplatino o mitomicina en suspensión con aceite etilyodado o lipiodol. El lipiodol tiene gran afinidad por el

carcinoma hepatocelular. Podría ser útil antes de un trasplante. El fármaco se libera lentamente en semanas luego de la oclusión arterial. La supervivencia en una serie va del 6 al 51% a los cinco años. No hay aún estudios prospectivos controlados sobre su eficacia, los factores de recurrencias son el tamaño del tumor y el aspecto de nuevos nódulos hijos. Algunos estudios europeos aleatorios y prospectivos no muestran diferencia alguna con la supervivencia con ningún tratamiento (44).

### **Tratamiento coagulativo con microondas**

Similar a la ablación con “radiofrecuencia”. Se administra por vía percutánea, laparoscópica o laparotomía. Tiene ventaja para las lesiones pequeñas, pero si el tumor mide más de 3cm tiene mucha desventaja. Los informes son incipientes (40).

### **Crioterapia-Crioablación**

Este tratamiento es reportado en el Liver Center de Shanghai, Asia, con una supervivencia a cinco años del 35 a 64%, en casos de tumores menores de 5cm de diámetro. Este tratamiento es eficaz para la destrucción del tumor local, sobre todo después de una técnica de doble congelamiento. La morbilidad operatoria es menor comparada con la cirugía y es factible la ablación de varios nódulos. Es útil cuando se asocia a quimioterapia regional. Es importante la selección de pacientes. Se informa una tasa e supervivencia a cinco años entre 11 y 64% (40, 44).

### **Quimioterapia Sistémica**

Las tasas de respuesta a diferentes regímenes es menor a 25%, en casos de enfermedad no resecable. Reportes asiáticos utilizan mitoxantrona, epirrubicina, cisplatino, etopósido y tegafur. La participación de quimioterapia adyuvante sobre la recurrencia tumoral después de resección hepática en cirróticos ha sido estudiada, el grupo de Yamamoto, utiliza en grupo aleatorio 5-FU, e informa una tasa de supervivencia sin recurrencia más alta, pero aún no hay otros estudios que avalen estos resultados (6).

La llamada ablación percutánea con radiofrecuencia, utilizando un balón y con ayuda de tomografía computarizada, permite la destrucción del tumor y es referido como un procedimiento sin complicaciones mayores, el número de casos es pequeño por lo que se esperan nuevos informes (1, 6, 44).

Una forma combinada de tratamiento utiliza radiación centralizada sobre el tumor, además de quimioterapia utilizando floxuridine también directamente sobre el tumor, con cateterización de la arteria hepática, cada 14 días, 2 veces al día durante 14 días; según informe del Centro de Oncología de la Universidad de Michigan (45). La sobrevida observada es sobre los 15 meses.

### **Láser intersticial**

La fotocoagulación incluye el uso de energía óptica, con fibras implantadas para calentar pequeños tumores sólidos, a través de una vía de acceso con penetración corporal mínima. La energía térmica erradica la lesión. Se indica para pequeños tumores no resecables o no abordables (40).

## **3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS**

El cáncer de hígado primario, hepatocarcinoma, ha sido estudiado ampliamente en los últimos años, sobre todo, por su relación con el antecedente de cirrosis hepática, y la presentación de hepatitis B y C, como precursoras del carcinoma hepatocelular. En nuestro medio recién en la última década o lustro, en que recién se establece la vacunación sobre todo para hepatitis B a nivel de la población general, y trabajadores de salud en riesgo de contagio.

A nivel mundial son importantes los trabajos realizados en Estados Unidos de Norteamérica, Japón, Asia, España, dada la alta prevalencia e incidencia de esta enfermedad en éstos lugares. En América del Sur y específicamente en el Perú dada la menor frecuencia de presentación, en relación a los antes mencionados, se tienen estudios sobre todo en los últimos años en que se objetiva una tendencia en elevación

de los casos registrados a nivel de los hospitales, en nuestro caso del Hospital Nacional Essalud Arequipa.

En relación a la elevación en la presentación de casos de cáncer hepático en el Perú, el Ministerio de Salud establece en el 2004 la vacunación obligatoria para la hepatitis B, para los niños menores de 1 año, además de los grupos de riesgo. El Hospital Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), recibe a pacientes con esta patología, los mismos que proceden de las diversas ciudades y poblados del país (46). A nivel de Essalud los hospitales de nivel IV reciben con referencia los pacientes con patología oncológica específica.

En nuestra ciudad se reportan dos estudios los años 1982 y 1988 en el Hospital Regional Honorio Delgado. Dávila Flores realiza un estudio retrospectivo, descriptivo del año 1960 a 1982 sobre cáncer hepático primario; se encontraron 97 casos, la frecuencia anual encontrada es 4.21 casos con mayor porcentaje entre los 61 y 70 años, con sintomatología un año antes, mayor frecuencia para personas de procedencia rural y de bajo nivel cultural y hábitos nocivos (alcohol, café tabaco, berros). En aquel entonces no se tenía certeza de la relación del cáncer hepático, con hepatitis viral. La mortalidad era del 50% y la asociación con hepatitis y cirrosis es descrita (0.95% y 3.85% respectivamente). La proporción de cáncer hepático primario y cáncer hepático secundario fue 0.69, con una probabilidad del 95%.

Falen Cárdenas, en el año 1988, presenta la tesis sobre cáncer hepático primario en el Hospital Regional Honorio Delgado 1960-1987, con 114 casos, en un estudio retrospectivo clínico y anatómopatológico, con una incidencia de 6.8 por 100,000 habitantes, un promedio de 4.2 casos por año, con predilección por el sexo femenino 2:1; 80% de los casos en personas mayores de 40 años, tiempo aproximado de evolución de seis meses, encuentra una relación directa e importante con la hepatitis B, y también asociación con alcoholismo crónico, ingestión de aguas de regadío cruda, y exposición a insecticidas. Las medidas preventivas propuestas eran evitar estos factores predisponentes a la enfermedad. En ese tiempo ya se había demostrado una relación directa con la hepatitis B.

Indacochea y Gotuzzo establecen una levada prevalencia de marcadores de hepatitis B y delta en el valle interandino de Abancay en el año 1991. Indacochea

establece la relación del cáncer hepático en área endémica de hepatitis B y delta B en un estudio de 19 casos en 1997

Incidencia y factores epidemiológicos del cáncer hepático Valencia 2000.

El estudio analiza casos de cáncer hepático en cuatro hospitales de Valencia España en el periodo 1980-1997. De un total de 64 casos 42 varones y 22 mujeres, edad media 73.4 años, la mitad tipo Child Pugh tipo A. Incidencia 8.2 por 100 mil. Con cirrosis hepática y virus de la hepatitis C en la mayoría de los casos. Ubicación lóbulo hepático derecho. Tamaño, menor de 3 cm en el 37.3% de los casos. Niveles de alfa fetoproteína mayor a 200 ng/ml en el 37,3 % con una buena relación con el tamaño. No se encontró ninguna relación etiológica con la edad, sexo, ubicación del tumor o estado Child Pugh. En cambio el virus de la hepatitis C si mostró una relación etiológica con el cáncer hepático, siendo más frecuente la incidencia en hombres con edades entre 60 y 80 años.

En el período de estudio se constató una disminución de la mortalidad por cirrosis (- 3% anual) en ambos sexos, a excepción de los hombres de 25 a 35 años en que la mortalidad por esta causa aumentó (4.5% de incremento anual). La mortalidad y la incidencia del CH permanecieron estables en ambos sexos y en todos los grupos de edad. Se constató un incremento de la mortalidad por colangiocarcinoma en ambos sexos (10% de incremento anual). Exceso de mortalidad por CH y cirrosis en los hombres infectados por el VHB respecto a los del grupo control (RME CH: 17.7; RME cirrosis: 10.5). En las mujeres, solo se evidenció un exceso de muertes por cirrosis respecto a las del grupo control (RME: 7.2). Los factores de progresión a enfermedad hepática en individuos infectados por el VHB fueron: la replicación del VHB (OR: 20.5 IC95%: 7.9-53.0), historia de episodios de hepatitis agudas (OR: 2.3 IC 95%: 1.3-4.2), el consumo de alcohol (OR: 2.4 IC 95%: 1.5-4.1), la infección por el VHC (OR: 6.9 IC95%: 2.3-20.5). Se constató una interacción entre el consumo de alcohol y la historia de episodios de hepatitis agudas, y posiblemente, entre el consumo de alcohol y diabetes.

Los estudios de Hsiang en China y Huang en Taywan en el año 2005, determinan los cambios a nivel molecular y la relación existente entre al carcinoma hepatocelular y hepatitis B

#### 4. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- a) Determinar los factores asociados de riesgo que generan y se presentan en los pacientes con el diagnóstico de hepatocarcinoma en el Hospital Nacional del Sur EsSalud.
- b) Precisar las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes descritos.
- c) Determinar las modalidades de tratamiento en los pacientes del estudio.
- c) Establecer la repercusión de los factores de riesgo y su relación o asociación con la mortalidad.

#### 5. HIPÓTESIS

Fundamento: Dado que existen diversidad de factores de riesgo y pronóstico que intervienen en la producción de una patología hepática especial como es el hepatocarcinoma.

Conclusión: Es probable que los factores de riesgo encontrados tengan asociación significativa con la mortalidad por hepatocarcinoma en los pacientes atendidos en el Hospital Nacional del Sur EsSalud en los años 2000 al 2004.

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

##### 1.1 Técnica

La técnica a utilizar es la recolección mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con cáncer hepático, previa verificación a través del servicio de informática del Hospital Nacional “Carlos Alberto Segúin Escobedo” de Arequipa es decir la observación documental. Para ello se contará con la autorización previa de la dirección del hospital, del servicio de informática y del archivo de historias clínicas del mencionado nosocomio.

El registro de los datos epidemiológicos, factores de riesgo, datos clínicos, laboratoriales, imagenológicos, de tratamiento y evolución se registrarán en el instrumento respectivo, o Ficha de Recolección de Datos detallada en el anexo 2.

##### 1.2 Instrumentos

Documentarios: Ficha de Recolección de Datos

##### 1.3 Materiales de verificación

En el presente estudio una vez que se tenga el listado de las historias clínicas de pacientes con patología quirúrgica de cáncer hepático, se confrontará con los registros existentes en los libros de alta del servicio de cirugía abdominal, oncología y gastroenterología, así como en los libros de sala de operaciones del hospital.

## 2. Campo de la verificación

### 2.1 Ubicación espacial:

El Hospital Carlos Segúin Escobedo, centro de referencia a nivel de la Macro región sur, hospital de IV nivel.

### 2.2 Ubicación temporal:

Se cubrirá un periodo de 5 años, desde Enero del año 2000 a Diciembre del 2004

### 2.3 Unidades de Estudio:

**Universo:** Pacientes portadores de patología de hepatocarcinoma que ingresaron a los servicios de cirugía, medicina, oncología y gastroenterología entre Enero del 2000 y Diciembre del 2004 .Casos de pacientes fallecidos y sobrevivientes. No se considerará por lo tanto un tamaño de muestra.

En las fuentes de información, en el Servicio de Informática y Archivos de Historias Clínicas del mencionado hospital, se recogerán los datos correspondientes a este tipo de patología.

**a) Criterios de Inclusión:** Se incluirán a todos los pacientes que han sido atendidos y diagnosticados con patología de cáncer hepático y/o sometidos a intervención quirúrgica sean fallecidos o sobrevivientes en el momento del estudio

b) **Criterios de Exclusión:** Se excluirán las historias clínicas que no se logren encontrar o que tengan los datos incompletos.

### 3. Estrategia de Recolección de datos

#### 3.1 Organización:

En el Servicio de Informática se obtendrá el listado de todos los códigos quirúrgicos correspondientes a los pacientes portadores de patología quirúrgica de cáncer hepático atendidos entre los años 2000 al 2004 en el “Hospital Nacional Carlos Alberto Según Escobedo” de EsSalud. Dicho listado se depurará separando aquellos códigos no correspondientes, y luego en el archivo del Hospital se revisarán las historias clínicas de cada uno de los pacientes que serán incluidos en el presente estudio.

Los datos encontrados en cada una de las historias serán registrados en la ficha de recolección de datos y luego serán vaciados en una tabla maestra, de la que se obtendrán las distintas características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, de tratamiento, evolución, factores de riesgo y mortalidad, que permitirán elaborar los cuadros de resultados.

#### 3.2 Recursos:

##### 3.2.1. Humanos:

- Autor
- Asesor
- Asesor Estadístico
- Personal de los servicios de informática y de historias clínicas

##### 3.2.2. Físicos:

- Materiales de escritorio

- Material bibliográfico
- Historias clínicas
- Ficha de recolección de datos
- Computadora personal con procesador de textos, hojas electrónicas de cálculo y software estadístico para el procesamiento de datos.

### 3.2.3. Económicos:

- Autofinanciamiento.

### 3.2.4. Institucionales:

Ambientes de Informática, de Archivo i biblioteca del hospital Nacional Carlos Alberto Según Escobedo, bibliotecas de la Universidad Católica de Santa María y de la Universidad Nacional de San Agustín. Biblioteca del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Internet.

## 3.3 Validación de los instrumentos:

El presente trabajo, busca solo recabar información, por lo que no requiere validación previa. La ficha de recolección de datos contiene todas aquellas variables que es importante conocer en función de los objetivos planteados para la realización del presente trabajo. Se registrará cuidadosamente los datos consignados en cada una de las historias clínicas, señalando también aquellos que no figuran o no son confiables, proporcionando, así, una validación interna al instrumento utilizado.

## 3.4 Criterios o Estrategias para el manejo de resultados:

### 3.4.1. Sistematización:

Los datos obtenidos en las historias clínicas serán registrados en una Ficha de Recolección de Datos y luego serán codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

### 3.4.2. Estudio de datos:

Se empleará estadística descriptiva para presentar los datos como medidas de tendencia central (promedio, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango, etc.) para variables continuas. Las variables categóricas se presentarán como proporciones. Para la comparación de variables categóricas entre los grupos de casos y controles se empleará la prueba Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda; para la comparación de variables continuas de distribución normal (Shapiro Wilks), se empleará la prueba t de Student, caso contrario la prueba no paramétrica de Mann Whitney; se considerará significativa una diferencia de  $p < 0,05$ .

Como representación de los resultados se empleará gráficos de barras, tortas y tablas.

Los datos obtenidos en las historias clínicas servirán para la elaboración de los distintos cuadros que se incluirán en los resultados del trabajo para dar respuesta a las interrogantes planteadas implícitamente en los objetivos del trabajo.

#### IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	Duración	OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del Tema		X	X										
2. Revisión Bibliográfica				X	X	X	X	X	X				
3. Aprobación del proyecto							X	X					
4. Ejecución							X	X					
5. Análisis e interpretación										X			
6. Informe final												X	

## **ANEXO 2**

# **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**FICHA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DE CÁNCER HEPÁTICO  
HOSPITAL NACIONAL DEL SUR ESSALUD**

Número: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre..... Edad..... Sexo.....

T. de enfermedad..... Ocupación ..... Procedencia.....

**Antecedentes: Factores de riesgo**

Hepatitis:A.....B.....C.....D.....Autoinmune ...

Hemocromatosis.

Ingesta de alcohol .....Tipo.....

Cantidad.....Tiempo.....

Drogas VEV.....V.Oral

Anticonceptivos.....

Thorotrast.....

Cloruro de vinilo .....

Dioxina.....

Operaciones anteriores:..... Transfusiones.....

**Síntomas:**

dolor... hiporexia.....

náuseas..... vómito.....

.baja de peso..... ictericia .....

.coluria..... acolia .....

hematemesis..... .melena..... otros .....

**Examen físico:**

peso.....temperatura..... pulso .....PA.....

piel ..... conjuntivas .....

abdomen ..... circulación colateral .....

dolor .....tumoración

edema .....

**Laboratorio:**

hemograma .....  
Hb.....Ht... T de C .....TS.....TPT  
proteínas T ..... albúmina ..... .globulina .....  
glucosa ..... creatinina.....  
BT ..... BD..... BI.....  
TGP .....TGO..... .F A.....GGTP.....  
Electroforesis .....  
ACE .....AFP .....

**Ecografía**

**Tomografía**

**Tratamiento medico:** TIPO

**Tratamiento quirúrgico**

Operación: .sí.....no.....  
Tipo .....  
Hallazgos.....

Evolución .....  
Complicaciones .....no .....sí .....  
Infección de herida.....evisceración.....fistula.....absceso.....

**Diagnóstico-histopatológico.....**

hepatocarcinoma .....cáncer metastático

**Mortalidad:** ....Causas.....

Relación a factores de riesgo.....

Tiempo de hospitalización.....

## **ANEXO 3**

# **MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE DATOS**

## Anexo 4

### Ejemplo de cálculos estadísticos utilizados

#### 1) Comparación de edades promedio entre varones y mujeres

$$\text{Prueba t de Student: } t = \frac{\bar{X}_1 + \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1 - 1} + \frac{s_2^2}{n_2 - 1}}}$$

Edad promedio varones: 62.8 años  $\pm$  19.2; n = 38

Edad promedio de mujeres: 59.4 años  $\pm$  17,6; n = 17

$$t = \frac{62.8 + 59.4}{\sqrt{\frac{19.2^2}{38 - 1} + \frac{17.6^2}{17 - 1}}} = 0.6341$$

Para  $n_1 + n_2 - 2$  grados de libertad ( 38 + 17 - 2) = 53

**p = 0,5288.**  $\rightarrow$   $p > 0,05$ . Por lo tanto no existe diferencia significativa entre la edad de varones y mujeres

## 2) Comparación de proporción de varones y mujeres fallecidos

Frecuencias OBSERVADAS:

	Fallecido	No Fallecidos	TOTAL
Mujeres	9	8	17
Varones	17	21	38
TOTAL	26	29	55

Prueba: Chi cuadrado:  $\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$

Cálculo de frecuencias ESPERADAS: Total fila \* total columna / Gran total

	Fallecido	No Fallecidos	TOTAL
Mujeres	8,04	8,96	17
Varones	17,96	20,04	38
TOTAL	26	29	55

**Prueba Chi<sup>2</sup>:**

	Observado	Esperado	O-E	(O-E) <sup>2</sup>	(O-E) <sup>2</sup> /E
Valor a	9	8,04	0,96	0,93	0,1155
Valor b	17	17,96	-0,96	0,93	0,0517
Valor c	8	8,96	-0,96	0,93	0,1036
Valor d	21	20,04	0,96	0,93	0,0463
Total	55	55	0	3,7144	<b>0,3172</b>

Para grados de libertad = (Columnas - 1) ( Filas - 1 ) = 1

**p = 0,5733** → **p > 0,05**: No existe diferencia entre la proporción de varones y mujeres que fallecieron o sobrevivieron