



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

RECINTO UNIVERSITARIO “RUBEN DARIO”

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA.**

**Comportamiento clínico de Carcinoma Hepatocelular en adultos jóvenes (18-35 años)
del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez,
enero 2017-diciembre 2020.**

Autores:

Bra. Escarleth Cecilia García Gómez.

Br. Carlos José Díaz Espinoza.

Tutor Científico:

Dr. Ludwing Bacon Fonseca.

Especialista en Medicina Interna-Oncología Médica.

Alta Especialidad en Oncología Torácica.

Managua, 15 de octubre de 2021.

DEDICATORIA

Primeramente, a Dios, padre dador de vida, por guiarnos y brindarnos la fuerza necesaria para continuar y nunca desistir de nuestra carrera, del mismo modo por permitirnos culminar nuestro trabajo investigativo.

A mis padres, **José García y Celia Gómez**, por ser mi motor y fuente de inspiración, a mis hermanas **Ángela y Celenia García** y a mis hermosos sobrinos, por todo su apoyo incondicional. Todos mis logros son de ustedes y para ustedes.

A mi compañero de tesis, mi mejor amigo **Carlos**, por ser un gran ser humano, admiro sus ganas de superación y su bondad al ayudar a quien más lo necesita.

Bra. Escarleth García Gómez.

A Dios por su amor y misericordia inmensurable, por la fortaleza y el don de sabiduría que nos provee para servir por medio de la medicina a la humanidad.

A mi mamá **Francis**, por ser mi más grande ejemplo y símbolo de respeto, amor, humildad y apoyo incondicional, a quien le debo todo en la vida. A mi hermana **Yubelka**, que me llena de inspiración y como uno de mis grandes motivos para luchar en la vida. A mi papá **Noel**, quien me ha dado el amor, apoyo y respaldo de padre, que me ha transmitido el amor por el trabajo y temor de Dios.

Especialmente desde el alma a mi abuelita **Saturnina**, a quien le dedico todos mis logros, por enseñarme el amor hacia los demás, por sencillez y humildad pura. Por guardarme siempre con tanto amor.

A mi gran amiga **Escarleth** por enseñarme tanto a lo largo de esta carrera de la vida, por su humildad, superación, empeño en todo lo que hace y amor sin límites por los suyos.

Br. Carlos José Díaz Espinoza.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por su infinito amor y misericordia, por permitirnos avanzar cada día en nuestra formación académica y lograr con tanta dedicación culminar este estudio monográfico.

A nuestros padres por su gran amor y comprensión, por estar al lado nuestro en cada instante de esta hermosa y agotadora carrera.

A nuestro tutor por su paciencia, afán por investigar junto a nosotros, por la cantidad inmedible de conocimientos transmitidos, por acompañarnos en este proceso investigativo y mostrarse incondicional.

A nuestros docentes de áreas básicas y áreas clínicas que con tanto amor nos transmitieron todos los conocimientos para nosotros poder iniciar en este increíble mundo de la medicina.

Al personal de dirección docente y archivo del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, por su valiosa disposición e interés en la elaboración de estudios que permiten mejorar la atención a nuestros pacientes.

Bra. Escarleth Cecilia García Gómez

Br. Carlos José Díaz Espinoza

RESUMEN

El presente estudio fue realizado en el período de enero del 2017 a diciembre del 2020.

Objetivo: Conocer el comportamiento clínico de carcinoma hepatocelular en adultos jóvenes del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Material y método: Se diseñó un estudio descriptivo con enfoque cuantitativo, transversal de carácter retrospectivo; se obtuvo una muestra de 38 pacientes.

Resultados: El sexo predominante fue el masculino con un 63.2%. La media de edad fue de 27 años. El departamento con mayor incidencia fue: Chontales con un 21.1%. Los factores predisponentes encontrados fueron; el consumo de alcohol en 31.6%, seguido de esteatosis hepática en 28.9%. %. La serología de hepatitis solo se realizó en un 36.8% de los casos. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron: hepatomegalia en un 100% y dolor abdominal en el 97.4% de los pacientes. La media del inicio de los síntomas fue de 5.6 con un rango de variación de más/menos 4.1 meses. Se realizaron estudios de extensión y biopsia como método diagnóstico combinado en un 55.3%. La resección quirúrgica se efectuó al 60.5%, tratamiento locorregional 26.3%, quimioterapia sistémica 42.1% y tratamiento paliativo en un 15.8%. El 31.5% correspondían a una clasificación Child Pugh A, 57.8% Child Pugh B y 10.5% Child Pugh C. El 60.5% con clasificación de Barcelona C y el 15.7% Barcelona D.

Conclusiones: Los principales factores predisponentes fueron el consumo de alcohol y esteatosis hepática, seguido por la infección por virus de hepatitis B. El tratamiento quirúrgico fue el más empleado, siendo este en conjunto con la quimioterapia sistémica el de mejor respuesta en cuanto a la media de supervivencia global. Los factores pronósticos como clasificación Barcelona A4, B, y escala funcional Child Pugh A representaron mayor supervivencia global media en la serie de pacientes estudiados. La media de supervivencia global fue de 11.2 meses con una supervivencia global máxima de 36 meses.

Palabras claves: Carcinoma Hepatocelular, supervivencia global, hepatitis B.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	JUSTIFICACIÓN.....	5
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
V.	OBJETIVOS.....	7
VI.	MARCO TEÓRICO	8
VII.	DISEÑO METODOLÓGICO	34
VIII.	RESULTADOS.....	48
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
X.	CONCLUSIONES.....	59
XI.	RECOMENDACIONES	60
XII.	IBLIOGRAFÍA.....	61
XIII.	ANEXOS.....	67

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el carcinoma hepatocelular (CHC) constituye la sexta causa de cáncer en el mundo, es el tumor primario de hígado más frecuente. El CHC es la tercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, en el 2020 fue responsable de 905 677 nuevos casos (4.7%) con 830 180 muertes. (Globocan, 2020)

El CHC es el tumor primario hepático más frecuente, cuyo pronóstico está ligado a la detección temprana. Su asociación con diferentes factores de riesgo varía según la distribución geográfica, sexo y grupos étnicos. Menos del 30% de los pacientes explorados quirúrgicamente son pasibles de resección completa, lo que pone de manifiesto un diagnóstico tardío para la mayoría. Las causas del CHC no son completamente conocidas. Existen ciertos factores de riesgo que actúan con diferentes mecanismos de acción sobre las células hepáticas, induciendo un crecimiento anómalo y descontrolado de las mismas. En el caso del CHC se reconoce mayor incidencia en el sexo masculino y en la edad avanzada, pero el factor de riesgo más importante es la cirrosis hepática, cualquiera sea su etiología. Actualmente, el CHC es a su vez la mayor causa de muerte en individuos cirróticos, con mayor significación en la infección crónica por virus de hepatitis B y C, abuso de alcohol y hemocromatosis.

II. ANTECEDENTES

A nivel internacional

Domínguez González (2016) realizó un estudio *observacional, descriptivo y transversal*, desarrollado en el servicio de Cirugía General del Hospital Provincial “Saturnino Lora Torres”, de la provincia de Santiago de Cuba, durante el período comprendido entre enero de 2011 a diciembre de 2015. El trabajo incluyó el estudio de 26 pacientes, 10 pacientes eran portadores de neoplasias hepáticas, 14 de vesícula y 2 de vías biliares extrahepáticas. El ultrasonido fue el medio diagnóstico más utilizado y la tomografía el de mayor positividad. De manera general en el momento de la intervención se encontraron estadios avanzados del proceso neoplásico. Concluye que, debido a las características clínicas y evolutivas de estos tumores, el diagnóstico continúa siendo tardío, limitando las posibilidades de un tratamiento curativo.

Apestegui (2016) en su estudio prospectivo y retrospectivo de 111 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en hospitales públicos navarros, entre enero de 2009 y enero de 2015. Se analizaron características epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas, estadio tumoral, tratamiento y evolución, y el efecto del cribado. El 84,7% de los pacientes eran varones. Solamente 32 pacientes (28,8%) realizaban cribado. No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia según la realización de cribado (mediana de 32 y 34 meses; $p = 0,971$). Concluye en que el hepatocarcinoma se desarrolla generalmente sobre una cirrosis, cuya etiología más frecuente es el consumo de alcohol. El hepatocarcinoma se ha diagnosticado con más frecuencia en estadios iniciales, fuera de cribado. El cribado no ha mejorado la supervivencia.

González Huevo & Sánchez Ávila (2014) realizaron junto con la Asociación Mexicana de Hepatología una búsqueda en bases de datos electrónicas para identificar documentos publicados a partir del 2000 con los términos «Carcinoma hepatocelular» y «México» agregando además términos como: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. En México la edad promedio de presentación se sitúa en la década de los sesenta y la relación femeninomasculino parece ser igual. El CHC se asocia frecuentemente a hepatopatía subyacente y la principal causa reportada en México es la infección crónica por el virus de la

hepatitis C. El CHC representa una neoplasia que va en aumento en el país con características epidemiológicas similares a otras poblaciones.

Domínguez (2013) realizó un estudio en el que valoró aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con Carcinoma Hepatocelular en dos centros de referencia de Venezuela. Se incluyó 116 pacientes con diagnóstico de CHC. Siendo un estudio de casos consecutivos con revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes con diagnóstico de CHC que acudieron a la consulta de hepatología de dos centros caraqueños entre 1997 y 2011. Se evaluaron características clínicas, epidemiológicas y de estadiaje según Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC. Determinando que la infección por HCV es la etiología más frecuente de cirrosis hepática en pacientes con CHC, pero la infección por VHB tiene mayor impacto en términos relativos.

Gómez Rodríguez (2011) En un estudio prospectivo de pacientes diagnosticados de CHC. Se incluyeron 136 pacientes. La sospecha diagnóstica se estableció mediante programa de cribado en un 63,2%. Los criterios no invasivos American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) fueron el principal método diagnóstico (73,5%). La mayoría de los pacientes con CHC en este centro presentan una cirrosis hepática de base, cuya etiología más frecuente es el VHC. El cribado de los pacientes en riesgo permite diagnosticar un mayor número en estadio precoz, lo que se consigue en más de la mitad de los casos. El tratamiento inicial más empleado fue el percutáneo.

A nivel nacional

Valladares Pérez (2018) realizó un estudio en el Hospital Roberto Calderon Gutiérrez sobre el comportamiento epidemiológico del hepatocarcinoma en pacientes del servicio de Oncología, se estudiaron 64 pacientes, de los cuales 35 eran varones para el 54.7% y 29 eran mujeres que representaban el 45.3% . El promedio de la edad de 50.1 con un rango de variabilidad de ± 20.97 años ; (mínimo de 17 años y máximo de 89). El 51.6% (33) procedían de zonas rurales y el 48.4% (31) de zonas urbanas.

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes 18.8% (12 pacientes), hipertensión 15.6% (10 pacientes), fibrosis pulmonar 6.3% (4 pacientes), diabetes e hipertensión 6.3% (4 pacientes) y síndrome mielodisplásico 1.6% correspondiente a 1 paciente. Los factores predisponentes detectados en los pacientes fueron; infección por hepatitis B en 3 pacientes (4.7%), hepatitis C en 2 pacientes (3.1%), alcohol en 14 pacientes (21.9%), fumado en 1 paciente (1.6%). La serología de hepatitis solo se realizó a 13 pacientes (20.3%). La cirrosis hepática estaba presente previo al diagnóstico de hepatocarcinoma en 12 pacientes (18.8%). Los factores pronósticos como Clasificación Barcelona A1, A2, TNM II, IIIB y escala funcional Child Pugh A representaron mayor supervivencia global en la serie de pacientes estudiados. La resección quirúrgica fue el tratamiento que tuvo mejor respuesta en cuanto a la mediana de supervivencia seguido de tratamiento locoregional. La mediana de supervivencia global fue de 22 meses de seguimiento y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9 meses.

III. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación pretende describir el comportamiento clínico del CHC en los adultos jóvenes, siendo este un creciente problema de salud pública en el país en los últimos años (según el mapa nacional de salud), elevando su tasa de mortalidad, hasta posicionarse como la segunda enfermedad neoplásica con mayor cantidad de muertes en la población nicaragüense. Cabe mencionar que el grupo de pacientes seleccionado para este estudio representa el 20% del total de pacientes diagnosticados con esta enfermedad dentro del período de tiempo que abarca este estudio, contrario a bibliografía científica documentada por investigadores de otras regiones de Latinoamérica donde se afirma que apenas el “3% de pacientes diagnosticados con esta enfermedad oscilan en edades menores a los 35 años” (Ortíz, 2014).

Este estudio tiene primordial importancia debido a que constituye una revisión sistemática actualizada de esta enfermedad, que se interesa en mostrar información acerca de las características sociodemográficas de la población en la que tiene mayor prevalencia e incidencia en Nicaragua, así mismo describir el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento recibido y la evolución de los pacientes incluidos en este estudio.

El Hospital Roberto Calderón Gutiérrez es la unidad de salud de referencia nacional para pacientes oncológicos, por lo tanto, conocer las características particulares que presenta nuestra población con CHC, es de mucha relevancia ya que se podría incidir tanto en prevención, así como la promoción de técnicas de cribado que favorezcan al diagnóstico precoz de esta enfermedad, principalmente en los pacientes que tienen alto riesgo de desarrollo de CHC. Del mismo modo podría servir de referencia para futuras investigaciones, por lo que consideramos de gran importancia la elaboración de dicho estudio.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario hepático más frecuente y su incidencia está en progresivo ascenso. A nivel mundial es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer y se desarrolla fundamentalmente en pacientes con cirrosis hepática. Las causas más frecuentes son la infección crónica por el virus de la hepatitis C y B, el alcohol y las aflatoxinas.

Según el mapa nacional de salud en el 2019, los tumores malignos fueron la segunda causa de muerte en la población, solo después del Infarto agudo de miocardio, con un total de 2,771, de los cuales 299 fueron a consecuencia de Hepatocarcinoma y tumores de vías biliares intrahepáticas. (MINSa, 2020)

En 2020, Globocan (Observatorio Global de Cancer) describe en su informe de incidencia, mortalidad y prevalencia de los últimos 5 años en Nicaragua un total de 600 nuevos casos de CHC (con una tasa de incidencia de 7.5%), 304 casos en hombres (50.6%) y 296 en mujeres (49.4%) respectivamente, con 577 defunciones lo que lo posiciona como el número 1 en causas de muerte Oncológica en Nicaragua en los últimos 5 años (representa el 12.7% del total de muertes registradas de pacientes con algún tipo de cáncer). Lo que nos lleva al planteamiento de la siguiente pregunta como principal objetivo de investigación:

¿Cuál es el comportamiento clínico de carcinoma hepatocelular en adultos jóvenes del servicio de Hemato-Oncología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Exponer el comportamiento clínico de carcinoma hepatocelular en adultos jóvenes (18-35 años) del servicio de Hemato-Oncología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar socio demográficamente la población en estudio.
2. Identificar los factores predisponentes presentes en la población asociados al desarrollo de CHC.
3. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con CHC.
4. Mencionar los métodos diagnósticos y tratamiento recibido por los pacientes.
5. Determinar los factores pronósticos asociados a la supervivencia de los pacientes con CHC.

VI. MARCO TEÓRICO

6.1 Generalidades

El Carcinoma Hepatocelular, también llamado Hepatocarcinoma o Cáncer de Hígado, es el tipo más frecuente de cáncer primario de hígado. El carcinoma hepatocelular representa el 90% de los cánceres hepáticos. Anualmente se diagnostican 850.000 nuevos casos en todo el mundo. Es el 6º cáncer más común de manera global. Es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel global, produciendo alrededor de 800.000 muertes anuales. (Calero, 2019)

Este tipo de cáncer es más frecuente en los hombres que en las mujeres. Generalmente se diagnostica a personas de 50 años de edad o más. (Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU, 2020)

6.1.1 Conceptos

El cáncer de hígado es secuencia del desarrollo de células tumorales (es decir, que se dividen de forma anormal e incontrolada). Estas células tienen la capacidad de invadir los tejidos sanos de alrededor en el propio hígado y de crecer en órganos alejados e implantarse en ellos; es decir, de producir metástasis en otros órganos. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

Peña Norberto de Expo Coaching basándose en concepto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que:

Adulto joven: es la etapa comprendida entre los 18 y 35 años de edad, aquí alcanza la madurez física y su sistema corporal funcionan a óptimo nivel, adquieren una filosofía de la vida acorde con los cambios sexuales, las transformaciones físicas y el momento social en el cual se desarrollan. La percepción sensorial e intelectual y el vigor muscular están al máximo.

(Peña Q.)

6.1.2 Epidemiología

Según datos de Globocan se diagnosticaron en 2020, 905 677 nuevos casos de CHC (4.7% del total de casos nuevos de cáncer en todo el mundo). En Nicaragua en el 2020 fueron diagnosticados, 600 nuevos casos de CHC (7.5% de la incidencia total de nuevos pacientes diagnosticados con cáncer en Nicaragua), 304 casos en hombres (50.6%) y 296 en mujeres (49.4%) respectivamente, con 577 defunciones (12.7% del total de muertes causadas por neoplasias). (Globocan, 2020)

Según la Sociedad Española de Oncología Médica el CHC es considerado como uno de los tumores malignos más frecuentes, tiene una muy variable frecuencia de aparición dependiendo del género, grupo étnico y región geográfica. Según la frecuencia de aparición del CHC hablamos de 3 categorías que agrupan las diferentes áreas geográficas:

- **Área de alta incidencia:** sudeste asiático y África subsahariana.
- **Área de mediana incidencia:** países mediterráneos y norte de Brasil.
- **Área de baja incidencia:** América, Australia y norte de Europa.

La edad de aparición habitual en las zonas de baja incidencia es en la edad madura (60 años), y en el adulto joven en las áreas de alto riesgo. La incidencia es más alta en los varones; 3 varones por cada mujer en áreas de bajo riesgo y 7 varones por cada mujer en zonas de alto riesgo. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020)

6.2 Factores de riesgos

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer. Si bien los factores de riesgo con frecuencia influyen en el desarrollo del cáncer, la mayoría no provoca cáncer de forma directa. Algunas personas con varios factores de riesgo nunca desarrollan cáncer, mientras que otras personas sin factores de riesgo conocidos sí lo hacen. Conocer los factores de riesgo y hablar con el médico al respecto puede ayudarlo a tomar decisiones más informadas sobre las opciones de estilo de vida y atención médica. (American Society of Clinical Oncology, 2017)

Los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de una persona de presentar HCC:

6.2.1 Hepatitis B

Así como en muchas neoplasias, la carcinogénesis del CHC es un proceso de múltiples pasos, que involucra diferentes alteraciones genéticas, con el desarrollo final de la transformación maligna del hepatocito.

Se ha postulado que la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) causa CHC en forma directa e indirecta. El daño continuo del hepatocito y la regeneración y desarrollo de cirrosis provee un incremento en el recambio celular, lo cual aumenta la acumulación de mutaciones en el genoma de la célula hepática. Esto puede generar alteraciones genéticas, como rearrreglos cromosómicos que producen la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales. Sin embargo, ha sido encontrada una alta tasa de anormalidades en los cromosomas en el desarrollo de CHC en estos pacientes, por ello este virus se ha incluido dentro de los genes oncogénicos conocidos como hepadnavirus; es capaz de integrarse al ADN del hepatocito, lo que confiere un crecimiento selectivo y genera la progresión del tumor. También, se han observado otras alteraciones cromosómicas, como delección y amplificación. Por otro lado, se ha descrito que la proteína reguladora HBx y la activación del PreS2 pueden ejercer una función de activación tumoral. (Tapias M & Idrovo C, 2013)

El virus de la hepatitis B (VHB) contribuye al desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC) a través de mecanismos directos e indirectos. La integración del ADN del VHB en el genoma del huésped ocurre en los primeros pasos de la expansión del tumor clonal e induce tanto la inestabilidad genómica como la mutagénesis de inserción directa de diversos genes. (Levrero & Zucman, 2016)

La evidencia disponible actualmente respalda el papel del gen y la proteína del virus de la hepatitis B (VHB x) en la patogénesis del carcinoma hepatocelular inducido por el VHB (CHC). El gen HBx a menudo se incluye, y permanece funcionalmente activo, en el ADN del VHB que con frecuencia se integra en el ADN celular durante la carcinogénesis hepatocelular. La proteína HBx promueve la progresión del ciclo celular, inactiva reguladores de crecimiento negativos y se une e inhibe la expresión del gen supresor de tumores p53 y otros genes supresores de tumores y factores relacionados con la senescencia. Sin embargo, los mecanismos moleculares responsables del CHC inducido por la proteína

HBx siguen siendo inciertos. (C Kew, 2011)

En algunos CHC relacionados con VHB se han hallado mutaciones en el gen B-catenina, concretamente en la zona de ubiquitinación y fosforilación. La B-catenina es una proteína citoplasmática que forma un complejo con E-cadherina y participa en la adhesión celular. Su ausencia favorece la invasión tumoral. La ubiquitinación y fosforilación son necesarias para que la B-catenina sea degradada en los proteosomas. Las mutaciones en el gen B-catenina impide la fosforilación, ubiquitinación y degradación de proteosómica, por lo que se acumula en el citoplasma y activa la vía wnt y del mismo modo activar la expresión de determinados genes. (Solís Herruzo & Solís Muñoz, 2005)

6.2.2 Hepatitis C

Unas de las causas indirectas para el desarrollo de CHC son la inflamación crónica, muerte celular, proliferación y cirrosis. Por esto, casi siempre se encuentran pacientes con CHC y VHC en fases cirróticas. Sin embargo, hay estudios que han mostrado otras vías diferentes para promover la transformación maligna de los hepatocitos aun sin cirrosis, aunque es raro. Se cree que se debe a la potencial transformación de la proteína NS3 y del core de este virus. (Tapias M & Idrovo C, 2013)

Tapia describe además los mecanismos por lo que la infección crónica por VHC conduce a CHC son difíciles de estudiar. La inflamación crónica, la necrosis hepatocelular y la regeneración celular que tiene lugar en la cirrosis por el VHC pueden ser los responsables de la carcinogénesis.

La proteína C de VHC reprime al promotor p53 y la actividad p21. El aumento del ARN mensajero de p21 que se encuentra en el tejido no tumoral es atribuible a la actividad inflamatoria y tendría como resultado el control del ciclo celular, deteniéndolo en G1 y dando tiempo a la reparación de las alteraciones del ADN o determinando la apoptosis de las células. La prolongación de la infección viral y las sucesivas muertes y regeneración celular favorecerían a la aparición de daño en el ADN para cuya reparación la actividad del p21 es insuficiente. En estas condiciones puede iniciarse la degeneración maligna. En este tejido

tumoral, la reducción de p21 contribuye a acelerar el proceso. (Solís Herruzo & Solís Muñoz, 2005)

6.2.3 Alcohol

La ingesta prolongada de alcohol es un factor de riesgo claramente identificado para el desarrollo de CHC, con ingestas altas de 40 a 60 gramos día, se incrementa el riesgo entre 1.5 a 2 veces. Algunos estudios han documentado la asociación de enfermedad hepática alcohólica y el desarrollo de CHC. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar CHC es dosis dependiente, de tal forma que el riesgo es seis veces mayor en pacientes con consumo de alcohol mayor de 1500 gramos/año, mientras que otros autores afirman que hay poca evidencia para los bebedores moderados (1–3 tragos/día). (Alejandra Botero Toro, 2007)

El mecanismo por el cual el alcohol incrementa el riesgo de CHC no se conoce claramente, pero algunos autores proponen que es debido a la producción de acetaldehído y radicales libres durante su metabolismo. No se ha demostrado aún si el alcohol es un factor de riesgo independiente, o si el aumento del riesgo se debe exclusivamente a que induce cirrosis. (Alejandra Botero Toro, 2007)

6.2.4 Cirrosis

La cirrosis es la deformación global de la estructura interna del hígado que tiene lugar cuando una gran cantidad de tejido hepático normal es sustituido de forma permanente por tejido cicatricial no funcional. El tejido cicatricial se desarrolla cuando el hígado está dañado de forma repetida o continua. Puede desarrollarse cáncer hepático (cáncer o hepatocarcinoma), en especial cuando la cirrosis ha sido producida por una hepatitis B crónica o C crónica, por abuso crónico de alcohol, por hemocromatosis, por déficit de alfa-1 antitripsina o por trastornos del almacenamiento del glucógeno. (Civan, 2019)

6.2.5 Esteatosis hepática

Asociada al síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, esta patología frecuente puede evolucionar hasta causar una cirrosis, que es el principal factor de riesgo para desarrollar un tumor. Incluso, desde su forma más agresiva, puede pasar directamente a convertirse en un cáncer.

El Dr. Edmundo Aravena, gastroenterólogo hepatólogo del instituto oncológico Fundación Arturo López Pérez (FALP) (2018) afirma: “La población hispánica es más propensa a desarrollar hígado graso que otras como la caucásica o afroamericana. El hígado graso está en el origen de hasta el 14% del total de casos de cáncer hepático. Los números dependen del estudio que se haya realizado”.

6.2.6 Enfermedades metabólicas

Luke Noon, experto del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM), junto a un equipo de científicos del Hospital Mount Sinaí de Nueva York, ha descubierto una nueva ruta que vincula el síndrome metabólico y el cáncer hepático.

Este estudio, publicado recientemente en *Nature Communications*, demuestra que el proceso de reciclaje de componentes celulares que se encuentra activo en las células sanas y que es conocido como autofagia—previene la acumulación de una proteína involucrada en el crecimiento del tumor.

Los efectos que los científicos detectaron al bloquear la autofagia en los hígados de ratones resultaron muy similares a aquellos que se observan en pacientes humanos con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NASH), una patología crónica que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de hígado.

Estos efectos se deben a la acumulación de la proteína Yes-associated (Yap), que, tal y como demuestra este trabajo, promueve cambios en el comportamiento de las células del hígado, lo que incrementa el riesgo de padecer cáncer. (Sinc, 2018)

Las enfermedades metabólicas más frecuentes son las dislipidemias (cifras elevadas de colesterol y/o triglicéridos), obesidad y diabetes. Estas alteraciones metabólicas son el resultado de una combinación entre la predisposición genética y un estilo de vida sedentaria y con una dieta inadecuada. Esta situación es la que dispara la cascada de alteraciones en el metabolismo. (Heel España)

6.2.7 Tabaco

Se ha definido que múltiples componentes químicos del cigarrillo son hepatocarcinogénicos. El uso del tabaco no ha sido demostrado claramente con el desarrollo de CHC a pesar de los múltiples estudios que existen al respecto, la asociación se ha documentado cuando existe infección concomitante por virus de hepatitis B o virus de hepatitis C. Aunque no hay resultados concluyentes, se ha postulado que el tabaquismo es un factor de riesgo para CHC; algunos estudios reportan incluso que el consumo de más de 20 cajetillas/año aumenta 5 veces el riesgo. (Alejandra Botero Toro, 2007)

6.2.8 Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales no está relacionado claramente con la presencia de carcinoma hepatocelular, ya que los resultados de los estudios han sido contradictorios y solo muestran clara relación en presencia de infección viral concomitante. (Palacio Londoño, 2017)

El uso de anticonceptivos hormonales está claramente vinculado a un mayor riesgo de adenoma hepático, que es un tumor benigno del hígado. Sin embargo, este riesgo ha ido disminuyendo con los años, según los niveles de las píldoras de estrógeno se reducen progresivamente. Estos tumores pueden sangrar o sufrir ruptura, pero el riesgo de transformación en un cáncer es bajo, menos del 10%. En relación con el cáncer de hígado denominado hepatocarcinoma, no existe evidencia de que el uso de la píldora anticonceptiva esté relacionado con un aumento en su incidencia. (Pinheiro, 2020)

6.2.9 Aflatoxina B1

Es un moho filamentoso, que tienen capacidad de producir compuestos tóxicos a las cuales se les conoce como micotoxinas, se trata de toxinas que cuando son ingeridas, inhaladas o absorbidas a través de la piel pueden causar enfermedades (denominadas micotoxicosis), o incluso la muerte, tanto a hombres como a animales, siendo la vía oral la principal forma de entrada al organismo por su presencia en vegetales. (J. Ramos Antonio, 2015)

La aflatoxina B1 (AFB1), producida por algunos hongos del género *Aspergillus*, está entre los más potentes carcinógenos conocidos. Su acción carcinogénica se basa en la

biotransformación por el sistema hepático microsomal P450 a AFB1-8,9-epóxido, un intermediario altamente reactivo capaz de unirse a las proteínas, a los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico; formando un compuesto estable con el N7 de los residuos guanil que puede causar mutaciones en el codón 249 del gen p53 supresor de tumores. Esta alteración es característica de varios carcinomas, especialmente del carcinoma hepático en el hombre. (Urrego & Díaz, 2006)

6.3 Manifestaciones clínicas del Carcinoma Hepatocelular

El desarrollo de síntomas no suele producirse hasta que el tumor alcanza tamaños entre 4,5 y 8 cm. Esto explica que únicamente menos del 30% de los hepatocarcinoma diagnosticados fuera de programas de cribado sean subsidiarios de tratamiento curativo. Cuando un CHC es diagnosticado a partir de un deterioro clínico, los signos y síntomas más comunes serán hepatomegalia, molestias abdominales o el desarrollo de síndrome constitucional encontrándose todos ellos relacionados con la presencia de enfermedad avanzada. (Pin Vieito, Guerrero Montañés , & Delgado Blanco , 2014)

Vieito menciona que la presencia de dolor óseo nos orienta a la presencia de metástasis a ese nivel. También debemos sospechar la aparición de un CHC en aquellos pacientes con una cirrosis previamente compensada que desarrollan ascitis o con menos frecuencia, sangrado digestivo por varices esofágicas y encefalopatía.

El cáncer de hígado es un tumor silente y cuando produce síntomas es debido a que la enfermedad está en un estadio avanzado, cuando es poco probable poder aplicar tratamientos con intención curativa. Por este motivo, es necesario incluir a los pacientes en riesgo de desarrollar este cáncer en programas de diagnóstico precoz mediante la realización de una ecografía abdominal semestral. (Hospital Clinic Barcelona, 2020)

Según Hospital Clinic Barcelona, (2020) los síntomas más frecuentes del cáncer de hígado son:

Cansancio: es un síntoma habitual en los pacientes con enfermedad hepática crónica, por lo que el rápido empeoramiento de este síntoma puede hacer sospechar de la presencia de este tumor.

Ascitis: este tumor puede asociarse a la retención de líquidos a nivel intraabdominal que se manifiesta como aumento del perímetro abdominal.

Ictericia: el desarrollo de un tinte amarillo en la piel y las mucosas es frecuente cuando la enfermedad está avanzada.

Dolor abdominal: el hígado solo tiene terminaciones nerviosas sensitivas en la cápsula que lo recubre, por lo que mientras el tumor crece dentro del hígado raramente presenta dolor. Sin embargo, cuando infiltra la cápsula o produce una distensión por crecimiento anormal, el paciente presenta dolor abdominal, que suele ser continuo y habitualmente de baja intensidad. Pérdida de apetito y de peso: la presencia de esta sintomatología es señal de un tumor avanzado. (Hospital Clinic Barcelona, 2020)

6.4 Diagnóstico Precoz

La única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática y dado que esta opción es únicamente factible si se efectúa cribado de la población en riesgo, se recomienda explorar periódicamente a los pacientes con cirrosis mediante ecografía abdominal. (Alejandro Forner C. A., 2009)

Instrumentos para cribado

Valladares Pérez, (2018) describe en su estudio de comportamiento clínico-epidemiológico de CHC:

Las técnicas de cribado de CHC pueden dividirse en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica recomendada es la ecografía abdominal. Se trata de una técnica no invasiva, aceptada por la población, con una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para la detección precoz de CHC. Se recomienda la ecografía del hígado combinada con la medición de los niveles séricos de Alfafetoproteína cada 6 a 12 meses como vigilancia del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis o fibrosis hepática avanzada, independientemente de la causa.

Alejandro Forner, (2009) menciona en la revista médica Elsevier España que se dispone de una estrategia diagnóstica bien definida tras la detección de un nódulo sospechoso de CHC. Por tanto, la ecografía abdominal realizada por personal experto es actualmente la técnica de cribado más adecuada para la detección precoz de CHC.

Si un nódulo observado por ultrasonido es mayor de 1 cm, debe ser investigado por medio de estudios radiológicos que utilizan contraste, incluyendo US con contraste, TC multidetectora o RMN dinámica. Si la apariencia es típica de CHC (lesión que demuestre hipervascularización en la fase arterial con un lavado en la vena porta o fase de equilibrio), la biopsia no será necesaria para el diagnóstico de CHC. Para los nódulos entre 1 y 2 cm se recomienda que el diagnóstico no invasivo se base en la presentación de dos hallazgos típicos de técnicas imagenológicas dinámicas que coincidan. (Lecuna Aguerrevere, 2009)

Lecuna además describe dentro de los hallazgos ecográficos para nódulos mayores de 2 cm, con una técnica puede ser suficiente para el diagnóstico. Si el perfil vascular en la imagenología no es característico o el nódulo es detectado en un hígado no cirrótico, se debe realizar biopsia hepática. Si la biopsia es negativa para CHC se debe realizar ultrasonido cada 3 meses hasta que el nódulo desaparezca, aumente o presente características diagnósticas de CHC. Si la lesión aumenta, pero sigue siendo atípica para CHC se recomienda repetir la biopsia.

En la actualidad se dispone de multitud de marcadores tumorales. El más evaluado ha sido la Alfafetoproteína (AFP), que hasta hace poco tiempo era la única herramienta disponible.”

Forner señala:

Sin embargo, la AFP ha mostrado un bajo rendimiento dado que sus valores en muchos casos son normales en estadios iniciales de CHC y es bien sabido que los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC. Diferentes análisis retrospectivos que evalúan el rendimiento diagnóstico mediante receiver operating characteristic curve (ROC) (curvas características funcionamiento de receptor) han mostrado que, usando diferentes puntos de corte, entre 10-20 ng/ml considerados como óptimos para realizar cribado, la sensibilidad es del 60% y la especificidad del 80%. Cuando se consideran estudios prospectivos donde específicamente se evalúa el rendimiento diagnóstico de las pruebas de cribado, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79%²⁹ Además, no se dispone de ningún estudio que establezca que el incremento de AFP debe llevar a sospechar un CHC si la ecografía es negativa. En este sentido, estudios en muestras de biopsia demuestran

que puede no existir CHC, aunque la AFP supere 500 ng/ml. (Alejandro Forner C. A., 2009)

En este contexto refiere que existe una correlación entre niveles de AFP y estadio tumoral, siendo la AFP simplemente un marcador de enfermedad avanzada. Hasta en un 40% de los pacientes con hepatocarcinoma la Alfafetoproteína puede ser normal en especial en los de tipo histológico fibrolamelar. Por tanto, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz para detección precoz y debe desaconsejarse su uso. Se han propuesto otros marcadores como la fracción de AFP ligada a lectina, des-gamma-carboxi protrombina, Golgi proteína, pero presentan los mismos defectos que la AFP y en general no pueden competir con la fiabilidad de la ecografía. (Alejandro Forner C. A., 2009)

Los informes han demostrado que una AFP sérica elevada es un indicador diagnóstico deficiente de CHC en pacientes con cirrosis. Nuestro objetivo fue determinar si un nivel de AFP superior a 500 ng / ml, en ausencia de una masa hepática mediante estudio de imagen, se correlaciona con la presencia de CHC. (Nyingi Kemmer, 2006)

La biopsia percutánea guiada por ultrasonido pudiera parecer como el mejor método diagnóstico, pero desafortunadamente la biopsia de lesiones nodulares pequeñas en cirrosis no es del todo confiable. De acuerdo a las pautas de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), la biopsia hepática es mandatoria en casos de nódulos menores de 2 cm de diámetro con características atípicas evaluadas con dos métodos imagenológicos dinámicos. Puede ocurrir error de muestreo. Es muy difícil distinguir entre CHC bien diferenciado y nódulos displásicos en muestras de biopsias pequeñas, debido a que no hay una línea de corte clara que divida entre displasia y tumor bien diferenciado. Por esto una biopsia positiva es útil, pero una biopsia negativa nunca puede ser tomada como criterio para descartar malignidad. Con la biopsia existe un riesgo bajo de complicaciones que incluye la siembra del tumor a través de la vía de la aguja. (Lecuna Aguerrevere, 2009)

Si la lesión no muestra los hallazgos típicos de CHC, o el perfil vascular no coincide entre las técnicas imagenológicas, se recomienda la biopsia. La ausencia de hipervascularización arterial en la imagenología no descarta la posibilidad de CHC. En el contexto de un paciente

cirrótico en quien se detecta un nódulo solitario menor de 2 cm, la biopsia se requiere en 2/3 de los pacientes y en un 30% de los casos se requiere de biopsias adicionales. (Lecuna Aguerrevere, 2009)

6.5 Tratamiento

6.5.1 Cirugía

La resección hepática es el tratamiento quirúrgico ideal en pacientes no cirróticos y en cirróticos, con la función hepática preservada y sin hipertensión portal. La sobrevivencia a 5 años después de la resección se encuentra entre el 41% y 74%. Los predictores de recurrencia incluyen el grado del tumor, la invasión vascular, el tamaño del tumor, número de tumores, presencia de lesiones satélites, niveles de AFP, transfusión y márgenes de la resección positivos para tumor. Alrededor del 15% de los pacientes se les puede realizar una segunda resección tras la recurrencia. (Franssen Bernardo, 2013)

6.5.1.1 Hepatectomía parcial

Una hepatectomía parcial es una cirugía para extraer un tumor de hígado por completo. Solo las personas con buena función hepática que están lo suficientemente sanos como para la cirugía y que tienen un solo tumor que no ha crecido en los vasos sanguíneos puede someterse a esta operación.

Normalmente, las personas con cirrosis son candidatas para la cirugía cuando tienen un tumor único (que no ha crecido en los vasos sanguíneos) y cuando se estima que seguirán teniendo una cantidad razonable de función hepática (al menos 30%) después de la extirpación del tumor. Los médicos a menudo evalúan esta función al asignar la puntuación “Child-Pugh”, que mide la cirrosis según ciertas pruebas de laboratorio y síntomas.

Los pacientes en clase A de la puntuación Child-Pugh tienen más probabilidad de tener suficiente función hepática para someterse a una cirugía. Los pacientes en clase B tienen

menos probabilidad de poder someterse a cirugía. Por lo general, la cirugía no es una opción para pacientes en clase C.

6.5.1.2 Trasplante de hígado

Los trasplantes de hígado pueden ser una opción para las personas que tengan tumores que no se pueden extirpar con cirugía, ya sea debido a la localización de los tumores o debido a que el hígado está tan afectado como para que el paciente soporte la extirpación de parte de este. En general, se hace un trasplante para tratar a pacientes con tumores pequeños (ya sea un tumor que mide menos de 5 cm de ancho o de dos a tres tumores que miden menos de 3 cm) que no han crecido hacia los vasos sanguíneos adyacentes. En pocas ocasiones, también puede ser una opción para pacientes con cánceres resecables (cánceres que se pueden extraer completamente). Con un trasplante, no sólo se reduce significativamente el riesgo de un segundo cáncer de hígado, sino que el hígado nuevo funcionará normalmente. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020)

De acuerdo con la Organ Procurement and Transplantation Network, alrededor de 1,000 trasplantes de hígado se realizaron en personas con cáncer de hígado en los Estados Unidos en 2016, año con las cifras más recientes disponibles.

6.5.2 Ablación

La ablación por radiofrecuencia (ARF) y la ablación por microondas (AMO) son tratamientos que utilizan la guía por imágenes para colocar un electrodo aguja a través de la piel y dentro del tumor de hígado. (Society of Interventional Radiology (SIR), 2019):

6.5.2.1 Ablación por radiofrecuencia (ARF)

La ablación por radiofrecuencias, a veces denominada ARF, consiste en un tratamiento mínimamente invasivo contra el cáncer. Es una técnica guiada por imágenes que utiliza calor para destruir las células cancerígenas. Utiliza técnicas de imagen como ultrasonido, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RMN) para ayudar a guiar un electrodo de aguja en un tumor canceroso. Luego las corrientes eléctricas de alta frecuencia pasan por el electrodo hacia un cojinete de tierra colocado en el cuerpo, generando calor

concentrado en un foco que destruye las células cancerosas alrededor del electrodo. (Society of Interventional Radiology (SIR), 2019)

6.5.2.2 Ablación por microondas (AMO)

La ablación por microondas (AMO) es también un tratamiento mínimamente invasivo para el cáncer. La AMO también utiliza el ultrasonido, la tomografía computarizada (TC), o la resonancia magnética (RMN) para guiar la colocación de una sonda especializada con forma de aguja hacia adentro de un tumor. La AMO utiliza las microondas para calentar y destruir el tumor y se la usa para las mismas indicaciones que la ARF. El procedimiento se realiza generalmente en forma ambulatoria o con observación por la noche en el hospital con anestesia general. Para el paciente, la AMO ofrece un bajo riesgo y una estadía corta en el hospital. La ablación se puede utilizar para tratar múltiples tumores en forma simultánea. Se puede repetir el procedimiento si llegaran a aparecer nuevos cánceres. (Society of Interventional Radiology (SIR), 2019)

6.5.2.3 Crioablación

Destruye un tumor mediante congelación usando una sonda de metal delgada. La sonda se guía hacia el tumor y luego se pasan gases muy fríos a través de la sonda para congelar el tumor, lo que provoca la muerte de las células cancerosas.

6.5.2.4 Con etanol

También se le conoce como Inyección Percutánea de Etanol (PEI). En este procedimiento, se inyecta alcohol concentrado directamente en el tumor para causar daño a las células cancerosas. A veces pueden necesitarse múltiples tratamientos de ablación con alcohol.

6.5.3 Terapia de embolización

La embolización es un procedimiento en el que se inyectan sustancias directamente en una arteria en el hígado para bloquear o reducir el flujo de sangre al tumor.

El hígado es especial porque tiene dos fuentes sanguíneas. La mayoría de las células normales del hígado se alimentan de la vena porta, mientras que el cáncer en el hígado se alimenta

principalmente de la arteria hepática. Al bloquear la parte de la arteria hepática que alimenta el tumor, se ayuda a eliminar las células cancerosas, pero deja la mayoría de las células sanas del hígado sin afectar debido a que estas obtienen el suministro de sangre de la vena porta.

6.5.3.1 Embolización transarterial (TAE)

Se coloca un catéter (un tubo flexible y delgado) en una arteria a través de un pequeño corte en la parte interna del muslo y se guía hasta la arteria hepática en el hígado. Por lo general, se inyecta un tinte en el torrente sanguíneo para permitir al médico vigilar el paso del catéter. Una vez que se coloca el catéter, se inyectan pequeñas partículas en la arteria para taparla, bloqueando el oxígeno y los nutrientes importantes del tumor.

6.5.3.2 Quimioembolización transarterial (TACE)

Suele ser el primer tipo de embolización que se utiliza para los cánceres de hígado grandes que no se pueden tratar con cirugía o ablación. Combina la embolización con quimioterapia (quimio). Con mucha frecuencia, esto se hace administrando quimioterapia a través del catéter directamente en la arteria, luego tapando la arteria, para que la quimioterapia pueda permanecer cerca del tumor.

6.5.3.3 Quimioembolización con esferas que liberan medicamentos (DEBTACE)

Combina la embolización de TACE con esferas que liberan medicamentos (pequeñas partículas que contienen un medicamento de quimioterapia). El procedimiento es esencialmente el mismo que el TACE, excepto que la arteria se bloquea después de inyectar las esferas que liberan el medicamento. Debido a que la quimioterapia está físicamente cerca del cáncer y debido a que las esferas liberan lentamente la quimioterapia, es más probable que las células cancerosas se afecten y mueran. Los medicamentos de quimioterapia más comunes utilizados para TACE o DEB-TACE son mitomicina C, cisplatino y doxorubicina.

6.5.3.4 Radioembolización

Combina la embolización con la radioterapia. Este tratamiento se realiza al inyectar en la arteria hepática unas pequeñas esferas radiactivas (microesferas) que tienen un isótopo radiactivo (itrio-90) adherido. Una vez inyectadas, las esferas se alojan en los vasos

sanguíneos cercanos al tumor donde emiten pequeñas cantidades de radiación hacia el lugar donde está el tumor por varios días.

La radiación se desplaza a una distancia muy corta de modo que sus efectos son limitados principalmente al tumor.

6.5.4 Radioterapia

Utiliza rayos X o partículas de alta energía para destruir las células cancerosas. Puede que no sea una buena opción para algunos pacientes cuyos hígados han sido afectados significativamente por enfermedades como la hepatitis o la cirrosis.

La radiación puede ser útil en el tratamiento de:

- El cáncer de hígado que no se puede extraer mediante cirugía
- El cáncer de hígado que no puede tratarse con ablación o embolización o que no responde bien a esos tratamientos
- El cáncer de hígado que se ha propagado a otras áreas, como los huesos o el cerebro. Las personas con dolor debido a los cánceres de hígado grandes
- Las personas con un trombo tumoral (una acumulación de células cancerosas del hígado) que bloquea la vena porta.

Aunque las células cancerosas del hígado son sensibles a la radiación, se tiene mucho cuidado al planear el tratamiento para evitar dañar el tejido hepático normal tanto como sea posible. Las técnicas de radiación más recientes, como la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), ayuda a los médicos a atacar mejor los tumores de hígado mientras reducen la radiación a los tejidos sanos adyacentes. Esto permite que sea más eficaz y reduce los efectos secundarios. La SBRT permite que el tratamiento se complete en poco tiempo en comparación con la radioterapia de rayo externo. Esta terapia usa rayos muy enfocados de radiación en altas dosis por uno o varios días. Los rayos se dirigen al tumor desde muchos ángulos diferentes. Para poder enfocar la radiación con precisión, el cuerpo de la persona se coloca en un armazón especialmente diseñado para cada tratamiento. Este tipo de radiación se puede usar en personas con cánceres pequeños que están esperando un trasplante de hígado.

6.5.5 Terapia de medicamentos dirigida

Al igual que la quimioterapia, estos medicamentos entran en el torrente sanguíneo y alcanzan todas las áreas del cuerpo, haciendo que sean potencialmente útiles contra el cáncer que se ha propagado a partes distantes del cuerpo. Debido a que la quimioterapia convencional no es muy eficaz en la mayoría de los pacientes con cáncer de hígado, los médicos se están enfocando más en el uso de medicamentos de terapia dirigida.

6.5.5.1 Inhibidores de cinasas

Estos medicamentos bloquean varias proteínas de la cinasa, las cuales por lo general fomentan el crecimiento de las células tumorales en una de dos formas:

- Algunas cinasas ayudan a que las células tumorales crezcan directamente.
- Algunas cinasas ayudan a que los tumores formen nuevos vasos sanguíneos los cuales son necesarios para un mayor crecimiento de éstos (proceso también referido como angiogénesis).

El bloqueo de estas proteínas puede a menudo ayudar a detener el crecimiento de las células cancerosas.

Sorafenib (Nexavar)

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro. Inhibe el crecimiento tumoral y reduce la angiogénesis. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). Las RAF quinasas son quinasas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa. (Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, 2008)

No existe una terapia sistémica eficaz para pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. Sin embargo, se ha demostrado en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado, que la mediana de supervivencia y el tiempo hasta la progresión radiológica fueron casi 3 meses

más largos para los pacientes tratados con sorafenib que para los que recibieron placebo. (M. Llovet Josep, 2008)

La terapia con Sorafenib está indicado en pacientes con CHC avanzado según BCLC o CHC en un estadio que no puede ser candidato a la opción terapéutica curativa, (p.ej.: pacientes en estadio intermedio, BCLC-B, con contraindicación para Quimioembolización transarterial (TACE) o progresión de la enfermedad. (Ann-Lii Cheng, 2008)

Existen otros fármacos dirigidos a impedir la tirosina quinasa, con actividad en algunos tumores dependientes de este proceso como: erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, osimertinib, imatinid, lenvatinib, regorafenib y cabozantinib. (Sociedad Española de Oncología Médica, s.f.)

Los inhibidores de tirosina quinasa generan efectos positivos en la supervivencia global similares a los reportados en la literatura científica para pacientes con hepatocarcinoma avanzado. (Revista Médica de la Universidad de Costa Rica, 2018)

6.5.5.2 Anticuerpos monoclonales

Son versiones sintéticas de proteínas del sistema inmunitario (anticuerpos) que son diseñadas para que se adhieran a un blanco específico. Los anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento contra el cáncer de hígado afectan la capacidad del tumor de formar nuevos vasos sanguíneos, los cuales son necesarios para que los tumores puedan crecer más allá de cierto punto. Este proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos para el crecimiento se conoce como angiogénesis, por lo que estos medicamentos a menudo son referidos como inhibidores de angiogénesis. (American Cancer Society, 2020)

Bevacizumab (Avastin)

Es un anticuerpo monoclonal que va dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína que ayuda a los tumores a formar nuevos vasos sanguíneos. Este medicamento se puede emplear junto con el medicamento de inmunoterapia atezolizumab (Tecentriq) como el tratamiento inicial para el cáncer de hígado que no pueda ser tratado con

cirugía o que ya se haya propagado hacia otros órganos. (American Cancer Society, 2020)

Ramucirumab (Cyramza)

Es un anticuerpo monoclonal que va dirigido hacia la proteína receptora VEGF (VEGFR) sobre las células, lo cual puede ayudar a frenar la formación de nuevos vasos sanguíneos. Este medicamento se puede usar para tratar el cáncer de hígado en etapa avanzada, generalmente cuando otro tratamiento deja de surtir efecto. (American Cancer Society, 2020)

6.5.6 Inmunoterapia

Es el uso de medicinas para ayudar al sistema inmunitario de una persona a encontrar y destruir las células cancerosas. Esta terapia se puede utilizar para tratar a algunas personas con cáncer de hígado avanzado. (American Cancer Society, 2020)

Inhibidores de puestos de control inmunitarios

Una característica importante del sistema inmunitario es su capacidad de evitar que él mismo ataque a otras células normales en el cuerpo. Para hacer esto, el sistema inmunitario utiliza “puestos de control” que son proteínas en las células inmunitarias que necesitan ser activadas (o desactivadas) para iniciar una respuesta inmunitaria. En ocasiones, las células cancerosas usan estos puestos de control para evitar ser atacadas por el sistema inmunitario. (American Cancer Society, 2020)

Inhibidores de la PD-1 y la PD-L1

La PD-1 es una proteína de los puestos de control inmunitarios que se encuentra en las células inmunes llamadas células T. Cuando la PD-1 se adhiere a la PD-L1, una proteína que se encuentra en otras células del cuerpo, funciona como un tipo de “interruptor de encendido” que básicamente le dice a la célula T que no le haga nada a la otra célula. Algunas células cancerosas tienen grandes cantidades de PD-L1, lo que les ayuda a evitar un ataque inmune. Los medicamentos que tienen como blanco a la PD-1 o la PD-L1 pueden bloquear esta unión y aumentar la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. (Instituto Nacional de Cáncer, sf)

El atezolizumab (Tecentriq) actúa sobre la proteína PD-L1. El bloqueo de esta proteína puede ayudar a estimular la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Esto puede disminuir el tamaño de algunos tumores o desacelerar el crecimiento. Este medicamento se puede emplear junto con el medicamento de terapia dirigida bevacizumab (Avastin) como el tratamiento inicial para el cáncer de hígado que no pueda ser tratado con cirugía o que ya se haya propagado hacia otros órganos. (Instituto Nacional de Cáncer, sf)

El pembrolizumab (Keytruda) y el nivolumab (Opdivo) son medicamentos que se dirigen a la PD-1, bloqueándola, lo cual puede ayudar a estimular la respuesta inmunológica contra las células cancerosas. Esto puede disminuir el tamaño de algunos tumores o desacelerar el crecimiento. (American Cancer Society, 2020)

Estos medicamentos pueden utilizarse en personas con cáncer de hígado que previamente hayan recibido tratamiento (como con el medicamento de terapia dirigida, sorafenib (Nexavar).

Inhibidor CTLA-4

El ipilimumab (Yervoy) es otro medicamento que aumenta la respuesta inmunitaria, pero tiene un objetivo diferente. Su objetivo es bloquear la CTLA-4, otra proteína en las células T que normalmente ayuda a mantenerlas en control acorde al crecimiento y replicación normal de las células.

6.5.7 Quimioterapia

Consiste en el tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas. La quimioterapia puede ser una opción para las personas con cánceres de hígado que no se pueden tratar con cirugía, no han respondido a terapias locales, como la ablación o la embolización, o cuando la terapia dirigida ya no es útil.

Desafortunadamente, la mayoría de los medicamentos de quimioterapia no tienen un gran efecto sobre el cáncer de hígado. Los avances recientes han demostrado que una combinación de medicamentos puede ser más útil que el uso de un solo fármaco quimioterapéutico. Aun así, estas combinaciones de medicamentos solo encogen un pequeño número de tumores, y las respuestas a menudo no duran mucho tiempo. Además, la mayoría de los estudios

demuestran que la quimioterapia sistémica no ha ayudado a los pacientes a vivir por más tiempo.

Algunos de los medicamentos de quimioterapia más comunes para tratar el cáncer de hígado son:

- Gemcitabina (Gemzar)
- Oxaliplatino (Eloxatin)
- Cisplatino
- Doxorrubicina (doxorrubicina liposomal pegilada)
- 5-fluorouracilo (5-FU)
- Capecitabina (Xeloda)
- Mitoxantrona (Novantrone)

6.5.7.1 Quimioterapia sistémica

Estos medicamentos entran al torrente sanguíneo y alcanzan casi todas las áreas del cuerpo, haciendo que sean potencialmente útiles contra los cánceres que se han propagado a otras partes del cuerpo.

la quimioterapia se administra en ciclos, en los que cada período de tratamiento es seguido por un período de descanso para permitir que se recupere de los efectos secundarios de los medicamentos. Generalmente, los ciclos duran 2 o 3 semanas.

6.5.7.2 Quimioterapia regional

Los medicamentos se administran directamente a la arteria que conduce hasta la parte del cuerpo con el tumor. Este método enfoca la quimioterapia a las células cancerosas de dicha área. Además, reduce los efectos secundarios al limitar la cantidad de medicamento que alcanza el resto del cuerpo. La infusión en la arteria hepática, o quimioterapia que se administra directamente en la arteria hepática, es una quimioterapia regional que se puede utilizar para el cáncer de hígado. (American Cancer Society, 2020)

6.6 Factores pronósticos

El hepatocarcinoma suele aparecer en el contexto de una enfermedad hepática evolucionada. Las opciones de tratamiento y por lo tanto su pronóstico, estarán condicionados no sólo por la extensión del tumor, sino también por la funcionalidad del hígado sobre el que se desarrolla, evaluada por la escala de Child Pugh entre otras (ver anexo figura 2).

Se han desarrollado múltiples herramientas para establecer el pronóstico del hepatocarcinoma. Desde un punto de vista práctico, las dos más utilizadas son el TNM. (Sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis, ver anexo figura 4) y el propuesto por el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer anexo figura 3). De forma global la mediana de supervivencia de los pacientes en el momento del diagnóstico suele ser de 6 a 20 meses.

El TNM ha sido revisado en el año 2010, y es el único sistema que ha sido validado en pacientes tratados tanto mediante resección hepática como por trasplante. Se ha comprobado que el porcentaje de pacientes que sobreviven a los cinco años para los estadios I, II y III es de 55, 37 y 16% respectivamente. Sin embargo, este sistema no tiene en cuenta la función hepática o la presencia de síntomas, que son las que determinarán la posibilidad de tratamiento y con ello el pronóstico en los pacientes cirróticos.

El sistema BCLC aporta una visión más global, incluye variables asociadas al estadio tumoral, la reserva funcional hepática y la presencia de síntomas, y establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.

Los pacientes que se encuentran en el estadio A están asintomáticos, tienen la función hepática conservada y presentan lesiones subsidiarias de tratamiento curativo por lo que su supervivencia esperada a los 5 años es del 50 - 75%. Dentro de este estadio, aquellos pacientes con cirrosis hepática Child A y lesiones únicas menores de 2 cm sin invasión vascular ni diseminación a distancia, constituyen un grupo especial de buen pronóstico con una supervivencia superior al 80% a los 5 años.

Los pacientes situados en el estadio B no presentan síntomas, pero tienen múltiples lesiones que por su tamaño (superior a 3 cm) o por su número (mayor de 3) no son subsidiarios de

tratamiento quirúrgico, aunque podrían beneficiarse de quimioembolización. En este grupo la supervivencia mediana se limita a 20 meses.

Los pacientes con síntomas, invasión vascular o diseminación extrahepática presentan enfermedad avanzada. Dependiendo de su reserva funcional hepática y la severidad de sus síntomas estarán situados en los estadios C o D. Aquellos pacientes catalogados como sujetos en estadio C podrán ser tratados con terapia sistémica y llegan a alcanzar una supervivencia mediana de 11 meses. En cambio, en el estadio D, el único tratamiento indicado es el sintomático y solo el 10% de los pacientes sobreviven más de un año. (Pin Vieito, Guerrero Montañés, & Delgado Blanco , 2014)

Los principales factores que determinan el tratamiento y pronóstico (posibilidad de recuperación) de los pacientes con cáncer de hígado son:

- La extensión tumoral determinada por el estadio: se considera especialmente relevante la invasión vascular, el carácter único o múltiple, el tamaño mayor de 5 cms, y el grado de diferenciación.
- La situación funcional del hígado:
 - Clasificación de Child-Pugh (A, B y C): viene determinada por el grado de ascitis y encefalopatía, así como por los valores en sangre de albúmina, bilirrubina y pruebas de coagulación.
 - La clasificación ALBI (grados 1, 2 y 3): basada en los valores de albúmina y bilirrubina, permite simplificar la evaluación funcional hepática, así como discriminar diferentes subgrupos en la clasificación Child-Pugh A (ALBI grados 1 y 2). □ Clasificación de fibrosis (F0, F1) □ El grado de hipertensión portal.
- El estado general del paciente.

El pronóstico será más favorable en pacientes con cáncer de hígado en estadios más iniciales, con buena función hepática, sin cirrosis, y con buen estado general. En el cáncer de hígado el principal factor pronóstico es el estadio funcional del hígado, valorado internacionalmente por la clasificación de CHILD-PUG. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020)

En segundo término, está el tamaño de la lesión tumoral hepática o el número y tamaño de las lesiones tumorales existentes para poder considerar un tratamiento erradicador con posibilidad de curación. De tal forma que un tumor pequeño en un hígado muy dañado puede tener tan mal pronóstico como un tumor más grande, o varios nódulos tumorales en un hígado funcionalmente sano. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

Dado que el cáncer de hígado aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de función hepática va a determinar las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del propio tumor, es imprescindible para poder establecer una evaluación pronóstica, considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. (M. Jiménez-Pérez, 2014)

Actualmente existen varios sistemas de clasificación que toman en cuenta tanto la estadificación del tumor como la función hepática: El sistema “Barcelona-Clinic Liver Cancer” (BCLC), El sistema “Cancer of the Liver Italian Program” (CLIP) y el sistema Okuda. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

El único sistema pronóstico que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validado tanto en Europa como en EEUU y Asia, es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Este sistema incluye las variables asociadas al estadio tumoral, función hepática, performance status (PST) de la OMS (estado general del paciente) y la presencia de síntomas relacionados con el cáncer y además establece el pronóstico de acuerdo con cuatro estadios que se vinculan a la posible indicación del tratamiento: Inicial, Intermedio, avanzado o terminal. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

Estadío A o Inicial: el estadio inicial incluye pacientes asintomáticos con buena función hepática (Child-Pugh A y B) con un único nódulo o hasta tres menores de tres centímetros y un estado general bueno (PST 0). Este grupo de pacientes es candidato a tratamientos radicales. Es decir, pueden tratarse con intención curativa con resección, trasplante hepático o ablación percutánea consiguiendo supervivencias a los 5 años de entre 50-75%. Un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico sería aquellos con tumores muy incipientes, asintomáticos, con nódulos < 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación sobre cirrosis

compensada (estadio 0), en estos la resección o la ablación percutánea permitiría alcanzar supervivencias a los cinco años próxima al 100% (M. Jiménez Pérez, 2013)

Estadio B o Intermedio: pacientes asintomáticos con tumor grande o multinodular, ChildPugh A-B y estado general bueno (PST 0). El tratamiento tiene fines paliativos, es decir aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes como la embolización transarterial o quimioembolización (TAE/TACE). La supervivencia se estima en un 50% a los 3 años. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

Estadio C o avanzado: pacientes con tumores sintomáticos o en los que existe invasión vascular o diseminación extrahepática o estado general con un PST 1 o 2. El tratamiento que se realiza es con fines paliativos, con nuevos fármacos y la supervivencia de 50% a los 6 meses.

Estadio D o terminal: cualquier tumor con estado general con un PST 3-4, sintomático, ChildPugh C. El tratamiento sería sintomático (cuidados paliativos). Supervivencia estimada de 50 % a 3 meses.

La supervivencia general de los pacientes con cáncer de hígado y cirrosis hepática sometidos a resección hepática pueden estratificarse en función de: Valores altos de fosfatasa alcalina, el tamaño del tumor, las lesiones satélites y la invasión vascular. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

En el carcinoma hepatocelular, el pronóstico de la enfermedad depende del estadio tumoral en el momento del diagnóstico y en el éxito de la aplicación de las diferentes opciones terapéuticas. Cuando se diagnostica la enfermedad en estadio inicial y es posible aplicar tratamientos con intención curativa como la resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea, es posible conseguir la curación de la enfermedad y la supervivencia a cinco años puede superar el 70%.

En pacientes en estadio intermedio, el tratamiento con quimioembolización (TACE) permite una supervivencia media de entre dos años y medio y tres, en particular en aquellos pacientes que presentan una buena respuesta al tratamiento. Los pacientes en estadio avanzado, la

supervivencia mediana es de 12-15 meses, pero el pronóstico puede variar. (Alejandro Forner González, 2020)

Por último, aquellos pacientes en estadio terminal presentan un mal pronóstico y se prioriza el tratamiento para aliviar los síntomas. (Hospital Clinic Barcelona, 2020)

Eduardo Arribalzaga describe que, en epidemiología clínica, especialmente con enfermedades neoplásicas, pronosticar la supervivencia a largo plazo es de fundamental importancia para la toma de decisiones acerca de la efectividad de la terapéutica y definir cuál es la más adecuada. Es necesario distinguir:

- 1) Tiempo de seguimiento: variable de fundamental importancia para el análisis de supervivencia; define el tiempo transcurrido entre la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha final de la última observación) Evento (o suceso) terminal: se considera un solo estado terminal, que puede ser muerto o recidiva, y se presenta una sola vez. También alcanzar el alta, la remisión de la enfermedad, un fallo de sutura o cualquier otro incidente que pueda tener dos estados bien definidos: "vivo" o "fallecido".
- 2) Tiempo de supervivencia: si el estado del paciente es "fallecido", al tiempo de seguimiento se lo conoce como tiempo de supervivencia. Es un tiempo completo no censurado donde el paciente falleció durante el estudio.
- 3) Tiempo incompleto o censurado: existe cuando el estado del paciente es "vivo" en la última observación al no haberse producido el evento terminal. Aportan información para estimar las probabilidades de supervivencia. Estos tiempos censurados pueden tener distintos orígenes, por ejemplo, en sujetos retirados vivos o perdidos.

Curva de supervivencia

1) Método de Kaplan-Meier: si se asume que el evento terminal es independiente para cada paciente, las probabilidades de sobrevivir en un tiempo t determinado se calculan gracias a una ley multiplicativa de probabilidades. La característica distintiva es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Debido a ello, es especialmente útil en estudios con número pequeño de pacientes. (Arribalzaga, 2007)

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 Tipo de estudio:

Según el análisis y el alcance de los resultados es un estudio descriptivo con enfoque cuantitativo, según el período y secuencia del estudio es transversal, según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información el estudio es de carácter retrospectivo. (Canales, Alvarado y Pineda. Metodología de la investigación, Manual para el Desarrollo de personal de Salud. OPS. págs. 77-161).

7.2 Área de estudio:

El estudio se realizó en la ciudad de Managua, en el Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, en el servicio de Hemato-oncología que cuenta con dos salas de hospitalización y una clínica de consulta externa, dos médicos oncólogos, un cirujano oncólogo, 3 cirujanos generales, un médico general con tres recursos de enfermería, un hematólogo y 1 asistente clínica.

7.3 Universo y muestra

7.3.1 Universo

Todos los pacientes del servicio de Hemato-oncología del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular.

7.3.2 Muestra

La muestra corresponde a 38 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en adultos jóvenes del servicio de Hemato-Oncología del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez atendidos por este servicio en el período de enero 2017- diciembre 2020.

7.3.3 Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

La unidad de análisis: serán los expedientes de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma en el periodo de enero de 2017 a diciembre 2020, cuya información se encuentra en los expedientes.

7.4 Criterios de inclusión y exclusión.

7.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma primario.
- Ambos sexos.
- Edad entre 18-35 años.
- Expediente con información completa.

7.4.2 Criterios de exclusión:

- Expediente con información incompleta.
- Edad menor a 18 y superior a 35 años.

7.5 Método, técnica e instrumento de recolección de la información

Método

Para la revisión de los expedientes clínicos, se solicitó autorización para la obtención de los mismos a través de una carta dirigida al departamento de Docencia del SILAIS-Managua. Una vez aprobada la solicitud, se redactó otra carta de solicitud dirigida a las autoridades administrativas del Hospital Escuela Roberto Calderón Gutiérrez, con copia al departamento de estadística. Esta misiva fue suscrita por los autores y tutores, con el debido aval de las autoridades académicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua.

Una vez obtenidos los datos, se aplicó el instrumento y, posteriormente, se llevó a cabo el procesamiento, análisis y presentación de los datos.

Técnica

Revisión documental, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes a estudio, proporcionados por el departamento de estadística del hospital.

Instrumento

Se elaboró una ficha para la recolección de los datos provenientes del expediente clínico, la cual contiene los siguientes acápite: características sociodemográficas, factores predisponentes, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, tratamiento y factores pronósticos asociados a la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular.

7.6 Procesamiento de la información

La base de datos se recopiló en el programa Microsoft Excel versión 2016 y se ingresó al IBM SPSS Statistics versión 26. Las variables se expresaron como frecuencia y porcentaje y la curvatura de supervivencia global se obtuvo mediante el método de Kaplan-Meier.

7.7 Plan de tabulación y análisis

Plan de tabulación

Características sociodemográficas/ frecuencia y porcentaje

Factores predisponentes/ frecuencia y porcentaje

Manifestaciones clínicas/ frecuencia y porcentaje

Diagnóstico y tratamiento/ frecuencia y porcentaje

Factores pronósticos/ curva de supervivencia por el método de Kaplan Meier

Plan de análisis

La tabulación se realizó a través del programa IBM SPSS Statistics versión 26 con tablas de frecuencia y porcentaje y curvatura de supervivencia a través del método de Kaplan-Meier. El análisis de los datos recolectados se realizará mediante el procesador de texto Microsoft Office Word versión 2016, y para la presentación del informe final, se utilizará el programa Microsoft Office Power Point versión 2016.

7.8 Lista de variables

Objetivo No. 1: Caracterizar socio demográficamente la población en estudio.

- Sexo
- Edad
- Procedencia

Objetivo No. 2: Identificar los factores de riesgo presentes en la población asociados al desarrollo del CHC.

- Presencia de la infección por hepatitis B
- Presencia de la infección por hepatitis C
- Consumo y frecuencia de alcohol
- Presencia de cirrosis hepática
- Presencia de esteatosis hepática
- Presencia de enfermedades metabólicas
- Tabaquismo
- Uso de anticonceptivos orales
- Aflatoxina B1

Objetivo No. 3: Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con CHC.

- Dolor abdominal.
- Ictericia.
- Hepatomegalia.
- Síndrome constitucional.
- Sangrado de tubo digestivo.
- Ascitis.

Objetivo No. 4: Mencionar los métodos diagnósticos y tratamiento recibido por los pacientes.

Métodos diagnósticos

- Ultrasonido abdominal
- Alfafetoproteína
- Tomografía trifásica

- Biopsia

Tratamiento recibido

- Quirúrgico
- Locorreional
- Sistémico

Objetivo No. 5: Determinar los factores pronósticos asociados a la supervivencia de los pacientes con CHC.

- Evolución de la enfermedad
- ECOG
- Clase funcional Child Pugh
- Estadío TNM
- Estadiaje de Barcelona(BCLC)
- Alta
- Defunción

7.9 Matriz de Operacionalización de Variable:

Objetivo No. 1: Caracterizar socio demográficamente la población en estudio.

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Sexo	Diferencia física entre hombre y mujer.	Fenotipo	Hombre Mujer
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente hasta el momento de ingreso.	Años	18-20 21-23 24-26 27-29 30-32 33-35

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Procedencia	Lugar de residencia de la cual proviene el paciente.	Lugar de origen	Departamento de procedencia y zona de residencia: Urbano Rural

Objetivo No. 2: Identificar los factores predisponentes presentes en la población asociados al desarrollo del CHC.

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Presencia de la infección por hepatitis B	Diagnóstico de la enfermedad en los pacientes tras evaluación clínica y de laboratorio.	Resultado de examen de laboratorio (Serológico)	Positivo Negativo
Presencia de la infección por Hepatitis C	Diagnóstico de la enfermedad en los pacientes tras evaluación clínica y de laboratorio.	Resultado de examen de laboratorio (Serológico)	Positivo Negativo
Consumo de alcohol	Hábito de consumo que va más allá de lo que se considera un consumo moderado o socialmente aceptable. Ingesta de alcohol entre 40-60 gramos al día.	Presencia del hábito tóxico.	Si No

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Presencia de cirrosis hepática	Diagnóstico de la enfermedad en los pacientes tras evaluación clínica y de laboratorio.	Resultados de examen ultrasonográfico, exámenes de laboratorio y estudios de imagen.	Si No
Presencia de esteatosis hepática	Diagnóstico de la enfermedad en los pacientes tras evaluación clínica y de laboratorio.	Resultados de examen ultrasonográfico, exámenes de laboratorio y estudios de imagen.	Si No
Presencia de enfermedades metabólicas	Diagnóstico de la enfermedad en los pacientes tras evaluación clínica y de laboratorio.	Examen físico, clínico y exámenes de laboratorio	Diabetes mellitus Dislipidemias Hemocromatosis Deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa Enfermedad de Wilson
Tabaquismo	Hábito adictivo crónico causado por el consumo de nicotina. Aproximadamente 20 cajetillas de tabaco por año.	Presencia del hábito tóxico	Si No

Uso de anticonceptivos orales	Píldoras que contienen estrógeno y/o progestina utilizadas para planificación familiar	Tipos de píldoras o pastillas	Hormonal combinada Solo gestágenos De emergencia
-------------------------------	--	-------------------------------	--

Objetivo No. 3: Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con CHC.

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Dolor abdominal	El dolor abdominal es un síntoma inespecífico y de carácter somático (se origina por la estimulación de los receptores del dolor localizados en el peritoneo parietal y en la pared abdominal).	Presencia o ausencia en la historia clínica del(la) paciente o en notas médicas durante la revisión periódica.	Si No
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y las mucosas que se produce por un aumento de bilirrubina en la sangre como resultado de ciertos trastornos hepáticos.	Presencia o ausencia en la historia clínica del(la) paciente o en notas medicas durante la revisión periódica.	Si No

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Hepatomegalia	Aumento patológico del tamaño del hígado encontrado en la exploración física o en estudios de extensión.	Presencia o ausencia por ultrasonido abdominal descrita en el expediente clínico.	Si No
Síndrome constitucional.	Asociación de astenia, anorexia y pérdida significativa de peso.	Presencia o ausencia de la asociación de síntomas constitucionales descritas en el expediente clínico.	Si No
Sangrado de tubo digestivo.	Extravasación de sangre proveniente del tubo digestivo en cualquiera de sus porciones.	Presencia o ausencia de hospitalizaciones por esta causa o en la historia clínica del(la) paciente o en notas médicas durante la revisión periódica.	Si No
Ascitis.	Acumulación de líquido en el espacio que existe entre el revestimiento del abdomen y los órganos abdominales.	Presencia o ausencia en la historia clínica del(la) paciente o en notas médicas durante la revisión periódica.	Si No

Objetivo No. 4: Mencionar los métodos diagnósticos y tratamiento recibido por los pacientes.

Variable	Concepto	Indicador	Escala
US abdominal	Examen imagenológico utilizado para ver los órganos internos del abdomen.	Hallazgos ultrasonográficos	Lesión única Lesión múltiple Vascularización Extensión a otros órganos Necrosis Hipertensión portal Trombosis portal
Alfafetoproteína	Marcador tumoral que se detecta en un análisis de sangre.	Niveles de Alfafetoproteína	Niveles en ng/ml
Tomografía trifásica	Examen imagenológico que permite caracterizar lesiones hepáticas benignas y malignas.	Hallazgos tomográficos	Hipercaptación en la fase arterial Llenado venoso rápido
Biopsia	Procedimiento para extraer una pequeña muestra de tejido hepático, de tal manera que se pueda examinar en un microscopio en busca de signos de lesión o de enfermedad.	Información presente en el expediente clínico durante la revisión.	Si No

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Quirúrgico	Terapias quirúrgica ofrecida al paciente con intención curativa o paliativa.	Resección quirúrgica	Si No
Locorregional	Metodo radioterapeutico o la combinación de este con la embolización ofrecido al paciente con intención curativa o paliativa.	Tipo de tratamiento locorregional	Ninguno Quimioembolización Radioterapia
Sistémico	Terapias medicamentosas ofrecidas al paciente con intención paliativa.	Tipo de tratamiento sistémico	Ninguno Sorafenib Quimioterapia Inmunoterapia

Objetivo No. 5: Determinar los factores pronósticos asociados a la supervivencia de los pacientes con CHC.

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Evolución de la enfermedad	Fecha calendario de la primera hasta la última consulta con el oncólogo.	Meses	
Escala funcional ECOG	Escala funcional de los pacientes oncológicos.	Valoración descrita en el expediente clínico por el médico tratante.	0 1 2 3 4 5
Clase funcional Child Pugh	Sistema de estadificación usado para evaluar el estado funcional y pronóstico de una enfermedad hepática crónica.	Valoración descrita en el expediente clínico por el médico tratante.	A B C
Estadío TNM	Sistema de estadificación patológica de cáncer.	Estadificación descrita en el expediente clínico por el médico tratante o por el departamento de patología.	IA IB II IIIA IIIB IVA IVB
Estadaje de Barcelona(BCLC)	Clasificación del CHC propuesta por el Hospital Clínico de Barcelona	Valoración descrita en el expediente clínico por el médico tratante.	A B C D

Alta	Condición de egreso vivo curado. Actualmente en vigilancia oncológica.	Información presente en el expediente clínico durante la revisión.	Si No
Defunción	Ausencia de vida por cualquier causa en el paciente.	Información presente en el expediente clínico durante la revisión.	Si No

7.10 Aspectos éticos.

Durante el desarrollo de esta tesis se respetaron los principios de la declaración médica de Helsinki: autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia. No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables. Se garantizó que el estudio sea utilizado para fines académicos y se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

7.11 Cronograma.

ACTIVIDADES	2020				2021		
	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
Selección del tema de investigación.	X						
Solicitud de aprobación de tema			X				
Aprobación de tema			X				
Redacción de protocolo de investigación			X	X			
Tutorías			X	X	X	X	
Aprobación de protocolo					X		
Solicitud de permiso por escrito a SILAIS					X		
Recolección de datos					X		
Procesamiento y análisis de resultados					X		
Elaboración de informe final						X	

Entrega de informe final						X	
Aprobación de informe final							X
Defensa de proyecto monográfico							

7.12 Presupuesto.

Ingresos	C\$	0.00		
Financiamiento		Ninguno		
Egresos		Costo unitario	Unidades	Total
Materiales:				
Lapiceros		C\$ 10.00	4	C\$ 40.00
Corrector		C\$ 18.00	1	C\$ 18.00
Lápiz de grafito		C\$ 8.00	4	C\$ 32.00
Borrador		C\$ 5.00	2	C\$ 10.00
Fotocopias		C\$ 0.50	100	C\$ 50.00
Impresiones		C\$ 2.00	665	C\$ 1,330.00
Encuadernado		C\$15.00	7	C\$105.00
Subtotal				C\$1,585.00
Alimentación				
Desayuno		C\$ 70.00	12	C\$ 840.00
Refrigerio		C\$ 50.00	12	C\$ 600.00
Almuerzo		C\$ 90.00	12	C\$ 1,080.00
Subtotal				C\$ 2,520.00
Transporte			Combustible	C\$ 1,500.00
Subtotal				C\$ 4020.00
Total				C\$ 5,605.00

VIII. RESULTADOS

Se estudiaron 38 pacientes, de los cuales el 63.2% (24 pacientes) son varones y el 36.8% (14 pacientes) son mujeres. La media de edad de los pacientes fue de 27 años (con un mínimo de edad de 18 años y un máximo de 35). El 50% (19 pacientes) procedían de zonas urbanas y el 50% (19 pacientes) de zonas rurales. Los departamentos de Chontales con 21.1% (8 pacientes), Managua 18.4% (7 pacientes), la Región Autónoma del Caribe Norte 18.4% (7 pacientes) y Matagalpa 10.5% (4 pacientes) fueron los que resultaron con mayor incidencia de pacientes con CHC.

Los factores predisponentes detectados en los pacientes fueron: consumo de alcohol en 12 pacientes (31.6%), se encontró esteatosis hepática en 11 pacientes (28.9%). infección por hepatitis B en 10 pacientes (26.3%), hepatitis C en 1 paciente (2.6%), fumado en 7 pacientes (18.4%). La serología de hepatitis solo se realizó a 14 pacientes (36.8%). La cirrosis hepática estaba presente previo al diagnóstico de hepatocarcinoma en 5 pacientes (13.2%). Dentro de las enfermedades metabólicas en los pacientes, se encontró diabetes en 6 pacientes (15.8%) y obesidad en 5 pacientes (13.2%).

Otras comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial 28.9% (11 pacientes), Insuficiencia valvular y epilepsia 2.6% cada uno respectivamente (1 paciente).

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron; hepatomegalia en todos los pacientes, dolor abdominal en 36 pacientes (97.4%), ascitis en 17 pacientes (44.7%), ictericia en 15 pacientes (39.5%), síndrome constitucional en 15 pacientes (39.5%), sangrado de tubo digestivo en 1 paciente (2.6%). El tiempo de inicio de los síntomas fue de 5.6 ± 4.1 meses.

Se utilizó como instrumentos diagnósticos, solo por métodos diagnósticos de extensión en 12 pacientes (31.6%), biopsia en 5 pacientes (13.2%), y ambos instrumentos en 21 pacientes (55.3%). De los cuales solo se realizó ultrasonografía (US) abdominal como método diagnóstico a 2 pacientes (5.3%), ultrasonografía + tomografía computarizada (TC) en 6 pacientes (15.8%), Ultrasonografía + tomografía computarizada + Alfafetoproteína (AFP) en

3 pacientes (7.9%), ultrasonografía + biopsia en 3 pacientes (7.9%), ultrasonografía + tomografía computarizada + biopsia en 16 pacientes (42.1%). Se midió los niveles de AFP solamente en 9 pacientes (23.6%), con una media de 2,342.52 ng/ml.

En los hallazgos más comunes en la ultrasonografía realizada a los pacientes al momento del diagnóstico se encontró: lesión única en 8 pacientes (21.1%), lesiones múltiples en 15 pacientes (39.5%), trombosis portal en 1 paciente (2.6%), aumento de la vascularización en 1 paciente (2.6%), lesión única + necrosis en 2 pacientes (5.3%), lesión única + trombosis de vena cava inferior (VCI) en 1 paciente (2.6%), lesión única + vascularidad en 4 pacientes (10.5%), lesiones múltiples + hipertensión portal en 4 pacientes (10.5%), lesiones múltiples + vascularidad en 1 paciente (2.6%), lesiones múltiples + necrosis en 1 paciente (2.6%).

Se realizó tomografía en 33 de los pacientes (86.8%), donde se detectó hipercaptación en la fase arterial, seguida de un lavado venoso rápido en 23 pacientes (69.7%).

De los tratamientos realizados a los pacientes, 23 fueron sometidos a resección quirúrgica (60.5%), 10 de estos (26.3%) recibieron tratamiento quirúrgico como primera línea de tratamiento, 7 (18.4%) necesitaron quimioterapia sistémica y 1 paciente (2.6%) necesitó de tratamiento locorregional correspondiente a quimioembolización por progresión o recurrencia de la enfermedad, 4 pacientes (10.5%) además recibieron tratamiento locorregional más quimioterapia sistémica, 1 paciente (2.6%) recibió tratamiento paliativo en conjunto con el tratamiento quirúrgico. Recibieron quimioterapia sistémica 16 pacientes (42.1%), de los cuales 11 están incluidos en los 23 sometidos a resección quirúrgica, incluía Adriamicina con Cisplatino, de estos solo 3 pacientes recibieron tratamiento de segunda línea de quimioterapia sistémica con esquema TAXANO (Docetaxel o Paclitaxel). Recibieron tratamiento paliativo 6 pacientes (15.8%), por ser la única opción de tratamiento por estadios avanzados de la enfermedad, de los cuales 1 paciente está incluido de igual manera en los 23 con resección quirúrgica. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con Sorafenib.

En total 10 pacientes (26.3%) recibieron tratamiento locorregional, de los cuales 8 (21.1%) fueron quimioembolización, 1 paciente (2.6%) fue llevado a radioterapia, y 1 paciente (2.6%) recibió ambos tratamientos locorregionales, 5 (13.2%) de estos recibieron tratamiento

locorregional como primera línea de tratamiento y la misma cantidad está incluida en los 23 pacientes sometidos a resección quirúrgica, mencionado anteriormente.

En la población estudiada se presentaron 38 eventos (6 muertes y 32 progresión o recurrencia). La media de supervivencia global fue de 11 meses con una supervivencia global máxima de 36 meses.

Los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica (10 pacientes) (26.3%) presentaron una media de supervivencia global de 6 meses y una supervivencia máxima de 10 meses; la media de supervivencia y global máxima del paciente (2.6%) que recibió tratamiento quirúrgico más tratamiento locorregional es de 5 meses. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico más quimioterapia sistémica (7 pacientes) (18.4%) presentaron una supervivencia media de 23 meses y una supervivencia global máxima de 36 meses desde el momento del diagnóstico, recibieron tratamiento conjunto (quirúrgico, locorregional y sistémico) 4 pacientes (10.5%), mostrando una supervivencia media de 23 meses y una supervivencia global máxima de 34 meses, 1 paciente (2.6%) recibió tratamiento quirúrgico más paliativo alcanzó una supervivencia global y máxima de 2 meses.

Los pacientes con tratamiento locorregional (5) (13.2%) al inicio del diagnóstico presentaron una supervivencia global media de 10 meses y una supervivencia global máxima de 18 meses; los pacientes que recibieron tratamiento sistémico (4 pacientes) (10.5%) desde el inicio del diagnóstico se determinó que la supervivencia global media de 13 meses y máxima de 23 meses, los pacientes que recibieron tratamiento paliativo (6 pacientes) (15.8%) presentaron una supervivencia media de 3 meses y una supervivencia máxima de 6 meses.

En cuanto a la media de supervivencia global en relación a la escala ECOG, se encontró que los pacientes con estado funcional de 1 (2 pacientes) (5.2%) alcanzaron una supervivencia media de 15 meses y una supervivencia global máxima de 31 meses, en el estado funcional 2 (11 pacientes) (28.9%) lograron una supervivencia media de 15 meses y una supervivencia global máxima de 23 meses, en el estado funcional 3 (21 pacientes) (55.2%) alcanzaron una supervivencia media de 12 meses y una supervivencia global máxima de 16 meses, en el

estado funcional 4 (4 pacientes) (10.5%) se comprobó una supervivencia media de 3 meses y una supervivencia global máxima de 6 meses.

Acorde al Child Pugh que tenían los pacientes su media de supervivencia global fue de: Child Pugh A de 15 meses (12) (31.5%), B de 11 meses (22) (57.8%) y C de 8 meses (4) (10.5%), y su supervivencia máxima para cada estrato funcional fue 34, 36 y 4 meses respectivamente.

En cuanto a la media de supervivencia global y media en relación a la clasificación Barcelona se encontró que aquellos que estaban en estadio Barcelona A2 (2 pacientes) (5.2%) fue de 13 meses, A3 de 6 meses (1 paciente) (2.6%), A4 de 27 meses (1 paciente) (2.6%), los que se encontraban en clasificación B (5 pacientes) (13.1%) al momento del diagnóstico tuvieron una supervivencia media de 13 meses y una supervivencia máxima de 36 meses, Barcelona C (23 pacientes) (60.5%) una supervivencia global media de 10 meses y supervivencia máxima de 36 meses y Barcelona D (6 pacientes) (15.7%) con una supervivencia global media de 3 meses y una supervivencia máxima de 6 meses.

Se determinó la supervivencia según TNM; TNM IB con una supervivencia global media y máxima de 6 meses (1 paciente) (2.6%), II con una supervivencia global media de 20 meses y una supervivencia máxima de 27 meses (2 pacientes) (5.2%), TNMIIIA con supervivencia global media de 12 meses y una supervivencia máxima de 21 meses (10 pacientes) (26.3%), TNM IVA con supervivencia global media de 5 meses y una supervivencia máxima de 8 meses (8 pacientes) (21%), los pacientes con TNM IVB alcanzaron una supervivencia global media de 15 meses y una supervivencia máxima de 36 meses (17 pacientes) (44.7%).

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el grupo de pacientes investigados existe un predominio del sexo masculino característico de la asociación del carcinoma hepatocelular (CHC) con la población masculina (ver gráfica número 1) como lo menciona la Sociedad Española de Oncología Médica que la incidencia es más alta en los varones; 3 varones por cada mujer en áreas de bajo riesgo y 7 varones por cada mujer en zonas de alto riesgo (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020), producto de factores a los que frecuentemente se ven expuestos. Según Ricardo Pautassi del Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra en Argentina señala que los hombres presentan un mayor consumo de alcohol en “frecuencia y cantidad” que las mujeres, y mencionaron una mayor cantidad de consecuencias negativas experimentadas. Mientras que los hombres dijeron tomar bebidas alcohólicas al menos cinco días al mes, las mujeres lo hicieron cuatro. En el caso del volumen de alcohol consumido en el último mes, las mujeres consumieron 295 gramos, frente a 506 de los hombres (Pautassi, 2019).

La OMS refiere que además el consumo de cigarrillos es un factor potencial para el desarrollo de múltiples afecciones dentro de las que se incluyen las enfermedades neoplásicas “El número de mujeres que fuman es mucho menor que el de hombres. En todo el mundo, alrededor de un 40% de los hombres fuman, por comparación con un 9% de las mujeres” (OMS, 2020).

La edad media de los pacientes es de 27 años, con un mínimo de edad de 18 años, sin embargo, aún sigue predominando la asociación de esta enfermedad con adultos mayores, los cuales no son objetivo de este estudio. Valladares Pérez (2018) describe en su estudio de comportamiento clínico del CHC que “la edad promedio de la serie fue de 50. 1 años muy similar a como se ha descrito en otras series donde se ha expresado una fuerte asociación a la edad avanzada, sin embargo, la edad mínima el cual llama mucho la atención en nuestro estudio fue de 17 años de edad sin presentar un factor de riesgo fuerte”. Por lo antes referido, es de relevancia mencionar que en nuestro estudio sigue siendo un dato de alarma la aparición de esta enfermedad en la población joven.

No se demostró relevancia en la procedencia de los pacientes de zonas urbanas o rurales (ambas con igual proporción de pacientes) (Ver gráfica número 4). Los departamentos que

tuvieron mayor incidencia de pacientes fueron: Chontales, Managua, Región Autónoma del Caribe Norte y Matagalpa (Ver gráfica número 3).

Dentro de los factores predisponentes detectados, el consumo de alcohol constituye uno de los factores predominantes, de los 38 pacientes, 12 de estos presentaban dicho factor (ver cuadro nº. 1). El riesgo de desarrollar CHC es dosis dependiente, de tal forma que el riesgo es seis veces mayor en pacientes con consumo de alcohol mayor de 1500 gramos/año, con una fuerte asociación entre el CHC y este factor (Alejandra Botero Toro, 2007). La esteatosis hepática fue identificada en aproximadamente un tercio de la población en estudio, considerando que esto representa hasta el 14% dentro de las causas de tumores malignos de hígado en la población hispana (Aravena, 2018). Seguido por la infección por virus de hepatitis B, representó uno de los factores con mayor asociación, por tanto, se considera pertinente indagar acerca de los factores infecto-contagiosos y las posibles formas de transmisión (vertical, sanguínea o sexual), para que luego estos constituyan un factor de alto riesgo en el desarrollo de CHC en nuestra población, en cambio la infección por virus de hepatitis C no constituyó un factor de relevancia, encontrándose únicamente en un paciente (Ver cuadro número 1).

La serología para los virus de hepatitis sólo se realizó en 36.8% de la población estudiada existiendo la posibilidad de que estos agentes estuvieran presentes en los pacientes a los cuales no se les aplicó el tamizaje para la detección de enfermedades infecto-contagiosas, debido a limitada disposición de pruebas serológicas de este tipo dentro del sistema de salud. La cirrosis hepática se presentó en una pequeña proporción, sin embargo, representa un factor predisponente con alto potencial, independientemente de su causa, para el desarrollo del CHC (Civan, 2019). Las enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad no constituyeron un factor de relevancia en el desarrollo de la enfermedad. No se describieron otras enfermedades metabólicas en la población en estudio. Dentro de las comorbilidades más frecuentes se encontraron la hipertensión arterial y casos aislados de pacientes con insuficiencia valvular y epilepsia (un paciente por caso) (Ver cuadro número 2).

Las manifestaciones clínicas encontradas en mayor frecuencia fueron: hepatomegalia (todos los casos) y dolor abdominal (36 pacientes), siendo estos los signos cardinales de la enfermedad, la ascitis se presentó en 17 pacientes, la ictericia en 15 (Ver cuadro número 3), todas estas manifestaciones indican que el diagnóstico fue hecho a partir de un estadio

intermedio o avanzado que se evidenció por la aparición de estos síntomas producto del deterioro clínico. Mencionando que el desarrollo de los síntomas no suele producirse hasta que el tumor alcanza un tamaño entre 4 a 8 cm (Pin Vieito, Guerrero Montañés, & Delgado Blanco, 2014). El síndrome constitucional se describió en un hasta 40% del grupo estudiado. El sangrado de tubo digestivo no fue significativo dentro de las manifestaciones clínicas. La hemorragia digestiva por ruptura de várices esofágicas es una complicación grave, y de elevado riesgo para la vida de los pacientes, principalmente los que presentan cirrosis hepática. (Vorobioff, 2015)

Fueron utilizados como principales métodos diagnósticos: biopsia y estudios de extensión en 21 pacientes estudiados. Los métodos diagnósticos de extensión como elemento diagnóstico único se realizó en 12 pacientes y biopsia en 5 pacientes respectivamente. Dentro de estos, el método más utilizado corresponde a la ultrasonografía abdominal, seguida de la tomografía computarizada. Los hallazgos comúnmente encontrados en la ultrasonografía fueron: múltiples lesiones alrededor del 40% de los pacientes, seguido de lesiones únicas (21.1%), en todos los casos correspondientes a lesiones mayores de 2 cm consideradas dentro de los reportes de radiología como sugestivo de CHC. El 53.3% de las lesiones focales fueron detectadas en el sexo femenino, encontrándose en igual proporción de hombres y mujeres en la serie investigada, contraria a la teoría que expresa el aumento de probabilidad de 7 a 8 veces la aparición de lesiones en mujeres (David, 2013). La trombosis portal, el aumento de la vascularización y la trombosis de vena cava inferior no representan signos radiológicos frecuentemente encontrados en la cohorte estudiada.

Sin embargo, la hipertensión portal y las lesiones múltiples acompañadas por un aumento de la trama vascular más necrosis, se encontraron como casos aislados en aproximadamente el 25% de la población. Los hallazgos tomográficos sugestivos de CHC se encontraron en una proporción cerca del 70% (23 pacientes) de un total de 33 pacientes a los que se le realizó tomografía trifásica de hígado, en donde se evidenciaron patrones de realce en las diferentes fases vasculares, este método diagnóstico es de alta sensibilidad y especificidad en la diferenciación de lesiones hepáticas tumorales benignas o malignas (David, 2013). La variante de CHC más encontrada en los reportes de patología en un 50% son de tipo fibrolamelar, siendo compatible con lo descrito en múltiples referencias donde se describe su relación en pacientes jóvenes y con diagnóstico en estadios avanzados, siendo una entidad

poco frecuente, correspondiendo al 1% y 5% de todos los hepatocarcinomas. (Martín Ferreira Pozzi, 2020)

Los niveles de Alfafetoproteína (AFP) fueron medidos en los pacientes al momento del diagnóstico donde solo un paciente resultó con valores en parámetros normales, existiendo una gran variación en los resultados del resto de pacientes con un mínimo de 11.30 ng/ml, un máximo de 60.500 ng/ml y con una media de 2342.25 ng/ml (Ver cuadro número 8). En este contexto existe una correlación directa entre niveles de alfafetoproteína con estadio tumoral, siendo utilizado únicamente como marcador de enfermedad avanzada y no como herramienta eficaz de cribado, debido a que puede presentarse que exista un estadio avanzado sin que haya una alteración en los valores de AFP. “Por tanto, se debe abandonar el uso de AFP como técnica de cribado.” (Alejandro Forner C. A., 2009)

La media de supervivencia global fue de 11 meses y la supervivencia máxima de 36 meses. (Ver gráfica y cuadro número 1 en el apartado de gráficas y cuadros de supervivencia). Respecto a los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica como modalidad única de tratamiento presentaron una supervivencia global de 6 meses y una supervivencia máxima de 10 meses, siendo este la que presentó la supervivencia más baja, superado por el tratamiento paliativo y del caso aislado tratado quirúrgicamente más tratamiento locorregional quien tuvo una supervivencia media y global de 5 meses. Independiente a los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas que en otros estudios respaldan aumento de la remisión de la enfermedad por medio del uso de técnica quirúrgica, esta depende de criterios estrictos en la selección de candidatos de resección quirúrgica como: Child Pugh A y tumores pequeños. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020)

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) describe que la resección quirúrgica está recomendada en sujetos con CHC únicos sobre hígados no cirróticos o en sujetos cirróticos con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente de presión portal inferior a 10 mmHg. Lo cual en nuestro medio solo sería detectado en estadios iniciales en los pacientes de manera aislada.

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico más tratamiento sistémico presentaron una supervivencia media de 23 meses y una global máxima de 36 meses, siendo la combinación de tratamiento que demostró mayor aumento en la supervivencia. Muy similar con la combinación de tratamiento quirúrgico más locorregional más sistémico que demostró

una supervivencia media de 23 meses y una global máxima de 34 meses. En cuanto a la media de supervivencia global de los pacientes que recibieron tratamiento locorregional fue de 10 meses con una supervivencia máxima de 18 meses (Ver gráfica y cuadro número 2 en el apartado de gráficas y cuadros de supervivencia).

El trasplante hepático es el único tratamiento con fines curativos para aquellos pacientes que no tienen ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los criterios de Milán (Alejandro Forner e. a., 2016) Sin embargo, no se dispone de dicho procedimiento en nuestro país.

El Sorafenib es el tratamiento de elección en sujetos afectados de CHC avanzado, en nuestra serie ninguno de los pacientes recibió este tratamiento por no estar incluido en la lista básica de medicamentos del Ministerio de Salud (MINSA).

Los pacientes que recibieron únicamente tratamiento sistémico alcanzaron una supervivencia máxima de 23 meses y una media de supervivencia de 13 meses, 6 pacientes quienes la única opción de tratamiento fue la paliativa presentaron una supervivencia media de 3 meses y una supervivencia global máxima de 6 meses. En todos los casos la supervivencia estuvo condicionada por el estadio en el que se encontraba el CHC al iniciar el tratamiento y las opciones del mismo, disponible en el sistema de salud pública al momento de requerirlo.

En este estudio el tratamiento quirúrgico resultó ser el tratamiento más practicado e indicado en los pacientes atendidos en este centro de referencia, pero él solo no demostró ser determinante para la supervivencia. Con diferencia respecto a la revisión de comportamiento clínico de esta enfermedad que antecede a esta, realizada por Valladares 2018 en este mismo centro hospitalario, donde encontró como principal línea de tratamiento el manejo locorregional, específicamente la quimioembolización. No obstante, en nuestro estudio, el tratamiento quirúrgico en conjunto con quimioterapia sistémica mostró tener la media de supervivencia global más alta (23 meses) y la supervivencia global máxima alcanzada por los pacientes fue de 36 meses (Ver gráfica y cuadro número 2 en el apartado de gráficas y cuadros de supervivencia).

En relación a la clasificación de Child Pugh el cual es uno de los principales predictores pronóstico de severidad de hepatopatía en pacientes cirróticos, muy usado por su fácil manejo, pero con la carencia de variables objetivas, evidenció que la población en estudio

que eran clasificados como A tenían mayor supervivencia global respecto a los pacientes clasificados B y C (Ver gráfica y cuadro número 4 en el apartado de gráficas y cuadros de supervivencia). Esto en relación a mayor deterioro de la función hepática, determinando un peor pronóstico, ya que, por lo avanzado de la enfermedad, el tratamiento en estos pacientes no se hace con fines curativos, algunos de ellos candidatos solo a tratamiento paliativo, como se logró determinar en la serie de pacientes investigada. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020)

La presencia de síntomas relacionados con el cáncer ha demostrado valor pronóstico en el CHC. La escala ECOG se mostró útil para evaluar la relación directa al momento de estimar el estado funcional de los enfermos y comparar con la supervivencia de los pacientes, “un metanálisis reciente en el que se analizaba la evolución de 1927 pacientes con CHC sin tratar”, validó externamente la capacidad pronóstica del sistema BCLC y confirmó que la capacidad del Grupo Cooperativo Oncológico del Oriente (ECOG), el grado de alteración de la función hepática y la trombosis de la vena porta son importantes factores predictivos de muerte en los pacientes con CHC sin tratar . (Clinical Liver Disease, 2013)

La mayoría de los sistemas de estadiaje y pronóstico de CHC no incluye el estado funcional o presencia de manifestaciones clínicas, excepto la clasificación de Barcelona, con una visión más global, incluye variables asociadas al estadio tumoral, la reserva funcional hepática y la presencia de síntomas, y establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento. (Pin Vieito, Guerrero Montañés, & Delgado Blanco, 2014)

En nuestro estudio los estadios precoces de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) presentaron una supervivencia global máxima de 13 meses (A2, dos pacientes), 6 meses (A3, un paciente), 27 meses (A4, un paciente), una media de supervivencia similar a los estadios avanzados, lo cual no es significativo por ser casos únicos y aislados, del cual no se puede hacer referencia al no contarse con una muestra mayor que sea representativa que pertenezcan a este estadio. Con respecto a los estadios intermedio y avanzado mostraron similar supervivencia global media, 13 y 10 meses respectivamente y una supervivencia global máxima de 36 en ambos, siendo el estadio terminal con menos supervivencia global media de 3 meses y máxima de 6 meses para la serie de pacientes incluidos en el estudio (Ver gráfica y cuadro número 5 en el apartado de gráficas y cuadros de supervivencia).

Los estadios tempranos del TNM (IB, II) presentaron una supervivencia media mayor, que estadios avanzados, sin embargo, en nuestra serie los pacientes con estadios TNM avanzados (IV B) mostraron supervivencia global media mayor que los pacientes en estadios iniciales e intermedios (Ver gráfica y cuadro número 6 en el apartado de gráficas y cuadros de supervivencia). Debido que en este estudio se midió el estadio máximo que alcanzó cada paciente. Estos resultados se deben a que, aunque el sistema TNM define la extensión del cáncer de hígado con cierto detalle, no toma en consideración la función hepática. (American Cancer Society, 2020). Los sistemas pronósticos unidimensionales que toman en cuenta en forma individual cada una de estas enfermedades hepáticas (Cirrosis y CHC) como la escala de Child-Pugh y la clasificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM) resultan ser imprecisos para predecir la supervivencia de los pacientes con CHC. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2020)

X. CONCLUSIONES

1. Existe predominio de pacientes de sexo masculino asociado al desarrollo de CHC, con edad media de 27 años y con un mínimo de edad de 18 años.
2. Los principales factores predisponentes encontrados fueron el consumo de alcohol, esteatosis hepática, infección por virus de hepatitis B y la cirrosis hepática se presentó en una pequeña porción de la población estudiada.
3. Las manifestaciones clínicas cardinales del CHC fueron; hepatomegalia y dolor abdominal.
4. El tratamiento quirúrgico fue el más empleado, siendo este en conjunto con la quimioterapia sistémica el de mejor respuesta en cuanto a la media de supervivencia global.
5. Los pacientes con factores pronósticos como Clasificación Barcelona A4, B, y escala funcional Child Pugh A presentaron mayor supervivencia global media. La media de supervivencia global fue de 11 meses con una supervivencia global máxima de 36 meses.

XI. RECOMENDACIONES

Al Ministerio d salud:

- Promover campañas de prevención de factores asociados a la prevalencia de esta enfermedad dirigidas a la población en general.
- Promover métodos de diagnóstico temprano (cribado por US), como una campaña más dentro de nuestro sistema de salud.

Al Hospital:

- Realizar con más frecuencia actualización de base de datos y registros de la condición de pacientes.
- Promover iniciativa para estudios por personal capacitado en pro de conocer líneas terapéuticas más eficaces y adaptadas a nuestra población.

Al Servicio de Hemato-Oncología:

- Realizar estudios que permitan conocer factores de riesgo asociados al desarrollo del CHC.
- Indicar aplicación de tamizaje serológico de enfermedades infectocontagiosas (VHB, VHC) en los pacientes sospechosos de CHC.
- Realizar llenado de historia clínica más exhaustiva de los pacientes, especialmente acápite que son de mucho interés al intentar conocer factores asociados a la prevalencia de esta enfermedad.

XII. IBLIOGRAFÍA

- Alejandra Botero Toro, M. L. (2007, Enero-Marzo). *Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular*. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932007000100007
- Alejandro Forner González, e. a. (2020, 05 13). *Barcelona Clinic, hospital univertari*. Retrieved from Portal Clinic: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-dehigado/evolucion-de-la-enfermedad>
- Alejandro Forner, C. A. (2009, 02). *ELSEVIER*. Retrieved from CONFERENCIA DE CONSENSO: Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular.: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-diagnosticotratamiento-del-carcinoma-hepatocelular-S0025775308002467?code=hJ2VYtX51gPoWN4awA9rxkIRSBedjG&newsletter=true>
- Alejandro Forner, e. a. (2016, 01 28). *ELSEVIER*. Retrieved from Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización.: https://servei.org/wpcontent/uploads/GPC_550_Carcinoma_Hepatocelular_2016.pdf
- American Cancer Society. (2020, 06 10). *Terapia de medicamentos dirigida para el cáncer de hígado*. Retrieved from <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-dehigado/tratamiento/terapia-dirigida.html>
- American Cancer Society. (2020, Junio 10). *Tratamiento del cáncer de hígado*. Retrieved from <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8955.00.pdf>
- American Society of Clinical Oncology. (2017, 05). *Cancer.net*. Retrieved from Junta editorial de cancer.net: <https://www.cancer.net/es/tipos-dec%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-h%C3%ADgado/factores-de-riesgo-y-prevenci%C3%B3n>

- Ann-Lii Cheng, e. a. (2008, 12 16). *National Library of Medicine*. Retrieved from Eficacia y seguridad de sorafenib en pacientes de la región de Asia y el Pacífico con carcinoma hepatocelular avanzado: un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095497/>
- Aravena, E. (2018, Abril 6). *FALP- EL MERCURIO, Emol*. Retrieved from La amenaza silenciosa del hígado graso: <https://falp.emol.com/pdfs/88.pdf>
- Arribalzaga, E. (2007, 02). *Revista Chilena de cirugía*. Retrieved from https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100013
- Asociación Española Contra el Cáncer . (2018). *Cáncer de hígado*. Retrieved from <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-higado>
- C Kew, M. (2011, Enero). *Proteína X del virus de la hepatitis B en la patogénesis del carcinoma hepatocelular inducido por el virus de la hepatitis B*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199526/>
- Civan, J. (2019). *Cirrosis del hígado*. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-h%C3%ADgado-y-de-laves%C3%ADcula-biliar/fibrosis-y-cirrosis-del-h%C3%ADgado/cirrosis-del-higado>
- Clinical Liver Disease. (2013, 10 16). *NCBI*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519329/>
- David, P. (2013). *CTisus*. Retrieved from Lesiones focales hepáticas evaluación por tomografía computada.: <https://ctisus.com>
- Fernandez Muñoz, A. M. (2016). *Obesidad y carcinoma hepatocelular*. Retrieved from <https://eprints.ucm.es/49176/>
- Franssena Bernardo, e. a. (2013, 11). *Gaceta Mexicana de Oncología*. Retrieved from Tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular.: <https://www.elsevier.es/esrevista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-tratamiento-quirurgico-delcarcinoma-hepatocelular->

X1665920113687266#:~:text=El%20carcinoma%20hepatocelular%20(CHC)%20es ,preservada%20y%20sin%20hipertensi%C3%B3n%20portal.

Globocan. (2020). *Global Cancer Observatory*. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

Globocan. (2020). *Nicaragua-Global Cancer Observatory*. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/558-nicaragua-fact-sheets.pdf>

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. (2008, 06). *Med-Informática*. Retrieved from Informe para el comité de actualización de la guía farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía.: http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/Descripciones/SORAFENIB_Nexavar_CaHepatocelularEvaluacion.pdf

Heel España. (n.d.). *Alteraciones metabólicas*. Retrieved from <https://www.heel.es/es/alteraciones-metabolicas.html>

Hospital Clinic Barcelona. (2020, Mayo 13). *Síntomas del cáncer de hígado*. Retrieved from <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-de-higado>

Instituto Nacional de Cáncer. (sf). *Inhibidor de puntos de control inmunitario*. Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionariocancer/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>

J. Ramos Antonio, e. a. (2015, 11 04). *Canales sectoriales*. Retrieved from Las micotoxinas: un problema que resurge con fuerza.: <https://www.interempresas.net/Grandescultivos/Articulos/146314-Las-micotoxinas-un-problema-que-resurge-confuerza.html>

Lecuna Aguerrevere, P. (2009, Diciembre). *Scielo*. Retrieved from Hepatocarcinoma: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032009000400013

Levrero, M., & Zucman, J. (2016, Abril). *Mecanismos del carcinoma hepatocelular inducida por el VHB*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084040/>

- M. Jiménez Pérez, R. G. (2013, 02 26). *Sociedad Andaluza de Patología Digestiva*. Retrieved from Hepatocarcinoma: criterios diagnósticos y terapéuticos.: <https://www.sapd.es/revista/2013/36/1/04>
- M. Jiménez-Pérez, R. G.-G. (2014, 12 30). *Sociedad Andaluza de Patología Digestiva*. Retrieved from Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio. Embolización.: <https://www.sapd.es/revista/2014/37/6/04>
- M. Llovet Josep, e. a. (2008, 07 24). *The New England Journal of Medicine*. Retrieved from Sorafenib en el carcinoma hepatocelular avanzado.: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0708857>
- Martín Ferreira Pozzi, e. a. (2020, 06 01). *Revista Medica del Uruguay*. Retrieved from http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902020000200184&lng=es&nrm=iso#:~:text=El%20hepatocarcinoma%20fibrola%20es%20una,etapas%20avanzadas%20de%20la%20enfermedad.
- Noel Pin Vieto, A. G. (2014, 08 20). *Galicia Clinica*. Retrieved from Sociedad de Galega de Medicina Interna.: <https://www.sapd.es/revista/2014/37/6/04>
- Nyingi Kemmer, G. N. (2006, 10). *Biblioteca Nacional de Medicina*. Retrieved from Un análisis del registro de trasplante de hígado de UNOS: la alfa-fetoproteína sérica alta no justifica un aumento en los puntos MELD por sospecha de carcinoma hepatocelular.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17004260/>
- OMS. (2020, 10 10). *Organización Mundial de la Salud*. Retrieved from https://www.who.int/features/factfiles/gender_tobacco/facts/es/
- Palacio Londoño, N. (2017). *FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y ESTILOS DE VIDA ASOCIADOS A CIRROSIS HEPÁTICA Y CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES ATENDIDOS EN MEDELLIN*. Retrieved from https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/3456/1/Factores%2520Sociodemograficos%2520Clinicos%2520Estilos%2520Vida.pdf&ved=2ahUKEwj1nZff1tToAhVGAqwKHclaBVkQFjACegQIBxAB&usg=AOvVaw3AnOG_O3CtuQeN3r1DpdB

- Pautassi, R. (2019, 03 20). *La diaria ciencia*. Retrieved from <https://ladiaria.com.uy/ciencia/articulo/2019/3/alcohol-relacion-entre-genero-yconsumo/>
- Peña Q., N. (n.d.). *EXPO COACHING*. Retrieved from La adolescencia de la tercera edad : <https://www.expocoaching.net/articulos/articulos-area-bienestar/la-adolescencia-latercera-edad/>
- Pin Vieito, N., Guerrero Montañés , A., & Delgado Blanco , M. (2014, Diciembre). *Galicia Clinica*. Retrieved from Hepatocarcinoma: estado actual: <https://galiciaclinica.info/PDF/GC75-4.pdf>
- Pinheiro, D. (2020, 05 09). *¿Las píldoras anticonceptivas pueden causar cancer?* Retrieved from https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.mdsau.de.com/es/ginecologia-es/anticonceptivos/pildoras-anticonceptivas-cancer/&ved=2ahUKEwjInfmfLLbpAhWUUt8KHTmGCjEQFjAHegQIBRAB&usg=AOvVaw1ovdFYhMP_wpY6_pl7DKy-
- Revista de gastroenterología de México. (2010, 11). *Revista de gastroenterología de México*. Retrieved from Carcinoma hepatocelular: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-carcinoma-hepatocelulararticulo-X0375090610873905>
- Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. (2018, 05). *Efectividad de los inhibidores de quinasas en el carcinoma hepatocelular avanzado*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/325065073_Efectividad_del_sorenafid_en_el_carcinoma_hepatocelular_avanzado
- Sinc. (2018, Noviembre 28). *Nuevo vínculo entre síndrome metabólico y cáncer hepático*. Retrieved from <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Nuevo-vinculo-entre-sindromemetabolico-y-cancer-hepatico>
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2020, Enero 28). *Cáncer de hígado*. Retrieved from <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/higado?showall=1>

- Sociedad Española de Oncología Médica. (n.d.). *Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan*. Retrieved from <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/nuevostratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan?start=3>
- Society of Interventional Radiology (SIR). (2019, 02 20). *Ablación por radiofrecuencia (ARF) / Ablación por microondas (AMO) de tumores hepáticos*. Retrieved from <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=rfaliver>
- Solís Herruzo, J., & Solís Muñoz, P. (2005, Abril 04). *Virus de la hepatitis y carcinoma hepatocelular*. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005000400001
- Tapias M, M., & Idrovo C, V. (2013, Octubre 16). *Historia natural del hepatocarcinoma*. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01209957201300050002
- Urrego, J., & Díaz, G. (2006). *Aflatoxinas: mecanismos de toxicidad en la etiología de cáncer hepático celular*. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112006000200006
- Valladares Perez, W. O. (2018, Noviembre 28). *Comportamiento clínico de los casos de hepatocarcinoma en el servicio de oncología del Hospital Roberto Calderon Gutierrez durante el periodo del 01 de mayo 2012 al 31 de diciembre del 2016*. Retrieved from <http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/9058>
- Vorobioff, J. D. (2015, 08 08). *Gastroenterológica Latinoamericana*. Retrieved from Sangrado variceal en el paciente cirrótico.: <https://actagastro.org/sangrado-varicealen-el-paciente-cirrotico-tratamiento-medico/>

XIII. ANEXOS



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Tema: Comportamiento clínico de carcinoma hepatocelular en adultos jóvenes del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Número de expediente: _____

Código: _____

Ficha N° _____

I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Sexo: H__ M__

Edad: 18-20 ____ 21-23 ____ 24-26 ____ 27-29 ____ 30-32 ____ 33-35 ____

Procedencia: Departamento: _____ Municipio: _____ Urbano__ Rural__

II. FACTORES PREDISPONENTES AL DESARROLLO DE CHC

Infección por hepatitis B Resultado de laboratorio:

Positivo____ Negativo____

Infección por hepatitis C Resultado de laboratorio:

Positivo____ Negativo____

Ingiere alcohol:

Sí____ No____

Cirrosis hepática

Resultado de ultrasonido y exámenes de laboratorio

Sí____ No____

Esteatosis hepática:

Resultado de ultrasonido y exámenes de laboratorio

Sí___ No___

Enfermedades metabólicas: Sí___ No___

Diabetes mellitus: ___

Dislipidemia: ___

Hemocromatosis: Si___ No ___No se hizo: ___

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa: Si___ No ___No se hizo ___

Enfermedad de Wilson: Si___ No ___No se hizo: ___

Fuma:

Si___No___

Uso de anticonceptivos orales:

Si___No___

Tipo de métodos anticonceptivos:

Hormonal combinada___

Solo gestagenos___

De emergencia___

III. MANIFESTACIONES CLINICAS

Dolor abdominal: Si___ No___

Ictericia: Si___ No___

Hepatomegalia: Si___ No___

Síndrome constitucional: Si___ No___

Sangrado de tubo digestivo: Si___ No___

Ascitis: Si___ No___

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diagnóstico:

1. US abdominal: Sí___ No___

Hallazgos ultrasonográficos:

Lesión única ____ Lesiones múltiples ____ Vascularización ____ Extensión a otros
órganos ____ Necrosis ____ Hipertensión portal ____ Trombosis portal ____

2. Alfetoproteína: Sí ____ No ____

Niveles de alfafetoproteína: _____

3. Tomografía multifásica: Si ____ No ____ **Hallazgos tomográficos y resonancia:**

Hipercaptación en la fase arterial ____ Lavado rápido venoso ____

4. Biopsia: Si ____ No ____

Tratamiento recibido:

Quirúrgico ____ Locorregional ____ Sistémico ____

Especificar tipo de tratamiento: _____

V. FACTORES PRONÓSTICOS

Tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico: _____

Fecha del diagnóstico: _____

Escala funcional ECOG: 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____

Clase funcional CHILD PUGH: A ____ B ____ C ____

Estadío TNM: IA ____ IB ____ II ____ IIIA ____ IIIB ____ IVA ____ IVB ____

Estadificación Barcelona (BCLC)

Muy temprano (0) ____ Temprano (A) ____ Intermedio (B) ____ Avanzado (C) ____
Terminal (D) ____

Tiempo de evolución de la enfermedad en meses hasta el alta o defunción:

Alta: Sí ____ No ____

Defunción: Sí ____ No ____

FIGURA 1. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (Escala ECOG)

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina.
2	Capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto.
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla.
5	Muerto.

FIGURA 2. Clase Funcional CHILD PUGH

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina mg/dl	<= 2	2-3	>3
Albúmina g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de Protrombina	1-3	4-6	>6
* Segundos sobre el control	<1.8	1.8-2.3	>2.3
* INR			
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida en dos años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85

B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

FIGURA 3. Estadiaje Barcelona Clinic Liver Cancer (Estadiaje BCLC)

Estadío BCLC	Estadío tumoral	Función hepática
A CHC Inicial	Único < 5 cm	Bil T normal O elevada / No HTP o HTP / Child Pugh A-B
B CHC Intermedio	Multinodular grande	Child Pugh A-B
C CHC Avanzado	Invasión vascular o diseminación extrahepática	Child Pugh A-B
D CHC Terminal	Cualquiera	Child Pugh C

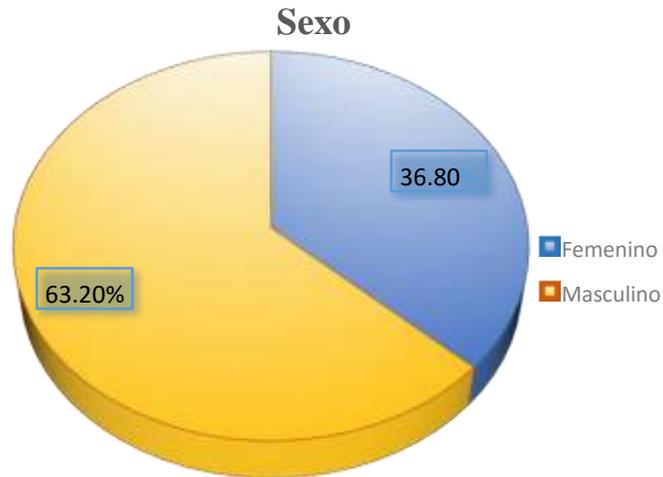
FIGURA 4. Sistema de puntuación TNM (Tumor, Ganglios, Metástasis)

Etapa AJCC	Agrupación por etapas	Descripción de la etapa
IA	T1a	Un solo tumor de 2 cm (4/5 de pulgada) o de menor tamaño que no ha crecido hacia los vasos sanguíneos (T1a).
	N0	No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	M0	
IB	T1b	Un solo tumor que mide más de 2cm (4/5 de pulgada) y que no ha crecido hacia los vasos sanguíneos (T1b).
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
	M0	
II	T2	Un solo tumor que mide más de 2 cm (4/5 de pulgada) y que ha crecido hacia los vasos sanguíneos, O más de un tumor sin que ninguno mida más de 5 cm (aproximadamente 2 pulgadas) de ancho (T2).
	N0	No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	M0	

IIIA	T3	Más de un tumor, con al menos uno que mide más de 5 cm de ancho (T3).
	N0	No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	M0	
IIIB	T4	Hay al menos un tumor (de cualquier tamaño) que ha crecido hacia una rama principal de una vena grande del hígado (vena hepática o la vena porta) (T4).
	N0	
	M0	No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T	Un solo tumor o muchos tumores de cualquier tamaño (Cualquier T) que se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N1), pero no a sitios distantes (M0).
	N1	
	M0	
IVB	Cualquier T	Un solo tumor o muchos tumores de cualquier tamaño (Cualquier T).
	Cualquier N	Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N).
	M1	El cáncer se ha propagado a órganos distantes como los huesos o los pulmones (M1).

Sexo de los pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

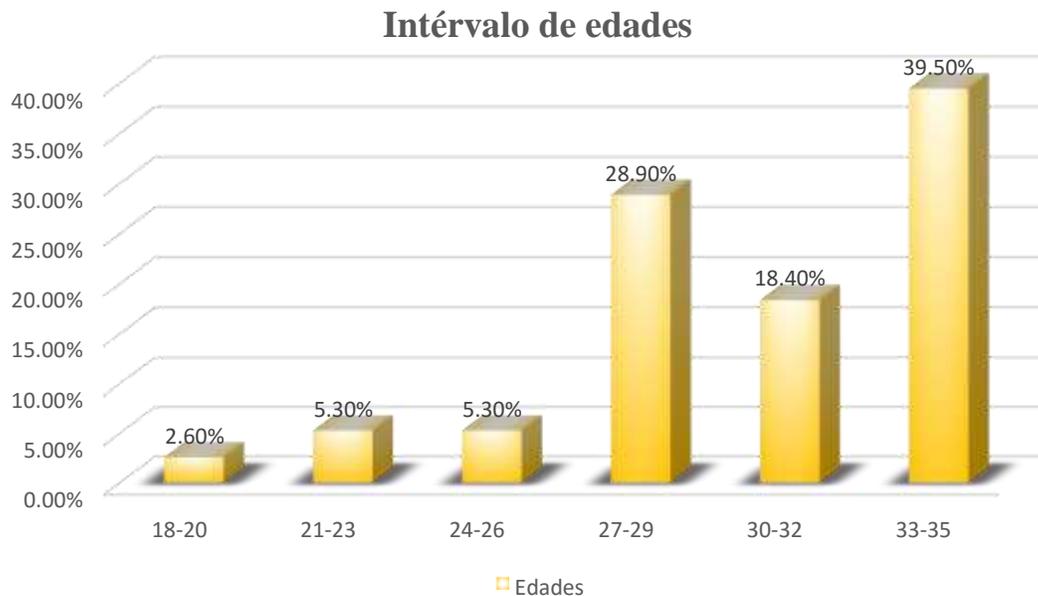
Gráfica No. 1: Sexo de los pacientes.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Edades de los pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

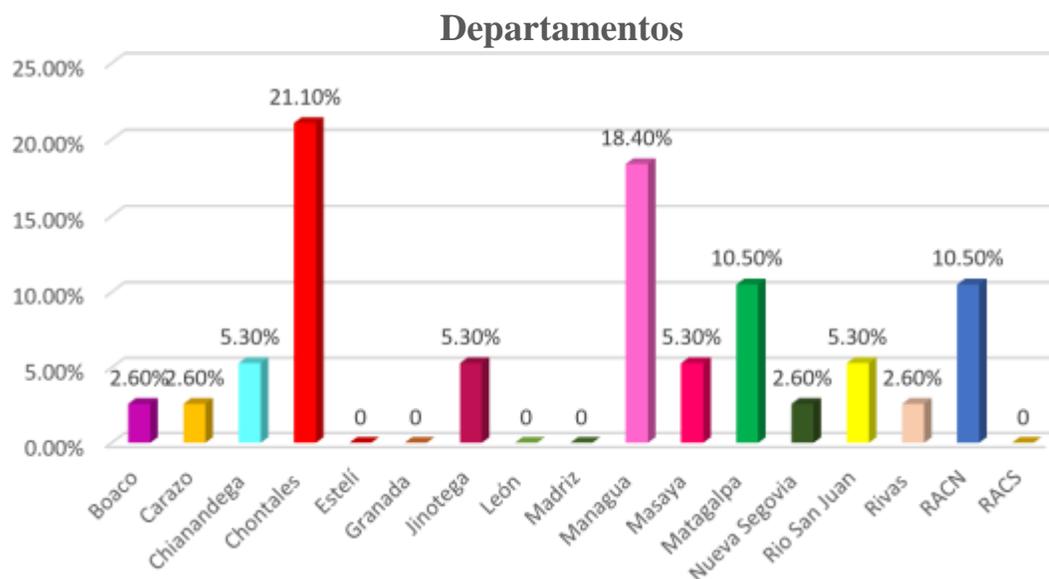
Gráfica No. 2: Intervalo de edades de los pacientes



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Departamentos de procedencia de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

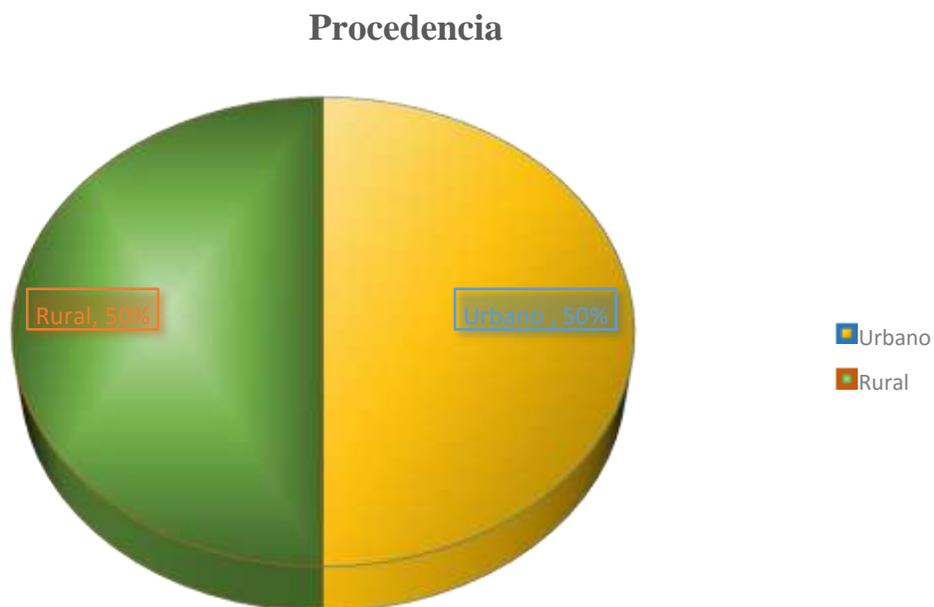
Gráfica No. 3: Departamentos de procedencia de los pacientes.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Procedencia de los pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Gráfica No. 4: Procedencia de los pacientes.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 1: Factores predisponentes en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Factores predisponentes		Frecuencia	Porcentaje
Infección por Virus de Hepatitis B	Negativo	28	73.7
	Positivo	10	26.3
Infección por Virus de Hepatitis C	Negativo	37	97.4
	Positivo	1	2.6
Consumo de alcohol	No	26	68.4
	Si	12	31.6
Cirrosis Hepática	No	33	86.8
	Si	5	13.2
Esteatosis Hepática	No	27	71.1
	Si	11	28.9
Enfermedades Metabólicas	Ninguna	27	71.1
	Diabetes	6	15.8
	Obesidad	5	13.2
Fumado	No	31	81.6
	Si	7	18.4
Anticonceptivos Hormonales	Desconocido	38	100

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 2: Otras enfermedades de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Otras Enfermedades	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	25	65.9
Hipertensión arterial	11	28.9
Insuficiencia valvular	1	2.6
Epilepsia	1	2.6

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 3: Manifestaciones clínicas en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Manifestaciones clínicas.		Frecuencia	Porcentaje
Dolor abdominal	No	2	5.3
	Si	36	94.7
Ictericia	No	23	60.5
	Si	15	39.5
Hepatomegalia	No	0	0
	Si	38	100
Síndrome Constitucional	No	23	60.5
	Si	15	39.5
Sangrado de tubo digestivo	No	37	97.4
	Si	1	2.6
Ascitis	No	21	55.3
	Si	17	44.7
Tiempo de inicio de síntomas		5.6 ± 4.1 meses	

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 4: Instrumentos diagnósticos utilizados en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Instrumentos diagnósticos.	Frecuencia	Porcentaje
Métodos diagnósticos de extensión	12	31.5
Biopsia	5	13.2
Ambas	21	55.3

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 5: Métodos diagnósticos utilizados en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Métodos diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Ultrasonido	2	5.3
Ultrasonido+alfafetoproteína+tomografía computarizada+biopsia	8	21.1
Ultrasonido+tomografía computarizada	6	15.7
Ultrasonido+tomografía computarizada+biopsia	16	42.1
Ultrasonido+tomografía computarizada+alfafetoproteína	3	7.9
Ultrasonido+biopsia	3	7.9

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 6: Hallazgos Ultrasonográficos encontrados en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Hallazgos Ultrasonográficos	Frecuencia	Porcentaje
Lesión única	8	21.1
Lesiones múltiples	15	39.6
Trombosis portal	1	2.6
Vascularización	1	2.6
Lesión única+Necrosis	2	5.3
Lesión única+trombosis de vena cava inferior	1	2.6
Lesión única+vascularidad	4	10.5
Lesiones múltiples hipertensión portal	4	10.5
Lesiones múltiples+Vascularidad	1	2.6
Lesiones múltiples+necrosis	1	2.6

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 7: Hallazgos tomográficos y de Resonancia Magnética encontrados en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Hallazgos tomográficos y de RM	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	15	39.4
Hiper captación en fase arterial + Lavado venoso rápido	23	60.6

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 8: Niveles de Alfafetoproteína en pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Niveles de Alfafetoproteína	
Media	2,342.52 ng/ml
Desviación Estándar	±10,136.24n ng/ml

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 9: Tratamiento recibido por pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Tratamiento recibido.	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento quirúrgico	10	26.3
Tratamientos locorregionales	5	13.2
Tratamiento sistémico	4	10.5
Quirúrgico + locorregional	1	2.6
Quirúrgico + locorregional + quimioterapia	4	10.5
Quirúrgico + quimioterapia	7	18.5
Paliativo	6	15.8
Quirúrgico+ paliativo	1	2.6

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 10: Tratamiento recibido por pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

Tratamiento		Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia sistémica	No	22	57.9
	Si	16	42.1
Tratamiento quirúrgico	Ninguno	15	31.6
	Resección quirúrgica	26	68.4
Terapia dirigida (Sorafenib u otros)	Ninguno	38	100

Tratamiento Locorregional	Ninguno	28	73.7
	Quimioembolización	8	21.1
	Radioterapia	1	2.6
	Ambas	1	2.6

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 11: Estadiaje y factores pronósticos de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

N=38

ECOG	Frecuencia	Porcentaje
1	2	5.3
2	11	28.9
3	21	55.3
4	4	10.5
Estadificación de Barcelona		
A1	0	0
A2	2	5.3
A3	1	2.6
A4	1	2.6
B	5	13.2
C	23	60.5
D	6	15.8
Clasificación Child Pugh		
A	12	31.6
B	22	57.9
C	4	10.5

Estadía TNM		
IA	0	0
IB	1	2.6
II	2	5.3
IIIA	10	26.3
IIIB	0	0
IVA	8	21.1
IVB	17	44.7

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

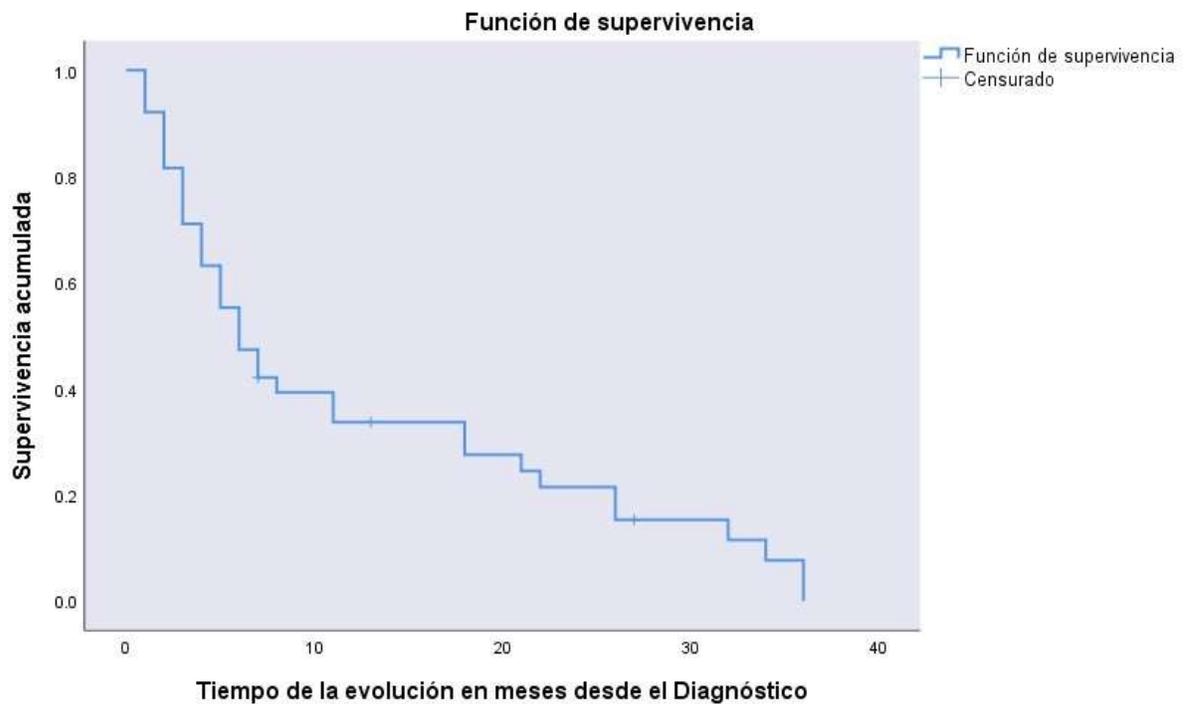
Cuadro No. 12: Condición de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Alta de los pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Si	0	0
No	33	86.9
Abandono	4	10.5
Fuga	1	2.6
Defunciones		
Si	6	15.8
Desconocido	32	84.2
Progresión de la enfermedad		
No	1	2.6
Si	32	84.2
Desconocido	5	13.2

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

APARTADO DE GRÁFICAS Y CUADROS DE SUPERVIVENCIA

Gráfica No. 1: Supervivencia global de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 1: Supervivencia global de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr.

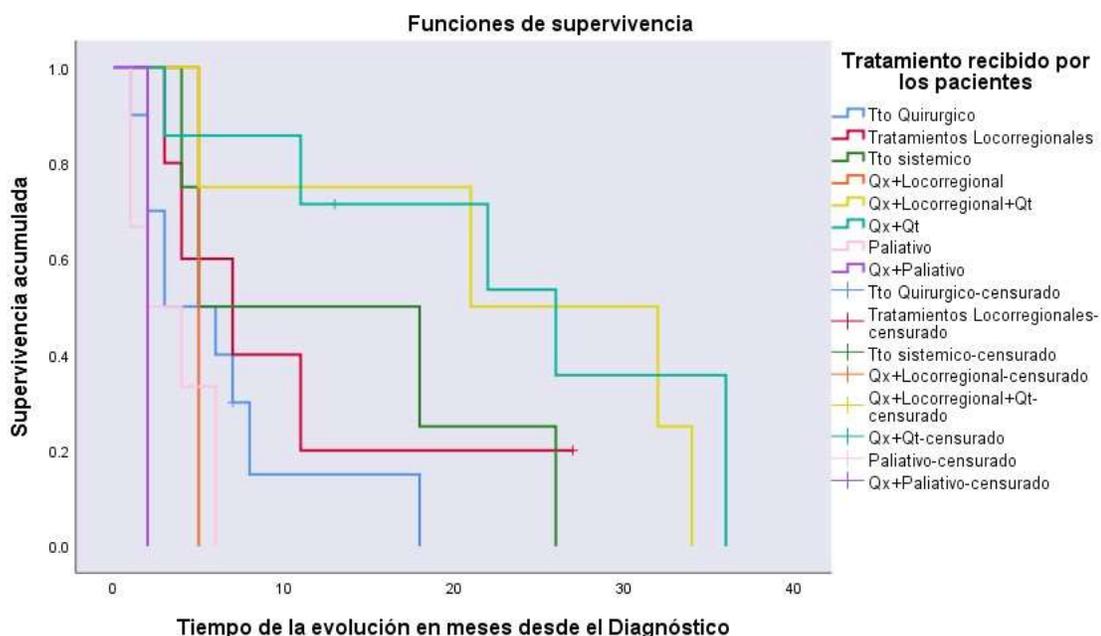
Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Paciente	Supervivencia en meses.	Censurado	Estado	Paciente	Supervivencia en meses.	Censurado	Estado
1	1	+	PS*	20	6	+	PS*
2	1	+	PS*	21	7		Fallecido
3	1	+	PS*	22	7	+	PS*
4	2	+	Abandono	23	7	+	PS*
5	2	+	PS*	24	8	+	PS*
6	2	+	PS*	25	11	+	Abandono
7	2	+	PS*	26	11	+	PS*
8	3		Fallecido	27	13	+	PS*
9	3	+	PS*	28	18		Fallecido
10	3	+	PS*	29	18	+	PS*
11	3	+	PS*	30	21	+	PS*
12	4	+	PS*	31	22	+	PS*
13	4	+	PS*	32	26	+	PS*
14	4	+	Abandono	33	26	+	PS*
15	5	+	Fuga	34	27	+	PS*
16	5		Fallecido	35	32	+	PS*
17	5	+	PS*	36	34		Fallecido
18	6	+	PS*	37	36	+	Abandono
19	6		PS*	38	36	+	PS*

PS*: Pérdida de seguimiento.

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Gráfica No. 2: Supervivencia en función del tratamiento recibido por pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 2: Supervivencia en función del tratamiento de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Tratamiento recibido.	Número de orden.	Supervivencia en meses.	Censurado	Estado
Tratamiento quirúrgico	1	1	+	Abandono
	2	2		Fallecido
	3	2	+	PS*
	4	3	+	Abandono
	5	3	+	PS*
	6	6	+	PS*
	7	7	+	Fuga

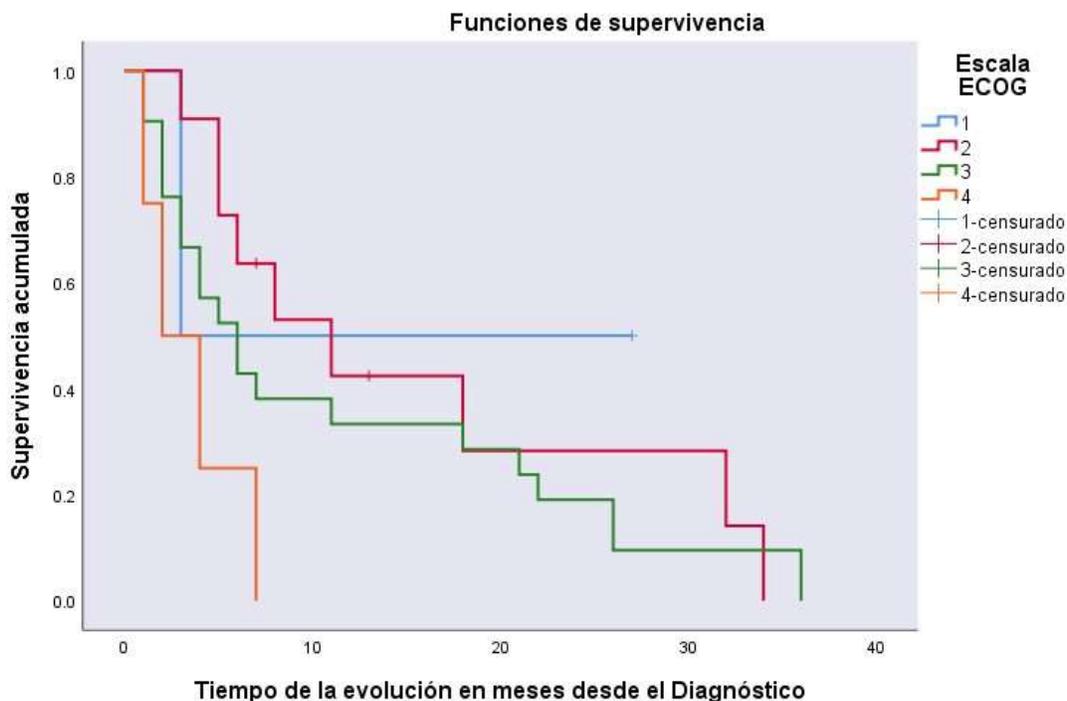
	8	7	+	PS*
	9	8	+	PS*
	10	8	+	PS*
Tratamientos Locorregionales	1	3	+	PS*
	2	4	+	PS*
	3	7	+	PS*
	4	11		Fallecido
	5	27	+	PS*
Tratamiento sistémico	1	4	+	PS*
	2	5		Fallecido
	3	18	+	PS*
	4	20	+	PS*
Quirúrgico + locorregional	1	5	+	PS*
Quirúrgico+ locorregional+ quimioterapia sistémica	1	5	+	PS*
	2	2		Fallecido
	3	32	+	PS*
	4	34	+	PS*
Quirúrgico+ quimioterapia	1	3	+	Abandono
	2	11	+	Abandono
	3	13	+	PS*
	4	22	+	PS*
	5	26	+	PS*
	6	36	+	PS*
	7	36	+	PS*
Paliativo	1	1		Fallecido
	2	1		Fallecido
	3	2	+	PS*
	4	4	+	PS*
	5	6	+	PS*
	6	6	+	PS*
Quirúrgico + paliativo	1	2	+	PS*

PS*: Pérdida de seguimiento.

Censura: El estado del paciente es "vivo" en la última observación registrada al no haberse producido el evento terminal.

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Gráfica No. 3: Supervivencia en función de la escala ECOG de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 3: Supervivencia en función de la escala ECOG de adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Esca la ECOG	Número de orden de pacientes.	Supervivencia en meses.	Censurado	Estado
1	1	3	+	PS*
	2	5	+	PS*
2	1	3	+	PS*

	2	5	-	Fallecido
	3	5	+	PS*
	4	6.	-	Fallecido
	5	7	+	Fuga
	6	8	+	PS*
	7	11	+	PS*
	8	13	+	Abandono
	9	18	+	PS*
	10	32	+	PS*
	11	34	+	PS*
3	1	1	+	PS*
	2	1	+	Abandono
	3	2	+	PS*
	4	2	+	PS*
	5	2	+	PS*
	6	3	+	PS*
	7	3	+	PS*
	8	4	-	Fallecido
	9	4	+	PS*
	10	5	+	PS*
	11	6	+	PS*
	12	6	+	PS*
	13	7	-	Fallecido
	14	11	+	PS*
	15	18	+	PS*

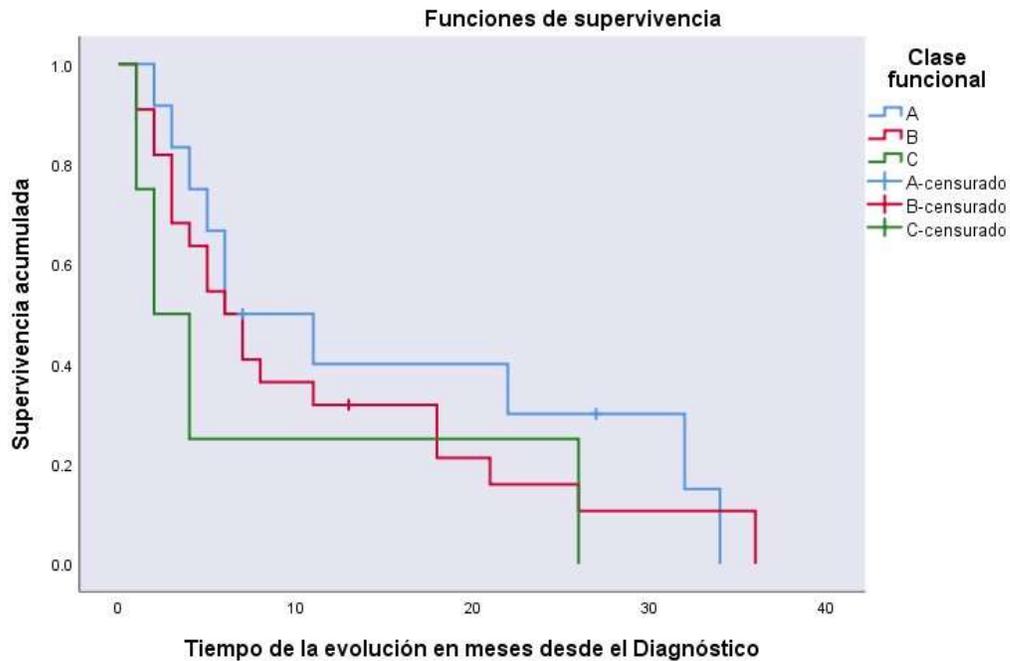
	16	21	-	Fallecido
	17	22	+	PS*
	18	26	+	Abandono
	19	26	+	PS*
	20	36	+	PS*
	21	36	+	PS*
4	1	1	-	Fallecido
	2	2	+	Abandono
	3	4	+	PS*
	4	7	+	PS*

PS*: Pérdida de seguimiento.

Censura: El estado del paciente es "vivo" en la última observación registrada al no haberse producido el evento terminal.

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Gráfica No. 4: Supervivencia en función de la clase funcional Child Pugh de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de HematoOncología, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 4: Supervivencia en función de la escala funcional Child Pugh de adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Clase funcional	Pacientes	Supervivencia en meses-	Censurado	Estado
A	1	2	+	PS*
	2	3	+	PS*
	3	4	+	Fuga
	4	5	+	PS*
	5	6		Fallecido
	6	6	+	PS*
	7	7	+	PS*
	8	11	+	PS*
	9	22	+	PS*
	10	27	+	PS*
	11	32	+	PS*
	12	34	+	PS*
B	1	1		Fallecido
	2	1	+	PS*
	3	2	+	PS*
	4	2	+	PS*
	5	3	+	Abandono
	6	3	+	PS*
	7	3	+	PS*
	8	4	+	PS*
	9	5		Fallecido
	10	5	+	PS*
	11	6	+	PS*
	12	7		Fallecido
	13	7	+	PS*
	14	8	+	PS*
	15	11	+	PS*
	16	13	+	PS*
	17	18	+	PS*
	18	18	+	PS*
	19	21		Fallecido
	20	26	+	PS*
	21	36	+	PS*

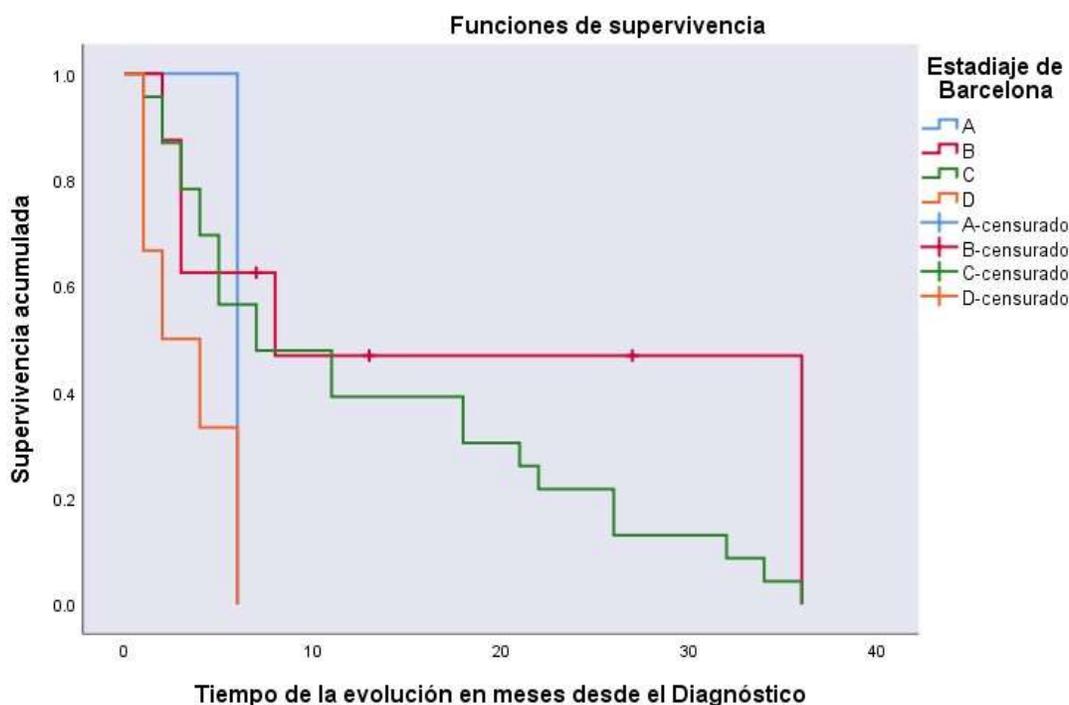
	22	36	+	PS*
C	1	1	+	Abandono
	2	2	+	Abandono
	3	4		Fallecido
	4	26	+	Abandono

PS*: Pérdida de seguimiento.

Censura: El estado del paciente es "vivo" en la última observación registrada al no haberse producido el evento terminal.

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Gráfica No. 5: Supervivencia en función de la escala de Barcelona de los adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 5: Supervivencia en función de la escala de Barcelona de los adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

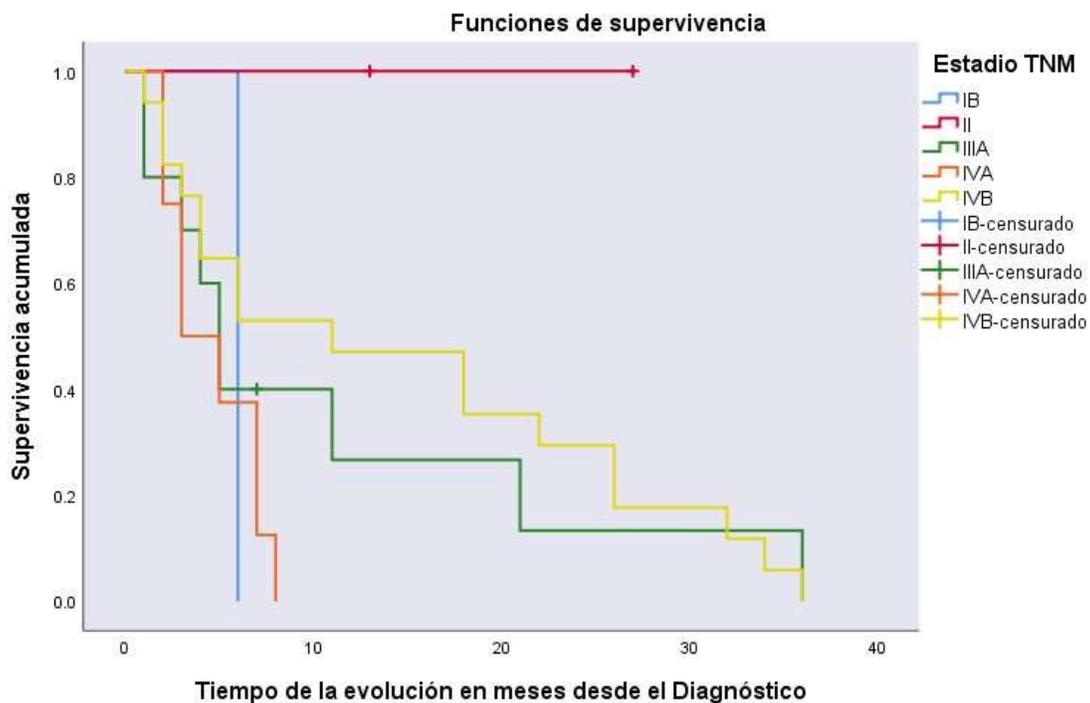
Estadía de Barcelona	Número de orden de pacientes.	Supervivencia en meses.	Censurado	Estado
A2	1	6	-	Fallecido
	2	8	+	PS*
A3	1	12	+	PS*
A4	1	14	+	PS*
B	1	2	+	PS*
	2	3	+	PS*
	3	3	+	PS*
	4	7	+	Fuga
	5	8	+	PS*
	6	13	+	Abandono
	7	27	+	PS*
C	1	1	+	Abandono
	2	2	+	PS*
	3	2	+	PS*
	4	3	+	PS*
	5	3	+	PS*

	6	4	-	Fallecido
	7	4	+	PS*
	8	5	-	Fallecido
	9	5	+	PS*
	10	5	+	PS*
	11	7	-	Fallecido
	12	7	+	PS*
	13	11	+	PS*

	14	11	+	PS*
	15	18	+	PS*
	16	18	+	PS*
	17	21	-	Fallecido
	18	22	+	PS*
	19	26	+	Abandono
	20	26	+	PS*
	21	32	+	PS*
	22	34	+	PS*
	23	36	+	PS*

D	1	1	-	Fallecido
	2	1	+	PS*
	3	2	+	Abandono
	4	4	+	PS*
	5	6	+	PS*
	6	6	+	PS*

Gráfica No. 6: Supervivencia en función de la escala TNM en adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.



Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Cuadro No. 6: Supervivencia en función de la escala TNM en adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.

Estadio TNM	Número de orden de los pacientes.	Supervivencia en meses.	Censurado.	Estado
IB	1	6	-	Fallecido
II	1	13	+	Abandono
	2	15	-	Fallecido
III A	1	1	-	Fallecido
	2	1	+	PS*
	3	3	+	PS*
	4	4	+	PS*
	5	5	+	PS*
	6	5	+	PS*
	7	7	+	Fuga
	8	11	+	PS*
	9	21	-	Fallecido
	10	36	+	PS*
IV A	1	2	+	PS*
	2	2	+	PS*
	3	3	+	PS*
	4	3	+	PS*
	5	5	-	Fallecido
	6	7	-	Fallecido
	7	7	+	PS*
	8	8	+	PS*
IV B	1	1	+	Abandono
	2	2	+	PS*
	3	2	+	Abandono
	4	3	+	PS*
	5	4	-	Fallecido
	6	4	+	PS*
	7	6	+	PS*
	8	6	+	PS*
	9	11	+	PS*
	10	18	+	PS*
	11	18	+	PS*

	12	22	+	PS*
	13	26	+	Abandono
	14	26	+	PS*
	15	32	+	PS*
	16	34	+	PS*
	17	36	+	PS*

PS*: Pérdida de seguimiento.

Censura: El estado del paciente es "vivo" en la última observación registrada al no haberse producido el evento terminal.

Fuente: Expediente clínico de pacientes adultos jóvenes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular del servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, enero 2017-diciembre 2020.