
TRABAJO INVESTIGATIVO FINAL DE GRADO

Aldo Parodi Pita

Universidad Católica Santiago de Guayaquil



aldoparodi@ymail.com

kaldo.7pp@hotmail.com

0999521964

042922738

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS RELACIONADOS AL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES MASCULINOS DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL- ECUADOR, ENTRE ENERO DE 2009 Y ENERO DE 2013.

Aldo Parodi Pita.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tercer cáncer más mortal del mundo. Su prevalencia es variable, en el mundo oriental es mayor que en el occidental y el establecimiento de la patología en un hígado cirrótico ha disminuido en frecuencia.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es demostrar las características epidemiológicas asociadas al CHC.

Metodología: Estudio retrospectivo observacional de cohorte transversal efectuado en pacientes masculinos diagnosticados histológicamente de CHC entre 2009-2013 en el Hospital de Solca Guayaquil.

Resultados: Se analizaron un total de 67 pacientes masculinos con CHC con una media de 64,6 (31-86) años. El 43,3% de los pacientes pertenecientes a la provincia del Guayas, 32,8% obreros de profesión, y un 41,8% solo obtuvo educación primaria. Las variables asociadas fueron el estatus cirrótico 56,7%, las infecciones por virus hepatotropos 32,8% y la resistencia a la insulina 46,3%. Dentro de los factores de riesgo combinados más frecuentes tuvimos DM + Obesidad 20,9% y VHB + Cirrosis 19,4%, siendo el primero exclusivo del grupo no cirrótico.

Conclusiones: La cirrosis no es la única vía patológica para el desarrollo del CHC, ya que los no cirróticos con factores metabólicos como Diabetes y Obesidad representan un factor de riesgo sumamente importante.

Palabras clave: *Carcinoma hepatocelular. Cirrosis, Virus Hepatotropos, Resistencia a la Insulina.*

ABSTRACT

Background: The hepatocellular carcinoma (HCC) is the third type of cancer with more mortality in the world. Its prevalence varies; being higher in Asia than in the West, the establishment of the pathology in a cirrhotic liver has decreased in frequency.

Objective: The objective of this work is to demonstrate the epidemiological characteristics of HCC.

Methods: Retrospective cohort cross prevalence study with male patients who were histologically diagnosed with HCC between 2009-2013 at Hospital de Solca Guayaquil.

Results: A total of 67 male patients with HCC were analyzed with an average 64,6 (31-86) years old.

The 43, 3% of patients originally from Guayas, 32.8% laborers, and a 41,8% only studied elementary school. The associated variables were cirrhotic status 56.7%, the infections due to hepatotropic virus 32.8% and insulin resistance 46.3%. The most important risk factors combinations being DM + obesity 20.9% and HBV + cirrhosis 19.4%; the first being exclusively from the no cirrhotic group.

Conclusions: Cirrhosis is not the only pathologic way for the development of HCC, the not cirrhotic patients with metabolic factors like diabetes and obesity represent a highly important risk factor.

Key words: *Hepatocellular carcinoma, Cirrosis, Hepatotropicsvirus, Insulinresistence*

INTRODUCCION

En el 2010 se reportó a nivel mundial 748,300 casos de carcinoma hepatocelular (CHC) de los cuales se produjeron 695,900 muertes, reflejando claramente el mal pronóstico de la enfermedad¹. El CHC es la principal neoplasia primaria maligna del hígado y el sexto más frecuente en el mundo así como el tercero en causar mayor mortalidad después del cáncer de pulmón y estómago respectivamente². La población masculina es la más atacada por esta patología y en países desarrollados la tasa de incidencia es de 17,4 vs 8,7 en la población femenina; con una tasa de mortalidad de 16,8 y 8,1 respectivamente³. A nivel mundial el principal factor de riesgo es la infección crónica por el VHB⁴. En las zonas de baja prevalencia como Norte América, Norte de Europa y Oceanía es rara su presentación antes de los 40 años de edad, no así en las de alta prevalencia como Sureste de Asia y África subsahariana donde aparece en portadores del virus sin hepatopatía avanzada⁵. China reporta aproximadamente el 50% de los casos a nivel mundial, siendo hasta siete veces mayor en la población masculina, incluso se ha comprobado susceptibilidad genética en este grupo geográfico debido a la alta incidencia en descendientes de Chinos que habitan en el extranjero⁶.

En el mundo occidental la infección de VHC seguido del consumo de alcohol son los mayores exponentes

responsables^{7,8}. Estados Unidos reporta una incidencia que rodea

los 4,9 casos por 100,000 habitantes⁹. Sin embargo el país del norteedemiológicamente posee una etiología incierta en el 50% de los casos a diferencia de España, que con una incidencia de 8,2/100.000 habitantes, el 70% se da en un hígado cirrótico¹⁰. En estos dos países la incidencia es de 2-1 en hombres y mujeres, régimen que no se cumple en los países de Sudamérica en donde la relación hombre-mujer es de 1-1^{3,4}.

En el 2009 la INEC reportó en el Ecuador una incidencia de 8,3 casos por 100.000 habitantes cifra que nos hizo pasar de ser un país de bajo riesgo a un país de riesgo moderado al triplicar la incidencia registrada en 1999 de 2,7/100.000, lo cual es motivo de preocupación. (Grafico 1)

La patogenia del CHC es multifactorial, con una elevada asociación a la presencia de hepatitis viral crónica^{7,11,12}, consumo de alcohol¹³, exposición a aflatoxinas¹⁴, hepatitis autoinmune¹⁵, neoplasias benignas como el adenoma hepatocelular¹⁶, alteraciones genéticas como la hemocromatosis¹⁷, colestasis congénitas¹⁸, enfermedad de Wilson¹⁹, porfirias, deficiencia de alfa1-antitripsina, y las de boga actualmente y un tanto marginadas Diabetes Mellitus 2 y la Obesidad^{20,21}. Tradicionalmente se ha asociado a la cirrosis hepática como un estado pre cancerígeno sin embargo actualmente a nivel mundial se ha demostrado que el 49% de casos de CHC se da en hígados no cirróticos, debido a que la

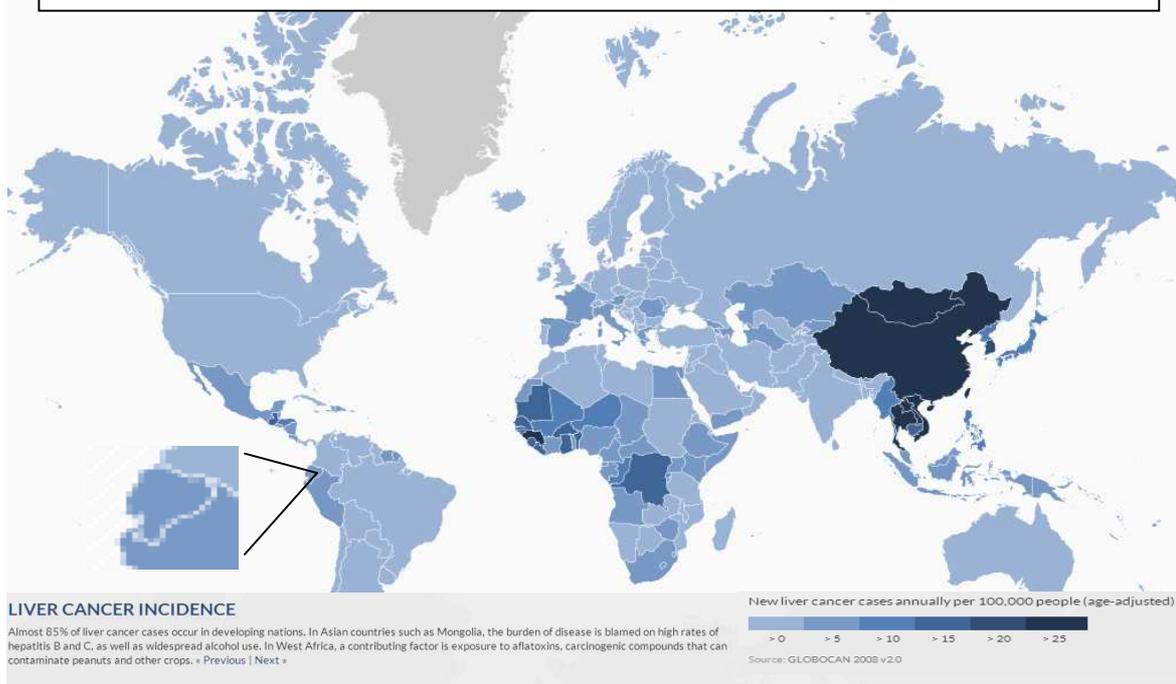
esteatohepatitis como entidad sola representa un predisponente para la carcinogénesis^{20,22}. La línea esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis y CHC no sigue una secuencia estricta como es dictada en la literatura, y es posible que aparezca en hígados no cirróticos^{1,23}.

La esteatohepatitis no alcohólica o también conocida como NASH por sus siglas en inglés es una enfermedad cada vez más frecuente, relacionada con la diabetes y la obesidad caracterizada por una resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia, un estado inflamatorio crónico por expansión adipocitaria lo cual crea proliferación de citoquinas pro-inflamatorias tales como el TNFy la IL-6, que junto a una

actualidad gracias a la ingeniería genética independientemente del agente o los agentes etiológicos agresores, se considera a los responsables de los cambios en el genoma de los hepatocitos las mutaciones del TP53, CTNNB1 (15-42%), así como del promotor TERT en el 59% de los CHC los mismos que dictaminaran el crecimiento tumoral^{8,24,27,28}.

Con respecto al tratamiento de los pacientes con CHC, solo la cuarta parte lograra un tratamiento curativo²⁵; debido, a que el diagnóstico de esta neoplasia, a pesar de la existencia de pruebas de tamizaje imagenológicas y de laboratorio, suele ser muy tardío y las detecciones se dan por lo general en

GRAFICO 1: Incidencia de Carcinoma Hepatocelular por 100.000 habitantes año



reducción de los niveles de adiponectina, proteína de carácter anti-inflamatoria son la llave de acceso a la enfermedad^{2,21}. En la

niveles avanzados de la enfermedad en donde queda únicamente tratamiento sintomático²⁶. La resección quirúrgica es la terapia de

elección del CHC sobre hígado no cirrótico, dada la posibilidad de realizar grandes resecciones con menor morbimortalidad que sobre un hígado cirrótico. Además, a pesar de ser diagnosticado tardíamente, el pronóstico es mejor que en los casos en los que existe una cirrosis hepática subyacente^{29, 30}.

Los diferentes estudios a nivel mundial nos hablan de que la prevalencia del CHC ha ido aumentando en los últimos años, situación alarmante que ha despertado nuestro interés debido a los aspectos silentes y fulminantes de la enfermedad lo que hace importante conocer las causas responsables desencadenantes de la patogenia de la enfermedad, las mismas que permitirán el conocimiento adecuado al personal médico, paramédico y no médico para la aplicación de acciones preventivas y asistenciales más adecuadas a las necesidades y posibilidades del Ecuador. El presente trabajo tiene como objetivo determinar las características epidemiológicas asociadas a los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular en el Hospital Solca de Guayaquil entre el 1ero de Enero del 2009 y el 1 de Enero del 2013.

METODOLOGIA

Estudio descriptivo retrospectivo observacional de cohorte transversal en el que se recogieron variables demográficas, etarias, étnicas, clínicas, terapéuticas, e histopatológicas, del área de

estadística del hospital de Solca Guayaquil mediante la revisión de las historias clínicas y exámenes complementarios de laboratorio en los pacientes masculinos con diagnóstico primario de Carcinoma Hepatocelular, confirmado por criterios histológicos (biopsia hepática o en la pieza de resección quirúrgica) ingresados en la misma institución durante el periodo de Enero de 2009 a Diciembre de 2013. Se excluyeron pacientes atendidos en el citado periodo de sexo femenino con diagnóstico histopatológico de carcinoma y pacientes masculinos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular no comprobado histológicamente o que presenten otras neoplasias hepáticas malignas tales como Hepatoblastomas, Angiosarcomas u otros sarcomas. Se seleccionaron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de forma no aleatoria.

Los datos fueron registrados en una ficha individual de recolección de datos, en la que se registró información sobre las siguientes variables: edad, peso, altura, estado civil, raza, procedencia, ocupación, nivel educacional, tratamiento recibido, hábito alcohólico, presencia de estatus cirrótico confirmado por biopsia, o por antecedentes clínicos de descompensación de la hepatopatía tales como encefalopatía, ascitis o hemorragia digestiva alta), infección por virus hepatitis con serología positiva para VHB y VHC, así como presencia de factores de enfermedad metabólica establecida por diagnóstico previo o tratamiento instaurado en el caso de la diabetes y para la obesidad se realizó por

registro de IMC>30 o mediante el cálculo del mismo tomando el peso y estatura de los pacientes.

En el análisis estadístico se describieron las variables mediante número de pacientes y porcentaje en cada grupo. Para la tabulación y el análisis de los datos se utilizó el programa informático Microsoft Excel 2012 para Windows.

RESULTADOS

De los 67 pacientes con CHC, evaluamos las diferentes características demográficas y etarias encontrando un rango de edad entre 31-86 años, con una media de 64,6 años. Los grupos etarios con mayor relevancia fueron los abarcados entre los años 50-59, 60-69 y 70-79 con un 23,9% de frecuencia para cada grupo individualmente.

Con respecto al lugar de nacimiento el 43,3% del total perteneció a la provincia del Guayas. En orden de frecuencia, le siguieron los grupos Manabí y Chimborazo, con el 16,4 y 14,9 % respectivamente.

El nivel educacional también fue un factor relevante en el estudio encontrando que los pacientes con educación primaria presentaron la mayor frecuencia 41,8% del total, seguidos por los que recibieron educación secundaria 31,3%, y superior 23,9%.

En cuanto a la ocupación de los pacientes estudiados, los de clase obrera se situaron en el primer

escalón con frecuencia de 32,8%, precedidos por el grupo con licenciatura académica en un 20,9% y trabajadores del hogar con 19,4%. (Tabla 1)

TABLA1: CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON CHC DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL-ECUADOR PERIODO 2009-2013			
	GRUPOS	n	%
E D A D	30-39	4	6,0
	40-49	4	6,0
	50-59	16	23,9
	60-69	16	23,9
	70-79	16	23,9
	80-89	11	16,4
PROCEDECENCIA	GUAYAS	29	43,3
	MANABI	11	16,4
	CHIMBORAZO	10	14,9
	ESMERALDAS	4	6,0
	SANTA ELENA	3	4,5
	COTOPAXI	3	4,5
	EL ORO	2	3,0
	EXTRANJEROS	2	3,0
	CANAR	1	1,5
	BOLIVAR	1	1,5
	TUNGURAHUA	1	1,5
EDUCACION	PRIMARIA	28	41,8
	SECUNDARIA	21	31,3
	SUPERIOR	16	23,9
	NINGUNO	2	3,0
OCUPACION	OBRERO	22	32,8
	LICENCIATURA	14	20,9
	HOGAR	13	19,4
	COMERCIANTE	10	14,9
	ADMINISTRATIVO	8	11,9

Según las características histológicas del hígado se formaron 2 grandes grupos los pacientes con status cirrótico establecido y los que presentaron ausencia del mismo, hallando una mayor frecuencia en el grupo cirrótico: 56,7% vs 43,3%.(Tabla 2).

GRUPOS	n	%	EM	DS
TOTAL	67	100,0	64,6	12,45
CIRROSIS	38	56,7	66,3	11,08
NO CIRROSIS	29	43,3	62,9	13,82

*EM: Edad Media
*DS: Desviación Standard

La vía patogénica de la enfermedad se baso en los factores de riesgo encontrados tanto en el grupo cirrótico como en el no cirrótico. En el primero se encontró la infección por virus hepatotropos 23,9%, el habito enólico 7,5% y causa desconocida 10,4% como los mayores factores involucrados, no así en el grupo de los no cirróticos que se encontró como factor involucrado con una alta frecuencia la presencia de factores metabólicos 32,8%, seguido muy lejos de la infección por VHB 9,0%. La combinación de dos factores de riesgo metabólicos como lo son la Diabetes y la Obesidad en hígados no cirróticos demostraron una elevada frecuencia 20,9%, dejando en segundo lugar la existencia de VHB en un hígado cirrótico 19,4%.(Tabla 3)

GRUPOS	n	%
INFECCION POR VIRUS HEPATROPOS		
TOTAL	22	32,8
CIRROSIS	16	23,9
VHB	13	19,4
VHC	3	4,5
NO CIRROSIS	6	9,0
VHB	6	9,0
PRESENCIA DE FACTORES METABOLICOS		
TOTAL	31	46,3
CIRROSIS	9	13,5
DBT	5	7,5
IMC>30	4	6,0
NO CIRROSIS	22	32,8
DBT	5	7,4
IMC>30	3	4,5
DBT y IMC >30	14	20,9
HABITO ALCOHOLICO		
TOTAL	5	7,5
CIRROSIS	5	7,5
CAUSA DESCONOCIDA		
TOTAL	8	11,9
CIRROSIS	7	10,4
NO CIRROSIS	1	1,5

*En el grupo No Cirrótico no hubieron pacientes con habito alcohólico niinfectados por el Virus Hepatitis C (VHC).

Con respecto al tratamiento el 47,8% recibió tratamiento sintomático con conducta paliativa y el 52,2% recibió terapias quirúrgicas, clínicas o ambas dependientes al estadio clínico de la neoplasia.(Tabla 4).

TABLA 4: TRATAMIENTO EMPLEADO EN PACIENTES CON CHC DEL HOSPITAL DE SOLCA GUAYAQUIL- ECUADOR PERIODO 2009-2013

GRUPOS	N	%
CONDUCTA PALIATIVA	32	47,8
HEPATECTOMIA SEGMENTARIA	12	17,9
QUIMIOTERAPIA SISTEMICA	7	10,4
HS + QTS	10	14,9
QUIMIOEMBOLIZACION	5	7,5
TRANSPLANTE HEPATICO	1	1,5
TOTAL	67	100,0
*HS: Hepatectomia Segmentaria		
*QTS: Quimioterapia Sistémica		

DISCUSION

El CHC constituye el 88% de todas las neoplasias primarias malignas del hígado. Siendo la tercera neoplasia con mayor mortalidad a nivel mundial poseyendo mayor predilección en el sexo masculino, con una relación que varía entre 2 a 4 pacientes varones por cada paciente mujer. En poblaciones de alto riesgo, como China y África subsahariana se ha reportado relaciones de (8 a 1). España, Portugal e Italia que son de moderado riesgo registran relaciones de (4-1); en contraste con lo registrado en Registros de CHC en países de América donde se reportan las menores relaciones por género, Estados Unidos (2-1), Costa Rica y Perú (1,6 a 1), Brasil (1.4- 1), Colombia y Venezuela (1,2 a 1). En este trabajo se encontró una relación de 0.9 a 1; cifra similar a la ya reportada por la INEC en el Ecuador.

El CHC se trata de una enfermedad multifactorial que puede presentarse en cualquier situación que cause una agresión hepática sostenida, a nivel mundial la literatura cita a la infección

viral por hepatitis B como el agente con mayor responsabilidad de causar la enfermedad, sobre todo en países de alto riesgo en donde las campañas de vacunación son insuficientes.

Por lo general la distribución según la edad del CHC varía según la región género, factores de riesgo pero sobre todo por el nivel de incidencia. En poblaciones de bajo riesgo el promedio de edad de los casos de CHC es de 75 años, mientras que en poblaciones de alto riesgo es de 45 años, En nuestro estudio el promedio de edad fue de 64,6 años, edad que junto a los niveles de incidencia de 8,3 por cada 100.000 habitantes nos confirman el salto de posición a un país de moderado riesgo. Situación alarmante ya que hace 10 años con una incidencia de 2,7 por cada 100.000 habitantes pertenecíamos al grupo de bajo riesgo. Esto nos lleva a pensar en cuál es la circunstancia que ha influido en nuestro país para tan abismal "progreso", si actualmente con las campañas masivas de vacunación contra los virus hepatotropos, se ha logrado disminuir la incidencia de infección por el virus de hepatitis B, surgen varias hipótesis, será que no han sido suficientes los planes de vacunación, o existirán sectores que no han tenido acceso a los mismos, el virus habrá desarrollado mayor potencial carcinogénico en el transcurso de los años, podría existir la posibilidad que la enfermedad encontrara o "siempre tuvo" otra vía carcinogénica más eficaz para presentarse.

Clásicamente se ha atribuido que el CHC es una de las consecuencias a la que puede llevar una enfermedad hepática crónica, fundamentalmente la

cirrosis hepática. Las causas más frecuentes de la cirrosis son la hepatitis B, la hepatitis C y la enfermedad hepática alcohólica, la primera representativa de Sudamérica, Asia y África, y las otras dos más propias de Norte América y Europa. En el presente trabajo se corrobora lo establecido por la literatura cuando se halló que el 56,7% de los pacientes con CHC tuvo asociado un estatus cirrótico, y que de estos el 19,4% tuvo serología positiva para infección por hepatitis B.

En nuestro estudio nos sorprendió encontrar que el 46,3% de los pacientes con CHC presento por lo menos un factor de riesgo metabólico independientemente de su estado cirrótico o no cirrótico, siendo claramente esta la otra vía carcinogénica que estábamos buscando, lo que lleva a pensar que gran parte de estas variaciones en la frecuencia de estos últimos años pueden estar relacionadas por no decir con mayor seguridad están relacionadas al aumento de las enfermedades metabólicas que son el gran mal del siglo y que van a la par con el "desarrollo" de los países, gracias al aumento de malos hábitos de vida como son el sedentarismo, falta de ejercicio físico rutinario y alimentación hipercalórica no balanceada siendo los detonantes de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, participes directos de la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio crónico, que causaran a su vez los cambios en el genoma de los hepatocitos, llevando a la presentación del proceso neoplásico hepático.

Los pacientes con cirrosis tuvieron una edad promedio mayor que la observada en el grupo sin cirrosis 66,3 vs 62,9,

debido probablemente, a que la mayoría de los pacientes de este último grupo presentaron con bastante frecuencia resistencia a la insulina y no síntomas de insuficiencia hepática que permitiera el tamizaje adecuado de la enfermedad mediante técnica de laboratorio o de imágenes. Siendo así en este grupo de pacientes la detección de la tumoración al momento de presentarse síntomas de la misma lo cual en la mayoría se da ya en estadios avanzados de la enfermedad.

Por otro lado, se conoce que en el Ecuador existen áreas con alto nivel endémico para infección por virus de hepatitis B; como lo son Guayas y Manabí, 73% de los infectados en nuestro estudio. Estas dos provincias forman parte de las mayores zonas agrícolas de nuestro Ecuador, Lo cual nos motiva a pensar en mejores estrategias de prevención para estos grupos poblacionales.

Existe una relación significativa en el presente estudio entre el nivel educacional y la ocupación encontrando una protección directamente proporcional entre la educación y la protección esto se atribuye al conocimiento de las características epidemiológicas de la enfermedad. Lo cual hace que sea una enfermedad potencialmente prevenible y "reversible".

En la mitad de los pacientes diagnosticados de CHC, la neoplasia se encuentra tan avanzada que no queda mucho que hacer más que terapia paliativa de los síntomas, sin embargo para el 50% restante hoy en día existen tratamientos quirúrgicos y médicos con gran efectividad pero no la

que se deseara entre los tratamientos realizados tenemos varios que depende su efectividad directamente del estadiaje del tumor al momento del diagnóstico, así como la presencia o no de status cirrótico. Los tratamientos quirúrgicos empleados en nuestro estudio fueron el trasplante hepático y la hepatectomía segmentaria. Cabe decir que son pocos los casos en los que está indicado el trasplante de hígado sobre todo por la principal limitación como lo es la "escasez" de órganos que existe en nuestro medio, claramente ratificado en el caso de nuestro único paciente que fue sometido a un trasplante el cual era extranjero residente en nuestro país y la intervención quirúrgica fue realizada en España. Es importante fomentar la realización de trasplantes en nuestro país ya que en otros países se están haciendo desde hace varios años siendo un método terapéutico importantísimo que debemos poseer, y en el caso del CHC que tiene una elevada mortalidad, en muchos casos es la única vía terapéutica para darles a los pacientes la esperanza de vida que ellos están buscando.

El tratamiento quirúrgico de resección hepática del lóbulo o los lóbulos involucrados es la opción terapéutica más usada en nuestro medio con el mejor costo-beneficio actualmente y que ha dado los mejores resultados sobre todo cuando la tumoración es localizada y no ha existido diseminación metastásica a órganos vecinos. En nuestros pacientes se lo uso como método único cuando la tumoración era pequeña, localizada y no tenía diseminación alguna, y en el caso de tumoraciones de mayor tamaño con invasión ganglionar o adenopatías peri

hepáticas sugestivas de malignidad se lo asocio con quimioterapia.

La quimioembolización constituyo una alternativa primaria cuando las opciones previas estuvieron contraindicadas. La quimioterapia administrada por vía sistémica no ha demostrado gran eficacia y es usada como opción secundaria cuando hay metástasis a órganos vecinos o distancia.

Como conclusión tenemos que el patrón epidemiológico del CHC depende de muchas variables, y cuando su presentación se da en pacientes diagnosticados de cirrosis hepática, el pronóstico es mejor; esto es debido al tamizaje empleado regularmente en este grupo de pacientes. La segunda conclusión, es que las enfermedades metabólicas como la obesidad o la diabetes mellitus son un problema creciente en nuestro medio y apunta a ser en el futuro si no se toman medidas adecuadas la vía principal de presentación de esta enfermedad. Como tercera conclusión es que la infección viral por hepatitis B no ha perdido el auge que se cree y continúa siendo un problema de salud pública sobre todo en países como el nuestro. La cuarta y última conclusión es que el diagnóstico se hace por lo general en estadíos avanzados lo cual dificulta e imposibilita en muchos casos la aplicación de terapias curativas, ya que las existentes en la actualidad, tienen una efectividad inversamente proporcional al estadiaje tumoral.

Como recomendaciones es preciso continuar aplicando métodos de tamizaje de CHC en pacientes con cirrosis hepática pero se debe ampliar los mismos en grupos de alto riesgo como son los pacientes mayores de 50

años con Obesidad, Diabetes Mellitus y esteatosis hepática así también independientemente de la edad a los pacientes con infección crónica por hepatitis B; la vacunación contra dicho virus precisa ser ampliada a todos los sectores del país y finalmente, se debe incentivar, estimular, y brindar las herramientas necesarias a los médicos para así realizar mayores estudios sobre CHC en el Ecuador y en América Latina, para definir mejor las características propias de las diferentes regiones en cada país y estudiar los grupos de mayor riesgo, y así poder emplear este conocimiento científico en la elaboración de protocolos específicos en cada país que permitan realizar un diagnóstico precoz y oportuno dada la agresividad y mortalidad de la enfermedad dando así la posibilidad de una intervención terapéutica curativa en un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. György Baffy, Elizabeth M. Brunt, Stephen H. Caldwell. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 j 1384–1391.
2. Óscar Nuñez Martínez, Ana Matilla Peña, Beatriz Merino Rodríguez, Antonio Díaz Sánchez, Arturo Colón Rodríguez, Enrique Ramón Botella, Ismael Yepes Barreto, Marisa Prieto Martínez, José María Tellado Rodríguez y Gerardo Clemente Ricote. Estudio descriptivo de la experiencia sobre carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico. *Gastroenterólogo Hepatol.* 2011; 34(5):322—328.
3. Alejandra Botero Toro, Marcela Londoño Sanin, Maria-Cristina Navas. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. *Iatreia* / vol 20/no.1 / marzo / 2007.
4. Herman Vildózola Gonzales¹, Jorge Luis Salinas. Historia Natural de la Infección Crónica por el Virus Hepatitis B. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 2009; 29-2: 147-157.
5. Dr. Misael Uribe Esquivel, Dr. Mauricio Garcia Saenz de Sicilia, Dr. Norberto Chavez Tapia, Dr. Jose de Jesus Roman Sandoval. Carcinoma hepatocelular. *Revista de Gastroenterología de México* 2010; Supl.2 (75):168-176.
6. Hashem B El-Serag, MD, MPH, Michael E DeBakey Veterans Administration Medical Center, Baylor College of Medicine Houston, Texas, USA. *Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. Volume 6 Issue 5 • November/December 2011.*
7. Kathryn L Nash, Tracy Woodall, Ashley SM Brown, Susan E Davies, and Graeme JM Alexander. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. *World J Gastroenterol.* Aug 28, 2010; 16(32): 4061–4065. Published online Aug 28, 2010.

8. Matthew M. Yeh, M.D., Ph.D., Hubert Darius-J Daniel, Ph.D., Ph.D., and Michael Torbenson, M.D. Hepatitis C Associated Hepatocellular Carcinomas in Non-Cirrhotic Livers. *Mod Pathol*. Author manuscript; available in PMC Feb 10, 2011.
9. Sean F. Altekruse, Katherine A. McGlynn, and Marsha E. Reichman. Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. VOLUME 27 _ NUMBER 9 _ MARCH 20 2009.
10. M. Vergara, M. Gil, B. Dalmau, R. Ribot, C. Navarro, A. Martin, M. Penafreta, J. Puig, J. Martin, J. Perendreu, J. Falcó y R. Bella: Historia natural del carcinoma hepatocelular en una cohorte de pacientes de un hospital comarcal. *Rev. esp. enferm. dig.* v.100 n.11 Madrid nov. 2008.
11. Julien Edeline, Jean-Luc Raoul, Elodie Vauleon, Anne Guillygomac'h, Karim Boudjema, and Eveline Boucher. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A retrospective study. *World J Gastroenterol*. Feb 14, 2009; 15(6): 713–716. Published online Feb 14, 2009.
12. Silvia Franceschi a,*, Syed Ahsan Raza. Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 286 (2009) 5–8.
13. Robert S. O'Shea, Srinivasan Dasarathy, Arthur J. McCullough, and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease. *HEPATOLOGY*, Vol. 51, No. 1, 2010.
14. José R. Urrego Novoa¹, Gonzalo J. Díaz. Aflatoxinas: Mecanismos de toxicidad en la etiología de Cáncer hepático celular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2006 Vol. 54 No. 2.
15. John Edison Prieto Ortiz, MD,¹ Javier Preciado, MD,² Sandra Huertas Pacheco, MD. Autoimmune hepatitis. 2012 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. *Rev Col Gastroenterol / 27* (4) 2012.
16. Dong Hwan Kim, Seung Up Kim, Dong Hyuk Nam, Yoon Jung Choi, Soo Mi Park, Chon Kyun Lee, and Do Young Kim: A Case of Hepatocellular Carcinoma Within Hepatocellular Adenoma in a Non-Cirrhotic Male. *Korean J Intern Med*. Jun 2009; 24(2): 147–152.
17. M Pellisé , J González-Abraldes, M Navasa, R Miquel, M Bruguera. Carcinoma hepatocelular en una paciente afectada de hemocromatosis hereditaria sin cirrosis. Vol. 24. Núm. 03. Marzo 2001.
18. Morten Ladekarl, Gerda Elisabeth Villadsen, Anne Roed Rudbeck, Øystein Aagenæs, Jens Erik Nielsen, Stephen Hamilton-Dutoit, and Marianne

Nordmark. Advanced Hepatocellular Carcinoma in Adolescence Associated with Congenital Cholestasis: A Case Description. *Case Rep Oncol.* 2013 Jan-Apr; 6(1): 98–103. Published online Feb 19, 2013

[19.](#) Raphael Thattil, Jean-François Dufour. Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient with Wilson's disease. *World J Gastroenterol.* Apr 7, 2013; 19(13): 2110–2113. Published online Apr 7, 2013.

[20.](#) A.L. Chagas, L.O.O. Kikuchi, C.P.M.S. Oliveira, D.C.P. Vezozzo, E.S. Mello, A.C. Oliveira, L.C. Cella, P. Herman, T. Bachella, S.H. Caldwell, V.A.F. Alves and F.J. Carrilho. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients?. *Braz J Med Biol Res*, October 2009, Volume 42(10) 958-962.

[21.](#) Yoshitaka Takuma and Kazuhiro Nouse. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review. *World J Gastroenterol.* Mar 28, 2010; 16(12): 1436–1441. Published online Mar 28, 2010.

[22.](#) Erica Fan Clayton, Emma Elizabeth Furth, Amy Ziober, Theodore Xu, Yuan Yao, Pil Gyu Hwang, and Zhanyong Bing. A case of primary clear cell hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Rare Tumors.* Apr 12, 2012; 4(2): e29. Published online May 17, 2012.

[23.](#) Drs. José Luis Galindo R., Juan José Lombardi A., Aníbal Larenas J., Gonzalo Carrasco A., Verónica Sanhueza L., Renato Sandoval S., Ricardo Espinoza G., Mario Correa C. Hepatocellular carcinoma in a non cirrhotic liver. *Rev. Chilena de Cirugía.* Vol. 64 - N° 5, Octubre 2012; pág. 472-475.

[24.](#) Maria Lina TorneselloLuigi BuonaguroFabiana Tatangelo, Gerardo Botti, Francesco Izzo, Franco M. Buonaguro. Mutations in TP53, CTNNB1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections. Volume 102, Issue 2, August 2013, Pages 74–83.

[25.](#) A. del Val Antoñana, I. Ortiz Polo, A. López Serrano, E. Moreno-Osset. Tratamiento del carcinoma hepatocelular. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia An. Med. Interna (Madrid) v.19 n.10 Madrid oct. 2002.

[26.](#) R. Vilana, A.Forner A. Garcia, C.Ayuso y C.Bru. Carcinoma hepatocelular: diagnostico, estadificacion y estrategia terapéuticas. *Radiologia.*2010;52 (5):385–398.

[27.](#) Caecilia HC Sukowati, Natalia Rosso, Devis Pascut,¹Beatrice Anfuso, Giuliano Torre, Paola Francalanci, Lory S Crocè, and Claudio Tiribelli: Gene and functional up-regulation of the BCRP/ABCG2 transporter in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 160. Published online Nov 15, 2012

[28.](#) Jean Charles Nault, Maxime Mallet, Camilla Pilati, Julien Calderaro, Paulette

Bioulac-Sage, Christophe Laurent, Alexis Laurent, Daniel Cherqui, Charles Balabaud & Jessica Zucman-Rossi. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. Received 2 May 2013 | Accepted 2 Jul 2013 | Published 26 Jul 2013 | Updated 10 Oct 2013.

[29](#). Alejandro Forner, Carmen Ayuso, Maria Isabel Real, Javier Sastre, Ricardo Robles, Bruno Sangro, Maria Varela, Manuel de la Mata, Maria Buti, Luis Marti-Bonmati, Concepcio Bru, Josep Taberner, Josep M Llovet y Jordi Bruix. Diagnostico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin(Barc)*.2009;132(7):272–287.

[30](#). Ozge Ozberk Onur, Ozlem Guneyssel, Murat Saritemur, and Arzu Denizbasi. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma presented as low back pain to an emergency department: a case report. *BMJ Case Rep*. 2009; 2009: bcr07.2008.0580. Published online Feb 26, 2009

[31](#). Giuseppe Brancatelli, MD, Michael P. Federle, MD, Luigi Grazioli, MD2, and Brian I. Carr MD, PhD. Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Liver: CT, Clinical, and Pathologic Findings in 39 U.S. Residents. January 2002 Volume 222, Issue 1

[32](#). Wenjiao Zeng, MD, PhD, Annette S. H. Gouw, MD, PhD, Marius C. van den Heuvel, MD, PhD, Grietje Molema, PhD, Sibrand Poppema, MD, PhD, Eric J. van der Jagt, MD, PhD, and Koert P. de Jong, MD, PhD. Hepatocellular Carcinomas in Cirrhotic and Noncirrhotic Human Livers Share Angiogenic Characteristics. *Ann Surg Oncol*. Jun 2010; 17(6): 1564–1571. Published online Jan 20, 2010.

[33](#)Stella Sun, Xin Yi, Ronnie TP Poon, Chun Yeung, Philip JR Day, and John M Luk. A protein-based set of reference markers for liver tissues and hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2009; 9: 309. Published online Sep 2, 2009

[34](#). Linares A, Rodríguez M, Gonzalez-Dieguez ML, Velazquez FR, Martinez M, Gonzalez N, Cadahia V, Gonzalez O, Garcia L, Huergo A, Castro I, Rodrigo L. LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. Vol 8e, Supl. 1

