



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

Factores de riesgo del hepatocarcinoma en pacientes del Hospital
Central Sur de Alta Especialidad PEMEX de enero de 2005 a
diciembre de 2015

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA EN:

CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

DR. JONATHAN RUBÉN CEDILLO RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE ALBERTO ROBLES AVIÑA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. VÍCTOR JOSÉ CUEVAS OSORIO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Pero por la gracia de Dios soy lo que soy; y su gracia no ha sido en vano para conmigo, antes he trabajado más que todos ellos; pero no yo, sino la gracia de Dios conmigo”

1ª Corintios 15: 10

Agradecimientos

En primer lugar le doy gracias a Dios quien ha sido fiel conmigo a lo largo de toda mi formación profesional. Me dio fuerzas cuando hubiera desmayado, me dio consuelo cuando estaba abatido, me dio sabiduría cuando la solicité. Fue mi proveedor en todos los aspectos. Es escudo alrededor de mí; mi gloria y el que levanta mi cabeza. Por lo cual puedo decir: Eben-ezer, hasta aquí me ayudó Jehová. Gloria sea sólo a Dios.

Agradezco a Chelita, mi abuelita, que siempre estuvo al tanto de mí. Atendía cada palabra que yo le decía sobre mi trayecto en la residencia y las guardaba en su corazón para después hacer todo lo que ella podía hacer por mí: orar sin cesar. Su oración iba más allá de una petición porque me fuera bien, sino que ejercía una verdadera intercesión delante del Padre por mí, por mis exámenes, por mis angustiadores y por mi desarrollo profesional. Actualmente se encuentra en gloria delante de su Señor.

A mi madre, Norma Rodríguez B., quien, sin ser médico, es la persona que más comprende lo que significa ser residente. Ella es mi apoyo principal en todo. Desde cosas muy prácticas como darme de desayunar, comprarme mis zapatos blancos, lavar mis uniformes, etc.; hasta pasar horas enteras estudiando conmigo aún sin entender en su totalidad las cosas que estudiábamos. También intercedió por mí todo el tiempo que duró esta residencia y siempre levantaba mis brazos cuando yo me cansaba.

A mi padre, Juan Cedillo M., quien es mi sustento en muchos aspectos de mi vida. Su apoyo es incondicional. Siempre ha estado ahí cuando lo necesito sin importar la hora o la distancia. Me ha dado todo, incluso lo que no tenía, para que yo pudiera llegar satisfactoriamente a este punto de mi formación profesional. Le agradezco todo el amor y paciencia que tiene hacia mí.

A mi hermana, Ileana, quien sin duda es una de mis principales fuentes de inspiración. Mi profesión tiene mucha influencia de ella. Contribuyó a que encontrara el camino de la medicina y me ha dado su apoyo a través del

pregrado y del postgrado. La medicina ha reforzado los lazos fraternales y nos permite comunicarnos en el mismo idioma. En este apoyo mutuo tuvimos un lema obtenido del cantautor Ramón Ayala: “¡Aguanta el golpe!”

Agradecimientos especiales al Dr. Hegel Hernández L., amigo entrañable desde la prepa, quien compartió todo su conocimiento científico para poder hacer de este documento uno de alta calidad de contenido; gracias por las horas enteras que pasamos trabajando en este proyecto de investigación y porque siempre estuvo dispuesto a brindarme todo su apoyo.

Le agradezco a Daniel Gardea quien fue mi contacto con el mundo exterior durante toda la residencia; gracias por toda su ayuda con todas las cosas que le solicité y gracias por su invaluable habilidad para encontrar información que nadie encuentra y para hacer cosas que podrían considerarse dentro de lo imposible.

Gracias a todos mis amigos y compañeros con los que pude trabajar de forma armoniosa y en conjunto y que hicieron que este gran proyecto profesional fluyera y llegara a buen término; esto incluye a los residentes de otras especialidades con los que existió buena comunicación y trabajo con el único objetivo de brindar la mejor de las atenciones a los pacientes. Gratitude especial a Mileva Oña y Tatiana Villasana.

Mi gratitud a mis maestros de quienes obtuve lo mejor para poder llegar a ser especialista en cirugía general. Gracias porque además de conocimientos y técnica, han sido un gran apoyo para mi persona integral y algunos considero mis amigos

Gracias al Hospital Central Sur, Hospital Regional de Poza Rica y Hospital Regional de Villahermosa por poner todos sus recursos para mi formación de postgrado. Gracias al equipo de trabajo completo: a las enfermeras con quienes hice un gran equipo y en quienes siempre puedo confiar tanto profesionalmente como fuera del hospital. Asistentes, camilleros, domésticos, obreros, etc. con quienes trabajamos de forma conjunta y algunos de los cuales puedo llamar amigos.

Gracias infinitas a los pacientes, gracias por su confianza, gracias por ser los mejores libros y por permitir que su dolor fuera de beneficio para mí y para mis futuros pacientes.

Les agradezco a todas y cada una de las personas, tantos nombres que resultaría imposible mencionarlos a todos, que de forma directa o indirecta han contribuido para mi crecimiento profesional y a que cumpliera este objetivo llamado residencia médica.

DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
DIRECTORA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JESÚS REYNA FIGUEROA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

DR. VÍCTOR JOSÉ CUEVAS OSORIO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA GENERAL

DR. JORGE ALBERTO ROBLES AVIÑA
ASESOR DE TESIS

Contenido

MARCO TEÓRICO:.....	1
Epidemiología.....	1
Factores de riesgo	7
Estadificación	10
Supervivencia y mortalidad	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	16
Hipótesis.....	16
Hipótesis nula.....	16
Objetivo general.....	16
Objetivos particulares	16
DISEÑO DE ESTUDIO.....	17
Tipo de estudio.....	17
Definición del universo.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión	17
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	18
Variables independientes.....	18
Variable dependiente:.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS	20
Métodos.....	20
Extracción de datos	20
Recursos Humanos.....	20
Procesamiento estadístico y presentación de la información	21
Cuidado y Protección de los Participantes en la Investigación	21
Proceso de Consentimiento Informado.....	21
Plan de protección de la información.....	21
Cronograma	22
RESULTADOS	23

Datos demográficos de pacientes con hepatocarcinoma (CHC) del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX	23
Principales factores de riesgo para CHC en la población estudiada	26
Co-morbilidades de las principales enfermedades en pacientes con carcinoma hepato-celular	30
Correlación entre diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de infección por virus de hepatitis C en pacientes con CHC.....	32
Correlación entre alcoholismo e infección por virus de hepatitis C en pacientes con CHC	35
Correlación entre alcoholismo y DM2 en pacientes con CHC.....	38
DISCUSIÓN	40
Conclusiones	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46



PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

F-H.I.-HFP/PI/T-01

HOJA FRONTAL
PROYECTO DE INVESTIGACION

CLAVE _____

Título: Factores de riesgo del hepatocarcinoma en pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX de enero de 2005 a diciembre de 2015

El proyecto/es para tesis? Si () No ()

Nombre del responsable:

Dr. Jonathan Rubén Cedillo Rodríguez

Nombre del Tutor:

Dr. Jorge Alberto Robles Aviña

Autorización del Jefe de Servicio:

Dr. Javier Luna Martínez, Jefe del Servicio de Cirugía General

Autorización del Profesor Titular:

Dr. Víctor José Cuevas Osorio

Colaboradores (en orden de participación):

Nombre (s)

Profesión y categoría

Dr. Jorge Alberto Robles Aviña

Jefe del Servicio de Oncología
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Dr. Javier Luna Martínez

Jefe del Servicio de Cirugía General
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Hegel Rafael Hernández López, PhD

Carrera de Medicina, Facultad de Estudios
Superiores Iztacala, UNAM

Servicios participantes:

Vo. Bo. Jefes de Servicio:

Oncología

Dr. Jorge Alberto Robles Aviña

DICTAMEN DEL COMITÉ: RECHAZADO (), CONDICIONADO (), AUTORIZADO (X).

FIRMA: _____

Tabla de ilustraciones

Ilustración 1 Incidencia estimada de cáncer hepático a nivel mundial hombres 2012.....	2
Ilustración 2 Incidencia estimada de cáncer hepático a nivel mundial: Mujeres 2012.....	3
Ilustración 3 Mortalidad estimada del cáncer hepático a nivel mundial 2012: Hombres	4
Ilustración 4 Mortalidad estimada del cáncer hepático a nivel mundial 2012: Mujeres	5
Ilustración 5 Tasa de mortalidad por tumor maligno del hígado según entidad federativa	6
Ilustración 6 Coexistencia de diabetes mellitus e infección por VHC en pacientes con CHC	32
Ilustración 7 Coexistencia de alcoholismo e infección por VHC en pacientes con CHC	35
Ilustración 8 Coexistencia de alcoholismo y DM2 en pacientes con CHC	38

Tabla de gráficas

Gráfica 1 Distribución del CHC por rango de edad y sexo	23
Gráfica 2 Distribución de CHC por tipo de derechohabiencia, sexo y rango de edad	24
Gráfica 3 Proporción de pacientes diabéticos con carcinoma hepatocelular	26
Gráfica 4 Factores de riesgo asociados en pacientes diabéticos con CHC	28

Tabla de cuadros

Cuadro 1 Estadios TNM para los tumores de hígado.....	11
Cuadro 2 Sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer	13
Cuadro 3 Definición operacional de variables	19
Cuadro 4 Cronograma de actividades	22
Cuadro 5 Tipo de derechohabiencia de pacientes con hepatocarcinoma	24
Cuadro 6 Frecuencias de pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma	25
Cuadro 7 Frecuencia de factores de riesgo principales según el sexo	27
Cuadro 8 Frecuencia de estadio de hepatopatía (Child-Pugh) según el sexo	28
Cuadro 9 Correlación entre las co-morbilidades más frecuentes de pacientes con CHC	31
Cuadro 10 Correlación estadística entre DM2 y VHC (Chi-Square Tests)	34
Cuadro 11 Correlación estadística entre DM2 y VHC (Symmetric measures).....	34
Cuadro 12 Correlación estadística entre alcoholismo y VHC (Chi-Square Tests)	36
Cuadro 13 Correlación estadística entre alcoholismo y VHC (Symmetric measures)	37
Cuadro 14 Correlación estadística entre alcoholismo y DM2 (Chi-Square Tests)	39
Cuadro 15 Correlación estadística entre alcoholismo y DM2 (Symmetric measures)	39

FACTORES DE RIESGO DEL HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX DE ENERO DE 2005 A DICIEMBRE DE 2015

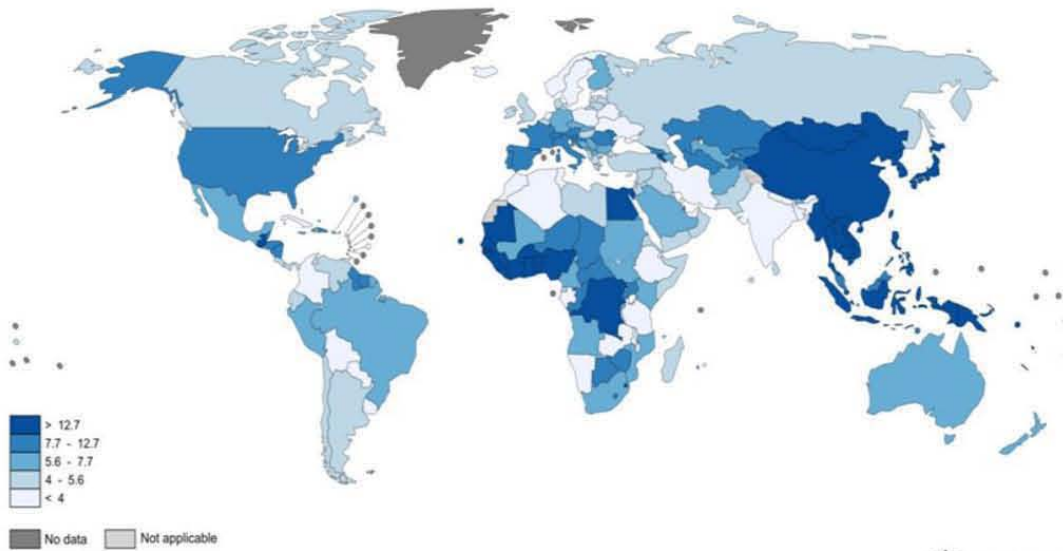
MARCO TEÓRICO:

Epidemiología

El cáncer hepático representa, a nivel mundial, la quinta causa más común de cáncer en hombres (7.9% del total) Ilustración 1 y la séptima en mujeres (6.5% del total) Ilustración 2; se presenta principalmente en países en desarrollo, donde se reportan 85% de los casos. La relación hombre-mujer es de 4:2. Las regiones de mayor incidencia son el este y sureste de Asia y oeste de África (Ferlay et al. 2015).

Ilustración 1 Incidencia estimada de cáncer hepático a nivel mundial hombres 2012

Incidenca estimada de Cáncer Hepático a nivel mundial:
Hombres 2012

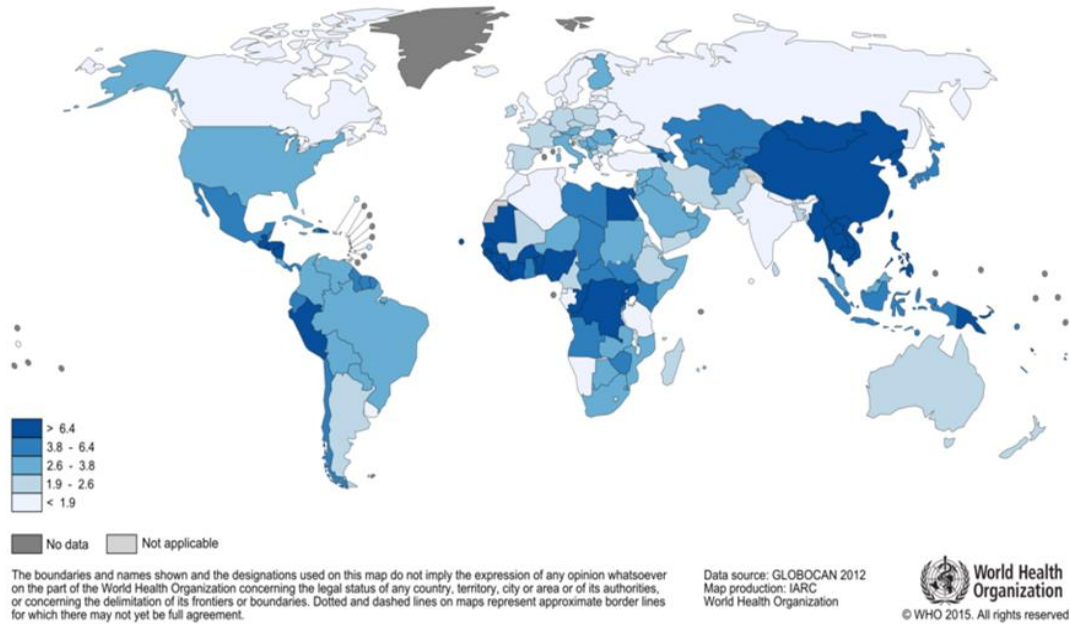


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
World Health Organization

 World Health
Organization
© WHO 2015. All rights reserved

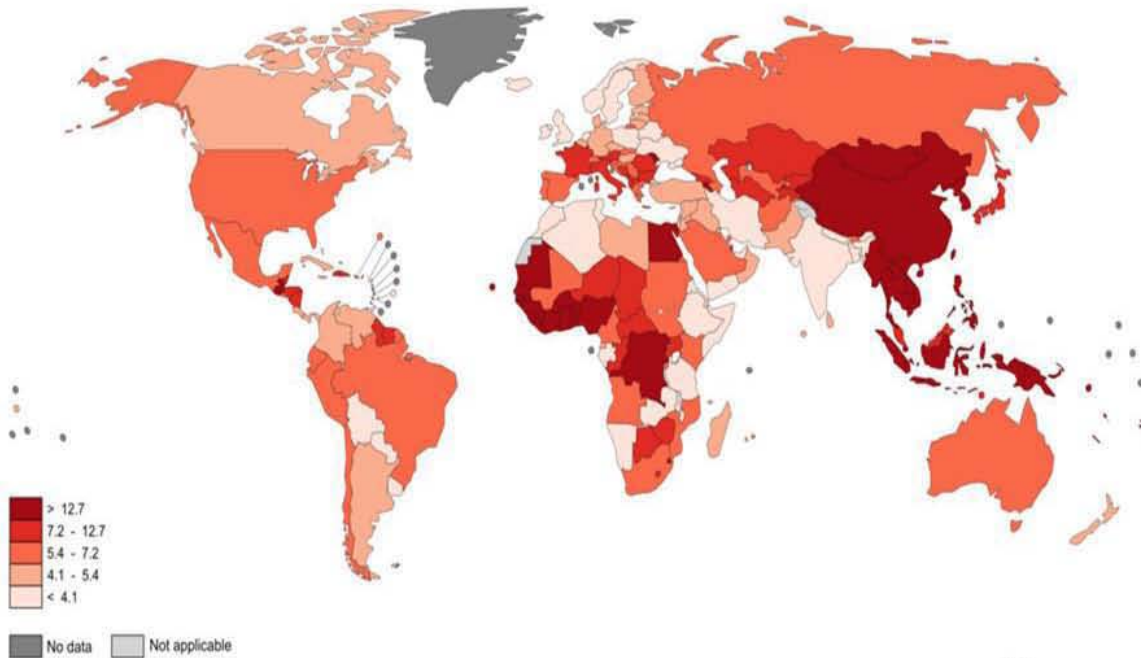
▲ Incidencia estimada de Cáncer Hepático a nivel mundial:
Mujeres 2012



Representa la tercera causa de muerte por tumores malignos a nivel mundial. Tiene una incidencia de 3 por cada 100,000 habitantes en países occidentales; y de 15 por 100,000 en regiones de mayor incidencia previamente mencionadas. La incidencia de hepatocarcinoma aumenta progresivamente con la edad (Verslype, Rosmorduc, and Rougier 2012).

Ilustración 3 Mortalidad estimada del cáncer hepático a nivel mundial 2012: Hombres

▲ Mortalidad estimada del Cáncer Hepático a nivel mundial 2012:
Hombres



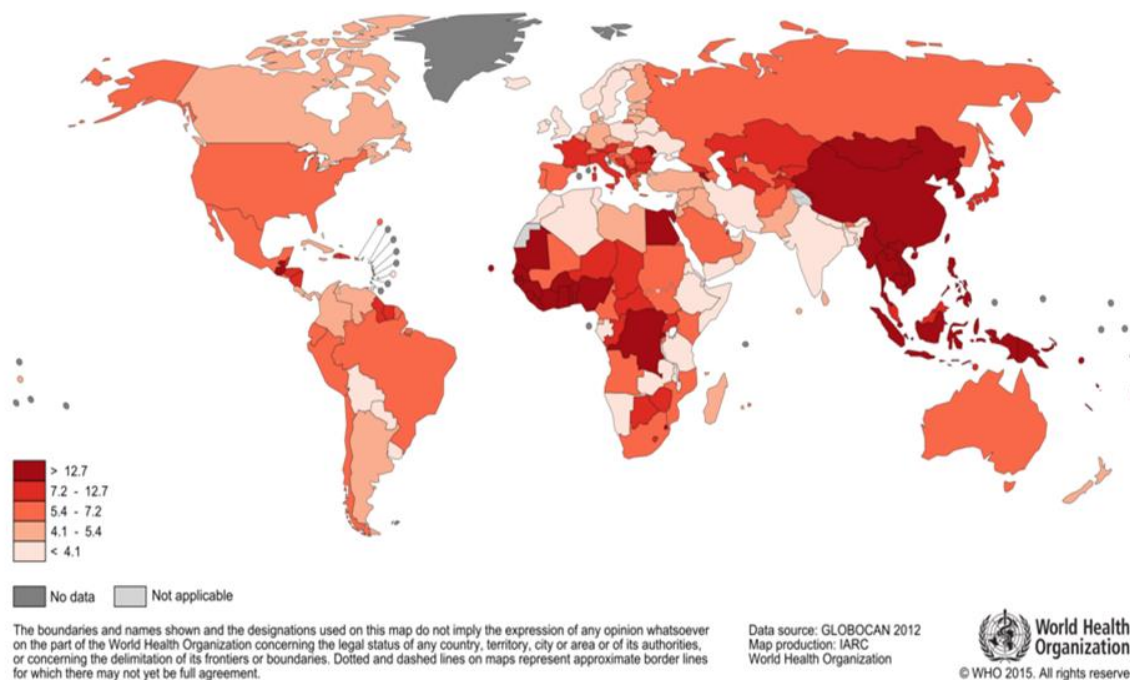
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
World Health Organization

 **World Health Organization**
© WHO 2015. All rights reserved

Mortalidad estimada del Cáncer Hepático a nivel mundial 2012:

▲ Mujeres



En Estados Unidos, en el año 2014 se diagnosticaron aproximadamente 33,190 pacientes con cáncer de hígado. Se estima que murieron 23,000 personas por cáncer de hígado (Comprehensive and Network 2013) En este país representa la quinta causa de muerte por enfermedades oncológicas en hombres y la novena en mujeres (Jemal et al. 2010).

En México, en el año 2004 se reportaron 658 casos nuevos (0.57% del total de casos de cáncer en ese año), en 2005 se presentaron 919 casos nuevos (0.82%) y en 2006 se registraron 646 casos nuevos (0.61%) (Fernández Cantón 2011).

En México, en los últimos años, se ha notado una considerable tendencia a la alza en la tasa de mortalidad desde la década de los 80 a la actualidad, en donde en promedio representa el 1.6% de las muertes por los tumores malignos Ilustración 5 (Fernández Cantón 2011) .

Ilustración 5 Tasa de mortalidad por tumor maligno del hígado según entidad federativa

Tasa de mortalidad por tumor maligno del hígado*, según entidad federativa.



*Hasta 1997, se refiere al especificado como primario y de 1998 a la fecha, al carcinoma de células hepáticas.

El grupo etario mayor a 70 años fue el más afectado representando el 25% de los casos. La mayor parte de los casos se diagnosticaron en etapas avanzadas con supervivencia menor a un año (Fernández Cantón 2011).

Factores de riesgo

El carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma) es el más común de los cánceres hepatobiliares (70-85%). Los factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) incluyen infecciones virales causadas por el virus de hepatitis B (VHB) y/o virus de hepatitis C (VHC). Se encuentra co-infección por virus B y C en 5% de los pacientes. Seropositividad para el antígeno e de hepatitis B (HBeAg) y antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) se asocian con incremento de riesgo para CHC en pacientes con infección crónica por VHB. La carga de ADN de VHB y ARN de VHC son factores de riesgo independientes para desarrollar CHC en pacientes con infección crónica (Comprehensive and Network 2013).

Los factores de riesgo no virales para CHC incluyen cirrosis alcohólica, errores innatos del metabolismo como hemocromatosis hereditaria, porfiria cutánea tarda y deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson y cirrosis biliar primaria; hepatitis autoinmune, esteatosis hepática no alcohólica (síndrome metabólico o DM) (Comprehensive and Network 2013). Asimismo, existen toxinas ambientales que otorgan riesgo a desarrollar hepatocarcinoma, entre ellas destacan las aflatoxinas. La aflatoxina es una micotoxina que contamina alimentos como el maíz, soya y cacahuate; el alto consumo de estos productos se asoció con el hepatocarcinoma (Qian et al. 1994).

Está claro que la cirrosis alcohólica es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC; sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan la incidencia de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica muestran resultados confusos por la presencia de otros factores de riesgo concomitantes (por ejemplo infección viral) con los que pueden interaccionar sinérgicamente en la patogénesis del CHC.

La hemocromatosis genética se caracteriza por exceso de absorción de hierro debido a la presencia mutaciones en el gen HFE. Los pacientes con diagnóstico conocido de hemocromatosis tienen 23 veces más probabilidad de cáncer de hígado. La incidencia anual de CHC asociado con cirrosis secundaria a

hemocromatosis es de 3-4% por lo que se recomienda seguimiento de este grupo de pacientes una vez que se ha instaurado la cirrosis.

Existe evidencia de asociación entre las secuelas de la esteatosis hepática no alcohólica (NASH) y el síndrome metabólico o diabetes mellitus y el desarrollo de CHC (riesgo del 12%, con incidencia del 2.6%). Cabe señalar que el CHC tiene menos probabilidades de desarrollarse en un contexto de cirrosis asociada a NASH comparada con la cirrosis secundaria a virus C (Comprehensive and Network 2013).

La mayoría de las veces, los factores de riesgo para desarrollar cirrosis son los mismos factores para desarrollar hepatocarcinoma (Ferlay et al. 2015). Se ha estimado que 60-80% de las personas con diagnóstico de CHC presentan cirrosis hepática subyacente. Existe información limitada que demuestre la presencia de CHC en pacientes infectados por el VHC con fibrosis hepática en la ausencia de cirrosis. Algunas poblaciones con infección crónica por VHB se han identificado con riesgo de desarrollar CHC en la ausencia de cirrosis; especialmente cuando existen otros factores de riesgo. Se ha estimado que 30-50% de los pacientes con infección crónica por VHB que desarrollaron CHC no presentan cirrosis. Algunos de los factores de riesgo para hepatocarcinoma en portadores de VHB sin cirrosis incluyen replicación viral activa, niveles elevados de ADN de VHB, antecedentes familiares de CHC, pacientes asiáticos masculinos ≥ 40 años, pacientes asiáticos femeninos ≥ 50 años, y africanos o afroamericanos con hepatitis (Perz et al. 2006).

La incidencia anual de CHC en pacientes con hepatitis autoinmune y cirrosis es del 1.1% (Comprehensive and Network 2013).

La presencia de cirrosis hepática generalmente se considera como un prerrequisito para el desarrollo de hepatocarcinoma en individuos con enfermedades metabólicas inherentes o hepatopatías de etiología autoinmune. Aunque el mecanismo por el cual se desarrolla el CHC es diferente en cada enfermedad, la evolución a CHC sucede en un escenario de alteraciones histopatológicas, por lo que la presencia de cualquier hepatopatía crónica

representa un riesgo potencial para el desarrollo de hepatocarcinoma (Comprehensive and Network 2013).

En Asia y África la infección crónica por hepatitis B es la causa principal de CHC. En Europa, Japón y Norteamérica la etiología predominante es la infección por virus C (Comprehensive and Network 2013).

Estadificación

Los sistemas de estadificación clínica para el paciente con cáncer proveen una evaluación pronóstica más precisa antes y después de alguna intervención terapéutica específica y deben de utilizarse como guía en la toma de decisiones en el tratamiento. Por lo tanto, el proceso de estadificación tiene un impacto crítico en el resultado de los tratamientos facilitando la selección de pacientes apropiados para cada intervención terapéutica específica. Los factores clave que afectan a los pacientes con CHC con estadio clínico, agresividad y tasa de crecimiento del tumor, condiciones generales del paciente, la función hepática del paciente y el tratamiento administrado. Existen muchos sistemas de estadificación que incluyen variables que evalúan uno o más de los factores mencionados previamente (Ferlay et al. 2015). Se han propuesto diversos sistemas para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma hepatocelular; sin embargo ninguno ha sido aceptado universalmente. Los tres más importantes son el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cuadro 1, el sistema Okuda y el CLIP (Cancer of the Liver Italian Program Score). El sistema Child-Pugh y el MELD score son sistemas que evalúan únicamente la función hepática. El sistema de estadificación de la AJCC provee únicamente información de las características histopatológicas del espécimen resecado. El sistema Okuda incorpora aspectos de la función hepática y las características del tumor. La clasificación francesa GRETCH incorpora la escala de Karnofsky y mediciones de función hepática y alfafetoproteína sérica (Comprehensive and Network 2013).

Cuadro 1 Estadios TNM para los tumores de hígado

Estadios TNM para los tumores de hígado	
Tumor Primario (T)	
TX	No puede evaluarse tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor solitario sin invasión vascular
T2	Tumor solitario con invasión vascular; Tumores múltiples, ninguno mayor a 5cm
T3a	Tumores múltiples, cualquiera mayor de 5cm
T3b	Tumor solitario o múltiples tumores de cualquier tamaño que afectan una rama mayor de la vena porta o vena hepática
T4	Tumor con invasión directa de órganos adyacentes, diferentes a vesícula biliar o perforación del peritoneo visceral
Ganglios linfáticos regionales (N) †	
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
Metástasis distantes (M)	
MX	No puede evaluarse la presencia de metástasis distantes
M0	No hay metástasis distantes
M1	Metástasis distantes
Extensión tumoral de acuerdo con AJCC	
EC I	T1, N0, M0
EC II	T2, N0, M0
EC IIIA	T3A, N0, M0
EC IIIB	T3B, N0, M0
EC IIIC	T4, N0, M0
EC IVA	Cualquier T, N1, M0
EC IVB	Cualquier T, cualquier N, M1

† Los ganglios linfáticos regionales son los hiliares, ganglios linfáticos del ligamento hepatoduodenal, frénicos inferiores y ganglios para cavales, sobre arteria hepática y vena porta

Supervivencia y mortalidad

La supervivencia depende de la evolución de la cirrosis subyacente y de la recurrencia del cáncer. El pronóstico de supervivencia a largo plazo después de la resección curativa en cirrosis con pacientes permanece malo, con supervivencia a cinco años de 17-25%. En el 50% de los casos, la recurrencia ocurre durante el primer año de seguimiento y en el 66% de los casos ésta ocurre en los primeros dos años. Después de la resección quirúrgica, la recurrencia ocurre en el hígado en 80-93% de los enfermos. En menos de 20% de los pacientes las recurrencias son extrahepáticas.

La estadificación del hepatocarcinoma es importante para determinar el resultado, plan y terapia óptima e incluye la evaluación de la extensión del tumor, la función hepática, la presión portal y el estado clínico. Las técnicas para evaluar la extensión del tumor (número y tamaño de los nódulos, invasión vascular y extensión extrahepática) incluyen IRM y TAC. La función del hígado se evalúa con el sistema Child-Pugh. La presencia de várices esofágicas y/o esplenomegalia con recuento plaquetario $<100,000/\mu\text{l}$ indican hipertensión portal clínicamente significativa, que puede ser medida por vía transyugular (gradiente de presión hepático-venosa $>10\text{mmHg}$).

Es complejo realizar pronóstico en relación a hepatocarcinoma, ya que son múltiples las variables que inciden. Las principales son la etapa tumoral y la función hepática. La clasificación de Barcelona correlaciona el pronóstico con la indicación terapéutica (Verslype, Rosmorduc, and Rougier 2012).

El sistema de clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) divide la enfermedad en cuatro estadios, y crea un algoritmo de manejo, determinado así el mejor tratamiento para cada estadio. Se basa en la extensión de la lesión primaria, el estado funcional del paciente, invasión vascular o enfermedad extrahepática y del estadio de Okuda. En estadio A el paciente está asintomático y tiene un tumor que es susceptible de terapia radical, en el estadio B o intermedio el paciente se encuentra asintomático y tiene carcinoma hepatocelular multinodular; en estadio C

el paciente se encuentra ante un tumor sintomático, con invasión vascular o enfermedad extrahepática. Pacientes con estadio D tienen una etapa III de Okuda o ECOG de 3 ó 4 (Llovet, Brú, and Bruix 1999).

El sistema de estadiaje Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) identifica a aquellos pacientes con etapas tempranas de CHC que pueden ser beneficiados de terapias curativas (Estadios 0 y A); pacientes con etapas intermedias de la enfermedad (Estadio B) o con estadio avanzado (Estadio C) que se benefician de tratamientos paliativos; y aquellos con muy poca esperanza de vida (Estadio D). la mediana de supervivencia sin tratamiento es >36 meses para los estadios 0 y A, 16 meses para estadios B, 4-8 meses para estadios C y <4 meses para estadios D. la expectativa de vida mejora cuando se da tratamiento específico para cada estadio como se muestra en el Cuadro 2 (Cillo et al. 2006).

Cuadro 2 Sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer

Estadio	Historia Natural (Supervivencia Media)	Tratamiento	Pronóstico con tratamientos
0: Estadio muy temprano	>36 meses	THO, ablación, resección	Supervivencia a 5 años de 70-90%
A: Estadio temprano	36 meses	THO, ablación, resección	Supervivencia a 5 años de 50-70%
B: Estadio intermedio	16 meses	Quimioembolización arterial	Supervivencia media de 20 meses
C: Estadio avanzado	4-8 meses	Sorafenib	Supervivencia media de 6-11 meses
D: Estadio terminal	<4 meses	Sintomático y paliativo	<4 meses
Sistema de clasificación BCLC; THO Trasplante hepático ortotópico			

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se cuenta con información epidemiológica sobre los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma en la población del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, por lo tanto no se conocen los factores de riesgo en esta población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo observados para hepatocarcinoma en pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX?

JUSTIFICACIÓN

Es necesario conocer los factores de riesgo para hepatocarcinoma en los pacientes del HCSAE PEMEX ya que hasta el momento no se tiene información al respecto. Los principales factores de riesgo son diferentes en diversas regiones del planeta y no se conoce cuáles son los factores de riesgo principales en esta población que es cerrada y con características muy específicas. Conociendo los factores de riesgo, se pueden hacer acciones preventivas, de detección oportuna, así como tratamientos óptimos para la supervivencia de los pacientes. Todo lo anterior podría verse reflejado en incremento en la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma de este nosocomio.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Existe correlación estadística entre la presencia de algunos de los factores de riesgo comúnmente asociados a carcinoma hepatocelular en pacientes del HCSAE PEMEX.

Hipótesis nula

No existe correlación estadística entre la presencia de ningún factor de riesgo comúnmente asociado a carcinoma hepatocelular en pacientes del HCSAE PEMEX.

Objetivo general

- Identificar los factores de riesgo para carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes del HCSAE PEMEX.

Objetivos particulares

- Describir los datos demográficos de los pacientes con CHC del HCSAE PEMEX
- Determinar la frecuencia de los principales factores de riesgo de CHC en los pacientes del HCSAE PEMEX
- Investigar las co-morbilidades más frecuentes asociadas al riesgo de CHC en los pacientes del HCSAE PEMEX
- Establecer la correlación estadística entre los principales factores de riesgo para CHC en los pacientes del HCSAE PEMEX

DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de estudio

El estudio es de tipo observacional, retrospectivo y transversal.

Definición del universo

Elección de muestra de expedientes de pacientes a conveniencia con diagnóstico de hepatocarcinoma en la consulta externa del servicio de Oncología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015.

Criterios de inclusión

- Pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad
- Atendidos en el servicio de Oncología
- Atención entre el 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015
- Población adulta (>18 años cumplidos al diagnóstico)
- Diagnóstico de Hepatocarcinoma por histología o por niveles de AFP

Criterios de exclusión

- Población pediátrica (< 18 años cumplidos al diagnóstico)
- Diagnóstico de carcinoma metastásico, colangiocarcinoma, hepatoblastoma y cualquier tumor diferente a hepatocarcinoma

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

- Edad
- VHC
- Alcoholismo
- CBP
- VHB
- Hemocromatosis
- Porfiria cutánea tarda
- Deficiencia de alfa-1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Estadio clínico
- Diabetes Mellitus

Variable dependiente:

- Hepatocarcinoma

Cuadro 3 Definición operacional de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Edad	Edad que refiere el sujeto al diagnóstico de CHC	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Infección por VHC	Presencia de anticuerpos anti-VHC previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Infección crónica por VHB	Diagnóstico plasmado en expediente confirmado por serología, previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Alcoholismo	Referido por el paciente al interrogatorio y plasmado en expediente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Cirrosis biliar primaria	Diagnóstico plasmado en expediente previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Hemocromatosis	Diagnóstico plasmado en expediente previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Porfiria cutánea tarda	Diagnóstico plasmado en expediente previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Diagnóstico plasmado en expediente previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Enfermedad de Wilson	Diagnóstico plasmado en expediente previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Diabetes Mellitus	Diagnóstico plasmado en expediente previo al diagnóstico de CHC	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Hepatocarcinoma	Diagnóstico histopatológico o serológico	Cualitativa nominal	Presente Ausente

MATERIAL Y MÉTODOS

Métodos

Recolección de datos clínicos, patológicos y paraclínicos de expedientes de pacientes atendidos con diagnóstico de hepatocarcinoma en la consulta externa del servicio de Oncología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Se revisará la consulta externa del servicio de oncología del HCSAE. Se identifican expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células hepáticas o tumor de comportamiento incierto o desconocido del hígado y vías biliares, y tumor maligno del hígado. Se confirma diagnóstico de hepatocarcinoma por resultado histopatológico o por niveles séricos elevados de AFP (>600mg/dL); se descarta cualquier otro resultado de histopatología (carcinoma metastásico, tumor neuroendocrino, nódulos de regeneración, cualquier otro tumor benigno, etc.). Se recaban los datos necesarios para la descripción demográfica de los participantes en el estudio (sexo, edad, etc.), datos de laboratorio para la evaluación de la función hepática (albúmina sérica, bilirrubina total e INR al momento del diagnóstico) así como los datos clínicos (ascitis y encefalopatía hepática). Se recolectan las variables indicando si están presentes con el número 1 y si están ausentes con el número 0. Todos los datos son sometidos al sistema estadístico como se menciona a continuación.

Extracción de datos

Sistema de Expediente Electrónico para la recolección de datos con pacientes derechohabientes de la consulta externa del Servicio de Oncología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos .

Recursos Humanos

Médico que recolectara los datos de los expedientes de los pacientes de la consulta externa del servicio de Oncología con diagnóstico de CHC.

Procesamiento estadístico y presentación de la información

La base de datos fue analizada utilizando estadística no paramétrica, de muestras independientes con correlaciones multivariadas y bivariadas, determinandas por χ^2 , prueba exacta de Fisher, Pearson Chi-cuadrada y mediciones simétricas (Correlación de Spearman). Para todas las pruebas se considera un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. Para tal efecto se utilizará el programa estadístico SPSS 15.0. Además, se establecieron frecuencias y coexistencias, mostradas en gráficas y tablas.

Cuidado y Protección de los Participantes en la Investigación

El nombre de los participantes no será usado en ningún momento.

Proceso de Consentimiento Informado

En el caso de este estudio que no se realizará ninguna intervención, no es necesario consentimiento informado, solo la revisión confidencial del expediente clínico electrónico.

Plan de protección de la información

El acceso a los datos recabados y la hoja de captura de datos serán resguardados en la computadora personal del investigador principal (Dr. Jonathan Rubén Cedillo Rodríguez) y tutor de tesis (Dr. Jorge Alberto Robles Aviña), protegidas mediante una contraseña codificada. La información obtenida será destruida al término de la investigación en curso.

Se mantendrá la confidencialidad de los expedientes electrónicos, debido a que el acceso a los mismos es únicamente mediante contraseñas personalizadas.

Se elaborará una base de datos sin datos personales de los pacientes, identificando a los mismos por medio de un número. Las únicas personas que tendrán acceso a la misma serán el asesor y el investigador principal.

No se elaborará ningún documento impreso; la base de datos y los resultados obtenidos serán únicamente digitales, encontrándose protegidos en la computadora personal del investigador principal y tutor, con contraseña.

Cronograma

- ◆ Relación que se establece entre actividades y tiempo. Gráfica de Gantt

Cuadro 4 Cronograma de actividades

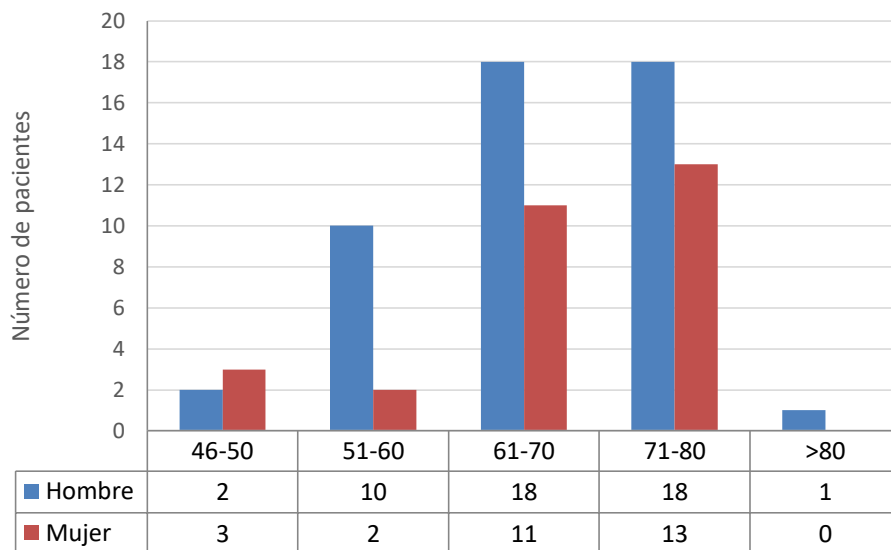
ACTIVIDAD	2015	Enero-Mayo 2016	Junio-Diciembre 2016	Enero-Febrero 2017
Revisión bibliográfica				
Proyecto de Investigación				
Recolección de datos y medición 1				
Procesar datos				
Análisis de resultados				
Conclusiones				

RESULTADOS

Datos demográficos de pacientes con hepatocarcinoma (CHC) del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

Se revisó la consulta externa del Servicio de Oncología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX en un periodo de 10 años y se documentaron 78 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma.

De los 78 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, 49 (62.8%) corresponden a pacientes de sexo masculino y 29 (37.2%) a pacientes del sexo femenino.



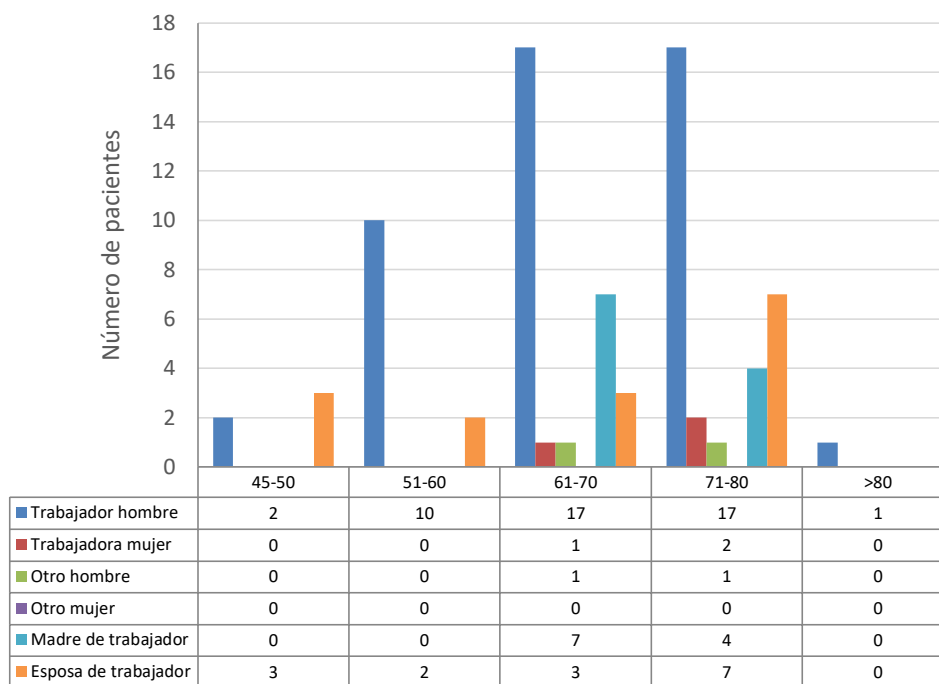
Gráfica 1 Distribución del CHC por rango de edad y sexo

La edad promedio al diagnóstico fue de 67.8 años de edad con un rango de 46 a 88 años de edad. Se observó un aumento de incidencia directamente proporcional con relación a la edad de los pacientes, tanto en hombres como en mujeres. La incidencia de CHC fue más frecuente en los rangos de edad de 61 a

80 en hombre y de 71 a 80 en mujeres. Sólo se reportó un paciente masculino con una edad >80 años Gráfica 1.

Cuadro 5 Tipo de derechohabiente de pacientes con hepatocarcinoma

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Trabajador (a)	50	64.1	64.1
Otro	2	2.6	66.7
Madre de trabajador	11	14.1	80.8
Esposa de trabajador	15	19.2	100.0
Total	78	100.0	



Gráfica 2 Distribución de CHC por tipo de derechohabiente, sexo y rango de edad

Con respecto a la derechohabiente, 47 casos (60.2%) corresponden a trabajadores hombres y 3 casos (30.8%) a trabajadoras mujeres; por otro lado, 28

casos (35.9%) corresponden a familiares de trabajadores u otros (2.6%) no especificados. Dentro de los casos de pacientes no trabajadores de PEMEX, 15 casos (19.2%) son esposas de trabajadores, 11 casos (14.1%) madres de trabajadores, notándose un ligero aumento en la frecuencia y proporción de CHC en las esposas de los trabajadores; también se reportaron dos casos (2.6%) a otro tipo de derechohabientes, que correspondieron al sexo masculino.

Cuadro 6 Frecuencias de pacientes con diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma

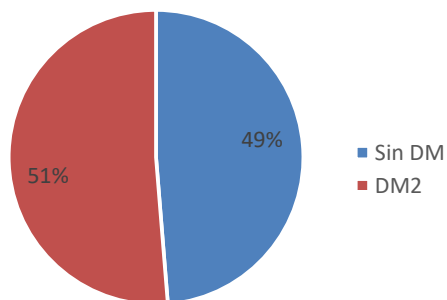
Diagnóstico histopatológico	Frecuencia	Porcentaje
Si	67	85.9
No	11	14.1
Total	78	100.0

Dentro de la experiencia de la vida real de nuestra sede institucional, se reportó un diagnóstico definitivo de CHC con diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma en 67 casos (85.9%). En el resto de los 11 casos (14.1%), el diagnóstico se determinó por marcador tumoral alfafetoproteína.

Principales factores de riesgo para CHC en la población estudiada

Como se mencionó anteriormente, existen distintos factores de riesgo asociados al CHC. Estos incluyen infecciones por virus de hepatitis B y C, y otros factores de riesgo no infecciosos como son la cirrosis alcohólica, errores innatos del metabolismo como hemocromatosis hereditaria, porfiria cutánea tarda y deficiencia de alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson y cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, esteatosis hepática no alcohólica (síndrome metabólico o DM). En este estudio determinamos las frecuencias absolutas de distintos factores de riesgo (ver métodos).

Con respecto a los pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus, se encontró que el 51% de los pacientes tenían un diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 mientras que el resto de los pacientes no presentaron este factor de riesgo Gráfica 3.



Gráfica 3 Proporción de pacientes diabéticos con carcinoma hepatocelular

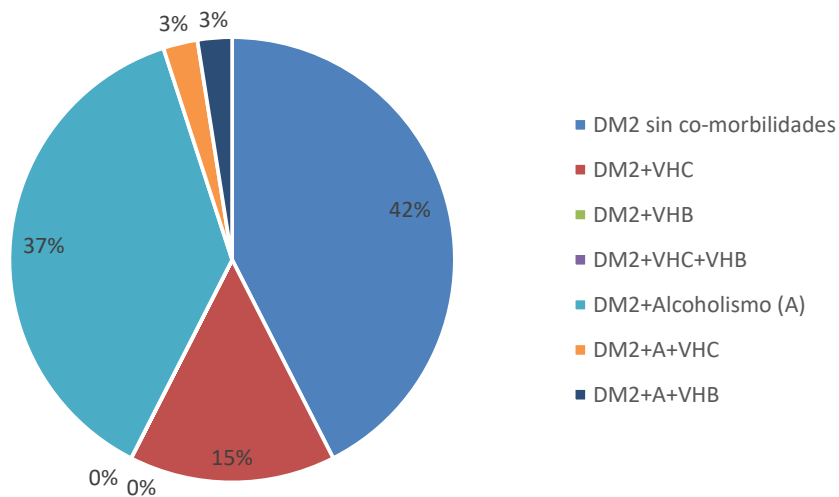
De acuerdo a la búsqueda intencionada de factores de riesgo asociados a CHC Cuadro 7, se encontró que la Diabetes Mellitus estuvo presente en 31 pacientes masculinos (41%) y 8 pacientes femeninos (10.3%); el alcoholismo reportó en 23 pacientes masculinos (29.5%) y 3 pacientes femeninos (3.8%) Cuadro 7. Asimismo, los factores infecciosos encontrados mostraron una

frecuencia de 9 pacientes masculinos (11.5%) y 18 pacientes femeninos (23.1%) infección por VHC, y por su parte la infección por VHB se determinó en 2 pacientes masculinos (2.6%) y 1 paciente femenino (1.3%) Cuadro 7.

Cuadro 7 Frecuencia de factores de riesgo principales según el sexo

	Hombres (%) N=49/78	Mujeres (%) N=29/78
DM	32 (41)	8 (10.3)
Alcoholismo	23 (29.5)	3 (3.8)
VHC	9 (11.5)	18 (23.1)
VHB	2 (2.6)	1 (1.3)

Nuestros resultados indicaron que existe una gran prevalencia de DM2 en la población con diagnóstico de CHC. Adicionalmente, otros factores de riesgo asociados a CHC estuvieron presentes en nuestra población. Para determinar la presencia de 1 o más factores de riesgo asociados a pacientes con DM2, se determinó la presencia de coexistencia de uno o más factores de riesgo en pacientes diabéticos con CHC Gráfica 4. Nuestros resultados indicaron que 42% de los pacientes con DM2 no presentaron coexistencia con alcoholismo, VHB ni VHC Gráfica 4. Sin embargo, 37% de los pacientes con DM2 tenían antecedentes de alcoholismo, 15% de los pacientes diabéticos tuvieron antecedentes de infección por VHC. Por otro lado solo 3% diabéticos tuvieron antecedentes de alcoholismo y VHB/VHC respectivamente Gráfica 4.



Gráfica 4 Factores de riesgo asociados en pacientes diabéticos con CHC

Asimismo, aunque la búsqueda incluyó otros factores de riesgo como la cirrosis biliar primaria, la enfermedad de Wilson, la porfiria cutánea tarda, la hemocromatosis y la deficiencia de Alfa-1 antitripsina, estos factores de riesgo no se presentaron en ningún caso (datos no mostrados en tablas).

Cuadro 8 Frecuencia de estadio de hepatopatía (Child-Pugh) según el sexo

	Hombres (%)	Mujeres (%)
	49/78 (62.8)	29/78 (37.2)
Child-P A	34 (43.6)	20 (25.6)
Child-P B	13 (16.7)	9 (11.5)
Child-P C	2 (2.6)	0 (0)

En este estudio, nos interesamos en obtener datos epidemiológicos sobre el estadio de la hepatopatía al momento del diagnóstico de CHC de acuerdo al sexo. Al momento del diagnóstico, 54 pacientes (69.2%) presentaban hepatopatía grado A de la clasificación de Child-Pugh, 22 pacientes (28.2%) cursaban con hepatopatía grado B, y 2 pacientes (2.6%) con hepatopatía grado C de Child-

Pugh Cuadro 8. Las proporciones específicas por sexo según el estadio Child-Pugh pueden observarse en la Cuadro 8.

Por último, a la fecha de concluir la recopilación de datos de este estudio, se encontró que 14 pacientes (17.9%) sobrevivían y 64 (82.1%) habían fallecido. Por cuestiones de tiempo e interés, en este estudio no se obtuvieron datos de tiempo de supervivencia global.

Co-morbilidades de las principales enfermedades en pacientes con carcinoma hepato-celular

Con la utilización del software estadístico SPSS statistics 23, se realizaron distintos análisis de correlación multivariada tratando de correlacionar las comorbilidades estadísticamente significativas. Sin embargo debido a que la presentación de algunas comorbilidades fue baja (ver descripción de variables en métodos), no arrojó ningún resultado estadísticamente significativo al meter todas las variables de la base de datos. Por esta razón, se buscó intencionadamente una correlación únicamente entre las co-morbilidades de mayor frecuencia en nuestra población estudiada. Se realizó análisis bi-variado para demostrar correlaciones entre las distintas enfermedades descritas como factores de riesgo en la literatura médica. Se llevó a cabo un análisis inicial donde se evaluó una correlación bi-variada entre diabetes mellitus tipo 2, alcoholismo y VHC. Interesantemente, el análisis inicial mostró una correlación de Pearson estadísticamente significativa entre la Diabetes Mellitus tipo 2 y el antecedente de VHC ($p < 0.001$, 2-tailed) Cuadro 9. Además, también se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el antecedente de alcoholismo y el antecedente de VHC ($p < 0.002$, 2-tailed) Cuadro 9. Por otro lado, no hubo asociación estadística entre la DM2 y el antecedente de alcoholismo.

En el Cuadro 9 se muestra el valor de la correlación de Pearson, donde la correlación estadísticamente significativa está señalada con dos asteriscos. También en el mismo cuadro se observa el valor “p” de la significancia estadística [Sig. (2-tailed)], y el número (N) de sujetos sometidos a dicho análisis.

Cuadro 9 Correlación entre las co-morbilidades más frecuentes de pacientes con CHC

		DM	Alcoholismo	VHC
DM	Pearson Correlation	1	.200	-.369**
	Sig. (2-tailed)		.080	.001
	N	78	78	78
Alcoholismo	Pearson Correlation	.200	1	-.343**
	Sig. (2-tailed)	.080		.002
	N	78	78	78
VHC	Pearson Correlation	-.369**	-.343**	1
	Sig. (2-tailed)	.001	.002	
	N	78	78	78

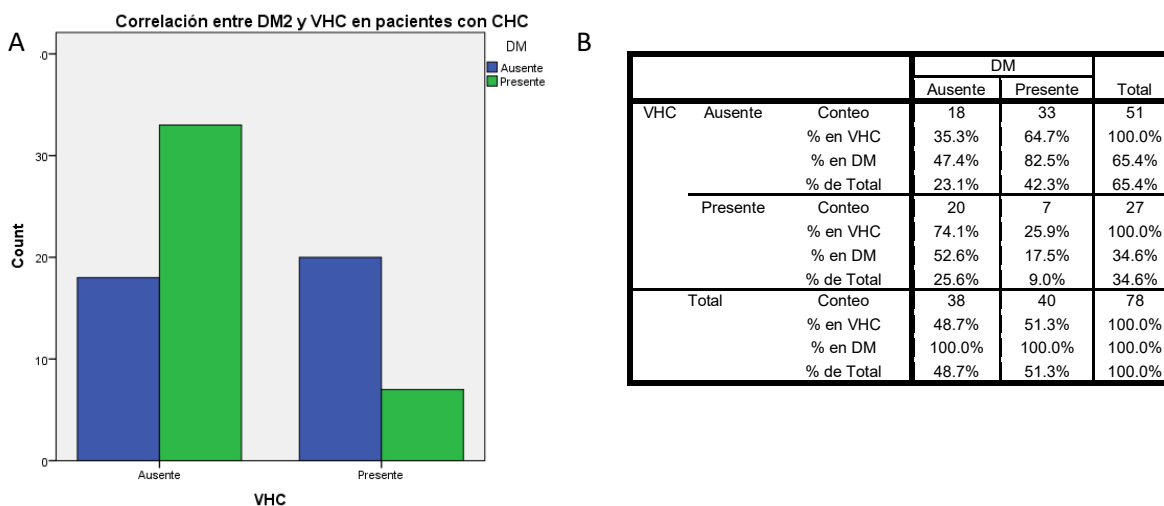
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Debido a la interesante asociación entre dichas co-morbilidades, se llevó a cabo un análisis más detallado sobre la correlación entre las variables con correlación estadísticamente significativa mencionada anteriormente.

Correlación entre diabetes mellitus tipo 2 y antecedente de infección por virus de hepatitis C en pacientes con CHC

En la Ilustración 6 se observa la coexistencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el antecedente de infección por VHC en los pacientes con CHC. En la Ilustración 6A también puede observarse que el número de pacientes con antecedentes de VHC no fueron modificados de manera significativa en los pacientes con o sin DM2 (barras azules). Por otro lado, se puede observar que la proporción de pacientes con antecedentes de VHC es evidentemente distinta en los pacientes con DM2 Ilustración 6A y 6B. Interesantemente, se observa una menor frecuencia de los pacientes con DM2 y diagnóstico de VHC Ilustración 6A y 6B.

Ilustración 6 Coexistencia de diabetes mellitus e infección por VHC en pacientes con CHC



Debido al resultado de la coexistencia de DM2 y VHC, se realizó un análisis detallado para determinar la asociación estadística entre presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el antecedente de infección por virus de hepatitis C (VHC) en los pacientes con CHC del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. La Ilustración 6 muestra las frecuencias de coexistencia entre DM2 y VHC.

Adicionalmente, se realizó una prueba de Chi-cuadrada donde se observó un valor de Pearson Chi-cuadrada (Pearson Chi-Square) de 10.627 y un valor de $p=0.001$ Cuadro 10. Realizando la corrección por continuidad (Continuity Correction) el valor de $p=0.003$, mientras que el valor de p para la razón de verosimilitud (Likelihood Ratio) fue de $p=0.001$ Cuadro 10. El valor de p para la prueba exacta de Fisher (Fisher's Exact Test) fue de $p=0.002$ (2-sided) y $p=0.001$ (1-sided) respectivamente Cuadro 10. Como prueba estadística adicional se realizó una prueba de medición de simetrías (symmetric measures), donde se observaron valores de $p=0.001$ para las mediciones de Phi, Cramer's V, Pearson's R y para la correlación de Spearman (Spearman Correlation).

Cuadro 10 Correlación estadística entre DM2 y VHC (Chi-Square Tests)

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.627 ^a	1	.001		
Continuity Correction ^b	9.131	1	.003		
Likelihood Ratio	10.953	1	.001		
Fisher's Exact Test				.002	.001
Linear-by-Linear Association	10.490	1	.001		
N of Valid Cases	78				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.15.

b. Computed only for a 2x2 table

Cuadro 11 Correlación estadística entre DM2 y VHC (Symmetric measures)

Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	Approximate Significance
Nominal by Nominal Phi	-.369			.001
Cramer's V	.369			.001
Interval by Interval Pearson's R	-.369	.103	-3.462	.001 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-.369	.103	-3.462	.001 ^c
N of Valid Cases	78			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Correlación entre alcoholismo e infección por virus de hepatitis C en pacientes con CHC

En la

Ilustración 7 Ilustración 6 se observa la coexistencia de alcoholismo e infección por virus de hepatitis C (VHC) en los pacientes con CHC. En la

Ilustración 7A también puede observarse que el número de pacientes con antecedentes de VHC no fueron modificados de manera significativa en los pacientes con o sin alcoholismo (barras azules). Por otro lado, se puede observar que la proporción de pacientes con antecedentes de VHC es evidentemente distinta en los pacientes con alcoholismo

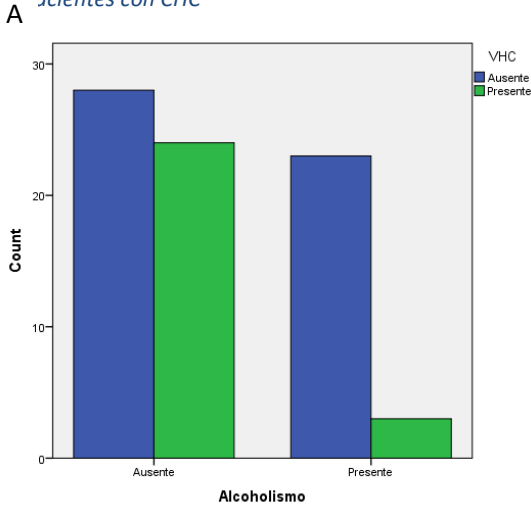
			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo	Ausente	Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
	Presente	Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo	Ausente	Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
	Presente	Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Total		Count	Conteo	27	78
		% within Alcoholismo	% en VHC	34.6%	100.0%
		% within VHC	% en DM	100.0%	100.0%
		% of Total	% de Total	34.6%	100.0%

Ilustración 7A y 7B. Particularmente la diferencia de VHC es evidente en los pacientes con alcoholismo. Interesantemente, se observa una menor frecuencia de los pacientes con alcoholismo y diagnóstico de VHC

			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo	Ausente	Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
	Presente	Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Total		Count	Conteo	27	78
		% within Alcoholismo	% en VHC	34.6%	100.0%

Ilustración 7A y 6B.

Ilustración 7 Coexistencia de alcoholismo e infección por VHC en pacientes con CHC



B

Alcoholismo	Ausente	Conteo	VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo Ausente		Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
Alcoholismo Presente		Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
		% en DM	45.1%	11.1%	33.3%
		% de Total	29.5%	3.8%	33.3%
Total		Count	28	27	78
		% within Alcoholismo	% en VHC	34.6%	100.0%
		% within VHC	% en DM	100.0%	100.0%
		% of Total	% de Total	34.6%	100.0%

Debido al interesante resultado de la coexistencia de alcoholismo y VHC, se realizó un análisis detallado para determinar la asociación estadística entre presencia de alcoholismo y el antecedente de infección por VHC en los pacientes con CHC del hospital central sur de alta especialidad. La

Ilustración 7 muestra las frecuencias de coexistencia entre alcoholismo y VHC.

Adicionalmente, se realizó una prueba de Chi-cuadrada donde se observó un valor de Pearson Chi-cuadrada (Pearson Chi-Square) de 9.176 y un valor de $p=0.002$ Cuadro 12. Realizando la corrección por continuidad (Continuity Correction) el valor de $p=0.005$, mientras que el valor de p para la razón de verosimilitud

Alcoholismo	Ausente	Conteo	VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo Ausente		Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
Alcoholismo Presente		Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
		% en DM	45.1%	11.1%	33.3%
		% de Total	29.5%	3.8%	33.3%
Total		Count	28	27	78
		% within Alcoholismo	% en VHC	34.6%	100.0%
		% within VHC	% en DM	100.0%	100.0%
		% of Total	% de Total	34.6%	100.0%

(Likelihood Ratio) fue de $p=0.001$ Cuadro 12. El valor de p para la prueba exacta de Fisher (Fisher's Exact Test) fue de $p=0.002$ (2-sided) y $p=0.002$ (1-sided) respectivamente Cuadro 12. Como prueba estadística adicional de realizó una

prueba de medición de simetrías (symmetric measures), donde se observaron valores de $p=0.002$ para las medición de Phi, Cramer's V, Pearson's R y para la correlación de Spearman (Spearman Correlation).

De acuerdo a los resultados de las pruebas estadísticas realizadas, se sugiere una asociación estadística entre el alcoholismo y el antecedente de VHC. Sin embargo, esta asociación es inversa entre la presencia de VHC en pacientes alcohólicos; es decir, la presencia del antecedente de infección por VHC está disminuida en pacientes alcohólicos

Ilustración 7.

Cuadro 12 Correlación estadística entre alcoholismo y VHC (Chi-Square Tests)

			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo	Ausente	Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
	Presente	Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
		% en DM	45.1%	11.1%	33.3%
		% de Total	29.5%	3.8%	33.3%
Total	Count	Count	27	78	
		% within Alcoholismo	% en VHC	34.6%	100.0%
		% within VHC	% en DM	100.0%	100.0%
		% of Total	% de Total	34.6%	100.0%

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.176 ^a	1	.002		
Continuity Correction ^b	7.711	1	.005		
Likelihood Ratio	10.249	1	.001		
Fisher's Exact Test				.002	.002
Linear-by-Linear Association	9.059	1	.003		
N of Valid Cases	78				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Cuadro 13 Correlación estadística entre alcoholismo y VHC (Symmetric measures)

		Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	Approximate Significance
Nominal by Nominal	Phi	-.343			.002
	Cramer's V	.343			.002
Interval by Interval	Pearson's R	-.343	.090	-3.183	.002 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-.343	.090	-3.183	.002 ^c
N of Valid Cases		78			

a. Not assuming the null hypothesis.

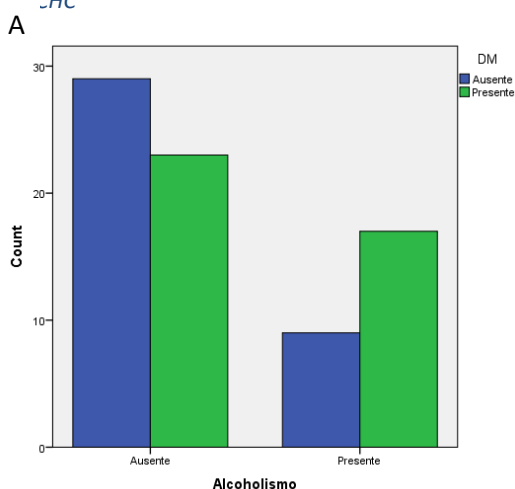
b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Correlación entre alcoholismo y DM2 en pacientes con CHC

En la Ilustración 8 se observa que existe una mayor cantidad de pacientes no alcohólicos. Sin embargo, no hay una evidente correlación entre los pacientes con DM2 y los pacientes alcohólicos.

Ilustración 8 Coexistencia de alcoholismo y DM2 en pacientes CHC



B

		DM		Total	
		Ausente	Presente		
Alcoholismo	Ausente	Conteo	29	23	52
		% en VHC	55.8%	44.2%	100.0%
		% en DM	76.3%	57.5%	66.7%
		% de Total	37.2%	29.5%	66.7%
Presente		Conteo	9	17	26
		% en VHC	34.6%	65.4%	100.0%
		% en DM	23.7%	42.5%	33.3%
		% de Total	11.5%	21.8%	33.3%
Total		Count	Conteo	40	78
		% within Alcoholismo	% en VHC	51.3%	100.0%
		% within DM	% en DM	100.0%	100.0%
		% of Total	% de Total	51.3%	100.0%

Adicionalmente, se realizó análisis detallado para determinar la asociación estadística entre presencia de alcoholismo y la DM2 en los pacientes en estudio. La Ilustración 8B muestra las frecuencias de coexistencia entre alcoholismo y DM2. La prueba de Chi-cuadrada arrojó un valor de Pearson Chi-cuadrada (Pearson Chi-Square) de 3.105 y un valor de $p=0.078$ Cuadro 14. Realizando la corrección por continuidad (Continuity Correction) el valor de $p=0.128$, mientras que el valor de p para la razón de verosimilitud (Likelihood Ratio) fue de $p=0.076$ Cuadro 14. El valor de p para la prueba exacta de Fisher (Fisher's Exact Test) fue de $p=0.096$ (2-sided) y $p=0.064$ (1-sided) respectivamente Cuadro 14. Como prueba estadística adicional se realizó una prueba de medición de simetrías (symmetric measures), donde se observaron valores de $p>0.05$ para las medición de Phi, Cramer's V,

Pearson's R y para la correlación de Spearman (Spearman Correlation) evidenciando la falta de correlación estadística.

Una vez realizadas las pruebas estadísticas, se concluye que no existe una asociación estadística entre el alcoholismo y la DM2.

Cuadro 14 Correlación estadística entre alcoholismo y DM2 (Chi-Square Tests)

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.105 ^a	1	.078		
Continuity Correction ^b	2.316	1	.128		
Likelihood Ratio	3.144	1	.076		
Fisher's Exact Test				.096	.064
Linear-by-Linear Association	3.065	1	.080		
N of Valid Cases	78				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.67.

b. Computed only for a 2x2 table

Cuadro 15 Correlación estadística entre alcoholismo y DM2 (Symmetric measures)

	Value	Asymptotic Standardized Error ^a	Approximate T ^b	Approximate Significance
Nominal by Nominal Phi	.200			.078
Cramer's V	.200			.078
Interval by Interval Pearson's R	.200	.110	1.775	.080 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	.200	.110	1.775	.080 ^c
N of Valid Cases	78			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

DISCUSIÓN

El Carcinoma Hepatocelular es uno de los principales tumores malignos en cuanto a incidencia y a mortalidad.

En nuestro estudio presentamos 78 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma. Encontramos que dicho el diagnóstico predomina en el sexo masculino con una proporción aproximada de 2:1. Los datos reflejaron que 62.8% incumbe al sexo masculino y 37.2% al femenino. Nuestros datos correlacionan en la proporción por sexo cuando son comparados con el estudio de Cabibbo et al, en el que observaron una distribución de 71% para el sexo masculino y 29% para el sexo femenino (Cabibbo et al. 2012),. Otro estudio publicado por Cillo et al, se observaron que en el 78.46% de los casos correspondieron al sexo masculino y 21.54% al sexo femenino (Cillo et al. 2006). Si bien las frecuencias no son exactamente iguales, pudimos observar que en nuestro nosocomio existe una tendencia similar a la experiencia publicada por otros nosocomios, donde se ha observado un predominio de diagnóstico de carcinoma hepatocelular en los pacientes del sexo masculino.

En lo que respecta a la edad, la edad promedio en nuestro estudio fue de 67.8 años de edad con un rango de 46 a 88 años, con un pico de incidencia en el grupo de 61 a 80 años. En el estudio publicado por Cabibbo la edad promedio fue de 68 años con una variabilidad de ± 9.8 años (Cabibbo et al. 2012), y en el estudio publicado por Cillo la edad media fue de 62 años con un rango de 22 a 85 años (Cillo et al. 2006). Con esto podemos observar que la media de edad en nuestro estudio y en los dos estudios mencionados, se encuentran en rangos muy similares independientemente que son diferentes poblaciones.

Interesantemente, de acuerdo a nuestro conocimiento y alcance de búsqueda exhaustiva, este es el primer reporte que evalúa la frecuencia de carcinoma hepatocelular y el tipo de derechohabiencia dentro de los servicios médicos de Pemex y en los servicios públicos de salud en México.

Adicionalmente, no se ha reportado ningún estudio que describa la frecuencia de carcinoma hepatocelular y la distribución/asociación de acuerdo al tipo de derechohabencia dentro de los diferentes servicios de salud públicos en ningún país de mundo. Dicho lo anterior, no existe ningún reporte publicado con el cual se pudiera comparar nuestros resultados obtenidos con respecto a la derechohabencia. Si bien no se ha demostrado asociación entre el CHC y la industria petroquímica, nuestros resultados muestran que el tipo de derechohabencia más frecuente que es diagnosticada con CHC es la población trabajadora masculina. Aunque nuestros resultados no sugieren como factor de riesgo el trabajo petroquímico y el CHC, si sugieren que la población más vulnerable y frecuentemente diagnosticada son los trabajadores (de cualquier tipo) hombres, y donde deberían enfocarse grandes esfuerzos para diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Por otro lado, se han reportado como los factores de riesgo ocupacionales más frecuentes la industria textil, exposición a pinturas y a otros químicos orgánicos e inorgánicos (Ledda et al. 2017).

Con relación a la forma de hacer el diagnóstico, nosotros encontramos que en el 85.9% de los casos fue confirmado histopatológicamente mientras que 14.1% fue diagnosticado con niveles séricos de alfafetoproteína; en el estudio de Cillo la confirmación histopatológica estuvo presente en 84% de los casos y el 16% restantes presentó diagnóstico no histopatológico (Cillo et al. 2006). Si bien estos son estudios de la vida real, existe gran concordancia entre la forma de hacer el diagnóstico en los nosocomios reportados. Por otro lado, otro estudio reportó que sólo se realizó diagnóstico histopatológico en un 19% (obtenido mediante biopsia) de los pacientes, mientras que el 81% de los diagnósticos restantes se obtuvieron por un método diagnóstico no invasivo (Cabibbo et al. 2012). Actualmente, la biopsia es el método diagnóstico más utilizado a nivel mundial. La biopsia es además el estándar de oro para el diagnóstico; sin embargo desde el 2001 existen criterios diagnósticos no invasivos para el diagnóstico basados en una combinación de hallazgos radiológicos y de laboratorio, por lo que la nueva tendencia es realizar el diagnóstico de manera no invasiva siempre en el mayor número de casos (Dufour et al. 2012)

Acerca de cada factor de riesgo encontrado en nuestro estudio, el más comúnmente encontrado fue el antecedente de DM2 presente en 51% de los casos. Las guías NCCN mencionan que existe una evidencia para la asociación entre la presencia de esteatosis hepática no alcohólica en el contexto de síndrome metabólico o diabetes mellitus y el desarrollo de CHC, principalmente en los individuos que desarrollan cirrosis hepática (Comprehensive and Network 2013). En un estudio realizado por Ascha et al., se encontró que de 195 pacientes con cirrosis secundaria a esteatosis hepática no alcohólica, 12.8% desarrollaron hepatocarcinoma (Ascha et al. 2010). Asimismo, El-Serag publicó un estudio comparando 173,643 pacientes con DM y 650,620 sin este antecedente con un seguimiento de 10 a 15 años; la incidencia de enfermedad hepática no alcohólica y de carcinoma hepatocelular fue significativamente mayor en los pacientes con DM, concluyendo que entre los pacientes con DM el riesgo de cirrosis hepática no alcohólica y CHC es del doble, que este incremento en el riesgo es independiente de la enfermedad hepática por alcohol, hepatitis viral o rasgos demográficos (El-Serag 2004). Sin embargo no se describe dentro de los principales factores de riesgo para CHC y no es descrito en los trabajos de investigación aquí analizados. Aún falta investigación para establecer si la DM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC.

Dentro de los factores de riesgo para CHC reportado en nuestro estudio, el segundo y el tercer factor de riesgo más frecuentemente encontrados fueron la infección por VHC con 34.61% de los casos y al alcoholismo con 33.33% de los casos respectivamente. Adicionalmente, encontramos una frecuencia de infección por VHB en el 3.84% de los casos. No se registraron casos asociados a ningún otro factor de riesgo evaluados aquí y previamente mencionados en la definición de variables. Por su parte, en el estudio de Cabibbo encontraron que los factores de riesgo para CHC presentes fueron VHC en 75% de los casos, VHB en 8% de los casos, alcoholismo en 4% de los casos, múltiples factores de riesgo en el 3% de los casos y otros factores de riesgo en 10% de los casos respectivamente (Cabibbo et al. 2012). Por su parte, Cillo obtuvo una frecuencia de factores de riesgo para CHC de 52% para VHC, 15% para alcoholismo, 12% para VHB, 7%

para VHC+VHB, 3% para criptogénica, 4% para algún otro factor de riesgo y 7% para hígado sano (Cillo et al. 2006). Comparando estos estudios entre ellos y el nuestro, observamos que existen amplias diferencias entre las frecuencias de los factores de riesgo asociados a CHC de acuerdo a la población de estudio. En el estudio publicado por Cabibbo observaron una presencia de VHC en dos tercios de su población, indicando un factor de riesgo predominante. En ambos estudios la presencia de alcoholismo fue relativamente baja en comparación a nuestro estudio, donde tanto la presencia de VHC como la de alcoholismo, se presentó en alrededor de un tercio de nuestra población estudiada (Cabibbo et al. 2012, Cillo et al. 2006). Dichas diferencias, podrían deberse al tipo de población, particularmente con respecto a la geografía, cultura, hábitos y vicios.

El CHC tiene diversos factores de riesgo, la incidencia de éstos varía de acuerdo a la zona geográfica, siendo en Norteamérica el más frecuente la infección por VHC con 50% de los casos (Comprehensive and Network 2013). En México se ha reportado como factor de riesgo para la cirrosis hepática, al alcoholismo en un 39.5% de los casos, a la infección por VHC en 36.65 de los casos, criptogénica 10.4%, cirrosis biliar primaria 5.7%, infección por VHB 5% y otras 2.8% (Méndez-sánchez et al. 2004) (Méndez-sánchez et al. 2008); en este estudio se obtuvieron datos similares con 33.33% de los casos asociados con alcoholismo y el 34.61% relacionados con infección por VHC.

Con respecto a los factores de riesgo para CHC de origen infecciosos (infección por VHB y VHC) en cada región del mundo es diferente la incidencia. En África se atribuye a la infección del VHB el 47% de los casos de CHC y al VHC el 18% de los casos; en el continente americano se describe que el VHB y el VHC están presentes en el 16% y el 48% de los casos respectivamente; en Europa el 18% de los casos corresponden a VHB y 44% al VHC; en el Sureste Asiático el VHB es responsable del 47% de los casos y el VHC del 28% de los casos (Kar 2014). En nuestro estudio encontramos que el VHB estuvo relacionado con 3.9% de los casos y el VHC con 34.61%, lo que concuerda con los datos del continente americano que presenta mayor incidencia para la infección del VHC.

Interesantemente, nuestros resultados apoyan la asociación estadística entre la DM2 y el antecedente de VHC. Inesperadamente, la presencia del VHC es menos frecuente en pacientes con DM2 Ilustración 6. Por el contrario, en los pacientes no diabéticos, la presencia de infección VHC parece no modificarse Ilustración 6. Éste resultado es un hallazgo muy interesante, ya que en nuestro entendimiento, no está descrito en la literatura médica que la DM2 tenga un efecto de no-co-morbilidad sobre la infección por VHC. En contraste, un estudio epidemiológico publicado por Mehta et al., encontraron que la diabetes tipo 2 ocurre más a menudo en personas con infección por VHC que tienen más de 40 años de edad (Mehta et al. 2000). No descartamos que el hallazgo encontrado en nuestro estudio sea por efecto de la muestra, y creemos que debería ahondarse su estudio. Sin embargo, dicho análisis excede los objetivos de éste.

Por último, de acuerdo a nuestros resultados en las pruebas estadísticas realizadas, se sugiere una asociación estadística entre el alcoholismo y el antecedente de VHC. Sin embargo, esta asociación es inversa entre la presencia de VHC en pacientes alcohólicos; es decir, la presencia del antecedente de infección por VHC está disminuida en pacientes alcohólicos

Ilustración 7. La explicación de éste hallazgo desde el punto de vista conductual excede los alcances de este estudio, pero sugerimos futura investigación al mismo.

			VHC		Total
			Ausente	Presente	
Alcoholismo	Ausente	Conteo	28	24	52
		% en VHC	53.8%	46.2%	100.0%
		% en DM	54.9%	88.9%	66.7%
		% de Total	35.9%	30.8%	66.7%
	Presente	Conteo	23	3	26
		% en VHC	88.5%	11.5%	100.0%
		% en DM	45.1%	11.1%	33.3%
	% de Total	29.5%	3.8%	33.3%	
Total	Count	Conteo	27	78	
	% within Alcoholismo	% en VHC	34.6%	100.0%	
	% within VHC	% en DM	100.0%	100.0%	
	% of Total	% de Total	34.6%	100.0%	

Conclusiones

En este estudio se describen las principales características demográficas, tipo de derechohabiencia, clasificación de la enfermedad y las frecuencias de los factores de riesgo presentes en pacientes con carcinoma hepatocelular de la consulta externa del servicio de Oncología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015. Además, nuestro estudio sugiere correlación opuesta entre la presencia de diabetes mellitus y la infección VHC. También observamos una correlación estadística inversa entre el alcoholismo y el VHC en pacientes con CHC, donde los pacientes con alcoholismo tienen menos frecuencia de infección por VHC.

Aún es necesario realizar más estudios para establecer el papel de la DM2 como factor de riesgo independiente para el desarrollo de carcinoma hepatocelular y para establecer la explicación bio-psico-social acerca de la frecuencia disminuida de infección crónica del VHC en pacientes diabéticos con CHC. Cabe señalar que los únicos factores de riesgo para CHC no infecciosos encontrados en este hospital fueron el antecedente de DM2 y el antecedente de alcoholismo. Futuras investigaciones deberán realizarse en esta población para ampliar el conocimiento acerca de los factores de riesgo para CHC en pacientes mexicanos con seguridad social en los servicios de salud de Petróleos Mexicanos (PEMEX).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ascha, Mustafa S et al. 2010. "The Incidence and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis." *Hepatology* 51(6): 1972–78.
- Cabibbo, Giuseppe et al. 2012. "Natural History of Untreatable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study." *World Journal of Hepatology* 4(9): 256–61.
- Cillo, Umberto et al. 2006. "Prospective Validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System." *Journal of Hepatology* 44(4): 723–31.
- Comprehensive, National, and Cancer Network. 2013. "Hepatobiliary Cancers." *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 1: 1–94.
- Dufour, Jean Francois et al. 2012. "Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer." *Journal of Hepatology* 56(4): 908–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>.
- El-Serag, Hashem B. 2004. "Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and." *Gastroenterology* 126(2): 460–68.
- Ferlay, Jacques et al. 2015. "Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012." *International Journal of Cancer* 136(5): E359–86.
- Fernández Cantón, Sonia. 2011. *Perfil Epidemiológico de Los Tumores Malignos En México. Secretaría de Salud.*
- Jemal, Ahmedin et al. 2010. "Cancer Statistics, 2010." *CA Cancer J Clin* 60(5): 277–300.
- Kar, Premashis. 2014. "Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in India." *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 4(August): S34–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.155>.
- Ledda, Caterina et al. 2017. "Non - Infective Occupational Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma : A Review (Review)." : 511–33.
- Llovet, J M, C Brú, and J Bruix. 1999. "Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification." *Seminars in liver disease* 19(3): 329–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10518312> (October 13, 2016).
- Mehta, Shruti H. et al. 2000. "Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Persons with Hepatitis C Virus Infection in the United States." *Annals of Internal Medicine* 133(8): 592.
- Méndez-sánchez, Nahum et al. 2008. "Artemisa Mortality Trends for Liver Cancer in Mexico." 7(July): 2006–9.
- Méndez-sánchez, Nahum, Juan R Aguilar-ramírez, Angel Reyes, and Margarita Dehesa. 2004. "Etiology of Liver Cirrhosis in Mexico." 3(1).
- Perz, Joseph F et al. 2006. "The Contributions of Hepatitis B Virus and Hepatitis C

Virus Infections to Cirrhosis and Primary Liver Cancer Worldwide.” *Journal of hepatology* 45(4): 529–38. <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827806002972/fulltext> (October 14, 2016).

Qian, Geng-sun et al. 1994. “A Follow-Up Study of Urinary Markers of Aflatoxin Liver Cancer Risk in Shanghai , People ’ S Republic Exposure and of China1.” 3(February): 3–10.

Verslype, C., O. Rosmorduc, and P. Rougier. 2012. “Hepatocellular Carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology* 23(SUPPL. 7).