



# **UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEÑOR ORREGO**

---

## **FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

### **ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**

#### **TRANSTORNOS METABOLICOS ASOCIADOS A CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**AUTORA:**

ROCÍO VICTORIA IRMA QUISPE CHÁVEZ

**980059421**

**ASESOR:**

Dr. CÉSAR LLERENA VÁSQUEZ

**TRUJILLO – PERÚ**

**2015**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

Dr. JULIO ALBINEZ PEREZ

**PRESIDENTE**

Dr. ORLANDO CILIANI AGUIRRE

**SECRETARIO**

Dr. CESAR MIÑANO GARCIA

**VOCAL**

**ASESOR:**

**Dr. CESAR LLERENA VÁSQUEZ**

## **DEDICATORIA**

A Dios por guiarme e iluminar el sendero de mi vida y por las bendiciones  
brindadas. Eres mi fuerza y luz en todos mis caminos.

A mis padres, Jorge e Irma: por su amor, sus enseñanzas, su invaluable esfuerzo  
para lograr mi desarrollo personal y profesional  
por haberme apoyado en los logros y dificultades que se me presentaron  
durante esta carrera y por sobre todo por ser ejemplos de vida para mí.

A mis hermanos: Milagros, Jorge, Jhonathan y Lois  
por su comprensión y apoyo en todo momento.

A Luis Gonzalo, una de las personitas que más quiero en este mundo,  
por su apoyo incondicional, por compartir momentos de calma y estrés  
por celebrar mis logros y darme animo en mis fracasos.

A mis mejores amigas Nathali, Rocío, Melissa y Silvia,  
por ser una fuente de aliento para ser mejor cada día, por apoyarme  
y estar siempre conmigo en todo momento.

Y a mi mejor amigo Marco por su amistad verdadera,  
porque haces que los grandes problemas parezcan pequeños.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por la fortaleza y bendiciones que derrama sobre mi vida cada día, porque sé que con El todo es posible.

Agradezco a mi padre Jorge Quispe Díaz, por siempre confiar en mí, y por el inmenso amor que me tiene, por ser mi ejemplo de médico profesional y de entrega al prójimo. Te quiero mucho.

Agradezco a mi madre, Irma Chávez Prado por ser como es, por ser mi amiga, mi aliento y mi fuente principal de ejemplo y admiración. Siempre me sentiré orgullosa de ti. Te quiero mucho.

Agradezco a mi Asesor y maestro, el Doctor Cesar Llerena Vásquez por ser ejemplo para ser una gran profesional como lo es él. Por comprometerse junto conmigo en esta aventura tan productiva, por su tiempo y dedicación.

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN.....</b>	<b>Pág. 7</b>
<b>ABSTRAC.....</b>	<b>Pág. 8</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>Pág. 9</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>Pág. 16</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>Pág. 23</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>Pág. 27</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>Pág. 32</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>Pág. 33</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>Pág. 34</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>Pág. 41</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar si los trastornos metabólicos constituyen un factor de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Realizamos un estudio observacional, analítico, de casos y controles anidados en una cohorte, que evaluó 142 pacientes con cirrosis hepática, distribuidos en dos grupos de pacientes, Casos 38 pacientes y Controles 104 pacientes con y sin carcinoma hepatocelular respectivamente.

**RESULTADOS:** La edad promedio en el grupo de casos fue  $67,34 \pm 6,27$  años y en el grupo de controles  $67,50 \pm 5,42$  años ( $p > 0,05$ ); la proporción del género masculino en los casos y controles fueron 73,68% y 63,46% respectivamente ( $p > 0,05$ ). En relación al tiempo del diagnóstico de la cirrosis hepática, los promedios encontrados en los casos y controles fueron  $8,82 \pm 3,68$  años y  $6,44 \pm 2,28$  años respectivamente ( $p < 0,001$ ). Con respecto al IMC, el promedio en los casos fue  $22,67 \pm 3,29$  kg/m<sup>2</sup> y en los controles  $25,51 \pm 2,11$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); la proporción de obesidad y sobrepeso en el grupo de casos fue 2,63% y 28,95% y en el grupo de controles fue 0% y 71,15% respectivamente ( $p < 0,001$ ). La presencia de HTA y diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de casos fue 28,95% y 31,58% respectivamente y en el grupo de controles fue 5,77% y 4,81% respectivamente ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente).

**CONCLUSIONES:** La obesidad, la HTA y la diabetes mellitus fueron factores de riesgo asociados a carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática.

**PALABRAS CLAVES:** Cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, trastornos metabólicos.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To assess whether the metabolic disorders are a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis at Regional Hospital of Trujillo during the period January 2005 to December 2014.

**MATERIAL AND METHODS:** We conducted an observational, analytical, case-control study nested in a cohort, which evaluated 142 patients with liver cirrhosis, distributed in two groups of patients, Case 38 patients with hepatocellular carcinoma patients and 104 controls without hepatocellular carcinoma.

**RESULTS:** The mean age in the case group was  $67,34 \pm 6,27$  years and the control group  $67,50 \pm 5,42$  years ( $p > 0,05$ ); the proportion of male gender in cases and controls were 73,68% and 63,46% respectively ( $p > 0,05$ ). In relation to the time of diagnosis of liver cirrhosis, the means found in cases and controls were  $8,82 \pm 6,44 \pm 3,68$  years and 2,28 years respectively ( $p < 0,001$ ). For BMI, the mean was  $22,67 \pm 3,29$  kg / m<sup>2</sup> and  $25,51 \pm 2,11$  controls kg / m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); the proportion of overweight and obesity in the case group was 2,63% and 28,95% and the control group was 0% and 71,5% respectively ( $p < 0,001$ ). The presence of hypertension and diabetes mellitus type 2 in the case group was 28,95% and 31,58% respectively and in the control group was 5,77% and 4,81% respectively ( $p < 0,01$  and  $p < 0,001$  respectively).

**CONCLUSIONS:** Obesity, hypertension and diabetes mellitus were risk factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.

**KEYWORDS:** Liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, metabolic disorders.

## I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es un problema de salud mundial importante y creciente; sólo en los Estados Unidos, se estima que aproximadamente 400 000 personas (0,15% de la población) tienen cirrosis <sup>1, 2</sup>. En el 2010, la cirrosis fue catalogado como un diagnóstico en 727 mil egresos hospitalarios en los Estados Unidos, mientras que fue el diagnóstico primario en aproximadamente 101 000 altas <sup>3</sup>. Las complicaciones de la cirrosis resultaron en 31 903 muertes en el 2010, por lo que es la 12 principal causa de mortalidad en el país <sup>4</sup>. Las proyecciones recientes de los Estados Unidos muestran que se espera que la prevalencia de cirrosis alcance un máximo de 1 millón de pacientes en el 2020 <sup>5</sup>. En Perú ocupa el 5<sup>to</sup> lugar entre las causas de mortalidad general y el 2<sup>do</sup> lugar entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares <sup>6</sup>.

La cirrosis hepática representa la etapa final de muchas formas de hepatitis crónica de etiología diversa y con cursos muy variables <sup>7, 8</sup>. En la enfermedad hepática crónica, el proceso de cicatrización de la lesión progresa hacia fibrosis debido a la persistencia de una noxa patógena <sup>9, 10</sup>.

La acumulación de fibras de colágeno y de otros componentes no colágenos de la matriz extracelular determina una distorsión progresiva de la estructura del hígado hasta que surge una imagen clara de cirrosis hepática, que se define como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal del hígado en estructuralmente nódulos anormales rodeadas de fibrosis anular <sup>11, 12,</sup>

13.

La cirrosis puede ser micro y macro nodular, en la cirrosis macro-nodular, los nódulos son mayores que 3 mm de tamaño <sup>14</sup>; es una condición clínica crónica progresiva, lo que lleva al fracaso celular hepático e hipertensión portal, que a su vez crean un microambiente que favorece la aparición de carcinoma hepatocelular (CHC), por tanto, esta nueva condición modifica la historia natural de la enfermedad hepática crónica <sup>15, 16</sup>.

La progresión hacia la fibrosis y cirrosis es un proceso heterogéneo influenciado de muchas maneras: por factores etiológicos o del paciente (el sexo, la genética, la inmunosupresión, la raza, la obesidad, etc.) y por los tratamientos <sup>17, 18, 19</sup>.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad común en todo el mundo, y la tasa de incidencia está aumentando en las últimas dos décadas en todo el mundo <sup>20, 21, 22</sup>, siendo el CHC en los hombres adultos el quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado en todo el mundo, y la segunda causa principal de muerte por cáncer en el mundo, mientras que en las mujeres adultas, es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado y la sexta causa principal de muerte por cáncer. En los Estados Unidos (US), la incidencia anual de CHC fue al menos 6 por 100.000 en 2010. <sup>23,24</sup>

El virus de la hepatitis, especialmente el VHC, o enfermedad hepática alcohólica, se ha confirmado que desempeñan un papel importante en más de un 50% de este incremento <sup>25, 26</sup>; sin embargo, la razón aún no se ha explicado claramente. En el 15% a 50% de los pacientes con CHC no se ha encontrado ningún factor de riesgo específico o razón <sup>27, 28, 29</sup>, aunque se han identificado algunos factores de riesgo,

incluyendo el VHB, VHC, la cirrosis hepática, el consumo excesivo de alcohol, aumento de la edad, el sexo masculino, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la exposición a las aflatoxinas, y la historia familiar positiva<sup>30,31</sup>.

Los trastornos metabólicos como la diabetes mellitus (DM), la obesidad, y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por su sigla en inglés: non alcoholic steatohepatitis); han sido considerados como potenciales factores de riesgo para el CHC<sup>32, 33</sup>, aunque algunos estudios epidemiológicos anteriores tienen hallazgos controversiales en relación al CHC y diferentes trastornos metabólicos<sup>34, 35</sup>, se ha encontrado una asociación entre la diabetes y la presencia de síndrome metabólico (que se define por la presencia de tres de los siguientes: cintura elevada / obesidad, dislipidemia, hipertensión y alteración de la glucosa en ayunas centro) como factores de riesgo para el CHC (odds ratio ajustado 2.1)<sup>36</sup>.

*Zhou Y et al*, Xiamen, China, identificaron factores de riesgo contribuyentes al desarrollo de cáncer hepatocelular y colangiocarcinoma en población china, para lo cual evaluaron a 126 pacientes con CHC y controles sanos en una relación de 4:1, encontrando en el análisis univariado que los factores de riesgo para el desarrollo de CHC fueron infección virus de la hepatitis B (VHB), el consumo excesivo de alcohol, antecedentes familiares de cáncer de hígado, y diabetes mellitus; en el análisis de regresión logística por pasos multivariante mostró que la infección por el VHB (OR = 19,25) y el consumo excesivo de alcohol (OR = 2,19) fueron factores independientes que contribuyen al desarrollo de CHC<sup>37</sup>.

**Gao C et al**, Beijing, China, evaluaron el rol potencial de la DM en la progresión de cirrosis a CHC, para lo cual estudiaron a 1028 pacientes que fueron dados de alta con el diagnóstico de CHC y/o cirrosis hepática, encontrando que en 248 pacientes cirróticos, 76 fueron diabéticos y su duración media de la DM fue de 4,6 años. En 122 pacientes con CHC y cirrosis, 25 fueron diabéticos y su duración media de la DM fue de 4,4 años. El análisis univariado mostró que, en comparación con los pacientes cirróticos, los pacientes con CHC tuvieron un porcentaje más alto en los hombres, menor porcentaje en los pacientes diabéticos, mayor porcentaje en fumadores, mayor porcentaje de pacientes con AFP > 400 ng/ml, entre otros; el análisis de regresión logística multivariante mostró que la diabetes es un factor independiente asociado para el CHC (OR = 0,38), incluso después de que los pacientes con CHC fueron restringidos a aquellos con cirrosis descompensada y se comparan con los pacientes cirróticos descompensados, se observó el resultado similar (OR = 0,19)<sup>38</sup>.

**Polesel J et al**, Pordenone, Italia, evaluaron la asociación de la obesidad y la DM con el riesgo de CHC, para lo cual estudiaron a 185 pacientes con CHC y 404 controles, encontrando que después de la asignación para los factores de riesgo conocidos, el índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (OR = 1,9) y la DM (OR = 3,7), se asociaron con el riesgo de CHC. Estas asociaciones persistieron para la obesidad (OR = 3,5) y para la DM (OR = 3,5) entre los sujetos sin VHB y/o VHC. En

general, el 23% de los casos de CHC parecía atribuible a estas condiciones, y esta cifra se elevó a 37% entre los sujetos sin VHB y / o VHC <sup>39</sup>.

*Nair, et al*, en Estados Unidos realizaron un estudio con el objetivo de revisar si la obesidad era un factor de riesgo independiente en la producción de CHC en pacientes con cirrosis y se demostró una elevación ligera en la prevalencia de CHC en los pacientes con obesidad, también se demostró que la obesidad es un factor predictivo de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica (OR 3.2; 95% CI, 1.5-6.6; P =.002) y cirrosis hepática (OR, 11.1; 95% CI, 1.5-87.4; P =.02)<sup>40</sup>.

La cirrosis hepática es una enfermedad con una prevalencia importante en la población, de allí que se considera una enfermedad con un impacto en la salud pública no solo por su epidemiología sino por su progresión al Carcinoma hepatocelular; estudios previos muy limitados establecen que existe un papel potencial de algunos trastornos metabólicos entre ellos principalmente a la diabetes mellitus en la progresión de la cirrosis al carcinoma hepatocelular, sin embargo esto tiene como se ha visto reportes controversiales, de allí que nos interesa clarificar esto, debido a que en nuestra población general la prevalencia de diabetes mellitus es también elevada, por tal motivo nos proponemos investigar los trastornos metabólicos asociados a carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos, para lo cual nos planteamos el siguiente problema:

## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO**

¿Son los trastornos metabólicos un factor de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014?

### **OBJETIVOS:**

#### **OBJETIVOS GENERALES:**

- Evaluar si los trastornos metabólicos constituyen un factor de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

#### **Objetivos específicos:**

1. Determinar la proporción de diabetes mellitus en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular con diagnóstico previo de cirrosis hepática.
2. Determinar la proporción de obesidad en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular con diagnóstico previo de cirrosis hepática.
3. Determinar la proporción de HTA en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular con diagnóstico previo de cirrosis hepática.

## **HIPÓTESIS:**

Ho: La diabetes mellitus, la obesidad y los antecedentes de HTA no constituyen factores de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

Ha: La diabetes mellitus, la obesidad y los antecedentes de HTA, constituyen factores de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **1.1. Población Universo:**

Estará constituida por todos los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática que hayan sido tratados el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo

##### **1.2. Poblaciones en estudio:**

La población en estudio estará constituida por los pacientes  $\geq 18$  años de edad con diagnóstico de cirrosis hepática que hayan sido tratados el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

#### **DETERMINACION DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y DISEÑO ESTADÍSTICO DEL MUESTREO:**

##### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para el cálculo de la proporción poblacional la información requerida para la fórmula fueron obtenidos del trabajo realizado por *Zhou Y et al*<sup>37</sup>, en el que reporta una incidencia de DM del 10,3% en los pacientes con CHC con cirrosis previa.

$$n = \frac{(Z)^2 P (1 - P)}{d^2}$$

Dónde:

Z = Desvío estándar que corresponde a un nivel de significancia o error fijado ( $\alpha$ ) = 1,96 para  $\alpha = 0.05$

E = Error tolerable

P = Proporción de elementos a favor de la característica de estudio

1 - P = Proporción de elementos no a favor de la característica

p = 10,3%

1 - p = 89,7%

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 142$$

### **Unidad de Análisis:**

La unidad de análisis lo constituye cada uno de los pacientes  $\geq 18$  años de edad con diagnóstico de cirrosis hepática que hayan sido tratados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

### **Unidad de Muestreo:**

Estará constituida por las Historias Clínicas

### **Método de muestreo:**

Se utilizará el muestreo aleatorio simple.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática.
- Pacientes con historias clínicas completas.

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con infección por VHC, VHB y VIH confirmada.
- Pacientes alcohólicos por más de 10 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de daño hepático inducido por drogas o veneno, incluyendo una exposición confirmada a *Aspergillus flavus*.
- Pacientes con presencia de otros tumores malignos, como la leucemia y el linfoma.
- Pacientes con presencia de hepatitis autoinmune, esquistosomiasis, cirrosis biliar primaria, el síndrome de Budd-Chiari, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, enfermedades reumáticas o trastorno alérgico.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Este estudio correspondió a un diseño analítico de casos y controles anidados en una cohorte.

### **DEFINICIONES OPERACIONALES:**

#### **CARCINOMA HEPATOCELULAR** <sup>40</sup>:

El diagnóstico del CHC se basa en los hallazgos histológicos de biopsia por aguja/cirugía o características típicas radiológicas que se muestran en por lo menos dos exámenes de imagen, incluyendo la US, la TAC, RM ó angiografía hepática o por una imagen sola positiva con un suero de AFP > 400 ng/mL.

#### **TRASTORNOS METABÓLICOS** <sup>41</sup>:

Para nuestro estudio serán considerados en esta categoría a la obesidad definida con un IMC  $\geq 30$ , antecedente de HTA y antecedente de DM.

## **VARIABLES DE ESTUDIO:**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>INDICE</b>
<b>DEPENDIENTE</b>				
CHC	Catagórica	Nominal	HC	si/no
<b>INDEPENDIENTE</b>				
Obesidad	Catagórica	Nominal	HC	si/no
HTA	Catagórica	Nominal	HC	si/no
DM	Catagórica	Nominal	HC	si/no
<b>INTERVINIENTES</b>				
Edad	Cuantitativa	De razón	HC	años
Sexo	Catagórica	Nominal	HC	M/ F

## **2. PROCEDIMIENTO**

### **PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DATOS**

Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, que tuvieron el diagnóstico de cirrosis hepática y que estuvieron tratándose en el Servicio de Gastroenterología del HRDT durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

1. Una vez que fueron identificados las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, ingresaron al estudio.

2. De cada historia clínica seleccionada se tomaron los datos sobre la presencia o ausencia de CHC (casos y controles respectivamente), para conformar los grupos, así mismo los demás datos pertinentes para el estudio, para lo cual se construyó una hoja de recolección de datos previamente diseñada para tal efecto (ANEXO 1).
3. Una vez obtenida la información se procedió a tomar los datos demográficos y los trastornos metabólicos en el caso que estuviera presente, de las historias clínicas de los pacientes según el grupo de estudio; todo ello se colocó en dicha hoja de recolección de datos.
4. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS**

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0.

### **Estadística Descriptiva:**

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y en las medidas de dispersión la desviación estándar, el rango. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

### **Estadística Analítica**

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) o Test exacto de Fisher para variables categóricas y la prueba “t” de student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

También se obtuvo el OR con su respectivo IC 95%.

Dónde:

- OR > 1 Existe asociación
- OR < 1 Es factor protector
- OR = 1 No existe asociación

### **Consideraciones éticas:**

El estudio contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional Docente de Trujillo.

## IV. RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 01 de Enero del 2005 al 30 de Diciembre del 2014, se estudiaron a 142 pacientes con cirrosis hepática distribuidos en dos grupos, grupo de casos 38 pacientes con carcinoma hepatocelular y grupo de controles 104 pacientes sin carcinoma hepatocelular; todos ellos  $\geq 18$  años de edad tratados el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de Enero del 2005 a Diciembre del 2014.

En lo referente a la edad, el promedio global de la muestra estudiada fue  $67,46 \pm 5,64$  años; el promedio en el grupo de casos fue  $67,34 \pm 6,27$  años y en el grupo de controles fue  $67,50 \pm 5,42$  años ( $p > 0,05$ ) (Cuadro 1).

En lo que respecta al sexo, se observó que la proporción del género masculino en toda la muestra estudiada fue 66,20%; al distribuir la muestra según los grupos de estudio se observó que en casos y controles fueron 73,68% y 63,46% respectivamente ( $p > 0,05$ ) (Cuadro 1).

En relación al tiempo del diagnóstico de la cirrosis hepática en forma global fue  $7,08 \pm 2,91$  años; los promedios encontrados en cada grupo de estudio fue en los casos y controles de  $8,82 \pm 3,68$  años y  $6,44 \pm 2,28$  años respectivamente ( $p < 0,001$ ) (Cuadro 1).

Con respecto al IMC el promedio global encontrado fue  $24,75 \pm 2,77 \text{ kg/m}^2$ ; el promedio en los casos fue  $22,67 \pm 3,29 \text{ kg/m}^2$  y en los controles  $25,51 \pm 2,11 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ) (Cuadro 1); cuando se categorizó el IMC se observó que la proporción de obesidad y sobrepeso en el grupo de casos fue 2,63% y 28,95% y en el grupo de controles fue del 0% y 71,15% respectivamente ( $p < 0,001$ ) (Cuadro 2).

En lo que respecta a la presencia de HTA y diabetes mellitus tipo 2 se observó que en el grupo de casos estuvieron presentes en el 28,95% y 31,58% respectivamente y en el grupo de controles estuvieron presentes en el 5,77% y 4,81% respectivamente ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 2).

## CUADRO 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA SEGÚN

GRUPOS DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

ENE 2005 – DIC 2014

CARACTERÍSTICAS GENERALES	CARCINOMA HEPATOCELULAR		p
	SI	NO	
*EDAD	67,34 ± 6,27	67,50 ± 5,42	> 0,05
*TIEMPO Dx. DE	8,82 ± 3,68	6,44 ± 2,28	< <b>0,001</b>
CIRROSIS			
**SEXO (M/T)	28/38 (73,68%)	66/104 (63,46%)	> 0,05
*IMC	22,67 ± 3,29	25,51 ± 2,11	< <b>0,001</b>

\*t student; \*\*  $\chi^2$

## CUADRO 2

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA SEGÚN  
 TRASTORNOS METABOLICOS Y GRUPOS DE ESTUDIO  
 HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO  
 ENE 2005 – DIC 2014

<b>TRSTORNOS</b>	<b>CARCINOMA</b>		<b>OR (IC 95%)</b>	<b>*p</b>
<b>METABOLICOS</b>	<b>HEPATOCELULAR</b>			
	<b>SI (38)</b>	<b>NO (104)</b>		
OBESIDAD (Si/T)	1 (2,63%)	0 (0%)	-	<b>&lt; 0,001</b>
HTA	11 (28,95%)	6 (5,77%)	6,65 [2,26 – 19,64]	<b>&lt; 0,001</b>
DM	12 (31,58%)	5 (4,81%)	9,14 [2,95 – 28,27]	<b>&lt; 0,001</b>

\* $\chi^2$

## V. DISCUSIÓN

En epidemiología, un factor de riesgo es cualquier circunstancia que incrementa las probabilidades de que un individuo presente una enfermedad o un trastorno de salud. Se puede actuar sobre algunos factores de riesgo los cuales se pueden modificar, mientras que otros no admiten cambios. El presente trabajo ha considerado identificar aquellos factores que precisamente pueden ser modificables como la diabetes mellitus, la obesidad y la HTA, con la finalidad de así disminuir su impacto en una enfermedad como en este caso del carcinoma hepatocelular (CHC).

El carcinoma hepatocelular se desarrolla más frecuentemente en pacientes con cirrosis hepática, constituye el sexto cáncer más común en el mundo y la única cuya incidencia en carcinomas del tracto digestivo está en aumento. Hasta hace poco, la incidencia de CHC estuvo en paralelo a la de los diversos tipos de hepatitis viral en todo el mundo. Además, la cirrosis es el factor de riesgo más importante para CHC, independientemente de la etiología <sup>24</sup>.

En América del Norte, la enfermedad del hígado graso no alcohólica es la causa más común de CHC después del virus de la hepatitis C virus (HCV), virus de la hepatitis B (VHB) y el alcohol, y uno de los factores más importantes responsables de la creciente incidencia de CHC <sup>42</sup>.

La incidencia de CHC no relacionados con la hepatitis viral está en aumento; está relacionado con el estilo de vida, incluyendo la obesidad y la diabetes. En particular, un índice de masa corporal (IMC), especialmente entre las mujeres, es un factor de riesgo de hígado graso no alcohólico-HCC. Además, la presencia de diabetes es mayor en los individuos con CHC - hígado graso no alcohólico que en los pacientes con CHC de otras etiologías. La cirrosis, esteatosis y anormalidades metabólicas desempeñan un papel en la patogénesis del CHC – EHNA <sup>43</sup>.

En relación a la edad y el sexo, *Leung C et al* <sup>44</sup>, en Australia, estudiaron las características y predictores pronósticos en pacientes con CHC, encontrando en su serie un promedio de edad de 64 años con el 87% de sus pacientes correspondientes al sexo masculino; *Archambeaud I et al* <sup>30</sup>, en Francia, al estudiar los factores de riesgo para CHC encontraron en su serie un promedio de edad de 62 años con 80% de su muestra correspondiente al sexo masculino; esta tendencia de ser pacientes de la sexta década de la vida y del género masculino coincide entre los autores mencionados y con el nuestro, probablemente por las condiciones sociales y de riesgo a la que están expuestos más los varones que las mujeres por un lado y la cronicidad de la enfermedad que en su estado evolutivo se manifiesta en esta etapa de la vida.

Con respecto a los trastornos metabólicos asociados a carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática previa, se encontró que la diabetes mellitus constituye un factor de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática (OR 9,14; IC 95%: 2,95 – 28,27). Del total de casos, el 31,58% (n= 12) corresponde a pacientes con diagnóstico previo de cirrosis que desarrollaron CHC. Este resultado concuerda con diferentes autores: **Gao C et al**<sup>38</sup>, en China, se propusieron evaluar si la DM constituía un factor de riesgo para CHC, para responder esta pregunta realizaron una revisión sistemática, encontrando que no se ha alcanzado consenso entre estos estudios y es demasiado pronto para sacar la conclusión de que la DM es un "verdadero" factor de riesgo independiente para el CHC; sin embargo **Polesel J et al**<sup>39</sup>, en Italia realizaron una investigación en la que se propusieron evaluar la asociación entre la obesidad y la DM con el riesgo de CHC, encontrando que un Índice de masa corporal  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> (OR = 1,9); y DM (OR = 3,7) se asociaron con el riesgo de CHC; estas asociaciones persistieron para la obesidad (OR = 3,5) y para la DM (OR = 3,5) entre los sujetos estudiados demostrando que la DM incrementa 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar el cáncer, por otro lado, el riesgo de desarrollar CHC es cuatro veces mayor en los pacientes obesos que en los no obesos. Esto probablemente se explique por el aumento de la resistencia periférica a la insulina, anomalía metabólica presente en los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y diabéticos, así como en pacientes con EHNA, por los niveles aumentados de factores de crecimiento similares a la insulina y por cambios oxidativos que la acompañan, podría explicar la proliferación del tumor,

favoreciendo así el crecimiento y la proliferación de los hepatocitos, promoviendo el desarrollo de lesiones premalignas.

Otro factor de riesgo que se evaluó fue el antecedente de obesidad o sobrepeso, encontrándose en el presente trabajo una asociación causal con un valor de  $p < 0,001$ , lo cual significa un valor estadísticamente significativo, lo que determina que el riesgo aumenta para aquellos que se exponen a dicho factor de riesgo, encontrando así que diversos autores concuerdan con este hallazgo: **Nair, et al**, en Estados Unidos realizaron un estudio con el objetivo de revisar si la obesidad era un factor de riesgo independiente en la producción de CHC en pacientes con cirrosis y se demostró una elevación ligera en la prevalencia de CHC en los pacientes con obesidad, también se demostró que la obesidad es un factor predictivo de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica (OR 3.2; 95% CI, 1.5-6.6;  $P = .002$ ) y cirrosis hepática (OR, 11.1; 95% CI, 1.5-87.4;  $P = .02$ )<sup>40</sup>. Otro estudio por **Chen C et al**<sup>45</sup>, en Taipéi, investigaron si los trastornos metabólicos estuvieron asociados independientemente al CHC, encontrando que la obesidad y la diabetes mellitus estarían asociados con el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, presentando los obesos con un IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> un 90% más de probabilidades de sufrir esta enfermedad que los pacientes normopeso.

En relación al mecanismo causal **Leung C et al**<sup>44</sup>, propuso como mecanismo de acción, relacionando la obesidad y el carcinoma hepatocelular, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia crónica junto con el aumento en los niveles de IGF-1 y de adiponectina que generarían un ambiente proinflamatorio propicio para la

proliferación celular. Si bien los datos presentados no son concluyentes para establecer una relación causa-efecto entre obesidad y cáncer, existe suficiente evidencia como para establecer al menos una correlación positiva entre ambos y plantear algunas hipótesis explicativas. Por lo que es fundamental, tener en cuenta que el control del peso corporal juega un rol importante ya que la relación entre el exceso de peso y la adiposidad central promueven cambios metabólicos que favorecen la carcinogénesis.

Con respecto al otro factor de riesgo que es la HTA, en el presente trabajo se encontró un OR: 6,65 [2,26 – 19,64], siendo estadísticamente significativo, pero no se verificó una asociación entre la HTA y el CHC; ya que no se encontraron estudios previos.

Por lo tanto como se puede mostrar en los reportes previos existe una asociación entre las alteraciones o trastornos metabólicos y el CHC, corroborado por nuestro estudio; todo esto ha sido motivo de estudio constante y se ha postulado interacciones entre estos trastornos metabólicos y la presencia de infecciones virales o el desarrollo de la EHNA que lleva a la cirrosis hepática y termina en CHC.

## VI. CONCLUSIÓN

1. La proporción de diabetes mellitus en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular con diagnóstico previo de cirrosis hepática fue del 31,58% y 4,81%.
2. La proporción de obesidad en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular con diagnóstico previo de cirrosis hepática fue 2,63% y 0% respectivamente.
3. La proporción de HTA en pacientes con y sin carcinoma hepatocelular con diagnóstico previo de cirrosis hepática fue 28,95% y 5,77% respectivamente.

## **VII. RECOMENDACIONES**

La cirrosis hepática y el CHC como se ha mencionado, están en aumento y constituye un problema de salud muy importante por la cronicidad de la enfermedad. La asociación de trastornos metabólicos muy ligados a su evolución requiere ser ampliado y realizado en forma prospectiva para poder establecer razones de riesgo más fuertes, de allí que recomendamos establecer líneas de investigación sobre este tema en la Universidad, así mismo realizar campañas de tamizaje de trastornos metabólicos y control rápido para evitar interacciones y evolución a CHC.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Schuppan D, Afdhal N. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
02. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Citado el 08 de Enero, 2015. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdisease.htm>
03. Davis G, Alter M, El-Serag H, Poynard T, Jennings L. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138:513-521,521.e1-6.
04. Adams L, Lymp J, St Sauver J, Sanderson S, Lindor K, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
05. Sharma S, Khalili K, Nguyen G. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16820-16830.
06. Bustíos C1; Dávalos M2; Román, R3; Zumaeta E4 Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado. *Rev. gastroenterol. Perú* v.27 n.3 2014;20(48):18131-18150.

- 07.** Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
- 08.** Dienstag J. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-1500.
- 09.** Charlotte F, Le Naour G, Bernhardt C, Poynard T, Ratziu V. A comparison of the fibrotic potential of nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2010;41:1178-1185.
- 10.** Zalesak M, Francis K, Gedeon A, Gillis J, Hvidsten K, Kidder P et al. Current and future disease progression of the chronic HCV population in the United States. *PLoS One* 2013;8:e63959.
- 11.** Chrysanthos N, Papatheodoridis G, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis E et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(4):389-96.
- 12.** Germani G, Hytioglou P, Fotiadu A, Burroughs A, Dhillon A. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Semin Liver Dis.* 2011;31(1):82-90.
- 13.** Stauber R, Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2007;13(32):4287-94.
- 14.** Han K, Yoon K. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirol.* 2008;51 Suppl 1:11-6.

15. Castera L. Assessing liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(4):541-52.
16. Germani G, Burroughs A, Dhillon A. The relationship between liver disease stage and liver fibrosis: a tangled web. *Histopathology.* 2010;57(6):773-84.
17. Duarte-Rojo A, Altamirano J, Feld J. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol.* 2012;11(4):426-39.
18. Bell B, Manos M, Zaman A, Terrault N, Thomas A, Navarro V et al. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2727-36; quiz 2737.
19. Shi J, Fan J, Wu R, Gao X, Zhang L, Wang H, Farrell G. Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(9):1419-25.
20. Kumar M, Kumar R, Hissar S, Saraswat M, Sharma B, Sakhuja P et al. Risk factors analysis for hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis: a case-control study of 213 hepatocellular carcinoma patients from India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(7):1104-11.

21. Yuen M, Hou J, Chutaputti A; Asia Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Hepatocellular carcinoma in the Asia Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:346-353.
22. Gao C, Yao S. Diabetes mellitus: a "true" independent risk factor for hepatocellular carcinoma? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:465-473.
23. Amr S, Iarocci EA, Nasr G, Saleh D, Blancato J, Shetty K, Loffredo C. Multiple pregnancies, hepatitis C, and risk for hepatocellular carcinoma in Egyptian women. *BMC Cancer*. 2014;14:893.
24. El-Serag H, Kramer J, Duan Z, Kanwal F. Racial differences in the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-infected veterans. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1427-35.
25. Hsiang J, Bai W, Raos Z, Stableforth W, Upton A, Selvaratnam S et al. The Epidemiology, Disease Burden and Outcomes of Cirrhosis in a Large Secondary Care Hospital in South Auckland, New Zealand. *Intern Med J*. 2014 Nov 5. doi: 10.1111/imj.12624.
26. El-Serag H, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.
27. Schuppan D, Afdhal N. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
28. Kramer J, Kowalkowski M, Duan Z, Chiao E. The Effect of HIV Viral Control on the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Veterans with

Hepatitis C and HIV Coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Dec 31. [Epub ahead of print].

29. Nojiri S, Fujiwara K, Shinkai N, Endo M, Joh T. Evaluation of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by EOB-MRI. *World J Hepatol*. 2014;6(12):930-8.
30. Archambeaud I, Auble H, Nahon P, Planche L, Fallot G, Faroux R et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with non-viral cirrhosis: the importance of prior obesity. *Liver Int*. 2014 Dec 19. doi: 10.1111/liv.12767.
31. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. *Epidemiology and Natural history. Rev Recent Clin Trials*. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print].
32. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15943-15954.
33. Torisu Y, Ikeda K, Kobayashi M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocarcinogenesis in patients with alcoholic cirrhosis: A preliminary report. *Hepatol Res* 2007;37:517-523.
34. Herrigel D, Moss R. Diabetes mellitus as a novel risk factor for gastrointestinal malignancies. *Postgrad Med*. 2014;126(6):106-18.

35. Lai M, Hsieh M, Chiu Y, Chen T. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology* 2006;43:1295-1302.
36. Welzel T, Graubard B, Zeuzem S, El-Serag H, Davila J, McGlynn K. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463-71.
37. Zhou Y, Zhang X, Wu L, Sui C, Yang J. Risk factors for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12615-20.
38. Gao C, Fang L, Zhao H, Li J, Yao S. Potential role of diabetes mellitus in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a cross-sectional case-control study from Chinese patients with HBV infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(4):385-93.
39. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2009;20(2):353-7.
40. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2011;9:428 – 433.

41. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014;2(10):488-96.
42. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97: 1005–1008.
43. Lai M, Hsieh M, Chiu Y, Chen T. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology* 2006;43:1295–1302.
44. Leung C, Yeoh S, Patrick D, Ket S, Marion K, Gow P et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1189-96.
45. Chen C, Chen J, Wang J, Chang K, Tseng P, Kee K et al. Diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity are not significant risk factors for hepatocellular carcinoma in an HBV- and HCV-endemic area of Southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(8):451-9.

## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1

#### TRASTORNOS METABOLICOS ASOCIADOS A CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**CASOS** : ( )  
**CONTROLES** : ( )

1. Edad: ..... ( años )
2. Sexo: ( M ) ( F )
3. Tiempo del diagnóstico de la cirrosis hepática: .....
4. Peso: ..... kg
5. Talla: ..... cm
6. IMC: ..... kg/m<sup>2</sup>
7. HTA: ( SI ) ( NO )
8. Diabetes mellitus: ( SI ) ( NO )