



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

PREVALENCIA DEL VIRUS DE HEPATITIS B Y C EN PACIENTES CON
CARCINOMA HEPATOCELULAR DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO
SOLCA. GUAYAQUIL-ECUADOR. 2012-2016.

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: LUIS DAVID AGURTO ARIAS

TUTOR: DRA. LOURDES GONZALEZ LONGORIA

SAMBORONDÓN, OCTUBRE 2018

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, Lourdes Beatriz Gonzalez Longoria, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "PREVALENCIA DEL VIRUS DE HEPATITIS B Y C EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR DEL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLCA. GUAYAQUIL-ECUADOR. 2012-2016." presentado por el alumno Luis David Agurto Arias, egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo 2012 – 2016 en SOLCA, Guayaquil-Ecuador



Dra. Lourdes Beatriz Gonzalez Longoria
C.I. #095853795
Docente Tutor
Facultad Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

Agradezco a la Universidad de Especialidades Espíritu Santo por guiarme en este proyecto. Al Hospital Oncológico SOLCA – Guayaquil, por abrirme sus puertas y brindarme la información para este proyecto.

A mis profesores que contribuyeron en mi formación académica.

A mis compañeros y amigos Abraham Ortega, Carlos Álvarez, Kerly Cevallos, Karen Carpio, Dolores Zambrano y Tamara Blacio por su constante apoyo

Por ultimo pero no menos importante, dedico este proyecto a mi familia. Ha sido un largo camino recorrido durante mi formación donde cada uno de los mencionados previamente contribuyó con un grano de arena al autor de esta tesis la cual representa la culminación de una etapa muy importante en mi formación académica.

RECONOCIMIENTO

Agradezco a la Universidad de Especialidades Espiritu Santo, por su guía académica durante la elaboración de este estudio, al Hospital Oncológico SOLCA de Guayaquil-Ecuador, por brindar la información necesaria para este estudio. Por último agradezco a mis maestros y autoridades por sus opiniones y consejos sobre temas relacionados a este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Descripción del problema	6
1.3. Justificación	7
1.4. Objetivos generales y específicos	8
1.4.1. Objetivo general	8
1.4.2. Objetivos específicos	8
1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación	8
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO	9
2.1. Carcinoma Hepatocelular	9
2.1.1. Epidemiología	9
2.1.2. Manifestaciones clínicas	10
2.1.3. Diagnóstico	12
2.2. Sistemas de clasificación.....	13
2.2.1. Sistema TNM	14
2.2.2. Sistema Okuda.....	14
2.2.3. Score CLIP.....	15
2.2.4. Clasificación de estadificación de Barcelona-BCLC.....	15
2.3. Infección por VHB y VHC relacionada por HCC	16
2.4. Prevención de HCC en contexto de hepatitis viral crónica	18
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	19
3.1. Diseño de la investigación	19
3.1.1. Tipo de investigación.....	19
3.1.2. Lugar	19

3.2. Población y muestra	19
3.2.1. Criterios de inclusión	19
3.2.2. Criterios de exclusión	20
3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación	20
3.4. Operacionalización de las variables	21
3.5. Cronograma	24
3.6. Aspectos éticos y legales	25
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	27
4.1. Análisis de resultados	27
4.1.1. Descripción de la población de estudio	28
4.1.2. Objetivo específico 1: Establecer la frecuencia de VHB y VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular, en individuos seleccionados	29
4.1.3. Objetivo específico 2: Determinar las características clínicas y epidemiológicas en la población de estudio.	30
4.1.4. Objetivo específico 3: Establecer la relación de VHB y VHC con el carcinoma hepatocelular en la población seleccionada.	33
4.2. Discusión de resultados	35
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	40
5.1. Conclusión	40
5.2. Recomendación	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de la población de estudio	28
Tabla 2. Frecuencia de infección por VHB en población de estudio	29
Tabla 3. Frecuencia de infección por VHC en población de estudio	29
Tabla 4. Características clínicas y epidemiológicas de la población de estudio	30
Tabla 5. Pruebas hepáticas de laboratorio en población de estudio	31
Tabla 6. Relación entre Estadío BCLC vs VHB en la población de estudio	33
Tabla 7. Relación entre Estadío BCLC vs VHC en la población de estudio	33
Tabla 8. Relación entre Factores de riesgo vs VHB en la población de estudio	34
Tabla 9. Relación entre Factores de riesgo vs VHC en la población de estudio	34

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la población de estudio.....	27
--	----

RESUMEN

Introducción: El carcinoma hepatocelular es un problema de salud pública importante en países en desarrollo. Se ha evidenciado un aumento en la incidencia, atribuido a una mayor ocurrencia en la infección del VHB y VHC. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de VHB y VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular que acuden al Servicio de Gastroenterología del Hospital Oncológico SOLCA, durante el periodo de estudio. **Metodología:** Estudio no experimental, retrospectivo, descriptivo, enfoque cualitativo de infección por VHB y VHC en pacientes con HCC del Hospital Oncológico "SOLCA" durante el periodo 2012-2016. Se consideró como criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, información completa en la historia clínica. Se aplicó una ficha clínica y los datos obtenidos se almacenaron en Microsoft Excel y se procesaron con SPSS, aplicando medidas de frecuencia y relación. **Resultados:** 3.8% de los participantes reportan historia de infección por VHB; mientras 1.9% por VHC. Lo que representa un 5.7% de frecuencia en de infección por virus de hepatitis. Se observa que el 57.5% de los participantes corresponden al sexo masculino, siendo el grupo etáreo más frecuente mayores de 70 años (78.3%). Entre las características clínicas frecuentes se reporta la fiebre (70.7%), masa palpable (62.3%), hepatomegalia (60.4%) e ictericia (50.0%). Finalmente, se indica que no existe una relación significativa entre la presencia de HCC y VHB o VHC. **Conclusiones:** Se evidencia una baja prevalencia de VHB y VHC en pacientes con HCC. Así como la no relación entre la presencia de la infección viral en los participantes del estudio.

Palabras claves: hepatocarcinoma, VHB, VHC, infección, cirrosis.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma is a major public health problem in developing countries. An increase in the incidence has been evidenced, attributed to a greater occurrence in the infection of the HBV and HCV. **Objective:** To determine the prevalence of HBV and HCV in patients with hepatocellular carcinoma who come to the Gastroenterology Service of the Oncological Hospital SOLCA, during the study period. **Methodology:** Non-experimental, retrospective, descriptive study, qualitative approach of infection by HBV and HCV in patients with HCC of the "SOLCA" Oncology Hospital during the 2012-2016 period. Inclusion criteria were considered: patients older than 18 years, complete information in the clinical history. A clinical record was applied and the data obtained were stored in Microsoft Excel and processed with SPSS, applying frequency and relationship measurements. **Results:** 3.8% of the participants reported a history of HBV infection; while 1.9% by HCV. What represents a 5.7% frequency of infection by hepatitis virus. It is observed that 57.5% of the participants correspond to the male sex, being the most frequent age group older than 70 years (78.3%). Among the frequent clinical features are fever (70.7%), palpable mass (62.3%), hepatomegaly (60.4%) and jaundice (50.0%). Finally, it is indicated that there is no significant relationship between the presence of HCC and HBV or HCV. **Conclusions:** There is a low prevalence of HBV and HCV in patients with HCC. Although, non-relationship between viral infection and hepatocellular carcinoma in the study participants.

Key words: hepatocarcinoma, HBV, HCV, infection, cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

Debido al diagnóstico temprano y la mejora del tratamiento del cáncer, las tasas de supervivencia general en los sobrevivientes de cáncer están aumentando¹. El carcinoma hepatocelular (HCC) se clasifica como el sexto cáncer más común en todo el mundo y la tercera forma de mayor mortalidad de cáncer en general². Entre los factores de riesgo bien establecido para el desarrollo de cáncer hepático se incluye la infección por virus de Hepatitis B (VHB) y virus de Hepatitis C (VHC)^{3,4}.

La inflamación crónica (asociada con una respuesta inmune antiviral persistente pero alterada) juega un papel importante en el inicio y la progresión del HCC, los virus de la hepatitis también pueden conducir directamente al cáncer de hígado. Los mecanismos por los que los virus de la hepatitis inducen HCC incluyen: integración del ADN del virus de la hepatitis B en el genoma de la célula huésped; reprogramación metabólica por infección de virus; inducción de la vía de respuesta al estrés celular por productos génicos virales; e interferencia con supresores tumorales⁵.

Otras causas incluyen esteatohepatitis no alcohólica relacionada con la enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática autoinmune y enfermedades biliares. Además, ciertas enfermedades hereditarias como la hemocromatosis y la deficiencia de α -1-antitripsina también pueden conducir a HCC⁶. Por lo tanto, la prevención de HCC se puede lograr mediante la prevención y el control de estos problemas. Para el tratamiento, como modalidades curativas se cuenta con la resección quirúrgica y el trasplante de hígado. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos para estas maniobras quirúrgicas, y los resultados son pobres. Los nuevos desarrollos terapéuticos han traído

alguna mejora con el control de enfermedades tanto locales como sistémicas.

La detección temprana de HCC, la mejoría en el tratamiento de HCC y la terapia antiviral para la hepatitis B y C crónica han mejorado las tasas de supervivencia de HCC en las últimas décadas. El HCC aparece con frecuencia en pacientes con cirrosis. La vigilancia mediante ecografía bianual se recomienda para estos pacientes porque permite el diagnóstico en una etapa temprana, cuando las terapias efectivas son factibles⁷. No obstante, en el país no se cuenta con datos propios; por lo que se plantea esta investigación con el objeto de originar información adecuada para la población.

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES

1.1. Antecedentes

El cáncer de hígado es un problema de salud pública importante en países en desarrollo. En Asia oriental se registran las mayores tasas de incidencia ajustadas por edad (>20 por 100.000). En el sur de Europa se observa una tasa de incidencia medio-alta, mientras que en América del Sur y Centroamérica se observan zonas de baja incidencia (<5 por 100.000)⁸.

Los principales factores de riesgo incluyen la infección por el VHB, VHC, cirrosis, alcohol, alimentos contaminados con aflatoxinas, ciertas condiciones hereditarias como la hemocromatosis y diversos trastornos metabólicos⁹. De estos factores, la infección por VHB y VHC se ha considerado como la principal causa de HCC⁹.

Las hepatitis virales causan más de 125.000 muertes al año, en su mayoría por VHB y VHC¹⁰. A pesar de la disponibilidad de vacuna frente a VHB, aún no se ha desarrollado una vacuna frente a VHC^{11,12}. Se estima que 7,2 millones de personas viven con hepatitis C crónica en la región, de las cuales sólo un 25% ha recibido un diagnóstico y de ellas unas 300.000 reciben tratamiento¹⁰.

Inicialmente se indicó que la incidencia de HCC en portadores de VHB es de 25-37 veces más que en personas no infectadas¹³. Se estima que el VHB es responsable del 40 a 80% de los casos de HCC en todo el mundo. Además, es la causa del 75 al 90% de HCC en las regiones endémicas o hiperendémicas de VHB¹⁴⁻¹⁶. Así mismo, se ha indicado que contribuye a la invasión y metástasis de HCC.

Estudios moleculares concluyen que existe una fuerte correlación entre la prevalencia de determinados genotipos de infección por VHB y la incidencia de HCC. Existen 10 genotipos (A-J) de VHB perfectamente definidos; de estos, el genotipo C ha demostrado incrementar el riesgo de HCC¹⁷. Datos más recientes indican que los niveles séricos de HBsAg (antígeno de superficie) pueden aumentar el riesgo de desarrollo de HCC, sobre todo en pacientes con niveles intermedios de ADN¹⁸.

Por otro lado, se ha reportado una fuerte asociación entre la infección por VHC y HCC, pero los mecanismos implicados en la carcinogénesis siguen siendo inciertos^{19,20}. Así, se describe que VHC representa al menos un tercio de los casos de HCC en los Estados Unidos²¹; sobre todo en poblaciones de riesgo como adultos mayores²². Sin embargo, se ha observado que el HCC en pacientes con VHC ocurre casi exclusivamente en pacientes con estadios avanzados de fibrosis hepática o cirrosis²³; aunque en el 10% de los pacientes con infección por VHC que se someten a resección de HCC, se encuentran leves grados de fibrosis²⁴.

En un estudio de cohorte prospectivo que siguió a 23.820 residentes de Taiwán entre las edades de 30 y 65 años, la incidencia acumulada en la vida de HCC para pacientes con VHC solo fue de 24% para los hombres y 17% para las mujeres. Los pacientes que también eran positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B tenían una incidencia acumulada de 38% para los hombres y 27% para las mujeres²⁵.

Entre los pacientes con VHC, la diferencia en las tasas de HCC entre hombres y mujeres no fue significativamente diferente. Además, la mayor carga viral se asoció con un mayor riesgo de HCC²⁶. Se cree

generalmente que el HCC surge en el establecimiento de la rotación celular rápida y el estado inflamatorio crónico inducido por el virus de la hepatitis C.

En América Latina, se cuenta con estudios retrospectivos que analizan parámetros epidemiológicos de HCC. En Brasil, se realizó una encuesta en 19 centros de 8 estados con un total de 287 pacientes, demostrando que el 42% tenía HBsAg (+), 27% anti-HCV (+), coinfección VHB-HCV en 4%²⁷. En México, se analizaron 127 pacientes con HCC, con serología viral realizada en sólo 71 de los mismos. Entre ellos, 60% tenía hepatitis C, aislada (45%) o asociada a alcoholismo crónico (15%); coinfección HBV-HCV en 13%; 8% de hepatitis B; alcoholismo como único factor en 8%²⁸. En Chile, se demostró infección con VHC en 48% de una serie de 50 pacientes²⁹. En Perú, en cambio, se observó que la hepatitis B estaba presente en 63% de 136 pacientes con HCC³⁰. Los estudios evidencian que individuos con hepatitis crónica o cirrosis por VHB y VHC tiene mayor riesgo de desarrollar HCC.

No ha habido un solo estudio lo suficientemente grande como para abordar adecuadamente el riesgo de HCC entre los pacientes con coinfección por VHB y VHC. Sin embargo, un metanálisis actualizado que incluyó 59 estudios que evaluaron la coinfección por VHB y VHC informó un efecto subaditivo en el riesgo de HCC, en base a estudios más recientes (2000-2009), estudios de cohortes y estudios realizados en áreas en las cuales la infección por VHB y VHC no fue común. Además, informó un efecto aditivo en estudios más antiguos, estudios de casos y controles y estudios realizados en áreas donde la infección por VHC era común³¹.

En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública indica que la prevalencia de hepatitis B es de 32.6%; mientras no se informa datos específicos de hepatitis C¹⁰. Por tanto, representa un problema de salud pública considerable que debe ser analizado para realizar un abordaje adecuado a este grupo poblacional, con medidas de control, prevención y tratamientos óptimos que permitan mejorar la calidad de vida de estos individuos.

1.2. Descripción del problema

La mayoría de los casos de HCC se corresponden con cirrosis relacionada con la infección crónica por VHB o VHC. Los cambios en las tendencias temporales de HCC y la mayoría de las variaciones en sus tasas específicas por edad, sexo y raza entre las diferentes regiones probablemente guardan relación con las diferencias en los virus de hepatitis que son más prevalentes en una población, el momento de su diseminación y las edades de las personas a las que infectan los virus³². Los factores ambientales, genéticos del huésped y virales pueden afectar el riesgo de HCC en individuos con infección por VHB o VHC²⁶.

Recientemente se ha evidenciado un aumento en la incidencia del HCC, atribuido a una mayor frecuencia en la infección del VHB y VHC, acompañado de otros factores de riesgo como: obesidad, diabetes mellitus, tabaco y alcohol³³⁻³⁶.

La distribución de las infecciones por estos virus y su asociación con HCC se ha detallado ampliamente en la literatura. No obstante, en Latinoamérica son pocos los con datos publicados en relación a los cambios recientes en la prevalencia e incidencia de HCC. Cuyas tasas se han informado como “bajas en la región” y por ende se relaciona con una

baja prevalencia de portadores crónicos de VHB y VHC³⁷. Situación similar observada en Ecuador, donde a pesar del número de personas afectadas no se posee estadísticas propias que indiquen el estado actual de la patología y su asociación con VHB y VHC.

1.3. Justificación

El HCC, la forma predominante de cáncer de hígado primario, es la segunda causa de muerte debido a cáncer en todo el mundo¹; ubicándose como el quinto tipo de cáncer más común en hombre y el séptimo en mujeres².

A pesar de que la vacuna contra VHB es segura, eficaz y está disponible, la cirrosis por VHB continúa siendo la principal causa de HCC en Asia, África y América Latina. No se han indicado reportes que corroboren el estado actual de las infecciones crónicas por estos virus, que permitan determinar la prevalencia y asociación con el desarrollo de HCC en el medio. Por ello, se conduce a la necesidad de generar información propia, que indique el estado actual de la infección en la población de estudio; puesto que tales individuos constituyen un área de investigación prioritaria en el sistema nacional³⁸. A su vez, representan un pilar fundamental para los planes de Atención Integral de Salud desarrollados en el sistema público.

De esta forma, se requiere generar información adecuada a partir de las características propias de la población estudiada. Así como determinar la prevalencia de infección por VHB y VHC en individuos con HCC, lo que permitirá constituir una línea base para futuras investigaciones y conocer la situación actual de la población. Por lo tanto, se eligió a SOLCA (Sociedad de Lucha contra el Cáncer) para la realización de la

investigación por ser el centro médico especializado en la atención de dicha población.

1.4. Objetivos generales y específicos

1.4.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de VHB y VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular que acuden al Servicio de Gastroenterología del Hospital Oncológico SOLCA, durante el periodo de estudio.

1.4.2. Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de VHB y VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular.
- Determinar las características clínicas y epidemiológicas en la población de estudio.
- Establecer la relación de VHB y VHC con el carcinoma hepatocelular en la población seleccionada

1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación

- H1: La prevalencia de VHB en pacientes con carcinoma hepatocelular de SOLCA Guayaquil es menor de 10%.
- H2: La prevalencia de VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular de SOLCA Guayaquil es menor de 2%.
- H3: Existe relación significativa entre la presencia de infección por VHB y VHC y la presencia de carcinoma hepatocelular en pacientes de SOLCA Guayaquil.

CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO

2.1. Carcinoma Hepatocelular

2.1.1. Epidemiología

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma es un tumor maligno que tiene una alta incidencia, reportándose más de 600.000 nuevos casos cada año³⁹. En hombres adultos es el quinto cáncer diagnosticado con más frecuencia y es la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer a nivel mundial¹. En las mujeres adultas, es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado y la sexta causa principal de muerte por cáncer⁴⁰. Casi el 80% de los casos se deben a infecciones crónicas de hepatitis B y C⁴¹.

Las tasas de incidencia de cáncer de hígado y las tasas de mortalidad están aumentando en muchas partes del mundo, incluyendo América del Norte, América Latina y Europa central; reportándose un aumento del 3,1%⁴²⁻⁴⁴. Es una patología multifactorial, cuyas principales etiologías atribuidas son la infección crónica por VHB y VHC. No obstante, la prevalencia e incidencia varía según la ubicación geográfica, grupos raciales y étnicos⁴⁵. Estas diferencias extremas en la distribución de HCC se deban probablemente a las variaciones regionales en la exposición a virus de hepatitis y patógenos ambientales.

Las tasas de infección son mayores en hombres que mujeres, con proporciones de 2:1 y 4:1; con diferencias marcadas en regiones con altas prevalencias²⁵. Además, se observó un aumento entre blancos y negros no hispanos e indios americanos, con una disminución en asiáticos no hispanos; tendencia que se ha relacionado con los protocolos de vacunación contra VHB en niños⁴⁵. La mayor parte de los casos se producen en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis. Por

ende, los pacientes mayores con enfermedad hepática de larga data son más propensos a desarrollar HCC⁴⁶.

2.1.2. Manifestaciones clínicas

Los pacientes que desarrollan HCC por lo general no tienen síntomas distintos de los relacionados con su enfermedad hepática crónica. La sospecha de HCC debe aumentarse en pacientes con cirrosis previamente compensada que desarrollan descompensación como ascitis, encefalopatía, ictericia o hemorragia de varices. Estas complicaciones a menudo se asocian con la extensión del tumor en las venas hepáticas o portal o derivación arteriovenosa inducida por el tumor⁴⁷.

Algunos pacientes pueden presentar dolor abdominal superior leve o moderado, pérdida de peso, saciedad temprana o una masa palpable en la parte superior del abdomen. Estos síntomas a menudo indican una lesión avanzada⁴⁸. Otras manifestaciones menos comunes incluyen: ictericia obstructiva causada por invasión del árbol biliar, compresión del conducto intrahepático, diarrea, dolor óseo o disnea por metástasis, hemorragia intraperitoneal debida a ruptura tumoral. La fiebre puede desarrollarse en asociación con necrosis tumoral central.

Los hallazgos físicos incluyen esplenomegalia, ascitis, ictericia u otras manifestaciones de cirrosis descompensada que reflejan la enfermedad hepática subyacente. El examen de laboratorio generalmente no es específico, la mayor parte de los pacientes tienen cirrosis y puede acompañarse de trombocitopenia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e hipoprotrombinemia. Los pacientes son a menudo ligeramente anémicos y pueden presentar alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hiponatremia,

hipocaliemia, alcalosis metabólica) asociadas con el manejo defectuoso del agua o con el uso de diuréticos. Las aminotransferasas séricas, la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamil transpeptidasa son a menudo anormales en un patrón inespecífico⁴⁹.

Ocasionalmente se puede desarrollar un síndrome paraneoplásico que puede manifestarse como hipoglicemia, eritrocitosis, hipercalcemia o diarrea acuosa intensa. La presencia de cualquiera de estas manifestaciones, además de la eritrocitosis, se asocia generalmente con un mal pronóstico⁵⁰. Manifestaciones cutáneas severas como dermatomiositis, pénfigo foliculoso, pitiriasis, entre otras se han asociado al cuadro; pero no son específicas para el diagnóstico.

Finalmente, la diseminación extrahepática está presente en el momento del diagnóstico en sólo el 5 al 15% de los casos aproximadamente⁵¹. Las metástasis extrahepáticas son más comunes en pacientes con tumores primarios en estadios avanzados (> 5 cm, invasión vascular de grandes vasos). Los sitios más comunes en orden decreciente son el pulmón, los ganglios linfáticos intraabdominales, el hueso y las glándulas suprarrenales. Las metástasis cerebrales son raras en general (0,2 a 2%), aunque se ha informado una mayor tasa en pacientes con enfermedad avanzada.

Muchos pacientes con HCC tienen cirrosis, por tanto la puntuación de Child-Pugh, constituye un sistema objetivo para la valoración de la función hepática en pacientes que cursan con dicho cuadro. Se ha utilizado para evaluar el riesgo de operaciones sin derivación en pacientes con cirrosis⁵². Incluye como variables: albúmina sérica, bilirrubina, ascitis, encefalopatía y tiempo de protrombina. El puntaje varía de 5 a 15.

Aquellos con un puntaje de 5 o 6 tienen cirrosis de clase A (cirrosis bien compensada), aquellos con un puntaje de 7 a 9 tienen cirrosis de clase B (compromiso funcional significativo) y aquellos con un puntaje de 10 a 15 tienen cirrosis clase C (cirrosis descompensada).

El sistema de clasificación Child-Pugh también se correlaciona con la supervivencia en pacientes que no se someten a cirugía; las tasas de supervivencia a un año para los pacientes con cirrosis clase A, B y C de Child-Pugh son aproximadamente 100, 80 y 45%, respectivamente^{53,54}. La clase Child-Pugh también se asocia con la probabilidad de desarrollar complicaciones de la cirrosis. Como ejemplo, los pacientes con cirrosis clase C Child-Pugh son mucho más propensos a desarrollar hemorragia varicosa que aquellos con cirrosis clase A de Child-Pugh⁵².

2.1.3. Diagnóstico

Generalmente, se acepta el enfoque propuesto por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD). El abordaje diagnóstico de una lesión hepática sólida en estos pacientes está determinado por el tamaño de la lesión. Por lo general, se toman lesiones menores de 1 cm con contraste dinámico de resonancia magnética (RM) para buscar características de imagen de HCC. Si es negativo, se obtienen ultrasonidos de seguimiento cada tres meses.

Las lesiones más grandes requieren una evaluación adicional con tomografía computarizada (TC) o RM. La confirmación histológica no es necesaria en un paciente con riesgo elevado de HCC, cuya lesión cumpla los criterios de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, si el diagnóstico permanece incierto y los resultados afectan el manejo del paciente, se indica una biopsia de las lesiones.

La única manera de diagnosticar eficazmente el HCC en forma oportuna es ingresar a los pacientes que corren un alto riesgo de desarrollar este tumor en un programa de vigilancia regular utilizando imágenes de ultrasonido cada seis meses⁴⁹.

En los pacientes que no están en un programa de vigilancia de rutina, el diagnóstico de HCC puede sospecharse con un aumento de alfa-fetoproteína sérica (AFP). En estos pacientes, una exploración por TC del hígado y/o un estudio de RM es a menudo la maniobra diagnóstica inicial. En pacientes cirróticos, cualquier nódulo sólido dominante que no sea claramente un hemangioma debe considerarse HCC a menos que se demuestre lo contrario. De igual forma, si la lesión es hipervasculada, ha aumentado la intensidad de la señal T2, demuestra invasión venosa, o se asocia con una AFP elevada, el diagnóstico es casi cierto.

2.2. Sistemas de clasificación

Los sistemas de clasificación para la mayoría de los tipos de cáncer dependen únicamente de la extensión de la enfermedad. Sin embargo, el cáncer de hígado es complicado por el hecho de que, además del cáncer, la mayoría de los pacientes presentan daño en el resto del hígado. Esto también afecta las opciones de tratamiento y el pronóstico de supervivencia. Aunque el sistema TNM define la extensión del cáncer de hígado con cierto detalle, no toma en consideración la función hepática. Se han desarrollado otros sistemas de clasificación que incluyen ambos factores como: El sistema Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) o el sistema Okuda.

2.2.1. Sistema TNM

La versión actual del sistema de estadificación TNM combinado del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) de 2017 contiene algunos cambios significativos en la clasificación del tumor primario (T) en relación con el Versión 2010⁵⁵.

- T1 se ha subdividido en dos subcategorías: T1a (tumores solitarios ≤ 2 cm) y T1b (tumores solitarios sin invasión vascular > 2 cm).
- T2 ahora incluye un tumor solitario con invasión vascular > 2 cm o tumores múltiples, ninguno > 5 cm.
- La categoría anterior T3a (pacientes con tumores múltiples, cualquiera de los cuales es > 5 cm) ahora se recategoriza como T3, mientras que los tumores que anteriormente se consideraban T3b (tumores únicos o múltiples de cualquier tamaño que implican una vena porta principal o una vena hepática) ahora son T4, como lo son los tumores con invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar o con la perforación del peritoneo visceral.

El potencial pronóstico discriminatorio de subdividir tumores primarios según el tamaño y la invasión microvascular en la nueva clasificación TNM 2017 ha sido validado en pacientes sometidos a resección⁵⁶. El sistema de estadificación TNM es el único que se valida en pacientes tratados con resección hepática⁵⁶ o trasplante para HCC. Sin embargo, para pacientes con enfermedad hepática grave, es una función hepática subyacente que domina el pronóstico.

2.2.2. Sistema Okuda

Este sistema incluye el tamaño tumoral y tres medidas de la gravedad de la cirrosis (la cantidad de ascitis y la albúmina sérica y los niveles de bilirrubina)⁵⁷. El sistema Okuda no estratifica a los pacientes por invasión

vascular o la presencia o ausencia de metástasis ganglionares. Debido a que la mayoría de los pacientes estadificados de acuerdo con este sistema no son candidatos para la resección, se trata de un sistema de puntuación puramente clínico.

2.2.3. Score CLIP

Es un sistema de puntaje pronóstico desarrollado recientemente para el HCC. Combina características relacionadas con el tumor como: morfología tumoral macroscópica, niveles séricos de α -feto proteína y presencia o ausencia de trombosis de la vena porta; con un índice de gravedad de cirrosis para determinar una puntuación pronóstica que oscila entre 0 y 6.

2.2.4. Clasificación de estadificación de Barcelona-BCLC

Comprende cuatro etapas que se basan en la extensión de la lesión primaria, estado funcional, presencia de síntomas constitucionales, invasión vascular y diseminación extrahepática y etapa Okuda⁵⁸. Aunque en al menos dos estudios comparativos superó a otros modelos de pronóstico (incluido el sistema de estadificación AJCC y TNM) en pacientes sometidos a terapia quirúrgica^{59,60}, varias series más grandes muestran que otros sistemas de puntuación de pronóstico superan a Barcelona⁶¹. Y aún otros muestran que el tratamiento fuera de las pautas de Barcelona (particularmente la resección) impacta los resultados y que su utilidad es limitada en pacientes sometidos a terapia quirúrgica⁶².

Los pacientes en etapa temprana (A) son asintomáticos y tienen tumores que son adecuados para terapias radicales; los pacientes en etapa intermedia (B) son asintomáticos y tienen HCC multinodular; los pacientes en estado avanzado (C) tienen tumores sintomáticos, invasión

vascular y/o diseminación extrahepática, pero conservan la función hepática de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. Los pacientes con enfermedad en estadio D tienen tumores Okuda estadio III, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional 3 o 4 o cirrosis claramente descompensada.

Los pacientes en estadio B y C no son buenos candidatos para la resección, pero pueden ser candidatos para terapia sistémica paliativa o nuevos agentes en el marco de investigaciones de fase II o ensayos controlados aleatorios. Los pacientes con tumores en estadio D tienen un pronóstico extremadamente pobre y el tratamiento debe orientarse hacia el control de los síntomas.

2.3. Infección por VHB y VHC relacionada por HCC

La infección por el VHB es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Aunque existe una vacuna segura contra el VHB, sigue siendo un grave problema de salud pública. Numerosos estudios evidencian que la respuesta inflamatoria persistente y amplificada es uno de los principales factores que conducen a la aparición de tumores.

Más del 25% de los tumores malignos son inducidos o promovidos por la inflamación, que contribuye a la formación, progresión y proliferación de las células tumorales⁶³. La activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B, contribuye a la inflamación; y este puede ser activado por genes de supresión tumoral con mutaciones específicas.

La integración del ADN del VHB en el genoma de los hepatocitos del hospedero es clave para el desarrollo de la patología. La secuenciación de todo el genoma indica que la integración del ADN se puede detectar en el 80-90% de las células cancerosas y 30% de tejido hepático adyacente al tumor⁶⁴. Por otro lado, la proteína HBx no sólo puede regular la replicación del VHB y afectar la carga viral de la sangre periférica y la capacidad de infección. Estas interfieren con el estrés oxidativo celular y la reparación del ADN, transducción de señales, progresión del ciclo celular y apoptosis. Esta proteína es altamente expresada por el virus y promueve la aparición del carcinoma de transacción por múltiples mecanismos como regular la interacción entre la supervivencia celular y la proliferación de genes con proteínas intracelulares⁶⁵.

Por otro lado, la prevalencia de infección por VHC es particularmente alta entre la población (2,5%), es la infección crónica más común en Estados Unidos⁴³. Aproximadamente, el 55% al 85% de los individuos recién infectados por el virus desarrolla hepatitis crónicas y de estos el 20 al 30% progresan a cirrosis e insuficiencia hepática; mientras el 2 a 5% desarrollan HCC⁶⁶. No obstante, la contribución varía en todo el mundo. Por ejemplo, VHC es una de las principales causas de HCC en países occidentales y en África; a su vez representa el 80% al 90% de los casos en Japón⁹.

Se desconoce el mecanismo etiológico de asociación entre el virus y cáncer, pero se supone que este ejerce acción oncogénica directa a través de diversas proteínas y modulación de vías de señalización celular o efectos indirectos, induciendo la estimulación antigénica crónica o la inflamación⁶⁷. La cirrosis hepática causada por el VHC puede aumentar el riesgo de cáncer de hígado, aunque este riesgo varía y depende del grado de fibrosis hepática relacionada con el virus. Continuando, la

coinfección VHB-VHC puede producir un efecto sinérgico en el desarrollo del HCC, lo que otorga un peor pronóstico al cuadro clínico y evolución⁹.

2.4. Prevención de HCC en contexto de hepatitis viral crónica

La cirrosis hepática inducida por infecciones por VHB y VHC es el principal factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Por lo tanto, la prevención de la infección crónica con virus de la hepatitis y la prevención del desarrollo de la cirrosis son esenciales para la prevención primaria del HCC. Un programa de vacunación consecuente para el VHB es adecuado para reducir la tasa de infecciones y la mortalidad asociada con HCC¹². Dado que no hay vacuna disponible para el VHC, la reducción del comportamiento de riesgo y la mejora de las normas de higiene son los pilares de la prevención del VHC⁶⁸.

Una terapia antiviral eficaz dirigida a la supresión duradera de la carga viral reduce el riesgo de progresión a la cirrosis y el desarrollo de HCC en etapas precirróticas de infecciones crónicas por VHB o VHC. En los pacientes cirróticos, el riesgo de desarrollar HCC sigue siendo elevado, incluso si se logra una respuesta virológica sostenida, lo que requiere un nuevo cribado con la intención de la detección temprana de CHC.

Por lo tanto, el diagnóstico precoz de la infección crónica por VHB o VHC es el factor más importante para la prevención de HCC. El trasplante hepático es hoy la medida más eficaz de la prevención secundaria para pacientes seleccionados con HCC. Debido a sus efectos antiproliferativos, el fármaco inmunosupresor sirolimus puede desempeñar un papel para la prevención secundaria del CHC después del trasplante⁶⁸.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

3.1.1. Tipo de investigación

Estudio no experimental, retrospectivo, observacional, descriptivo, enfoque cualitativo que tiene como finalidad determinar la prevalencia de infección por VHB y VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular. Se tomó para este estudio los casos reportados durante el periodo 2012-2016.

3.1.2. Lugar

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Oncológico "SOLCA" (Sociedad de Lucha con el Cáncer), que es el centro de referencia nacional para diagnóstico y tratamiento de patologías hemato-oncológicas.

3.2. Población y muestra

Universo: Todos los pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología en SOLCA.

Población: Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma hepatocelular atendidos en el servicio de Gastroenterología en SOLCA.

Muestra: Pacientes de la población que cumplieran criterios de inclusión y exclusión.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Información completa en la historia clínica

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con otros tipos de cánceres como diagnóstico primario.
- Pacientes con metástasis hepáticas.

3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

Una vez seleccionado los participantes del estudio según los criterios expuestos, se aplicó una ficha clínica para obtener información, a partir de la historia clínica de los individuos, sobre las variables requeridas:

- Variables Demográficas
 - Edad, sexo.
 - Hábitos: Alcohol, tabaco.
- Características del tumor
 - Estadio de HCC
 - Presencia de cirrosis
- Signos y síntomas
 - Masa abdominal
 - Hepatomegalia
 - Ascitis
 - Ictericia
 - Fiebre
 - Pérdida de peso
 - Bilirrubina
 - Fosfatasa alcalina
 - Enzimas hepáticas
 - Clasificación Child-Pugh (A-B-C)
 - Evolución: vivo-muerto-desconocido
- Presencia de virus

- VHB
- VHC
- Ninguno

Una vez obtenido los datos, estos se almacenaron en una base de datos el Microsoft Excel y se procesaron con el Software Estadístico SPSS, aplicando métodos estadísticos de frecuencia, porcentaje y asociación según los objetivos propuestos. No obstante, debido a los criterios de selección de los pacientes, para el cumplimiento del objetivo 3 se empleó los estadios de mayor impacto y el consumo de alcohol y tabaco vs VHB y VHC.

3.4. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumentos de medición de datos	Estadística
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres en pacientes con HCC	Masculino Femenino	Nominal	Historia clínica	Frecuencia/ porcentaje
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento en año en pacientes con HCC	18-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años >70 años	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia/ porcentaje
Alcohol	Bebida que contenga cierta cantidad de etanol	Pacientes con cáncer hepatocelular que ingieren bebidas alcohólicas	Si- No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia/ porcentaje
Tabaco	Cilindro hecho con hojas de tabaco secas que se fuma al quemar un extremo	Pacientes con cáncer hepatocelular que fuman	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ Porcentaje

Estadificación BCLC	Grado de diseminación de la enfermedad	Grado de diseminación del cáncer hepatocelular que presentan los pacientes con HCC, establecido según criterio de médico especialista	-Estadío 0 (Muy temprano PST=0) -Estadío A (temprano PST=0) A1 A2 A3 A4 -Estadío B (Intermedio PST =0) -Estadío C (Avanzado PST = 1-2) -Estadío D (terminal PST = 3-4)	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ Porcentaje
Cirrosis Hepática	Enfermedad crónica e irreversible del hígado que se origina a causa de la destrucción de las células hepáticas y produce un aumento del tejido nodular y fibroso en este órgano.	Enfermedad crónica e irreversible del hígado que se origina a causa de la destrucción de las células hepáticas y produce un aumento del tejido nodular y fibroso en este órgano. en pacientes con HCC	Presencia No presencia	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ Porcentaje
Masa Palpable en hipocondrio derecho	Proceso ocupante de espacio en el área abdominal, sea intraperitoneal o extraperitoneal, palpable al examen físico	Proceso ocupante de espacio en el área abdominal, sea intraperitoneal o extraperitoneal, palpable al examen físico en pacientes con HCC	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Hepatomegalia	Aumento patológico del tamaño del hígado	Aumento patológico del tamaño del hígado en pacientes con HCC	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Ascitis	Acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal.	Acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal en pacientes con HCC	-Ausente -Leve -Moderada	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje

Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y las mucosas que se produce por un aumento de bilirrubina en la sangre	Coloración amarillenta de la piel y las mucosas que se produce por un aumento de bilirrubina en la sangre en pacientes con HCC	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 37.5° C	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 37.5° C en pacientes con HCC	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Pérdida de peso	Reducción de la masa corporal de un individuo, por razón de una pérdida promedio de líquidos, grasa o de tejidos como el músculo, tendón o tejido conjuntivo.	Reducción de la masa corporal de un individuo, por razón de una pérdida promedio de líquidos, grasa o de tejidos como el músculo, tendón o tejido conjuntivo en pacientes con HCC	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Encefalopatía hepática	Anormalidad neuropsiquiátrica causada por toxicidad del cerebro y del sistema nervioso secundario a insuficiencia hepatocelular y/o derivación sanguínea porto-sistémica	Presencia de encefalopatía hepática en pacientes con HCC	Si-No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Fosfatasa alcalina	Enzima que se encuentra en hígado, huesos, riñones y aparato digestivo	Valores elevados de fosfatasa alcalina en pacientes con HCC	<30 mUI/ml 30-110 mUI/ml >110 mUI/ml	Ordinal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Enzimas Hepáticas	Proteínas complejas que el hígado crea a partir de nutrientes y producen un cambio químico específico en su funcionamiento.	Elevación de enzimas Hepáticas en pacientes con HCC	TGP o ALT: <33 mUI/ml; >33 mUI/ml TGO o AST: <32 mUI/ml; >32 mUI/ml	Ordinal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Clasificación de Child-Pugh	Criterios que clasifican la severidad y pronóstico por enfermedad hepática que se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.	Criterios que clasifican la severidad y pronóstico por enfermedad hepática, que se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las	Grado A: 5-6 Grado B: 6-9 Grado C: 10-15	Ordinal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje

		concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía en pacientes con HCC				
Presencia de VHB	Infección vírica del hígado que puede dar lugar tanto a un cuadro agudo como a una enfermedad crónica.	Presencia del virus de hepatitis B en pacientes con HCC	Positivo Negativo	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje
Presencia de VHC	Infección vírica del hígado que puede dar lugar tanto a un cuadro agudo como a una enfermedad crónica.	Presencia del virus de hepatitis C en pacientes con HCC	Positivo Negativo	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia/ porcentaje

3.5. Cronograma

Actividad	Responsable	MESES											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Elaboración de ficha técnica.	Luis David Agurto	X	X	X									
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Luis David Agurto				X	X							
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Luis David Agurto				X	X							
4. Elaboración de anteproyecto.	Luis David Agurto						X	X					
5. Entrega del primer borrador	Luis David Agurto							X					
6. Aprobación del anteproyecto.	Luis David Agurto							X					
7. Recolección de datos.	Luis David Agurto				X	X	X	X	X				
8. Procesamiento de datos.	Luis David Agurto								X	X			
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Luis David Agurto								X	X	X	X	
10. Entrega final de tesis.	Luis David Agurto											X	X
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Luis David Agurto												X
12. Sustentación de tesis.	Luis David Agurto												X

Se expone con mayor detalle en Anexo 3.

3.6. Aspectos éticos y legales

Estudio aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Además, de contar con aprobación del departamento de docencia e investigación y Servicio de Gastroenterología de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA; que se expone en el capítulo de Anexos. La información obtenida se manejó con estricta confidencialidad y se asignó códigos numéricos que aseguren la privacidad de los pacientes.

Toda la información se transcribió a fichas clínicas previa aprobación del jefe del área y encargado de departamento estadística. Se debe aclarar que el procedimiento de este estudio no representó ningún riesgo para los pacientes seleccionados, ya que los datos para el estudio se tomaron de las historias clínicas, por lo que tampoco se solicitó consentimiento informado a los participantes. No obstante, la información obtenida contribuye al desarrollo de nuevas líneas bases para un abordaje adecuado.

Marco legal

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos de la Constitución de la República del Ecuador detallados a continuación^{69,70}:

- Art. 350: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...”
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que

coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional.

- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica de todos los niveles y modalidades del sistema;”.
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados

Se seleccionó una población de 210 individuos; de los cuales 104 pacientes fueron excluidos del estudio por tener datos insuficientes en la historia clínica. De esta forma, 106 participantes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que cumplieron con los criterios de inclusión fueron considerados para el estudio.

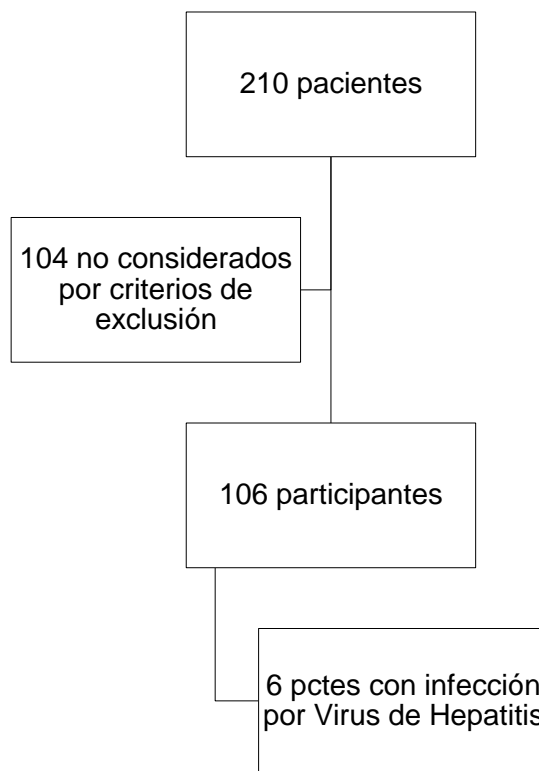


Figura 1. Distribución de la población de estudio

4.1.1. Descripción de la población de estudio

Se presenta una descripción general de la población incluida en la investigación. En ella se evidencia que la edad media de presentación de carcinoma hepatocelular es de 65 años, siendo más común en el sexo masculino. Gran parte de los pacientes han sido diagnósticos con cirrosis (65,1%); mientras un número considerable se ubica en un grado C de la clasificación de Child-Pugh.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de la población de estudio

	Media	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)
n = 106			
Género			
Masculino		61	57,5
Femenino		45	42,5
Edad	65		
Mínimo = 20 años			
Máximo = 94 años			
Cirrosis			
Presencia		69	65,1
No presencia		37	34,9
Escala de Child-Pugh			
Grado A		3	2,8
Grado B		6	5,7
Grado C		37	34,9
No refiere		60	56,6

4.1.2. Objetivo específico 1: Establecer la frecuencia de VHB y VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular, en individuos seleccionados.

Tabla 2. Frecuencia de infección por VHB en población de estudio

	Frecuencia	Porcentaje (%)
No presente	102	96,2
Presente	4	3,8
Total	106	100,0

Tabla 3. Frecuencia de infección por VHC en población de estudio

	Frecuencia	Porcentaje (%)
No presente	104	98,1
Presente	2	1,9
Total	106	100,0

Se realizó el análisis de la frecuencia de la infección por VHB y VHC en los pacientes con carcinoma hepatocelular. Se obtuvo que 4 (3.8%) de los participantes reportan historia de infección por VHB, mientras 2 (1.9%) pacientes presentaron infección por VHC. Lo que se traduce en un 5.7% de frecuencia de infección por virus de hepatitis en la población de estudio.

4.1.3. Objetivo específico 2: Determinar las características clínicas y epidemiológicas en la población de estudio.

Tabla 4. Características clínicas y epidemiológicas de la población de estudio

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)
Grupo etáreo		
18-30 años	5	4,7
31-40 años	9	8,5
41-50 años	4	3,8
51-60 años	12	11,3
61-70 años	16	24,5
>70 años	50	47,5
Estadificación BCLC		
No definido	57	53,8
Temprano	2	1,9
Intermedio	5	4,7
Avanzado	31	29,2
Terminal	11	10,4
Manifestaciones clínicas		
Masa palpable	66	62,3
Hepatomegalia	64	60,4
Ascitis	32	30,2
Ictericia	53	50,0
Fiebre	75	70,7
Encefalopatía hepática	10	9,4
Pérdida de peso	16	15,1
Factores de riesgo		
Alcohol	12	11,3
Tabaco	10	9,4

Como segundo objetivo se estableció la descripción de las características clínicas y epidemiológicas de la población. Se observó que el grupo etáreo más frecuente mayores de 70 años (47.5%), seguido de 61-70 años con 24.5%; lo que evidencia que esta patología se presenta en individuos de edad avanzada.

La población de estudio tiene como característica la presencia de carcinoma hepatocelular, por tanto se evaluó la estadificación mediante el Sistema BCLC, encontrándose que un porcentaje considerable no poseía una estadificación definida (53.8%); mientras el 29.2% se ubicó en un estadio avanzado, seguido por el 10.4% en un estadio terminal.

Continuando, se describe las características clínicas frecuentes en la población y se reporta la fiebre (70.7%), masa palpable (62.3%), hepatomegalia (60.4%) e ictericia (50.0%) como los signos y síntomas más prevalentes en la población. Además, el estudio de los factores de riesgo como alcohol y tabaco, demostró una baja frecuencia entre los participantes con el 11.3% y 9.4%, respectivamente.

De igual forma, se evaluó el estado de las pruebas hepáticas de laboratorio, evidenciándose que en gran proporción se encuentran alteradas, mostrando cifras aumentadas como se muestra en la tabla previa.

Tabla 5. Pruebas hepáticas de laboratorio en población de estudio

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido
Enzimas hepáticas			
ALT			
<33 mUI/ml	33	31,3	31,3
>33 mUI/ml	73	68,8	68,8
Total	106	100,0	100,0
AST			
<32 mUI/ml	31	29,2	29,2
>32 mUI/ml	75	70,7	70,7

Total	106	100,0	100,0
<hr/>			
Fosfatasa alcalina			
<hr/>			
<30 mUI/ml	26	24,5	24,5
30-110 mUI/ml	34	32,1	32,1
>110 mUI/ml	46	43,4	43,4
Total	106	100,0	100,0
<hr/>			

4.1.4. Objetivo específico 3: Establecer la relación de VHB y VHC con el carcinoma hepatocelular en la población seleccionada.

Tabla 6. Relación entre Estadío BCLC vs VHB en la población de estudio

		HEPATITIS B		Total	X ²	
		SI	NO			
Estadío BCLC	Temprano	SI	0	2	0.925	
		NO	4	100		
	Intermedio	SI	1	4	5	0.178
		NO	3	98	101	
	Avanzado	SI	2	29	31	0.580
		NO	2	71	75	
	Terminal	SI	1	10	11	0.395
		NO	3	92	95	
Total		4	102	106		

Tabla 7. Relación entre Estadío BCLC vs VHC en la población de estudio

		HEPATITIS C		Total	X ²	
		SI	NO			
Estadío BCLC	Avanzado	SI	2	29	31	0.083
		NO	0	75	75	
Total		2	104	106		

Finalmente, se realizó el análisis de la relación estadística entre el estadío BCLC y la infección por VHB y VHC. Se indicó que no existe una relación significativa entre las variables en mención, puesto que el valor de significancia es mayor al valor P (0.05).

Adicionalmente, se expone la relación entre el consumo de alcohol y tabaco vs la presencia del virus VHB y VHC. Se indicó que existe una relación significativa entre las variables de estudio, al menos en esta población. Lo que se traduce en que el consumo de tales sustancias,

presenta una relación de dependencia con la presencia del virus de hepatitis en la población de estudio según lo expuesto en la siguiente tabla.

Tabla 8. Relación entre Factores de riesgo vs VHB en la población de estudio

			HEPATITIS B		Total	X ²
			SI	NO		
Factor de riesgo	Alcohol	SI	3	9	12	0.004
		NO	1	93	94	
Factor de riesgo	Tabaco	SI	2	8	10	0.043
		NO	2	94	96	
Total			4	102	106	

Tabla 9. Relación entre Factores de riesgo vs VHC en la población de estudio

			HEPATITIS c		Total	X ²
			SI	NO		
Factor de riesgo	Alcohol	SI	2	10	12	0.011
		NO	0	94	94	
Factor de riesgo	Tabaco	SI	2	8	10	0.008
		NO	0	96	96	
Total			2	104	106	

4.2. Discusión de resultados

Esta investigación busca determinar la prevalencia de la infección por virus de hepatitis B y C en la población de estudio. Se cree que en pacientes con HCC, la carcinogénesis es el resultado de la hepatitis crónica y la cirrosis causada por el VHB y VHC que afecta a más de 350 y 170 millones de personas, respectivamente, en todo el mundo ⁷¹⁻⁷³.

El HCC es una de las neoplasias más comunes en todo el mundo. En algunos países de alta incidencia, es la principal forma de cáncer hepático y, en general, se clasifica como la séptima neoplasia maligna más común en los hombres y la novena en las mujeres⁷⁴. En este estudio se encontró una prevalencia baja de infección por VHB y VHC en pacientes con HCC, aunque la relación es compleja e involucra otros factores etiológicos. El HCC es altamente prevalente en regiones endémicas para la infección crónica por VHB y VHC.

A través del tiempo se ha estimado que el 80% de los casos de HCC están relacionados etiológicamente con la infección por VHB^{75,76} y la incidencia de HCC es paralela a las tasas de infección por VHB en los portadores. El control mejorado de la infección por el VHB a partir de la vacunación universal ha resultado en una disminución reciente del HCC en diversos países^{37,76,77}.

A diferencia del VHB, el VHC es un virus de ARN monocatenario que no se integra en el genoma del hospedador. Este virus afecta a 130-210 millones de personas a nivel mundial y es uno de los principales factores de riesgo del carcinoma hepatocelular. Se le ha atribuido un tercio de los casos de HCC y 350.000 personas murieron por enfermedades relacionadas con el VHC por año^{22,78}.

Se realizó una gran cantidad de estudios para estimar la distribución del virus^{79,80}. Sin embargo, la mayoría de estos incluyeron principalmente poblaciones específicas, como donantes de sangre y pacientes clínicos, que no son representativos de la población de las regiones en las que residen. Además, la prevalencia estimada podría subestimarse o sobreestimarse, porque los donantes de sangre son más saludables que la población general y los pacientes clínicos ya tenían síntomas.

La infección crónica con VHB y VHC otorga un riesgo 200 veces mayor de desarrollar HCC. La adquisición de infección por el VHB al nacer o en la primera infancia está asociada con un mayor riesgo de convertirse en portadora y, posteriormente, desarrollar HCC. No obstante, en este estudio se consideró la edad de presentación del cuadro clínico de los pacientes con HCC, informándose una edad media 65 años. Lo que se traduce en que esta patología se presenta en individuos de edad avanzada, como se ha descrito previamente en estudio relacionados; que reportan el cuadro clínico en pacientes mayores de 60 años en promedio^{37,45,76}.

Continuando, el HCC puede ocurrir desde los 2 años de edad en áreas de alta incidencia⁸¹. En general, la incidencia aumenta con la edad en todas las poblaciones y muestra una ligera disminución en los ancianos. El pico de edad en una región dada tiende a estar inversamente relacionado con la frecuencia del tumor, es decir, el pico de edad se encuentra en pacientes más jóvenes en áreas de alta incidencia y en pacientes de edad avanzada en áreas de baja incidencia. En Ecuador, se han reportado estudios que indican caracterizaciones clínicas y epidemiológicas de individuos con HCC, indicándose una frecuencia baja de desarrollo o progresión a HCC en pacientes con cirrosis o daño hepático⁸². En este estudio, a pesar de que gran parte de la población

presentó cirrosis en su historial clínico; no se realiza una relación entre tal variable y el desarrollo de HCC.

HCC muestra una fuerte predilección masculina, siendo cuatro y ocho veces más común en los hombres en las regiones de baja y alta prevalencia, respectivamente. Si bien este hallazgo puede atribuirse en parte al resultado acumulativo de otros factores asociados, como la mayor incidencia de cirrosis en los hombres y los niveles más altos de consumo de tabaco y alcohol. Por otro lado, los hallazgos en animales experimentales sugieren que las hormonas sexuales y/o los receptores de hormonas pueden jugar un papel⁸³⁻⁸⁵. En este estudio, se reproducen resultados en mención en relación al sexo de los pacientes.

Por otro lado, la cirrosis es la asociación más común de HCC, siendo la enfermedad subyacente en 80-90% de los pacientes con cáncer de hígado primario en la mayoría de los países. La cirrosis no alcohólica es la asociación más común, pero cualquier condición que cause cirrosis puede potencialmente conducir al HCC, incluyendo condiciones tales como errores congénitos del metabolismo, hemocromatosis hereditaria y enfermedad de Wilson^{32,71}. Se ha reportado una frecuencia considerable de cirrosis en los participantes, sin embargo se requiere de estudios de mayor escala que permitan generar asociaciones más certeras como se indica previamente.

La cirrosis no es un requisito previo para el HCC y esta última no es una consecuencia inevitable. Las dos afecciones comparten una causa común y algunas de las causas de la cirrosis, como la infección crónica por VHB, se asocian con un mayor riesgo de HCC que otras, como el alcohol y tabaco^{86,87}. No obstante, esta investigación reporta mínimas

cantidades de consumo de alcohol y tabaco entre los pacientes incluidos; aunque el análisis de relación indicó una asociación significativa entre las variables en mención. Lo que indica, que el consumo de tales sustancias contribuye notablemente a la infección por el virus en estos pacientes.

De igual forma, el estudio clínico del cuadro expone que síntomas que sugieren alteración hepática se presentan con frecuencia en la población de estudio. Reportes previos no indican una diferencia significativa entre la presentación clínica y HCC⁸⁸. Sin embargo, tales investigaciones fueron conformadas por muestras pequeñas, por lo que se requiere expandir el número de participantes para generar conclusiones más confiables.

Además, el uso de exámenes complementario y laboratorio representan una herramienta de ayuda importante en el abordaje diagnóstico de los pacientes. Por ello, ha despertado el interés de los expertos, quienes buscan establecer relaciones entre las variables y a su vez mejorar pronóstico y diagnóstico^{49,89}. En este estudio, se evidencia que gran parte de los participantes informa valores elevados en sus parámetros de laboratorio, lo que contribuye a la orientación diagnóstica e intervención oportuna del cuadro.

Finalmente, al realizar el análisis de relación entre la presencia de la infección por VHB y VHC y la estadificación BCLC, se indica que no existe relación entre las variables en mención. Lo que puede atribuirse a la pequeña muestra considerada en la investigación y la baja frecuencia de reportes de la infección en los pacientes del estudio; a pesar de las técnicas microbiológicas aplicados a todos en la búsqueda de la infección en mención.

La incidencia de HCC continúa aumentando en todo el mundo, con una distribución geográfica, de edad y de sexo única. El factor de riesgo más importante asociado con el HCC es la cirrosis hepática, que nuevamente es causada predominantemente por una infección crónica por el VHB o el VHC. La prevención primaria en forma de vacunación contra el VHB ha llevado a una disminución significativa del HCC relacionado con el VHB, y la terapia antiviral para la infección crónica por VHB y VHC también reduce la incidencia de HCC relacionado con VHB y VHC⁹⁰.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusión

- Se describe una frecuencia relativamente baja, lo que se sugiere la presencia otros factores de riesgo; al menos en esta cohorte de estudio.
- La patología se presenta con mayor frecuencia en varones de edad avanzada entre 61-71 años, manifestándose con síntomas que indican daño hepático.
- No se observó relación significativa entre la estadificación BCLC y la presencia de VEB y VHC, aunque si se observa relación con consumo de alcohol y tabaco. Por lo cual sugiere una enfermedad multifactorial, donde el virus no es el principal y único causante.

5.2. Recomendación

- Se sugiere el desarrollo de estudios a mayor escala, que permita establecer el comportamiento definitivo y la influencia que posee la infección viral en estos pacientes. Y con ello, establecer protocolos de promoción prevención y tratamiento para el HCC.
- Se recomienda el desarrollo de líneas de investigación que involucren al HCC, puesto que se ha convertido en un problema de salud pública; debido al pico que se ha reportado en la incidencia del mismo.
- Además, se sugiere en investigaciones posteriores la inclusión de la “vacunación” como variable de estudio, con el objetivo de determinar el estado inmunológico y grado de protección frente a la infección de los individuos participantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshik R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. World Health Organization. 2012. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012>
3. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017;16:1.
4. Ledda C, Loreto C, Zammit C, Marconi A, Fago L, Matera S, et al. Noninfective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: A review (Review). *Mol Med Rep.* 2017;15(2):511-33.
5. Tu T, Buhler S, Bartenschlager R. Chronic viral hepatitis and its association with liver cancer. *Biol Chem.* 2017;398(8):817-37.
6. Sohal DPS, Sun W. Hepatocellular carcinoma: prevention and therapy. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(3):186-94.
7. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10127):1301-14.
8. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2010;42 Suppl 3:S206-214.
9. Zhu RX, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver.* 2016;10(3):332-9.

10. OPS/OMS. OPS/OMS alienta a los países de las Américas a actuar para reducir las muertes por hepatitis y mejorar la prevención y el tratamiento [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2016. Disponible en: http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=1791:ops-oms-alienta-a-los-paises-de-las-americas-a-actuar-para-reducir-las-muertes-por-hepatitis-y-mejorar-la-prevencion-y-el-tratamiento&Itemid=360
11. OMS. Hepatitis C [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2016. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/
12. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008;26(49):6266-73.
13. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
14. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2003;22(33):5093-107.
15. Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:144-52.
16. Benhenda S, Cougot D, Buendia M-A, Neuveut C. Hepatitis B virus X protein molecular functions and its role in virus life cycle and pathogenesis. *Adv Cancer Res*. 2009;103:75-109.
17. Chan HL-Y, Hui AY, Wong ML, Tse AM-L, Hung LC-T, Wong VW-S, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2005;53(10):1494-8.

18. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, Su T-H, Wang C-C, Chen C-L, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1140-1149.e3; quiz e13-14.
19. Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Christensen PB, Weis N, Nielsen L, et al. Liver cancer and non-Hodgkin lymphoma in hepatitis C virus-infected patients: results from the DANVIR cohort study. *Int J Cancer*. 2012;130(10):2310-7.
20. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang L-Y, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer*. 2017;123(7):1202-11.
21. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;127(5):1372-80.
22. Papic N, Budimir J, Kurelac I, Dusek D, Jugovic D, Krajcar N, et al. Treatment of Elderly Patients with Chronic Hepatitis C: A Retrospective Cohort Study. *Acta Clin Croat*. 2018;57(1):61-70.
23. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;136(1):138-48.
24. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, Shyknevsky I, Jibara G, Taouli B. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):W610-616.
25. Huang Y-T, Jen C-L, Yang H-I, Lee M-H, Su J, Lu S-N, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients

with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(27):3643-50.

26. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1.
27. Goncalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39(3):165-70.
28. Mondragon-Sanchez R, Garduno-Lopez AL, Hernandez-Castillo E, Gomez-Gomez E, Ruiz-Molina JM. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in Mexico. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(64):1159-62.
29. Muñoz G, Velasco M, Thiers V, Hurtado C, Brahm J, Larrondo-Lillo M, et al. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus in blood donors and in patients with chronic liver disease and hepatocarcinoma in a Chilean population. *Rev Med Chil*. 1998;126(9):1035-42.
30. Ruiz E, Almonte M M, Pizarro R, Celis J, Montalbelli JA, Urbano R. Hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocarcinoma in Perú: case and control study. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 1998;18(3):199-212.
31. Cho LY, Yang JJ, Ko K-P, Park B, Shin A, Lim MK, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;128(1):176-84.
32. Zampino R, Pisaturo MA, Cirillo G, Marrone A, Macera M, Rinaldi L, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic HBV-HCV co-infection is correlated to fibrosis and disease duration. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):75-82.

33. Li X, Xu H, Gao P. Diabetes Mellitus is a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection in China. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018;24:6729-34.
34. Poustchi H, Sepanlou S, Esmaili S, Mehrabi N, Ansarymoghadam A. Hepatocellular carcinoma in the world and the middle East. *Middle East J Dig Dis.* 2010;2(1):31-41.
35. Qari Y, Mosli M. Epidemiology and clinical features of patients with hepatocellular carcinoma at a tertiary hospital in Jeddah. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(1):43-7.
36. Yu MC, Yuan J-M. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S72-78.
37. Alvarado-Mora MV, Pinho JRR. Epidemiological update of hepatitis B, C and delta in Latin America. *Antivir Ther.* 2013;18(3 Pt B):429-33.
38. MSP. Prioridades de investigación en salud. 2013-2017 [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2017. Disponible en: [https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20\(1\).pdf](https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20(1).pdf)
39. Croagh CMN, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-404.
40. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology.* 2014;60(5):1767-75.
41. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2007;45(4):529-38.

42. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*. 2008;48(1):137-45.
43. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122(9):1312-37.
44. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol*. 2016;27(5):926-33.
45. Schwartz J, Carithers R. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma [Internet]. UptoDate. 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiological-associations-of-hepatocellular-carcinoma?source=search_result&search=hepatocarcinoma&selectedTitle=5~150#H11
46. Leone N, Rizzetto M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Minerva Med*. 2005;96(2):95-108.
47. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol*. 2010;89(2):184-8.
48. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J*. 1971;4(5784):408-11.
49. Schwartz J, Carithers R. Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma [Internet]. UptoDate. 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-primary-hepatocellular->

carcinoma?source=search_result&search=hepatocarcinoma&selectedTitle=2~150#H2

50. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, Lai C-R, Li C-P, Chang F-Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(47):1315-9.
51. Yoo D-J, Kim KM, Jin Y-J, Shim JH, Ko G-Y, Yoon H-K, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):145-54.
52. Goldberg E, Runyon B. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis [Internet]. UptoDate. 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis>
53. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatol Baltim Md*. 1987;7(4):660-4.
54. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(3):269-76.
55. Curley S, Barnett C, Abdalla E. Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma [Internet]. UptoDate. 2018. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognostic-factors-in-hepatocellular-carcinoma?search=sistema%20bclc&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3

56. Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, Zimmitti G, Lauwers GY, Laurent A, et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1223-9.
57. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
58. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
59. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41(4):707-16.
60. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. 2006;44(4):723-31.
61. Vauthey J-N, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):1016-27; discussion 1027-1028.
62. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):654-62.
63. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2373-80.

64. Sung W-K, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2012;44(7):765-9.
65. Ali A, Abdel-Hafiz H, Suhail M, Al-Mars A, Zakaria MK, Fatima K, et al. Hepatitis B virus, HBx mutants and their role in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(30):10238-48.
66. Tsai JF, Chang WY, Jeng JE, Ho MS, Lin ZY, Tsai JH. Effects of hepatitis C and B viruses infection on the development of hepatocellular carcinoma. *J Med Virol.* septiembre de 1994;44(1):92-5.
67. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *J Hepatol.* 2015;63(4):822-8.
68. Schott E, Bergk A, Berg T. Strategies for the prevention of hepatocellular carcinoma in the context of chronic viral hepatitis. *Z Gastroenterol.* 2008;46(1):69-80.
69. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en: http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_boisillo.pdf
70. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en: http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137
71. Leong TY-M, Leong AS-Y. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2005;7(1):5-15.

72. Lu T, Seto W-K, Zhu R-X, Lai C-L, Yuen M-F. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol*. 2014;19(47):8887-94.
73. Tornesello ML, Buonaguro L, Tatangelo F, Botti G, Izzo F, Buonaguro FM. Mutations in TP53, CTNNB1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Genomics*. 2013;102(2):74-83.
74. Baatarkhuu O, Uugantsetseg G, Munkh-Orshikh D, Naranzul N, Badamjav S, Tserendagva D, et al. Viral Hepatitis and Liver Diseases in Mongolia. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. junio de 2017;7(1):68-72.
75. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2000;14(8):703-9.
76. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13.
77. Kaplan DE, Reddy KR. Rising incidence of hepatocellular carcinoma: the role of hepatitis B and C; the impact on transplantation and outcomes. *Clin Liver Dis*. 2003;7(3):683-714.
78. Lee M-H, Yang H-I, Yuan Y, L'Italien G, Chen C-J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9270-80.
79. Chang I-C, Huang S-F, Chen P-J, Chen C-L, Chen C-L, Wu C-C, et al. The Hepatitis Viral Status in Patients With Hepatocellular Carcinoma: a Study of 3843 Patients From Taiwan Liver Cancer Network. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3284.

80. Chen C-J, Yang H-I. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(4):628-38.
81. Cheng S, Yang J, Shen F, Zhou W, Wang Y, Cong W, et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus - Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital consensus statement. *Oncotarget*. 2016;7(26):40816-29.
82. Parodi A. Factores epideiologicos relacionaos al carcinoma hepatocelular en pacientes masculinos del Hospital de Solca de Guayaquil-Ecuador, entre Enero de 2009 y Enero de 2023. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad Católica Santiago de Guayaquil; 2014.
83. Lin C-L, Tseng T-C, Kao J-H. What can we learn from hepatitis B virus clinical cohorts? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015;35 Suppl 1:91-9.
84. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717-34.
85. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7089-103.
86. Dolganiuc A. Alcohol and Viral Hepatitis: Role of Lipid Rafts. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(2):299-309.
87. Szabo G, Saha B, Bukong TN. Alcohol and HCV: implications for liver cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:197-216.
88. Kee KM, Wang J-H, Wang C-C, Cheng Y-F, Lu S-N. Hepatocellular Carcinoma associated with Extra-hepatic Primary Malignancy: its Secular change, Clinical Manifestations and Survival. *Sci Rep*. 2016;6:30156.

89. Ette AI, Ndububa DA, Adekanle O, Ekrikpo U. Diagnostic utility of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin in nigerians with hepatocellular carcinoma. Niger J Clin Pract. 2017;20(10):1267-72.
90. Kao J-H. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;29(6):907-17.

ANEXOS
ANEXO 1

APROBACIÓN DEL HOSPITAL

Ciencias Médicas 

U
UEES

Guayaquil, Marzo del 2017

Señor:
Dr. Guido Panchana
Jefe del departamento de Docencia de SOLCA, Guayaquil

Yo, Luis David Agurto Arias, con CC # 0703355651, estudiante de quinto año de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, carrera Medicina. Solicito a usted autorización para el uso de historias clínicas de pacientes con Carcinoma Hepatocelular (C22) atendidos en esta unidad hospitalaria, durante el periodo 2011 al 2016, con la finalidad de realizar mi tesis de Pregrado durante, requisito obtener mi título de médico.

Con la seguridad de su gentil atención, agradezco de manera anticipada.

Atentamente


Luis Agurto Arias
CC # 0703355651
CE # 2010193756


Dr. Guido Panchana
Catedrático de Medicina
SOLCA


Dr. Nieto Orellana
Especialista en Gastroenterología
Registro Sanitario # 552
Libro II Folio 112 N° 5028
SOLCA


Docencia
24/03/2017

Campus Guayaquil, Vía 4 de Septiembre Km. 7.5 • Telfs.: 484 4636 Ext.: 108-212-222 • Fax: 222 8426

ANEXO 2

FICHA CLÍNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA RECOLECTORA DE DATOS

EDAD			
SEXO			
CIRROSIS			
ALCOHOL			
TABACO			
AFECTA LOBULAR		SG Y SX	
DERECHO		MASA PALPABLE	
IZQUIERDO		HEPATOMEGALIA	
		ASCITIS	
ESTADIFICACION BCLC		ICTERICIA	
MUY TEMPRANO		FIEBRE	
TEMPRANO		ENCEFALOPATIA HEPATICA	
INTERMEDIO		PERDIDA DE PESO	
AVANZADO		ALBUMINA	
TERMINAL		TIEMPO DE PROTROMBINA	
		ALFAFETOPROTEINA	
CHILD-PUGH		ENZIMAS HEPATICAS	
GRADO A		HEPATITIS B	
GRADO B		HEPATITIS C	
GRADO C			

ACTIVIDAD	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
	AÑO 2017											
Elaboración del Perfil del Trabajo de titulación												
Taller de elaboración de tesis												
Recepción del Perfil del tema del trabajo de titulación												
Revisión del Tema y ficha Técnica (perfil del proyecto)												
Solicitud de permiso por escrito por el hospital												
-Revisión y ajustes de las fichas por los estudiantes												
-Recepción del TEMA del trabajo de Graduación, con documentos habilitantes												
Aprobación de perfil del proyecto de Titulación por Consejo Directivo												
Inicio del elaboración del anteproyecto												
Entrega de anteproyecto												
Ajustes de anteproyecto por estudiantes												
Entrega final de anteproyecto												
Recolección y procesamiento estadístico de datos												
Entrega Del Borrador Final De La Tesis												
AÑO 2018												
Revisión De Tesis Por Docentes revisores												
Ajustes Final Tesis Por Estudiantes												
Elaboración artículo de científico												
Entrega Final De La Tesis												
Entrega de artículo científico												
Entrega Documento Habilitantes Para Sustentación												
Proceso De Sustentación												

Universidad del Pacífico
 Facultad de Ciencias de la Salud
 Escuela de Enfermería

