

2/195/87

ASPECTOS CLINICOPATOLOGICOS DEL HEPATOCARCINOMA :
SU RELACION CON LA CIRROSIS Y HEPATITIS B

AUTOR LUIS ERNESTO TELLEZ M.
 Médico- Coordinador
 Carrera de Medicina U. I. S.

COAUTOR VICTOR HUGO FERREIRA
 M. D. Patólogo - UIS

BUCARAMANGA, JUNIO 1987

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
1. MARCO TEORICO	5
1.1 GENESIS DEL HEPATOCARCINOMA	5
1.2 TECNICA DE SHIKATA Y ANTIGENO DE LA HEPATITIS B	9
2. METODOLOGIA	12
2.1 TIPO DE ESTUDIO	12
2.2 UNIVERSO Y MUESTRA	13
2.3 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION	13
2.3.1 Aspectos sociodemográficos y clínicos	13
2.3.2 Aspectos histopatológicos	14

	pág.
2.4 PROCEDIMIENTOS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACION	15
3. RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSION	16
3.1 GRUPO DE ESTUDIO	16
3.2 DISTRIBUCION TEMPORAL DE LOS CASOS	18
3.3 INCIDENCIA	18
3.4 DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO	21
3.5 PROCEDENCIA - CONDICION SOCIO-ECONOMICA - OCUPACION	27
3.6 ANTECEDENTES CONSUMO DE ALCOHOL - HEPATITIS	28
3.7 RESULTADOS DE PATOLOGIA	32
3.8 SOSPECHA DIAGNOSTICA	37
4. CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFIA	40

RESUMEN

Se desea cuantificar el problema de una neoplasia que aparentemente por los trabajos a nivel mundial podría tener su origen en una enfermedad infecciosa cuya prevalencia en países del tercer mundo es importante. Dicha asociación ha estado enmarcada en la cadena Hepatitis - Cirrosis - Hepatocarcinoma.

Para tal fin se utilizaron las historias clínicas con diagnóstico histopatológico comprobado de las anteriores patologías y se analizan diferentes parámetros sociodemográficos. Se utiliza la técnica de Shikata como un medio fácil y económico para detectar antígeno de superficie de hepatitis B en tejido hepático.

Se encuentra una baja incidencia de las tres enfermedades en el Hospital Universitario Ramón González Valencia y se deduce que el Hepatocarcinoma no es un problema de salud en nuestro hospital. Por los resultados, aparentemente la Hepatitis B no es causante de cirrosis o de Hepatocarcinoma.

INTRODUCCION

Colombia es un país del tercer mundo, donde el hacinamiento, el bajo nivel cultural, las condiciones propias de los servicios públicos son deficientes, terreno propicio para el desarrollo de enfermedades infecto contagiosas.

Se tiene conocimiento de que países con similares condiciones socio-económicas tienen como problema de salud pública la alta prevalencia de persistencia del virus de la hepatitis B y coincidentalmente un gran porcentaje de esas poblaciones presentan hepatocarcinoma; razón por la cual se ha hecho numerosos trabajos cuyos resultados muestran muy sugestivamente una relación causa efecto (Hepatitis B - Cirrosis - Hepatocarcinoma)^{1, 2, 3} Es de especial interés el estudio hecho por Beasley y colaboradores en Taiwan,⁴ por ser esta región con las características propias del tercer mundo, donde demostró que los portadores del antígeno de superficie de la Hepatitis B tenían un riesgo de 223 veces mayor que los no portadores. Al igual el hepatocarcinoma es la neoplasia más común en China, en la

mayor parte de Asia y Africa pero es poco común en Europa y USA. Sin embargo, esto es aparente ya que lo demostrado por Omata,⁵ y colaboradores se debe a un efecto dilucional ya que la infección por virus de Hepatitis B es escasa en los últimos países. Por lo tanto la distribución mundial del hepatocarcinoma corre estrechamente paralela a la de los portadores de hepatitis.

De acuerdo con Kew⁶ en Africa y Lejano Oriente aparentemente la cirrosis y el Ca Hepático pueden tener una etiología común como es el virus de la hepatitis B. En sitios en donde el Ca hepático es poco común, la cirrosis alcohólica es la más asociada,⁷ sin embargo, no hay evidencia que el alcohol sea directamente oncogénico para el hígado.

Se tiene la idea que en nuestro país no es muy frecuente el hepatocarcinoma, sin embargo, todas las condiciones están dadas para el desarrollo de la hepatitis B; por lo tanto se quiere por medio de este trabajo cuantificar en los últimos cinco años, cuál es la incidencia en el Hospital Universitario Ramón González Valencia del hepatocarcinoma; qué relación tiene con la cirrosis y si la hepatitis B es base común para el desarrollo de estos problemas. Es claro, que no se pueden generalizar a la población colombiana los resultados de este estudio; sin embargo hay que tener en cuenta que el H. U. R. G. V. atiende

numerosa población del oriente colombiano, además de ser un hospital de atención general la población pertenece a un estrato socioeconómico bajo, grupo social, en el cual se ha demostrado a nivel mundial, es donde predomina la persistencia de la hepatitis B.

Los esfuerzos en este aspecto en Colombia se encuentran en dos trabajos en la que se halla una asociación de cirrosis con hepatocarcinoma de 1.4% y en el otro trabajo de 81.5%.^{8,9}

Dicho trabajo serviría posteriormente para anexarlo a un gran estudio multicéntrico que se llevaría a cabo en diferentes partes del territorio colombiano.

Con este esfuerzo se pretende aportar una contribución al desarrollo del estudio de las enfermedades infecto contagiosas, las cuales aún ocupan los primeros puestos en la morbilidad colombiana.

1. MARCO TEORICO

1.1 GENESIS DEL HEPATOCARCINOMA

El carcinoma hepatocelular a nivel mundial es la más común de las malignidades, predominando en los países del tercer mundo. Se presenta más frecuentemente entre los 50 y 60 años, con preferencia en hombres.

El Hepatocarcinoma primario de hígado como toda neoplasia no tiene una clara etiología y como cualquier otro carcinoma las teorías sobre su origen son variadas y consideradas desde muy diversos ángulos.

Sin embargo a través del tiempo se ha identificado factores de riesgo que pudieran tener gran impacto en la génesis de este Ca.

Es así como la hepatitis B, la cirrosis asociada con la hemacromatosis, en menor grado la cirrosis asociada con el alcoholismo y la cirrosis criptogenética, figuran con lesiones precancerosas.

Las numerosas revisiones evidencian que la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B puede predisponer al carcinoma hepatocelular por los siguientes motivos.¹⁰

1. Las áreas donde es más frecuente la infección por virus de la hepatitis B en estos mismos lugares es más común el hepatocarcinoma.
2. Los pacientes con hepatocarcinoma presentan evidencia serológica de infección por virus de la hepatitis B en forma más marcada al compararlos con pacientes control.
3. Estudios prospectivos muestran que la incidencia de Hepatocarcinoma es varios cientos de veces más frecuente en individuos con hepatitis B que en individuos no infectados.
4. El análisis de los tejidos tomados en pacientes con evidencia serológica de hepatitis B ha indicado la presencia del virus integrado al genoma del huésped.

Se ha descrito en numerosos trabajos la asociación de Hepatocarcinoma y cirrosis, y cobra más importancia este hallazgo, ya que el tipo de cirrosis que predomina en el hepatocarcinoma es el asociado con el cirrus de la hepatitis B.

Es interesante el trabajo de O Kuda¹¹ en la cual postula que el hepatocarcinoma que surge en hígados cirróticos tiene diferentes mecanismos patogénicos con relación al hepatocarcinoma que surge en hígado no cirróticos y que el virus de la hepatitis B tiene cierto papel carcinogénico en los primeros.

Al igual se ha tratado de inculpar al alcohol como causa de hepatocarcinoma o factor coadyuvante y en un reciente trabajo los datos sugieren que la ingesta habitual de alcohol puede promover el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma máxime si además de lo anterior se asocia, con el estado de portador del virus de la hepatitis B.¹² Se estima que del 3 al 10% de los pacientes con cirrosis alcohólica tendrán hepatocarcinoma.¹⁰

La cadena hepatitis B - Cirrosis - hepatocarcinoma parece obvia a la luz de los trabajos de investigación, máxime si se aplica la técnica hibridación molecular¹³ donde se demuestra que es estadísticamente significativo la presencia del genoma viral del virus de la hepatitis B en el DNA del hepatocarcinoma. Sin embargo el alcohol como ya se ha mencionado es un factor de riesgo y acelera el proceso carcinogénico en los portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; un efecto similar se sugiere en los no portadores. Esto se basa en que se ha demostrado se necesita menos tiempo de exposición

al antígeno de superficie de la hepatitis B para producir eventualmente al hepatocarcinoma, si existe el antecedente de ingesta abundante y habitual de etanol; al igual el promedio de vida una vez diagnosticado el hepatocarcinoma, es solamente de unos 3 - 6 meses si permanecen ingiriendo alcohol.

Lieber¹⁴ y Cols en un experimento con mandriles a los que suministraron el 50% de las calorías en forma de etanol durante un período de 8 - 22 meses desarrollaron en su totalidad hígado graso, la tercera parte de estos mandriles desarrolló posteriormente cirrosis. Se cree que la influencia que tiene el alcohol en acelerar el desarrollo de la cirrosis (considerada como lesión precancerosa) tiene su sustentación en el hecho de que el alcohol estimula la proliferación del retículo endoplásmico liso y esto conduce a un aumento en la actividad de las oxidasas y al sistema oxidante microsómico del etanol. Se ha demostrado también que el alcohol aumenta la mutagenicidad de acuerdo con SEITZ Y Cols.¹⁵ Estos dos mecanismos aparentemente se compartirían como Cocarcinogénicos.

En un excelente informe de Kew y Popper⁶ en 1984 resume el pensamiento actual y concluyendo que en la actualidad aún no hay una clara y contundente evidencia para postular que el Hepatocarcinoma sea una consecuencia inevitable de la cirrosis ya sea esta de origen viral o de

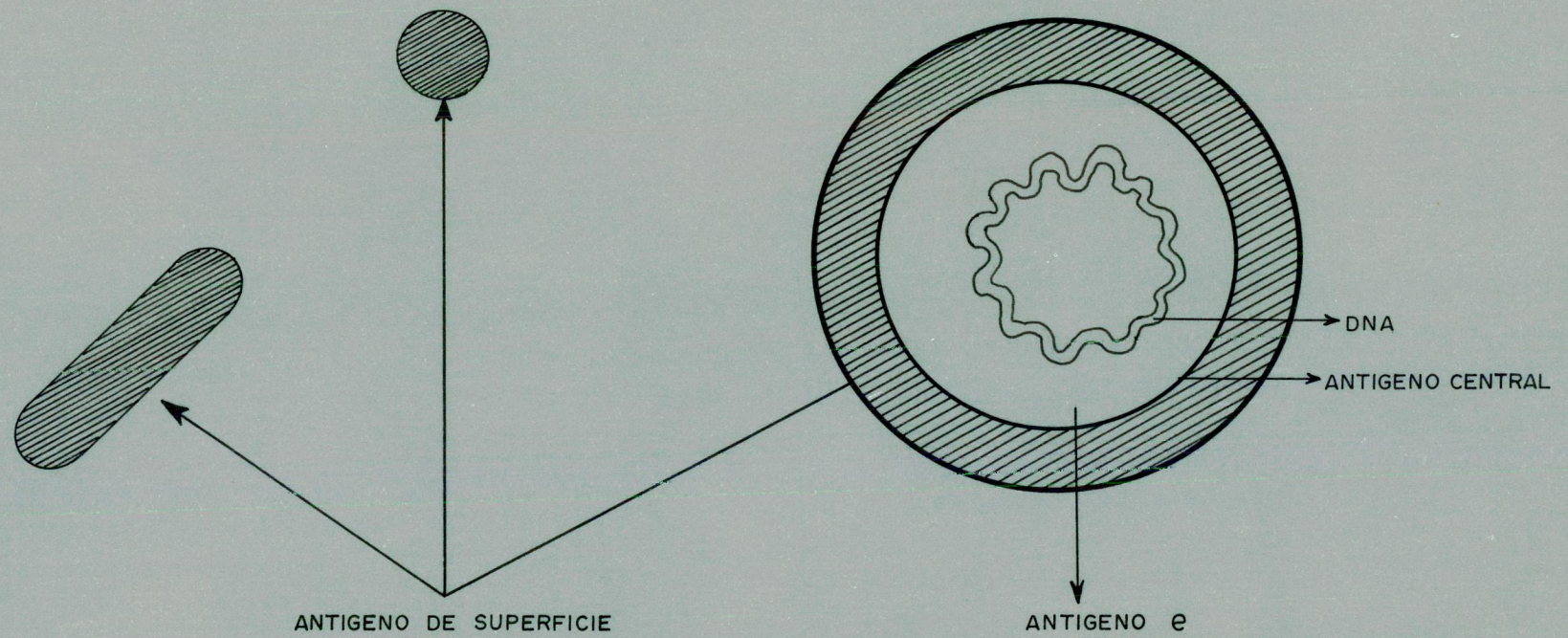
origen alcohólico.

1.2 TECNICA DE SHIKATA Y ANTIGENO DE LA HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B es un virus DNA que a menudo persiste en el organismo. Consta de 4 (cuatro) antígenos a saber: antígeno de superficie, DNA polimerosa, antígeno central y antígeno e¹⁶ (gráfico 1).

El virus produce antígeno de superficie en exceso que toma la forma de pequeñas esferas o de túbulos los cuales circularon por sangre en las personas agudamente infectadas. De acuerdo con la respuesta de la persona dependerá o no la persistencia inmunológica del virus, El genoma viral puede integrarse al DNA celular del hepatocito lo cual podrá desarrollar enfermedad crónica hepática y eventualmente cirrosis y hepatocarcinoma con algunas personas.

Estudios con marcadores virales en Taiwan⁴ demostraron que el riesgo de contraer cáncer hepático es de 223 veces más en los portadores del virus de la hepatitis B comparados con controles no portadores. Se deduce la importancia de detectarlo ya sea serológicamente o en el tejido hepático.



— Tomado de Perspectives in Biology and Medicine (Hilleman) —

GRAFICA 1.— Virus de la hepatitis B y antígenos

Ya que el antígeno de superficie es una lipoproteína y produce cambios tintoriales en el hepatocito, se aprovecha esta propiedad y puede ser coloreado con algunas tinciones especiales que tengan selectividad por esta lipoproteína. Shikata ¹⁷ demostró que al practicar inmunofluorescencia a hepatocitos con antígenos de superficie, al igual que al aplicarle la orceína modificada, las estructuras que mostraban la unión antic-antígeno de superficie con inmunofluorescencia eran las mismas estructuras que se coloreaban con la orceína modificada, técnica que fue desarrollada por Shikata.

Por lo tanto, acogiéndonos a la experiencia adquirida de los estudios de Shikata y a la comprobación posterior que tuvo esta técnica en trabajos como los de Nayak de la India, ¹⁸ Johnson en Gran Bretaña, Cohen en USA, Gibson en Hon Kong, Okuda y Akogi en la Universidad de Chiba, podemos confiar en la selectividad de esta tinción por los antígenos de superficie que se encuentran en el hepatocito contaminado. Tiene además la propiedad que la selectividad ni las propiedades tintoriales no se pierden si estos tejidos se encuentran en bloques de parafina o en tejidos con cambios hísticos producidos por el tiempo.

Esto nos da la confianza de poder teñir ya sea biopsias conservadas en parafina o en bloques de autopsia conservados en formol.

2. METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Para realizar los objetivos propuestos en la introducción, la investigación es un estudio descriptivo -retrospectivo para identificar los aspectos sociodemográfico y clínicos de las historias que reposaban en los archivos del Hospital Universitario Ramón González Valencia, cuya escogencia se hizo al revisar los archivos del Departamento de Patología de la misma Institución, de casos que tenían como diagnóstico ya sea hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma primario, comprobados histológicamente por medio de autopsia o en biopsias hechas previamente.

Para identificar el consumo de alcohol y la procedencia como factor de riesgo en la enfermedad hepática se escogió un grupo de controles con diferentes patologías del mismo sexo y con un rango de edad de más o menos cuatro años de los casos. Esta parte corresponde a un estudio analítico de casos y controles.

2.2 UNIVERSO Y MUESTRA

El universo estuvo constituido por todos los casos con diagnóstico histopatológico de cirrosis, hepatitis o hepatocarcinoma en el Hospital Universitario Ramón González Valencia entre enero de 1981 a diciembre de 1985.

De estos se seleccionaron las historias clínicas correspondientes quedando la muestra constituida por 78.5% del total de casos.

2.3 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE LA INFORMACION

2.3.1 Aspectos Socio Demográficos y Clínicos

Se investigó en cada historia la edad que tenía en el momento del diagnóstico, el sexo, la procedencia se clasificó en urbano y rural, considerando área rural si en donde habita tiene menos de 10.000 habitantes y no cuenta con los servicios básicos: ocupación. La impresión diagnóstica con la cual ingresaba con el fin de saber que tanto se sospechaba la entidad en mención; añadido a lo anterior, se buscó la causa de muerte, además de los antecedentes de tóxicos hepáticos o "hepatitis" en los casos de cirrosis y/o hepatocarcinoma.

En relación al alcoholismo se determinó como antecedente positivo

si había ingerido aproximadamente 250 cc de etanol diarios por un período de cinco años o más.⁷ El nivel socioeconómico se determinó de acuerdo a los parámetros con que juzga el grupo de Trabajo Social el ingreso de pacientes al Hospital (Bajo, Medio-Bajo, Medio, etc.)

2.3.2 Aspectos histopatológicos

De los pacientes incluidos en el estudio, se ubicaron en el Servicio de Patología, los correspondientes bloques de parafina que contenían las muestras de tejido hepático, obtenidos bien sea por biopsia, por punción, o laparoscopia, o por autopsia.

A dichos bloques se les hicieron los respectivos cortes y se les practicó la tinción de acuerdo con la técnica modificada de la Orceina descrita por Toshio Shikata en 1973 y cuya veracidad ha sido ratificada por numerosos trabajos ya referidos en el marco teórico.

Una vez hechas las tinciones se examinaron al microscopio de luz para verificar los diagnósticos de hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma. Los diferentes casos de cirrosis se clasificaron según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.¹⁹

De acuerdo a la experiencia adquirida de los estudios de Shikata y aceptando que el antígeno de superficie o inicialmente llamado antígeno

de Australia (descrito en 1965 por Blumberg y colaboradores), se puede colorear por esta técnica, se hicieron las tinciones en los hígados escogidos de los archivos de Patología e igualmente se utilizó como control hígados sanos o de congestión pasiva crónica a fin de probar y estandarizar la técnica.

2.4 PROCEDIMIENTOS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACION

La información se procesó en forma manual por el grupo de investigación. Se presenta un análisis descriptivo. Para la parte de casos y controles los riesgos relativos estimados (\hat{RR}) y el χ^2 a un nivel $\alpha = 0.05$.

3. RESULTADOS, ANALISIS Y DISCUSION

3.1 GRUPO DE ESTUDIO

Como se ve en el Cuadro 1, el grupo de estudio definitivo quedó constituido por aquellos casos que tenían historia en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, es decir, el 78.5% del total de casos, lo que muestra una pérdida de HCL de 21.5% para estas patologías. Para la prueba de Shikata el grupo quedó conformado por el 71.9% de los casos que se incluyeron. La diferencia se debió a deterioro o pérdida de los bloques de parafina (28.1%).

De los casos vistos en el Cuadro 1, se obtuvieron los resultados de autopsias en 25 (20.6%) distribuidos así: 7 de hepatitis, 15 de cirrosis y 3 de hepatocarcinoma.

Llama la atención la baja proporción de autopsia en los hepatocarcinomas, enfermedad de alta mortalidad en corto lapso de tiempo.

CUADRO 1. Distribución porcentual de los casos según fuente de información, Hospital Universitario Ramón González Valencia. 1981 - 1985.

Fuente de Información	Casos							
	Cirrosis		Hepatitis		Hepatocarcinoma		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Por Patología	71	100	29	100	21	100	121	100
Por HCl	56	78.9	22	76	17	81	95	78.5
Por Shikata	55	77.5	19	65.5	13	62	87	71.9

3.2 DISTRIBUCION TEMPORAL DE LOS CASOS

La distribución porcentual de los casos en cada entidad, a través de los años estudiados muestra que la cirrosis fue más frecuente en 1982 y 1985, la hepatitis en 1984 y el hepatocarcinoma en 1982 y 1985. Véanse Cuadro 2 y Gráfica 2.

Aunque hay diferencias, el comportamiento en cuanto al número de casos de cada entidad no difiere significativamente, lo cual lleva a pensar que en el Hospital no hay "epidemias".

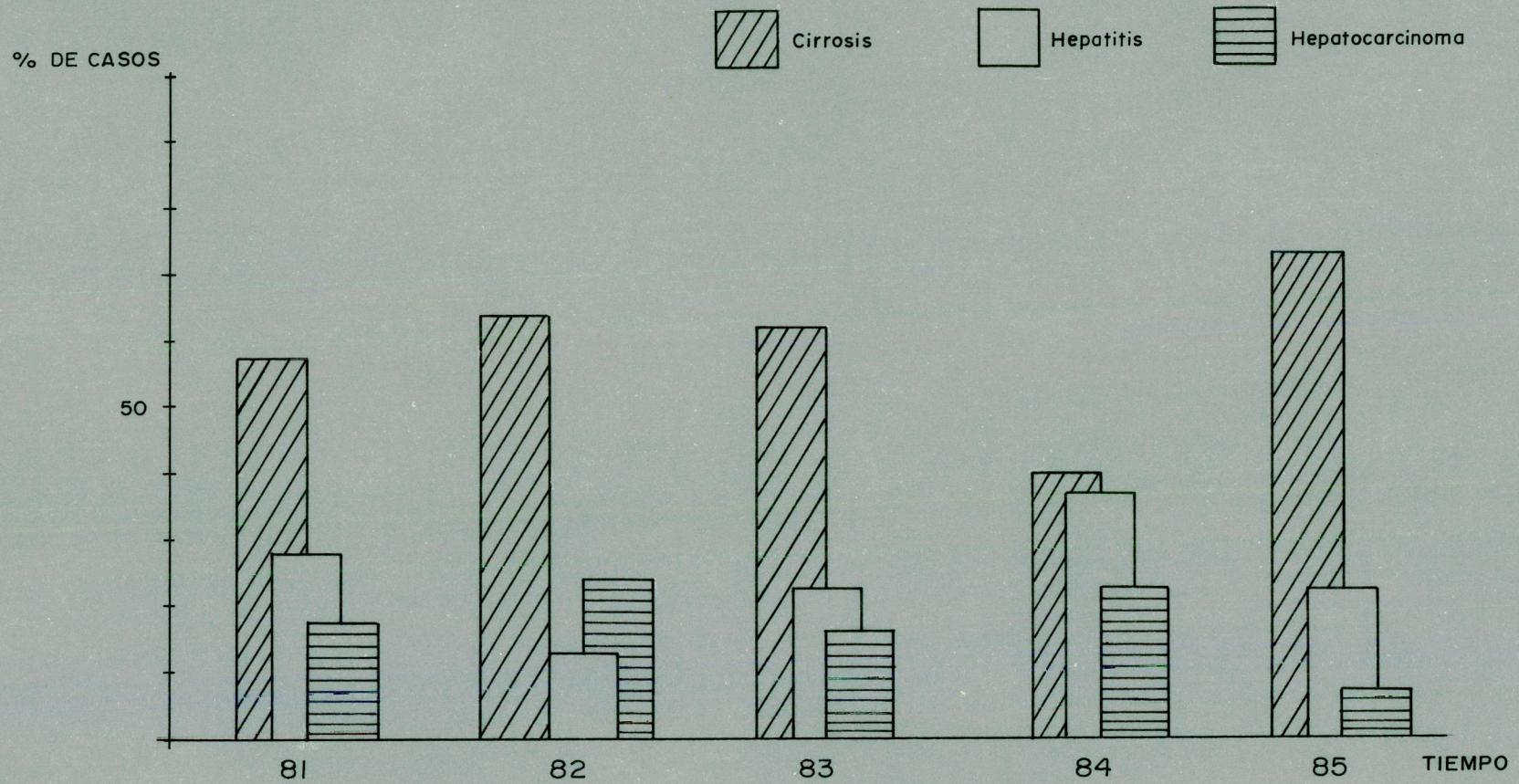
3.3 INCIDENCIA

Todos los casos incluidos en el estudio fueron casos nuevos, es decir incidentes. Por lo tanto, considerando que la gran mayoría de estos, se hospitalizó en el Servicio de Medicina Interna, se calcularon las tasas de incidencia con el número de egresos en el período, que fueron de 5.226. Las tasas de incidencia así calculadas fueron: Hepatitis 5.5%, Cirrosis 13.6% y Hepatocarcinoma 4.0% .

Con lo anterior se puede afirmar en el Hospital no es un problema prioritario cualquiera de estas entidades y en cuanto a frecuencia ocupan un lugar secundario, hasta el punto que el Hepatocarcinoma no llega a presentar un caso mensual y la cirrosis escasamente llega a

CUADRO 2. Distribución porcentual de cada patología según año de diagnóstico. Hospital Universitario Ramón González Valencia 1981 - 1985

Casos	Año		1981		1982		1983		1984		1985		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Hepatitis	7	28	4	12.9	4	21	10	37	4	210	29		
Cirrosis	14	56	20	64.5	12	63.2	11	40.7	14	73.7	71		
Hepatocarcinoma	4	16	7	22.6	3	15.8	6	22.2	1	5.3	21		
Total	25	100	31	100	19	100	27	100	19	100			



GRAFICA 2.- Distribución porcentual de cada patología, según año de diagnostico
H.U.R.G.V. 1981 - 1985

dos mensuales. Lo anterior es discordante ampliamente con estadísticas de países con similar ingreso per cápita y condiciones de higiene como lo son los países Asiáticos²⁰ y Africanos^{21, 22} donde figura como una de las malignidades comunes. Es coincidente con lo hallado en USA y Europa donde principalmente el Hepatocarcinoma es muy poco común.²³

3.4 DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

En los Cuadros 3, 4 y 5 y en la Gráfica 3 se puede apreciar la distribución por sexo y edad de los casos de hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma.

Se encontró que la mayor incidencia de hepatitis está en el grupo etáreo entre los 20 - 29 años. El promedio de edad fue de 30.5 años con una desviación standar de 20.81 años.

El de cirrosis entre 50-59 años con un promedio de edad de 47.32 años y desviación estándar de 14.39 años.

En el hepatocarcinoma se pudo observar una distribución bimodal con un pico entre los 40 - 49 años y otro entre los 60 - 69 años. El promedio de edad fue de 50.85 y la desviación estándar de 19.02.

CUADRO 3. Hepatocarcinoma. Distribución por grupos etáreos. Hospital Universitario Ramón
González Valencia. Bucaramanga, 1982 - 1987

Grupos etáreos	No. de casos	Porcentaje
0 - 9	1	6.25
10 - 19	0	0
20 - 29	0	0
30 - 39	1	6.25
40 - 49	5	31.25
50 - 59	1	6.25
60 - 69	5	31.25
70 - 79	3	18.75
Total	16	100 %

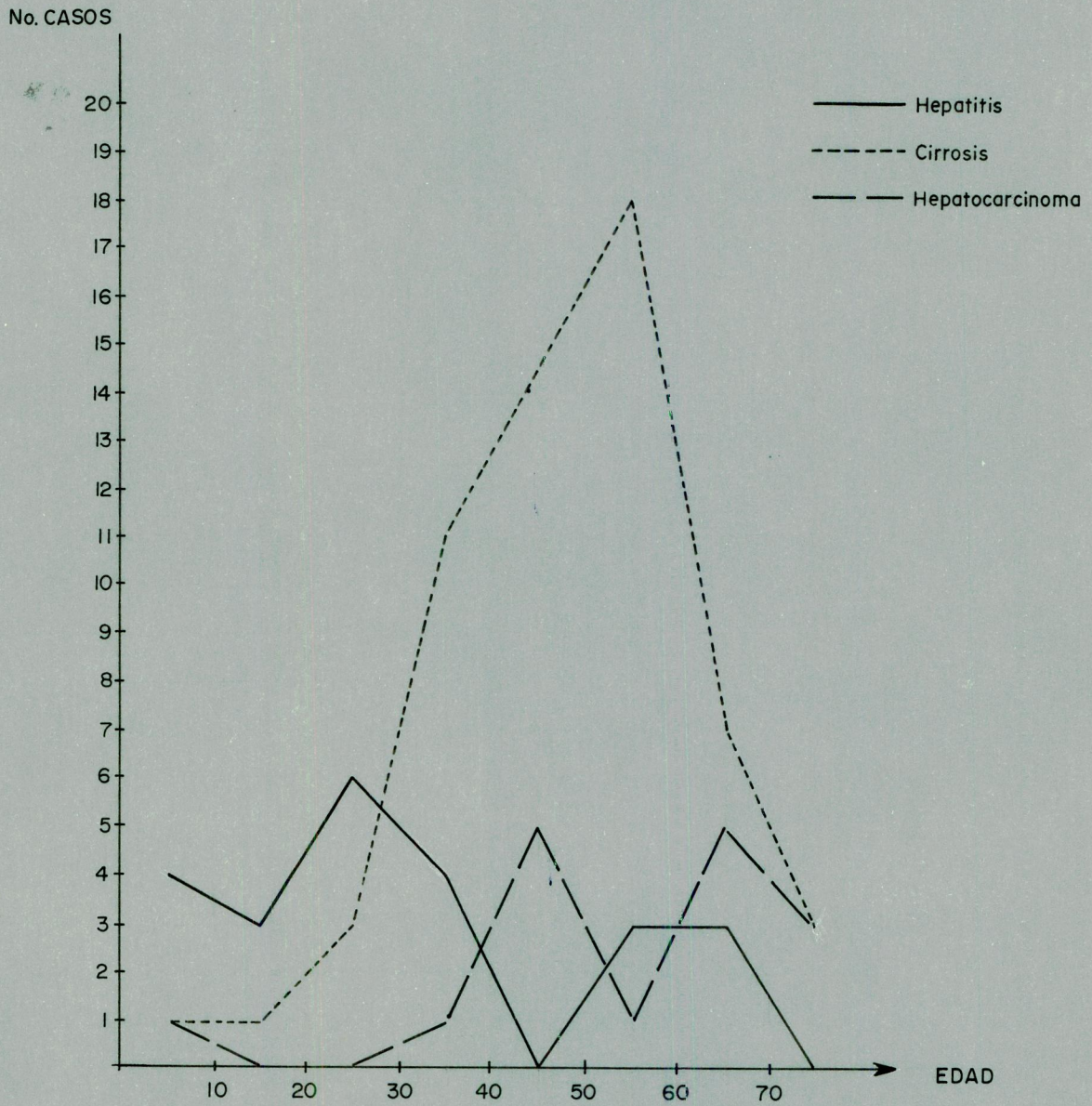
CUADRO 4. Hepatitis. Distribución por grupo etáreo. Hospital Universitario Ramón González
Valencia, Bucaramanga 1982 - 1987.

Grupo etáreo	Número de casos	Porcentaje
0 - 9	4	17.4
10 - 19	3	13.0
20 - 29	6	26.1
30 - 39	4	17.4
40 - 49	0	0
50 - 59	3	13.0
60 - 69	3	13.0
70 - 79	0	0
Total	23	100 %

CUADRO 5. Cirrosis. Distribución por grupos etáreos. Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga 1982 - 1987

24

Grupo etáreo	Número de casos	Porcentaje
0 - 9	1	1.7
10 - 19	1	1.7
20 - 29	3	5.2
30 - 39	11	19.0
40 - 49	14	24.1
50 - 59	18	31.0
60 - 69	7	12.1
70 - 79	3	5.2
Total	58	100 %



GRAFICA 3. — Casos de hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma.
 Distribución por edad. H.U.R.G.V. Bucaramanga, 1982-1987
 (frecuencias absolutas).

Esta distribución por edad confirma la historia natural de la enfermedad en la cual se han reconocido tres etapas: hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma.

El comportamiento observado en el Hepatocarcinoma está de acuerdo con las hipótesis etiológicas en relación con diferentes agentes a los cuales se puede exponer el hombre en diferentes etapas de su vida o bien que tienen diferentes períodos de inducción y promoción.

Es importante resaltar la presencia de hepatocarcinoma en una niña de 3.5 años, hecho que permite postular la infección neonatal posiblemente con virus de hepatitis NO A NO B ya que la prueba de Shikata fue negativa.

La relación hombre/mujer (razón de masculinidad) fue en hepatitis de 0.6, en cirrosis de 2.2 y en hepatocarcinoma de 0.7 . -

Especialmente en el hepatocarcinoma concuerda con la edad promedio a nivel mundial, la cual se presenta después de los 50 A²⁴ como ya se ha mencionado caso excepcional fue la paciente de 3 A, la cual no se presentó asociada a cirrosis, se ha descrito un solo caso en Colombia²⁵ de hepatocarcinoma por debajo de esta edad.

Curiosamente se encuentra una total inversión en cuanto al sexo se refiere pues lo admitido es una neta superioridad en el sexo masculino del Hepatocarcinoma en relación que va de 5:1 hasta 8:1 y no así en esta serie donde predomina el sexo femenino, la explicación de esta inversión es en las mujeres con hepatocarcinoma tenían antecedentes de alcoholismo y se ha insinuado que el alcohol es más dañino en mujeres que en hombres en la producción de enfermedad hepática.²⁶

3.5 PROCEDENCIA - CONDICION SOCIO-ECONOMICA - OCUPACION.

La procedencia en un 57% fue de origen urbano y en el 43% de área rural de acuerdo con la definición de urbano y rural. Del área urbana en su mayor parte eran procedentes de Bucaramanga y del área rural del departamento del Cesar.

En cuanto al nivel socio-económico de acuerdo con la clasificación del Departamento de Trabajo Social del Hospital en un 66% era de estrato económico bajo; el 13.6% estrato económico medio bajo y en un 20.4% de clase media.

La ocupación predominante fue la agricultura en un 33%, en orden le sigue el hogar en un 30% y la de oficios varios (zapatero, peluquero,

estudiante) en un 26% y sin ninguna profesión en un 11%.

Al correlacionar la profesión con el diagnóstico histopatológico de cirrosis; de 52 casos de cirrosis en que constaba la profesión, 20 se dedicaban a la agricultura lo cual equivale al 35% de los casos de cirrosis.

Este aspecto podría estar sesgado ya que el Hospital Ramón González Valencia acoge este tipo de población. Considerando los trabajos que informan que las 3 enfermedades son de clase económicamente desprotegida, estos resultados no concuerdan y se esperaría un mayor volumen de estos tres (3) entidades.

3.6 ANTECEDENTES CONSUMO DE ALCOHOL - HEPATITIS

El antecedente que predominó fue el alcoholismo (como ya se definió) en 44 casos de las 95 historias revisadas lo que equivale a un 46.3%. Sin embargo, esto se hace más notorio si se relaciona el antecedente de alcoholismo con el diagnóstico histopatológico ya que de los 44 casos con historia de alcoholismo 37 casos son de cirrosis. En 3 casos de cirrosis, no figuraba el antecedente.

Al comparar con el grupo control constituido por pacientes sin patología hepática, del mismo sexo y edad (más o menos 4 años), se

encontró un riesgo relativo estimado (\hat{RR}) de 21.7 con un $X^2 = 32.78$ significativo al 0.001 (ver cuadro 6). Esto indica que la enfermedad ocurre 22 veces más en los individuos con antecedentes de alcoholismo que en individuos abstemios.

De acuerdo al sexo, para el caso de la cirrosis, el hábito de consumir alcohol se halla asociado al sexo masculino. ($X^2 = 6.84$ $p < 0.05$) Ver cuadro 7.

El alcoholismo en la hepatitis figuró en 3 casos (13.6%).

En el hepatocarcinoma aparece en 4 casos el antecedente alcohólico 23.5%.

En relación con el antecedente por Historia Clínica de hepatitis y/o ictericia figura en 13 casos únicamente.

Los antecedentes de ingesta de drogas y tóxicos, y el de hepatitis no son registrados en forma confiable en las historias revisadas.

Confirma los hallazgos, la impresión que se tiene del factor preponderante del alcohol en la producción de enfermedad hepática y más específicamente cirrosis y si esto se asocia a factores nutricionales

CUADRO 6. Distribución de los casos y controles según antecedentes de alcoholismo.

		Caso (Cirrosis)	Control (H. Sano)	Total
Alcoholismo	SI	37	4	41
	NO	17	40	57
Total		54	44	98

$$\hat{RR} = 21.7$$

$$\chi^2 = 32.78$$

$$p < 0.001$$

CUADRO 7. Alcoholismo y sexo en los casos de cirrosis

Alcoholismo	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
SI	30	7	37
NO	7	10	17
Total	37	17	54

$\chi^2 = 6.84$

$p < 0.05$

la mayoría de las cirrosis en nuestro estudio son de tipo alcohólico. Se ha demostrado en estudios prospectivos de alcohólicos que el cáncer es una de las causas de mortalidad y morbilidad.²⁷

Todos los estudios lo consideran como un factor de riesgo y es aparente que tenga un papel definitivo en la producción del hepatocarcinoma pero no de la magnitud que se pensó. Se encuentra que acelera el desarrollo de un hepatocarcinoma si previamente la persona ha tenido una hepatitis B u otro tipo de hepatitis (NO A - NO B).²

3.7 RESULTADOS DE PATOLOGIA

En el cuadro 8, se presentan los resultados de las pruebas de Shikata realizadas.

Del total de casos con HCL se les realizó la prueba de Shikata a 83 es decir al 87.3%. Desafortunadamente no se realizó la prueba en 1.8% de las cirrosis, al 31.8% de las hepatitis y al 23.5% de los hepatocarcinomas, debido al deterioro o pérdida de los bloques de parafina.

De las pruebas realizadas en cirrosis el 5.5% fueron positivas, en hepatitis 33.3% y para hepatocarcinoma ninguna fue positiva.

CUADRO 8. Resultados de las pruebas de Shikata realizadas

	P. de Shikata +		P. de Shikata -		No se Realizó		Total
	N	%	N	%	N	%	
Cirrosis	3	5.5	52	94.5	1	1.8	56
Hepatitis	5	33.3	10	66.7	7	31.8	22
Hepatocarcinoma	0	0	13	100	4	23.5	17
Total	8	8.4	75	78.9	12	12.6	95

Aparentemente este resultado es sorprendente ya que se esperaría que la incidencia de hepatitis B en las 3 patologías fuera más común, pero al examinar factores de riesgo para hepatitis B como la procedencia, ocupación, los hábitos, el sexo, nivel social, la homosexualidad, se encuentra que en un gran porcentaje la procedencia es rural en donde no es prominente el abuso de drogas heroicas. De por si se sabe que el campesino tiene como única diversión la ingesta de bebidas etílicas con hábitos donde no es muy frecuente el contacto persona a persona. Al igual, en este tipo de población predominan aún las ideas machistas en forma marcada y el homosexualismo, y la drogadicción son mirados como una verdadera tara. Todo lo anterior sería una de las posibles explicaciones al porque de la baja incidencia de hepatitis B (Shikata) y casi nula en la cirrosis y el hepatocarcinoma.

Lo anterior es reforzado al examinar la histopatología de las cirrosis ya que el 76.8% son de tipo alcohólico, de los cuales todos son Shikata negativos y las 3 cirrosis positivas son de tipo postnecrótica. Ver cuadro 9.

En cuanto a la hepatitis se refiere porcentualmente es lo esperado, concuerda con la histopatología pues todos los casos Shikata positiva mostraban un cuadro histológico de hepatitis crónica activa.

CUADRO 9. Etiología de los casos de cirrosis

	No. de casos	
Alcohólica	43	(76.8 %)
Posnecrótica	11	(19.5 %)
Biliar Primaria	2	(3.6 %)
Total	56	100 %

Hipotéticamente las hepatitis Shikata negativa podrían corresponder a hepatitis NO A - NO B y a casos como hepatitis por citomegalovirus u otras hepatitis colestáticas ya sea por drogas o por otras nexas, pues entre estos hay un grupo de lactantes.

La explicación del por qué los hepatocarcinomas son todos negativos radica en lo encontrado por otros autores al hacer las tinciones en tejido, en el sentido de que la replicación viral activa llega a ser pobre o muy defectuosa a medida que la enfermedad activa se convierte en Hepatocarcinoma y es como si hubiera una supresión del antígeno de la hepatitis B por la transformación maligna,^{28, 5} por lo cual se hace imperativo cuantificar los diferentes antígenos en el suero para deducir si hay asociación del virus de la hepatitis con determinado hepatocarcinoma; desafortunadamente dicha técnica aún no se ha desarrollado en nuestra ciudad.

Otra posible explicación del reducido número de Shikata positivo estaría en el sentido de que la mayoría de las muestras son por punción percutánea y lógicamente el tamaño de la muestra es pequeño y la probabilidad de encontrar antígenos de superficie es reducido; cuestión que fue demostrada en el sentido de que a mayor cantidad de tejido hepático mayor probabilidad de detectar el antígeno de superficie.¹⁸

Una experiencia algo similar a la muestra es la de Bartok en Budapest.²⁹

Además de lo anterior la relación totalmente invertida en cuanto a hombres : mujeres es un punto que de pronto sugiere que fuera de la hepatitis B pueda haber otros factores que inciden en esta patología y una de ellas sería el alcohol puesto que en el 43% de los hepatocarcinomas se encontró asociada la cirrosis y el tipo de cirrosis en su gran mayoría fue de tipo alcohólico.

Esto sugiere que en el Hospital Universitario Ramón González Valencia y para el período de estudio, el virus de la hepatitis B fue responsable de uno de cada 3 casos de hepatitis, que al parecer no tiene mucha importancia en los casos estudiados de hepatocarcinoma, aunque no hay suficiente evidencia por los datos de este estudio para excluírlo como agente asociado al hepatocarcinoma (23.5% no se realizaron) y que hay un 5.5% de pacientes con cirrosis hepática en alto riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma dada la coexistencia de la cirrosis alcohólica y la prueba de Shikata positiva.

3.8 SOSPECHA DIAGNOSTICA

La sospecha diagnóstica de cada una de las entidades se indagó en 91 historias. En 47 casos se sospechó la entidad o sea que equivale al

51.6% de agudeza diagnóstica siendo la entidad con más aciertos de cirrosis.

Con este dato se quiso saber que tanto se piensa en estas entidades, ya que las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes fueron obvias de enfermedad hepática.

El diagnóstico diferencial más frecuente fue el carcinoma gástrico por el tipo de presentación clínica que hicieron muchos pacientes (hematemesis, anemia, ictericia, y masa gástrica).

4. CONCLUSIONES

- Es urgente tecnificar los archivos de un Departamento tan importante como es el de Patología en el Hospital Universitario Ramón González Valencia, al igual que incrementar los estudios de autopsia.
- El hepatocarcinoma y en general las hepatitis y cirrosis no es un problema que ocupe primeros lugares de incidencia en nuestro hospital.
- Aparentemente la génesis del hepatocarcinoma en nuestro hospital tiene causas diferentes a la de hepatitis B y sobresale como factor de producción de cirrosis y hepatocarcinoma el alcoholismo.
- Es importante complementar la técnica de Shikata con estudio de marcadores serológicos de la hepatitis B con el fin de evaluar mas completamente la incidencia de hepatitis B en nuestro hospital.

BIBLIOGRAFIA

1. IWAMARA, K. Clinico pathological aspects of primary hepatocellular carcinoma occurring in patients with liver cirrhosis. Tokai J Exp. Clin Med. 1982 Sep; 7 (5) : 589 - 605.
2. OMATA M., MORI J., YOKOSUKA O., IWAMA S.; ITO Y; OKUDA K. Hepatitis B virus antigens in liver tissues in hepatocellular carcinoma and advanced chronic liver disease-relationship to liver cell dysplasia. Liver 1982 Jun; 2 (2) : 125 - 32.
3. OKUDA K., NAKASHIMAT. et als. Hepatocellular carcinoma arising in non cirrhotic and highly cirrhotic livers: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. Cancer 1982; 49 (3) : 450 - 5.
4. BEASLEY; HWANG L; LIN - CH.; CHIEN CH. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. The lancet 1981. II 1129 - 1132.
5. OMATA M; ASHCAVAI M.; LIEW C. and PETERS, R. L. Hepatocellular carcinoma in the U.S.A. Etiologic considerations. Localization of hepatitis B antigens Gastroenterology 1979; 76 (2) : 279 - 287.
6. KEW MC., POPPER H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Semin liver dis 1984; 4(2). 136 - 146.
7. FERENCI P., DRAGOSICS B., MAROSI L., KISS F. Relative incidence of primary liver cancer in cirrhosis in Austria Etiological considerations. Liver 1984 4 (1) : 7 - 14.

8. ROCHA, P.H., HENRIQUEZ T.B., ISAZA P., MENDOZA E. Carcinoma primitivo del hígado. Temas escogidos de Gastroenterología 1967. XI : 119 - 130.
9. DELGADO S. Carcinoma primario del hígado. Antioquia, Médica 1963. 13 : 107-136.
10. SCHARSCHMIDT B.F. Hepatic Tumors in wyngaarden and Smith (eds) : Cecil Texbook of Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Company 1985, pp. 848-851.
11. OKUDA K., NAKASHIMA, T. et als. Hepatocellular carcinoma arising in non cirrhotic and highly cirrhotic livers: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B Markers. Cancer 1982; 49 (3) : 450 - 5.
12. OHNISHI K., IIDA S., et als. The effect of chronic habitual alcohol in take on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. Cancer 1982. 49 : 672-677.
13. SHAFRITZ, DA., SHOURAL D., SHERMON HI, et al. Integration of hepatitis B virus DNA in to the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma N Engl J Med 1981 : 305 : 1067 - 1073.
14. LIEBER CS., DE CARLI L.M., RUBIN E. Sequential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in sub-human primates fed ethonol with adequate diets. Proe Natl Acad Sci 1975; 72: 437 - 441.
15. SEITZ HK., GARRO A J., LIEBER CS. Effect of chronic ethonol ingestion on intestinal metabolism of and matagenicity of benzpyrene. Biochem. Biophys Res Commun 1978 ; 85 : 1061 - 1066.
16. HILLEMANN M. Immunologic prevention of Human Hepatitis. Perspectives in biology and Medicine 1984; 27 (4) : 543-557.
17. SHIKATA T., UZAWA T., YOSHIWARA, N., A KATSUKA T., YAMASAKI S. Staining methods of australia antigen in paraffin section detection of Cytoplasma inclusion booles. Lab. J. Exp. Med. 1974 ; 44 : 25-36

18. NAYAK N.C. et al : Association of Humm Hepatocellular carcinoma and cirrhosis with hepatitis B virus surface and core antigens in the liver Int. J. Cancer 1977, 20 : 643- 54.
19. ANTHONY, P.P. et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull. Wld. Hlth, Org., 55: 521 - 540. 1977.
20. ARMSTRONG B., JOSKE R.A. Incidence and etiology of primary liver cancer in the pacific basin. Natl cancer inst Monogr 1979. 53 : 127 - 32.
21. KEW MC., GEDDES E.Q. Macnato GM. Hepatitis B antigen and cirrhosis in bontec patients with primary liver cancer. Cancer 1974; 34 : 539-541.
22. ALPERT ME., HUTT MSR., DAVIDSON C.S. Primary hepatoma in Uganda. Am. J. Med. 1969; 46 : 794 - 802.
23. WATER HOUSE J., MAIR C., CORREA P., POWELL V. (eds). Cancer incidence in five continents. Vol. III International Agency for Research on cancer. WHO. Lyon, France. 1976.
24. DOONER H. Cancer primitivo del hígado. In gastroenterology Dooner pp. 413. Salvat 3a. edición. 1978.
25. RESTREPO C. Tumores en niños , en fundamentos de Medicina. Gastroenterología, hepatología, Nutrición. Velez A. Borrero P. Restrepo M (eds.) 2a. edición CIB, Medellín, p. 480.
26. KROSNER N., DAVIS M., PORTMANN B., WILLIAMS R. Changing Pattern of alcoholic liver disease in Great Britain : Relation to sex and signs of autoimmunity Brit Med. J. 1977; 1 : 1497 - 1500.
27. KLATSKY A.L., FRIEDMAN G.D. and SIRGELANB A.B. Alcohol and mortality. A 10 year kaiser-permaninti experience. Ann. Intern Med. 95 : 139 - 145, 1981.

28. ELEFThERIOU N., THOMAS HC. HEATHCOTE J., et als.
Incidence and clinical significance of e antigen and anti-
body in acute and chronic liver disease. Lancet 2 : 1171-
1173, 1975.

29. BARTOK I, Remenar E., TOTH J. , DUSCHANEK P., KANJAR
B. Clinicopathological studies of liver cirrhosis and he-
patocellular carcinoma in a general hospital. Human Pa-
thology 1981, 12 (9) : 794 - 803.

I/1/5/87

- NEOPLASMAS HEPATICOS.
- FIBROSIS
- CIRROSIS HEPATICA
- HEPATITIS B.
- Virus Hepo feneora
- INO.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002418