

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

MEDICINA Y CIRUGÍA

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIATURA EN
MEDICINA Y CIRUGÍA**

**EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD
POR CÁNCER DE HÍGADO EN COSTA RICA,
EN EL PERIODO 1970-2014**

Sustentante:

Daiana Vásquez Núñez

Tutor:

Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez

Febrero, 2017

ÍNDICE

ÍNDICE.....	ii
ÍNDICE DE TABLAS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	ix
DEDICATORIA.....	xi
AGRADECIMIENTO.....	xii
CAPÍTULO I.....	13
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	13
1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	14
1.1.1 Antecedentes del problema.....	14
1.1.2 Delimitación del problema	19
1.1.3 Justificación.....	19
1.2 PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	21
1.3.1 Objetivo general	21
1.3.2 Objetivos específicos.....	21
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	22
1.4.1 Alcances de la investigación	22
1.4.2 Limitaciones de la investigación	23

CAPÍTULO II.....	25
MARCO TEÓRICO	25
2.1. CONTEXTO HISTÓRICO	26
2.1.1. Contexto internacional.....	26
2.1.2 Contexto nacional	31
.....	33
2.2 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	33
2.2.1 Definición de enfermedad	33
2.2.2 Anatomía	34
2.2.3 Fisiología	36
2.2.4 Factores de riesgo	38
2.2.5 Epidemiología.....	44
2.2.6 Características clínicas	50
2.2.7 Diagnóstico.....	51
2.2.8 Estadiaje del cáncer de hígado.....	54
2.2.9 Tratamiento.....	59
CAPÍTULO III	62
MARCO METODOLÓGICO	62
3.1. ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	63
3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN	64

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	65
3.3.1 Población	65
3.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	66
3.5 METODOLOGÍA.....	67
3.5.1. Mortalidad	68
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	70
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	74
4.1. GRÁFICOS	75
CAPÍTULO V	90
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	90
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN	91
CAPÍTULO VI.....	99
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	99
6.1 CONCLUSIONES.....	100
6.2 RECOMENDACIONES	102
BIBLIOGRAFÍA.....	104
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	113
ANEXOS.....	116

ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro N° 1. Funciones del hígado normal	35
Cuadro N° 2. Factores de riesgo que aumentan el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con VHB.....	38
Cuadro N° 3. Síntomas y signos presentes en el cáncer de hígado.....	50
Cuadro N° 4. Clasificación TNM de cáncer de hígado.....	55
Cuadro N° 5. Operacionalización de variables	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1. Estructura anatómica del hígado	35
Figura N° 2. Incidencia por los tipos de cáncer en el mundo, por quinquenios, de 1990-2015.....	44
Figura N° 3. Mortalidad por los tipos de cáncer a nivel mundial, por quinquenios de 1990-2015.....	45
Figura N° 4. Tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de hígado en el mundo, global y según sexo, por quinquenios, de 1990-2015	46
Figura N° 5. Tasa de incidencia de cáncer de hígado en el mundo, por quinquenios de 1990-2015.....	47
Figura N° 6. Mortalidad estimada por cáncer de hígado en el mundo, en hombres, 2015.....	48
Figura N° 7. Mortalidad estimada por cáncer de hígado en el mundo, en mujeres, 2015.....	49
Figura N° 8. Algoritmo de manejo BCLC del carcinoma hepatocelular	58
Figura N° 9. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado a nivel global y en Costa Rica, por quinquenios, de 1990-2014.....	91
Figura N°10. Incidencia del consumo de alcohol, según sexo, por quinquenios, de 1990-2015. (Tasas por 1000 abstemios)	93

Figura N°11. Tasa de mortalidad, según sexo, en Costa Rica, en comparación con la tasa de mortalidad a nivel global, por quinquenios, de 1990-2015.....94

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1. Tasas de mortalidad por cáncer de hígado, en Costa Rica, por quinquenios, de 1970-2014 (por cada 100.000 habitantes).	75
Gráfico N° 2. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado, según sexo, en Costa Rica, por quinquenios, de 1970-2014 (por cada 100.000 habitantes).	76
Gráfico N° 3. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado, según grupos de edad, en Costa Rica, por quinquenios, de 1970-2014 (por cada 100.000 habitantes).	77
Gráfico N° 4. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado, según regiones socioeconómicas, en Costa Rica, por quinquenios 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	78
Gráfico N° 5. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Brunca de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	79
Gráfico N° 6. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Central de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	80
Gráfico N° 7. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Chorotega de Costa Rica, por quinquenios de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	81
Gráfico N° 8. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Huetar Atlántica de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	82
Gráfico N° 9. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Huetar Norte de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	83

Gráfico N° 10. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Pacífico Central de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).	84
Gráfico N° 11. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de hígado, según regiones socioeconómicas de Costa Rica.	85
Gráfico N° 12. Porcentaje de mortalidad, según tipo de cáncer de hígado, en la población de Costa Rica, por años quinquenales de 1985-2014.	87
Gráfico N° 13. Porcentaje de mortalidad, según tipo de cáncer de hígado en la población masculina de Costa Rica, por años quinquenales, de 1985-2014.	88
Gráfico N° 14. Porcentaje de mortalidad, según tipo de cáncer de hígado en la población femenina de Costa Rica, por años quinquenales de 1985-2014	89

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional, y a mi madre, Ana Lorena Núñez López, por ser el pilar más importante en mi vida, por ser madre y padre a la vez, y por quien hoy es posible ver cumplida esta meta, Ella es mi apoyo incondicional.

Daiana Vásquez Núñez

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios primero y a mi madre, sin ellos no hubiese sido posible concluir mi carrera de Medicina y Cirugía, que con esfuerzo y dedicación finalicé.

Agradezco a mi tutora de tesis, la Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez, por su esfuerzo y dedicación en este trabajo, como guía me permitió alcanzar un logro más. Agradezco también al estadista señor Roger Bonilla, quien aportó su conocimiento para llevar a cabo este trabajo; asimismo, a las personas que estuvieron conmigo apoyándome durante este periodo.

También agradezco a la Universidad por ser parte de mi formación y a todas aquellas personas que de una manera directa o indirecta formaron parte de mi educación y formación profesional.

Daiana Vásquez Núñez

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

El cáncer de hígado es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que forma parte de uno de los grandes grupos de causa de muerte. Cuando se habla de cáncer hepático, se hace mención principalmente al carcinoma hepatocelular (HCC), tipo de neoplasia hepática más común, que representa la tercera causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo.

La incidencia está aumentando a nivel mundial, se sabe que está en estrecha relación con factores de riesgo, como el uso excesivo de alcohol, ser portador del virus hepatitis B y C, tener cirrosis alcohólica o no alcohólica, entre otros.

La supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular es realmente baja, es decir, este tipo de cáncer tiene un pronóstico muy pobre, debido a la problemática que enfrentan muchos países ante la ineficaz detección temprana. Este cáncer es diagnosticado ya en estadios tardíos, cuando el tratamiento oportuno y curativo no resulta posible.

En los años cuarenta se desconocía que el virus de hepatitis era transmitido por sangre y durante esa década se visualizó una propagación del virus por hepatitis B y C en diversas regiones del mundo, factor de riesgo de suma importancia para el desarrollo del cáncer de hígado, coincidiendo con la Segunda Guerra Mundial, la guerra civil española, el uso de agujas contaminadas en campañas de vacunación después de la Segunda Guerra Mundial, el abuso de drogas y transfusiones.

En el año 1958, en Estados Unidos, hubo una mortalidad por cáncer de hígado de 1.069 casos en hombres, con una tasa edad estandarizada (ASR) de 1.1, y en mujeres se encontraron 661 casos, con un ASR= 0.6. A pesar de implementarse la vacuna contra la hepatitis B en 1981, se expone un aumento en la incidencia y mortalidad por esta causa de muerte, ya que en 1982 se registraron en Estados Unidos, 1.165 casos de defunciones en mujeres, con una ASR=0.6, y en hombres hubo 2.092 casos, con una tasa estandarizada de 1.5 ⁽¹⁾.

En el 2002, se ha estimado que en el mundo alrededor de 564.000 son casos nuevos, de ellos, 398.000 se presentaron en los hombres y 166.000 en las mujeres ⁽²⁾.

En 2009 hubo un aumento abismal de 22.620 casos recién diagnosticados y 19.357 muertes de cáncer primario de hígado con una tasa de 6.3/100.000 habitantes, en Estados Unidos. Durante ese mismo año, el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) informó una tasa global de supervivencia de 5 años de cáncer de hígado primario en un 13.8% entre 1999 y 2006 ⁽²⁾, lo que quiere decir que, de cada 100 personas que son diagnosticadas con cáncer de hígado, sólo 13 de ellos estarán vivas cinco años después de su diagnóstico o al comienzo del tratamiento, lo que significa que su mortalidad es realmente alta una vez que se hizo el diagnóstico, por lo que las posibilidades de llegar más allá de los 5 años son mínimas.

Taiwán es un país endémico de hepatitis B (VHB) y durante muchos años había sufrido una alta incidencia y mortalidad por causa del carcinoma hepatocelular, por eso en la actualidad el Programa Nacional de tratamiento antiviral HCV/HBV, al implementar las vacunas contra hepatitis B y C, redujo la incidencia de cáncer de hígado en 14% y la mortalidad en 24% entre los años 2000 y 2011 ⁽³⁾.

Para el año 2012, se estimó que la mortalidad por cáncer de hígado a nivel mundial corresponde a casi 746.000 muertes aproximadamente, con una incidencia de 782.000 casos nuevos en ambos sexos para ese mismo año.

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer⁽⁴⁾, en los Estados Unidos, la incidencia por cáncer de hígado y vías biliares intrahepáticas del 2009-2013 fue de un 7.6%, más frecuente en los hombres que en las mujeres, y una mortalidad de 6.3%. Para el año 2017, se estima 40.710 nuevos casos (29.200 en hombres y 11.510 en mujeres) y, aproximadamente, 28.920 personas (19.610 hombres y 9.310 mujeres) morirán a causa de este cáncer, de igual manera.

Realmente, el problema de esta enfermedad viene de muchos años atrás, décadas, siglos tal vez, pero es hasta hace unos pocos años que se ha descubierto que existen factores ambientales, factores virales, implicados directamente en el desarrollo de la enfermedad por cáncer de hígado y se sabe que dicho problema sigue evolucionando, con una creciente incidencia y mortalidad a nivel mundial.

Es decir, poniendo de ejemplo los datos epidemiológicos antes mencionados, se puede analizar que, en cuestión de 10 años, a nivel global, hubo una diferencia de 218.000 casos de hepatocarcinoma diagnosticados por primera vez en el mundo, en ambos sexos, ya que a modo de recuerdo, en el 2002 la incidencia fue de 564.000 casos nuevos, de los cuales el 71% se dio en hombres (398.000 casos) y un 29% fueron mujeres (166.000 casos)⁽²⁾ y para el 2012 esa cifra aumentó a 782.000 casos nuevos, representada por un 71% en hombres (554.000 casos) y un 29% en mujeres (228.000 casos)⁽¹⁾, manteniendo la proporción entre hombre y mujer.

A nivel nacional, el cáncer de hígado ha incrementado en las últimas décadas, siguiendo la misma tendencia que los países desarrollados. Se ha visto, en relación con el desarrollo de factores de riesgos, como el abuso del alcohol, las prácticas sexuales inseguras, así como el uso de jeringas contaminadas, que pueden transmitir los virus hepatitis B y C, son factores totalmente prevenibles.

Además, se le suman otros factores de riesgo modificables, como el síndrome metabólico, que es la presencia de obesidad central, glucosa elevada en sangre, presión arterial alta, niveles altos de triglicéridos en sangre y la disminución de HDL-c (colesterol bueno) en sangre, además de enfermedades que van en aumento como la de hígado graso no alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica; estos mismos desarrollados por factores totalmente modificables.

En el año 1980, en Costa Rica, el total de defunciones fue de 44 y en el 2012, según el GLOBOCAN⁽¹⁾, se reportó una incidencia por cáncer de hígado de 203 casos totales, en ambos sexos, y una mortalidad, en ese mismo año, de 197 casos que fallecieron por cáncer de hígado. Al comparar los años 1980 con el 2012, se puede observar que, en un periodo de 32 años, los datos se cuadruplican. Ya para los años 2000 y 2013, el cáncer de hígado ha oscilado entre el cuarto o quinto lugar entre los tumores más frecuentes en la población masculina, ocupando el cuarto lugar en los últimos 2 años.

Es importante hacer hincapié en un hecho que antecede este problema la falta de estudios a nivel nacional o la falta de incentivación para realizar investigación sobre dicho tema. En el país no existen estudios específicos sobre la magnitud y el comportamiento que ha tenido este tipo de cáncer, a qué se debe, con qué está relacionado, cuáles son los factores que inciden en el desarrollo de esta enfermedad, así como cuál grupo de edad es más frecuente,

en qué sexo y cuál o cuáles regiones se ven más afectados. Si bien es cierto, aunque no es de los cánceres en cobrar más vidas humanas en Costa Rica, sí es muy frecuente que se presente en la población costarricense y parece tener un incremento.

Además, cabe recalcar que Costa Rica se enfrenta a un problema que aumenta con el paso de los años y no existen medidas específicas que eviten su crecimiento, no existe un plan estratégico de cómo abordar el cáncer de hígado en sus etapas iniciales o cómo prevenirlo, o un instituto que lo estudie, su comportamiento y magnitud, a pesar de las cifras de mortalidad nada despreciables.

Aunque no existen medidas específicas para el cáncer de hígado, sí se han gestionado leyes, y políticas que tienen como objetivo disminuir la mortalidad, principalmente de los cánceres que más afectan a la población costarricense, como el cáncer de mama en mujeres, y próstata en hombres.

Por razones epidemiológicas y motivos de salud pública, en el 2013, la OMS puso en marcha el *Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020*. Entre sus objetivos se encuentra reducir la mortalidad por cáncer, promoviendo la detección temprana y fortaleciendo el cribado en las pautas diagnósticas, además de crear políticas que promuevan una vida saludable, previniendo la inactividad física, la dieta no sana, la obesidad y el uso nocivo del alcohol⁽⁵⁾. Al reducir estos factores de riesgo ambientales totalmente modificables, se disminuye la prevalencia de padecer alguna enfermedad hepática y que esta evolucione y se transforme en algún tipo de cáncer de hígado.

1.1.2 Delimitación del problema

La delimitación de dicho estudio se enfoca en una población que representa el número total de personas que fallecen por cáncer de hígado, por año, en la población costarricense de todas las edades, en un periodo de 45 años dividido por quinquenios, comprendido desde 1970 hasta el 2014, en todas las provincias del territorio nacional.

1.1.3 Justificación

El cáncer de hígado es un problema a nivel nacional, puesto que al igual que los demás tipos de cáncer, es considerado como enfermedad no transmisible (ENT). Esto lo convierte, entonces, en un problema a nivel de salud pública, por esa razón se desea conocer cuál ha sido la tendencia de dicha neoplasia en el transcurso de los años, observar si la mortalidad por cáncer de hígado ha disminuido o ha aumentado, así como identificar cuál sexo y grupo etario fallece más por dicho problema.

Además de estudiar las variables ya expuestas, se desea dar a conocer en cual región socioeconómica, de las seis existentes en el país (región Central, región Brunca, Pacífico Central, Huetar Norte, Huetar Atlántica y región Chorotega), es la que posee mayor tasa de mortalidad y cuál posee menor tasa de mortalidad por esta causa de muerte específica.

Por medio de este estudio se pretende dar a conocer la magnitud y la naturaleza de la mortalidad por cáncer de hígado en los últimos cuarenta y cinco años, asimismo, analizar su comportamiento, en ese periodo, dentro el territorio nacional.

Se pretende beneficiar a la población costarricense en general y a las autoridades de Salud, al darles a conocer cuál ha sido el comportamiento de la problemática que se vive en esta

sociedad durante los últimos 45 años, enfocado principalmente en la mortalidad por cáncer de hígado. De igual forma, se busca determinar cuáles son los factores de riesgo que más se relacionan con el desarrollo de la neoplasia maligna formada a nivel del tejido hepático.

Se pretende sensibilizar a la población costarricense acerca de esta enfermedad, trabajando sobre los factores de riesgo para evitar el desarrollo de la enfermedad, mediante la educación. Además, concientizar sobre la importancia de lograr un diagnóstico temprano para detectar el tumor en etapas primarias e impedir su progresión, principalmente en aquellas personas que tienen algún factor de riesgo o mayor predisposición de desarrollar una enfermedad hepática crónica, que llegue a evolucionar en neoplasia maligna de hígado.

Por otra parte, se busca que el estudio tenga utilidad clínica, para que las autoridades de Salud tomen la importancia de desarrollar métodos para una detección temprana, mediante la creación de políticas, estrategias o guías que trabajen, tanto en prevención primaria, como en prevención secundaria.

1.2 PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución y las características epidemiológicas de la mortalidad por cáncer de hígado en Costa Rica, en el periodo 1970-2014?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar la evolución y características epidemiológicas de la mortalidad por cáncer de hígado en Costa Rica, en el periodo 1970-2014.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población costarricense que ha fallecido por cáncer de hígado, por quinquenios, de 1970 al 2014, según edad, sexo y región socioeconómica del país.
2. Determinar la evolución de la mortalidad por cáncer de hígado de 1970 al 2014, en Costa Rica.
3. Identificar la mortalidad de los diferentes tipos de cáncer de hígado en la población de Costa Rica de 1970-2014, según sexo y grupo etario.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

- ✓ La investigación dio a conocer por medio de los resultados proyectados en la misma, la magnitud y el comportamiento agravado de la mortalidad por cáncer de hígado en la población costarricense, con el fin de que las autoridades de Salud refuercen el compromiso de adoptar por medidas que contrarresten la problemática a nivel de salud pública.
- ✓ Creó conciencia acerca de la importancia de trabajar, en la población en general, el tema de prevención primaria y secundaria, para lograr disminuir la morbilidad y mortalidad del cáncer de hígado, atribuibles a los diversos factores implicados.
- ✓ Fortaleció el conjunto de conocimientos sobre los factores de riesgo, como el uso nocivo del alcohol, las infecciones virales como hepatitis B y C y VIH, los estilos de vida poco saludables, que conllevan a enfermedades del hígado, la obesidad, la diabetes mellitus, así como los daños provocados por una exposición continua y progresiva. Además se conoció acerca de las intervenciones tempranas que reducen y previenen eficazmente la progresión de la enfermedad.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Durante el tiempo de investigación acerca de la mortalidad de cáncer de hígado en Costa Rica en un periodo de 45 años, comprendido entre 1970 al 2014, se desarrollaron unas series de limitaciones y problemas que fueron un obstáculo, más no una imposibilidad de llevar a cabo el estudio.

Entre las limitaciones más importantes se encuentran:

- ✓ Combinación de la Clasificación Internacional de Enfermedades, es decir, entre el CIE-8, CIE-9 y CIE-10. En cada CIE se codifican de distintas maneras las enfermedades dificultando su búsqueda; en el CIE-8 se comprendió, para efectos de la investigación, el periodo 1970-1977 y el cáncer de hígado tiene el código I550; el CIE-9 comprende el periodo 1977-1992 y el código es el mismo I550; ya en el CI-10 cambian las estrategias, que se emplean desde 1993 hasta la actualidad, usando el código C22.
- ✓ Déficit de información en la base de datos del INEC, la cual presenta datos publicados a partir del año 2000, por lo que el resto de los datos del periodo (1970-1999) se quisieron sacar de la base de datos del CCP, con la limitante de que los datos presentaban problemas, como:
 - 1) Uso de asteriscos, principalmente en el CIE-8, lo que significa que se desconoce el número exacto, puede ser cualquier número igual o menor a 4.
 - 2) Los datos de defunciones por cantón no se hallaban durante ese periodo (1970-1999) o eran excesivamente incompletos (incluso existe la variable tiempo, ya que en 45 años se forman nuevos cantones y dejan de existir otros).

Asimismo, el CCP no presentaba datos sobre la mortalidad por los subtipos del cáncer de hígado.

- ✓ Por la razón anterior, se buscó en anuarios escaneados del INEC, datos sobre la mortalidad por cáncer de hígado en Costa Rica a partir del año 1985 al 1999, donde la información se presenta levemente ilegible por ser archivos viejos, aunado a esto, está el factor escaneado, que se presenta como imágenes.

Se prosiguió a elaborar la base de datos de ese periodo de 15 años, extrayendo los datos año por año de las imágenes en PDF, lo que prolongó la búsqueda y obtención de datos. Con esto, se obtuvo mortalidad por sexo, grupos de edad, cantones y subtipos de cáncer de hígado.

- ✓ Otra limitación que dificultó la investigación fue que, al existir 3 bases de datos distintas, una del CCP de 1970-1984, otra de 1985-1999 y la tercera del año 2000-2014, se tuvo que codificar y unificar la información empleada.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. CONTEXTO HISTÓRICO

2.1.1. Contexto internacional.

Para detallar el desarrollo del cáncer de hígado en el mundo, se exponen los hechos históricos por países, factores etiológicos que se encuentran estrechamente relacionados con el desarrollo de este tipo de cáncer, como enfermedad maligna adquirida en la población mundial, así como un esbozo acerca de estudios realizados en ellos y los aspectos relevantes que acontecen.

China

Como es mencionado anteriormente, se sabe que China registra un gran número de casos nuevos al año, de 394.770 diagnosticados para el año 2012, que representan casi el 50% del total de casos reportados por cáncer de hígado en el mundo y una mortalidad de 383.203 defunciones totales en ambos sexos, la mitad del total de casos registrados⁽¹⁾.

Japón

La incidencia de carcinoma hepatocelular aumentó durante 2 décadas asociado al virus hepatitis C (HCV genotipo 1b), lo que contrasta con la baja prevalencia de HCV en la población general del país, representado por un 1.4%⁽⁶⁾.

Un estudio filogenético que se realizó del tipo de virus de hepatitis involucrado permitió demostrar dos periodos de propagación de la infección VHC:

- Primer periodo: se dio para los años veinte, cuando dicha propagación del virus hepatitis C se asoció al tratamiento contra *Schistosoma japonicum*, un parásito que provoca la enfermedad esquistosomiasis intestinal, cuya complicación es producir cambios en el hígado (fibrosis y calcificación hepática). Es muy común que exista

una coinfección entre el VHB, VHC y la esquistosomiasis, principalmente cuando esta es endémica. El tratamiento de cualquiera de las tres condiciones podría afectar a la otra infección. Por ejemplo, en Egipto se sugirió que el uso de jeringas no esterilizadas durante las campañas masivas de tratamiento anti-esquistosomiasis por vía intravenosa, era la causa principal de la propagación del VHC⁽⁷⁾.

- Segundo período: aconteció en los años cuarenta, asociado principalmente a la Segunda Guerra Mundial, al crecimiento de intervenciones parenterales y, por las malas condiciones que existían en ese momento, todos estos hechos se relacionaron con la propagación del virus por hepatitis C⁽⁸⁾.

Taiwán

Este país es una zona endémica del virus por hepatitis B. Tiene un lugar en la historia de la Medicina por la exitosa prevención primaria de carcinoma hepatocelular mediante vacunación contra el VHB, además de demostrar, por primera vez, la relación que tiene la infección viral de hepatitis en relación con la neoplasia hepática⁽⁹⁾. En la actualidad, el Programa Nacional de tratamiento antiviral HCV/HBV redujo la incidencia de HCC 14% y la mortalidad por HCC en 24% entre 2000 y 2011⁽³⁾.

Sur de Europa

Registra un aumento de la incidencia, se observó que 10.5 por cada 100.000 habitantes se diagnosticaron con carcinoma hepatocelular asociado al virus hepatitis C. La proporción etiológica actual es HCV 70%, HBV 10-15%, alcohol 20%. El estudio filogenético comprobó que el virus C circuló epidémicamente entre 1940-1960, sobre todo en países como Italia, Francia y España⁽⁸⁾.

El periodo de propagación viral por hepatitis se da en los años 1940, coincidiendo con la Segunda Guerra Mundial, la Guerra Civil española y el mal uso de las agujas empleadas para la vacunación, en ese entonces compartidas y de las intervenciones parenterales.

Este hecho difiere con la incidencia de HCC en el norte de Europa y Dinamarca, en particular, ya que en dichas zonas se observa una baja incidencia y mortalidad en la población. Una tasa de 3.1 en incidencia y una mortalidad de 2.8, para ambos sexos, al norte de Europa y, en Dinamarca, se observa una tasa de edad estandarizada de 2.9 y 2.6, de incidencia y mortalidad, respectivamente⁽¹⁾.

América del Norte

La etiología de HCC está asociada, en primer lugar, al virus de hepatitis C en un 50-60%, un 20% al virus de hepatitis B y al alcohol en un 20%⁽¹⁰⁾. Actualmente, se registra una elevación de carcinoma hepatocelular asociado a VHC genotipo 1a.

El estudio filogenético viral sitúa la propagación del VHC en EE.UU. entre 1950-1970⁽⁸⁾, que concuerda con dos momentos de gran importancia en la historia de Estados Unidos: 1) estudios demográficos señalan a la generación de “baby boomers”, (término que se le aplica a las personas nacidas posterior a la Segunda Guerra Mundial, es decir, entre los años 1945 y 1965), como una prole que comprende el 75% de las hepatitis C, 2) el uso aumentado de la inyección parenteral, vacunación y transfusiones.

Otros 2 factores que aportan al incremento de la incidencia del cáncer hepático son la epidemia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólica (EGNA), evidencian aumentar en relación con CHC. Por último, la inmigración de la

población africana y asiática, que son poblaciones que registran tasas de carcinoma de células hepáticas superiores a la de la población norteamericana.

América Latina

La incidencia y la mortalidad del cáncer de hígado está aumentando en países de América Latina como resultado de un envejecimiento de la población infectada por hepatitis C hace 3 a 4 décadas y se espera, a mediano plazo, un continuo aumento de casos asociados al hígado graso no alcohólico (HGNA) como consecuencia de la epidemia de obesidad⁽¹¹⁾, causada principalmente por los estilos de vida poco saludables, como el sedentarismo, el consumo excesivo de alcohol y la mala alimentación.

La información acerca de la prevalencia e incidencia y factores de riesgo para HCC en Latinoamérica es escasa, no se conocen muchos estudios realizados acerca la problemática expuesta. La incidencia que se conoce sobre el carcinoma hepatocelular es de 30.442 defunciones en ambos sexos, con una tasa de incidencia de 4.9, y una mortalidad de 31.290 casos con una tasa de 5.0⁽¹⁾ para el año 2012. La incidencia es realmente baja, si se compara con regiones como el este y sureste de Asia, relacionado con una baja prevalencia de portadores crónicos de HBV en la mayoría de sus países⁽⁶⁾.

México

Según un estudio realizado en México, donde fue analizado el carcinoma hepático como causa de muerte, hallaron un incremento de la tasa de mortalidad general por HCC de 4.1/100.000 en el año 2000, que pasó a 4.7/100.000 en el 2006. La mortalidad en dicho estudio fue superior en la población mexicana mayor de 60 años y en la masculina en

proporción a la población femenina. Las causas principales encontradas fueron por virus hepatitis C y el uso nocivo de alcohol⁽¹²⁾.

Brasil

En Brasil se realizó un estudio prospectivo, que evaluó la incidencia de cáncer de hígado y los factores de riesgo, el cual, presentó una cohorte de pacientes cirróticos con un seguimiento por diez años, comprendido de 1998 al 2008. De 884 pacientes que padecen de cirrosis, 72 pacientes, es decir un 8.1% de la población estudiada, desarrollaron cáncer hepático con un tiempo promedio para el diagnóstico de 21 meses. En dicho estudio se planteó la incidencia acumulativa a 5 años de diferentes factores de riesgo y se estimó que la incidencia para virus hepatitis C fue de 16.9%, un 15.3% en hepatitis B, un 5.7% en cirrosis alcohólica⁽¹³⁾.

Con respecto a las características epidemiológicas, se llegó a la conclusión que el sexo masculino fue el que presentó mayor incidencia con respecto al femenino y la edad media que fue más prevalente a la hora del diagnóstico fue de 57 años.

2.1.2 Contexto nacional

En Costa Rica, la epidemiología y el comportamiento del desarrollo del cáncer es muy similar a los países desarrollados. El cáncer es el segundo grupo de causa de muerte en el país y, por dichas razones, al ser un problema que lleva girando durante muchas décadas, se ha intentado poner en marcha un Plan Nacional para la Prevención y el Control de Cáncer, en cumplimiento con las políticas nacionales. También, en este país, existen bastantes limitaciones y problemas relacionados con la atención del cáncer, entre algunos de los problemas u obstáculos se encuentran la falta de recursos económicos, humanos, falta de coordinación entre las instituciones del sector Salud, además del pobre incentivo a la investigación en el país⁽¹⁴⁾.

Un estudio prospectivo y retrospectivamente realizado por la Unidad de Hepatología del Hospital México, sobre la prevalencia del virus de hepatitis B en varios grupos de población, en el que fueron estudiados, por 16 años entre 1969-1985, 6.380 individuos, de los cuales 100 fueron pacientes con cirrosis, 37 presentaban hepatopatía crónica viral y 104 pacientes presentaban cáncer hepatocelular. Se llegó a la conclusión que la prevalencia del virus hepatitis B en cada uno de ellos fue de 5.0%, 43.2% y 27%, respectivamente⁽¹⁵⁾.

Tanto la enfermedad hepática crónica viral, como la cirrosis por el virus de hepatitis B, son estados pre-oncogénicos y, a pesar de que entre los años 1976-1983 la incidencia de cáncer de hígado era realmente baja, de 1.2 casos por cada 100.000 habitantes⁽¹⁵⁾, se creyó que existiría un aumento en la tendencia de progreso del cáncer de hígado, el cual, en efecto, así sucedió.

En el año 1980, en Costa Rica, el total de defunciones fue de 44 casos por cáncer de hígado, con una tasa estandarizada de 1.9/100.000 habitantes; para el año 2012, según el

GLOBOCAN⁽¹⁾, la incidencia por cáncer de hígado fue de 203 casos en ambos sexos, con una tasa estandarizada de 4.3, con una mortalidad para ese mismo año de 197 casos que fallecieron por cáncer de hígado en ambos sexos, con una tasa de 4.2/100.000 habitantes.

Se puede determinar que, en cuestión de 3 décadas, el aumento en la mortalidad por cáncer de hígado ha sido ciertamente significativa, al duplicarse la tasa de mortalidad, de 1.9 en el 1980 a 4.2 en el 2012.

En noviembre de 1995, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) elaboró un informe titulado Recomendaciones sobre el Programa Nacional de Control de Cáncer para Costa Rica, en el que se analiza la problemática con respecto a la situación del cáncer en el país; asimismo, presenta las estrategias, consideraciones generales y recomendaciones, entre las que enfatiza la necesidad de elaborar un Plan Nacional de Prevención y Atención Integral del Cáncer⁽¹⁴⁾.

Es así, como en junio de 1998, el Ministerio de Salud (MS) y la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) aprobaron el Plan Nacional de Prevención y Atención Integral del Cáncer, que destaca algunos objetivos, como disminuir la incidencia del cáncer en el ámbito nacional y reducir la mortalidad por esta causa en el país, así como mejorar los servicios de salud y expandir la cobertura para atención del cáncer como tal. Aunque dichas medidas no sean específicas para cáncer de hígado, son igualmente aplicables, ya que presentan un objetivo general, disminuir la incidencia y mortalidad de cáncer en el país⁽¹⁴⁾.

2.2. CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2.2.1 Definición de enfermedad

Según la OMS, cáncer se define como: “término que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de tumores malignos o neoplasias malignas. Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina metástasis”⁽¹⁶⁾.

El cáncer de hígado se define entonces como un tumor maligno que se origina en el tejido hepático, alterando su arquitectura normal y, según sea el tipo de célula cancerosa, existen diversos tipos de cáncer de hígado⁽¹⁷⁾.

El tipo de cáncer más frecuente es el carcinoma de células hepáticas o hepatocarcinoma, este como el nombre lo menciona, se origina de las células llamadas hepatocitos, las cuales constituyen el mayor porcentaje de la población celular del tejido hepático y son de gran importancia para el funcionamiento metabólico que ejerce el hígado en el organismo, ya que entre sus funciones, a modo de síntesis, se encuentran: participar en la síntesis de proteínas, en la formación de bilis, en la gluconeogénesis, en el catabolismo de fármacos que tienen su paso por el hígado, entre otras.

Además, existen otros tipos de cánceres de hígado, como el hepatoblastoma, colangiocarcinoma intrahepático (carcinoma vías biliares intrahepáticos), angiosarcoma o hemangiosarcoma.

2.2.2 Anatomía

Para entender mejor la patología hepática, es preciso detallar aspectos de su anatomía. El hígado es un órgano que pertenece al sistema digestivo y el de mayor tamaño, cuyo peso es entre 1400-1500 gramos, aproximadamente. Se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, en el espacio peritoneal ubicado por debajo del lado derecho del diafragma y por debajo de la parrilla costal, atravesando la línea media hacia la izquierda.

Anatómicamente se divide en dos lóbulos principales, el lóbulo derecho, de mayor tamaño, y el lóbulo izquierdo, además, contiene dos lóbulos accesorios, de menor tamaño, el lóbulo cuadrado posterior y el lóbulo cuadrado inferior.

El hígado es un órgano muy vascularizado, por donde circula alrededor de 1500 ml de flujo sanguíneo por minuto, aproximadamente un 25% del gasto cardiaco⁽¹⁸⁾, gracias al flujo venoso que proviene de la vena porta y del flujo arterial proveniente de la arteria hepática, rica en oxígeno, pero pobre en nutrientes.

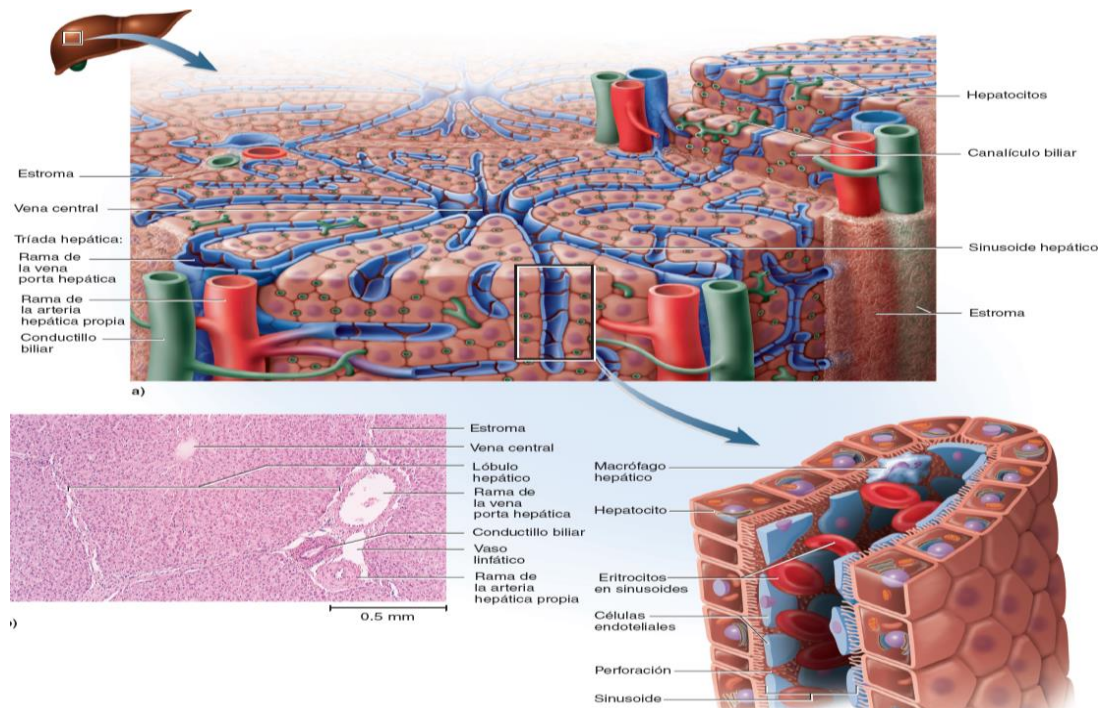
La vena porta traslada hasta el hígado la sangre venosa procedente del intestino delgado, la cual es rica en nutrientes, así como de fármacos y tóxicos recién absorbidos por las vellosidades ubicadas dentro del intestino delgado, pero es pobre en oxígeno. También fluye sangre venosa pancreática, rica en hormonas pancreáticas, por ejemplo, la insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático.

El hígado posee un sistema de riego sanguíneo conformado por lechos capilares formados por la vena porta, que permite que cada una de las células hepáticas estén bañadas de sangre portal y, por esta razón, el hígado se convierte en un sitio importante para la metástasis de cáncer.

Estructuralmente, el parénquima del hígado, que se ilustra en la figura 1, está organizado en placas de hepatocitos que se encuentran en una jaula de células de sostén denominadas células reticuloendoteliales. Estas placas están separadas por espacios vasculares, llamados sinusoides. En este espacio, la sangre que proviene de la arteria hepática y la vena porta se mezclan, en trayectoria hacia la vena central; de esta se va por las venas hepáticas derecha e izquierda, hasta llegar a la vena cava inferior.

Las células reticuloendoteliales comprenden otros tipos de células importantes, además de los hepatocitos, como las endoteliales, que tapizan las paredes de los sinusoides; las células de Kupffer, que son macrófagos especializados, fijadas dentro del espacio sinusoidal, y las células estrelladas o lipocitos, que almacenan grasa y participan en el metabolismo de la Vitamina A.

Figura N°1. Estructura anatómica del hígado



Fuente: (19).

2.2.3 Fisiología

El hígado es un órgano vital para la vida y, sin él, la vida es incompatible, ya que desempeña una serie de funciones únicas y vitales, principalmente en las actividades metabólicas del organismo. Sus principales funciones se dividen en cuatro grandes categorías: metabolismo de energía e interconversión de sustrato, síntesis de proteína, funciones de solubilización, transporte y almacenamiento, además de funciones protectoras y de depuración, las cuales serán expuestas en el cuadro N° 1⁽¹⁸⁾:

Cuadro N°1. Funciones del hígado normal

Metabolismo de energía e interconversión de sustrato

- Producción de glucosa mediante gluconeogénesis y glucogenólisis
- Síntesis de colesterol a partir de acetato, síntesis de triglicéridos a partir de ácidos grasos y secreción de ambos en partículas VLDL
- Consumo de glucosa por medio de vías de síntesis de glucógeno, síntesis de ácidos grasos, glucólisis y el ácido tricarbóxico
- Desaminación de aminoácidos y conversión de amoníaco en urea por medio del ciclo de la urea
- Transaminación y síntesis de *novo* de aminoácidos no esenciales.

Funciones de síntesis de proteína

- Síntesis de diversas proteínas plasmáticas, entre ellas, albúmina, factores de coagulación, proteínas de unión, apolipoproteínas, angiotensinógeno y factor del crecimiento tipo insulina 1.

Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento

- Destoxificación de fármacos y venenos
- Solubilización de grasas y vitaminas liposolubles en la bilis para la captación por enterocitos.
- Síntesis y secreción de VLDL y partículas de lipoproteína pre-HDL, y depuración de remanentes de HDL, LDL y quilomicrón.
- Captación y almacenamiento de vitaminas A, D y B₁₂ y de folato.

Funciones protectoras y de depuración

- Destoxificación de amoniaco por medio del ciclo de la urea
- Destoxificación de medicamentos mediante oxidasas microsómicas y sistemas de conjugación.
- Síntesis y exportación de glutatión.
- Depuración de células y proteínas dañadas, hormonas, fármacos y factores de la coagulación activados desde la circulación portal.
- Depuración de bacterias y antígenos desde la circulación portal.

Fuente: Elaboración propia. Datos extraídos de ⁽¹⁸⁾.

2.2.4 Factores de riesgo

Como bien se ha estado mencionando, la mayoría de pacientes que sufren de cáncer de hígado, vienen precedidos de cirrosis como principal etiología, como resultado de alguna hepatopatía crónica, por lo general en coexistencia con los virus de hepatitis B y C; al existir una inflamación constante y sostenida del hígado, este se vuelve fibrótico hasta desarrollarse en cirrosis. En la cirrosis, el tejido hepático se modifica lentamente en agravio de los hepatocitos normales y pasa a convertirse en tejido cicatricial, de tal forma, los hepatocitos no puedan multiplicarse ni funcionar con normalidad, produciendo una mutación en ellas y favoreciendo un microambiente prooncogénico

Dentro de los factores de riesgo más predominantes son:

1. Virus Hepatitis B

En el mundo, más de la mitad de los casos de hepatocarcinoma se asocian con la infección crónica del virus hepatitis B y es el responsable de la mayoría de cánceres de hígado en el Oriente.

Se dice que los portadores de hepatitis B, en ausencia de cirrosis, presentan factores de riesgo que predisponen el desarrollo carcinoma hepatocelular, por ejemplo ⁽²⁰⁾:

Cuadro N°2. Factores de riesgo que aumentan el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con virus hepatitis B.

Factores del huésped	Factores Enfermedad VHB	Factores ambientales
> 40 años de edad	Presencia de cirrosis	Concurrencia con otras infecciones virales (VHC, VIH)

Sexo masculino	ADN sérico del VHB >2.000 UI/ml	Consumo excesivo alcohol
Inmunocomprometido	ALT elevado	Síndrome metabólico
Antecedentes familiares positivos	Genotipo C	Fumado
Nacidos en el África subsahariana		Aflatoxina

Fuente: Elaboración propia. Datos extraídos de ⁽²⁰⁾.

El mecanismo oncogénico del virus hepatitis B se encuentra asociado a dos vías: indirecta y directa. La primera está relacionada con la forma continua o recurrente de fases de necroinflamación, con la consecuente promoción al pasaje de hepatitis crónica a cirrosis. Por la otra vía, el virus “per se” puede causar carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis por la capacidad de integrarse al genoma del huésped, permitiendo la persistencia viral, la inducción de alteraciones genéticas y la producción de proteínas que tienen poder oncogénico⁽⁶⁾.

2. Virus Hepatitis C

Se considera como factor de riesgo más prevalente detectado en pacientes con carcinoma hepatocelular en Europa y América del Norte; además, tienen más riesgo de desarrollar cáncer aquellos portadores del virus con edad > 50 años con 30 años de infección crónica, primoinfección del virus hepatitis C en >50 años, sexo masculino, sobrepeso, diabetes mellitus, alcoholismo y coinfección con los virus HBV y/o HIV⁽⁶⁾.

Se ha mencionado, anteriormente, el orden temporal en el cual se producen las alteraciones genéticas durante la hepatocarcinogénesis, que comienza con la inflamación crónica y

sostenida y, eventualmente, se convierte en cirrosis, lo que lleva a alteraciones morfológicas de los hepatocitos y, posteriormente, a un estadio de displasia.

Este proceso preneoplásico se desarrolla en un lapso estimado de entre 10 y 30 años y al desarrollo de carcinoma hepatocelular en los 5 años siguientes a la formación de los nódulos displásicos⁽²¹⁾.

Este proceso de oncogenes presenta también dos mecanismos, uno directo por factores virales y otro indirecto por respuesta inflamatoria y fibrosis del huésped. Este es un virus que no tiene capacidad para integrarse al genoma del huésped, debido a ello, para subsistir, debe mantener una replicación continua. En la compleja interacción entre el virus y las proteínas del huésped, estas reaccionan promoviendo inflamación, fibrosis y, finalmente, cirrosis. El HCV infecta a muchas células (hepatocitos, monocitos y linfocitos, entre otras). Las proteínas estimulan la fibrogénesis en las células estrelladas hepáticas, determinando una fibrosis progresiva en un microambiente prooncogénico⁽⁶⁾.

3. Cirrosis hepática

La cirrosis hepática es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de hígado, su etología es muy variada, puede ser ocasionado por alcohol, enfermedades metabólicas o crónicas virales, como hepatitis B y C.

Se estima que 1/3 de los pacientes con cirrosis desarrollarán cáncer de hígado. Estudios de largo seguimiento han demostrado que aproximadamente del 3 al 7% de pacientes con cirrosis desarrollan carcinoma hepatocelular al año y, de los que presentan fibrosis, menos del 1% presentaran CHC⁽²²⁾.

4. Consumo excesivo alcohol

El alcohol étílico es considerado, por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ⁽²³⁾, un carcinógeno directo. Según el informe de la OMS en 2014, en el *Global status report on alcohol and health, 2014*⁽²⁴⁾, el promedio mundial de consumo per cápita en mayores de 15 años fue de 6,2 litros/año, el cual corresponde a 13,5 gramos de alcohol puro por día.

En las personas que consumen excesivamente alcohol sin la presencia de cirrosis, un 0.01% desarrollarán cáncer de hígado, a diferencia de los cirróticos alcohólicos, en los que la incidencia anual es de 0.6 a 2%⁽²⁵⁾.

El 90% de aquellos que consumen más de 60 gramos de alcohol al día, irremediablemente desarrollarán esteatosis hepática y, el 30% de estos, cirrosis; pero el riesgo de mortalidad aumenta con el consumo mayor de 25 gramos de alcohol diario. Para disminuir este riesgo y, por consiguiente, desarrollar cáncer hepático, se recomienda que el consumo de alcohol no supere los 20 gramos/diarios⁽⁶⁾.

5. Exposición a la aflatoxina

La aflatoxina proviene de los hongos *Aspergillus Flavus* y *A. parasiticus*. Su exposición en la dieta es un factor muy frecuente para el desarrollo del carcinoma hepático en las zonas de Asia y África⁽¹⁰⁾.

Esta micotoxina, al ingerirse, se une al ADN celular, provocando daño y una mutación en el oncogén supresor p53, el cual está involucrado en el control del ciclo celular, reparación de ADN, apoptosis y diferenciación. Esta mutación es observada en un 30% a 60% de los carcinomas hepatocelular en regiones endémicas⁽²⁶⁾.

Además, cabe destacar que dichos hongos se encuentran en la naturaleza, por lo que contaminan los alimentos, como la cebada, el maíz, el arroz, entre otros.

6. Esteatohepatitis no alcohólica/ Enfermedad hígado graso no alcohólica.

La enfermedad hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad que se diagnostica por imágenes o por histología, además, no puede ser secundaria al consumo de alcohol o fármacos esteatogénicos. Esta enfermedad se debe principalmente a desórdenes metabólicos, como la obesidad, diabetes mellitus o dislipidemias. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se define como la presencia de esteatosis hepática e inflamación, con injuria del hepatocito con o sin fibrosis hepática⁽²⁷⁾.

El 91% de los pacientes con HGNA asociado al carcinoma hepatocelular tienen obesidad, diabetes e hipertensión. La prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólica es de 20-30% y de la esteatohepatitis en los países occidentales es de 5.3% ⁽⁶⁾.

Uno de los mecanismos que mejor se conoce se debe a la acumulación de grasa en los hepatocitos, este cúmulo induce la generación de oxígeno reactiva que generan peroxidación lipídica y son toxinas genéticas. Estas toxinas producen daño del ADN dentro de las células hepáticas, induciendo a una transformación maligna de las mismas.

7. Diabetes mellitus y obesidad.

Hay triple riesgo de mortalidad por cirrosis de etiología no viral ni alcohólica probablemente atribuible a HGNA en pacientes diabéticos. En estudios de cohorte en USA, Escandinavia, Taiwán y Japón, el carcinoma hepatocelular es 1 a 2 veces más probable de desarrollarse en personas obesas que en aquellos que no presentaban obesidad⁽⁶⁾.

En un metaanálisis de 26 estudios, se encontró una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con diabetes mellitus, independientemente de la presencia de hígado graso no alcohólico y de las personas que presentaban obesidad.

8. Hemocromatosis hereditaria

Es una enfermedad caracterizada por una absorción intestinal excesiva del hierro (Fe) de la dieta, y como consecuencia se produce una acumulación de hierro en las células parenquimatosas de distintos órganos, principalmente en el hígado, causando con el tiempo daño directo y con ella lesiones irreversibles.

Aproximadamente el 18.5% de los pacientes que tienen cirrosis con hemocromatosis hereditaria (HH) tienen carcinoma hepatocelular. Se estima que, para desarrollar fibrosis hepática, se necesita un cúmulo de hierro tisular de 40 mm por cada 100 gramos de tejido hepático⁽²⁸⁾.

9. Virus inmunodeficiencia humana (VIH)

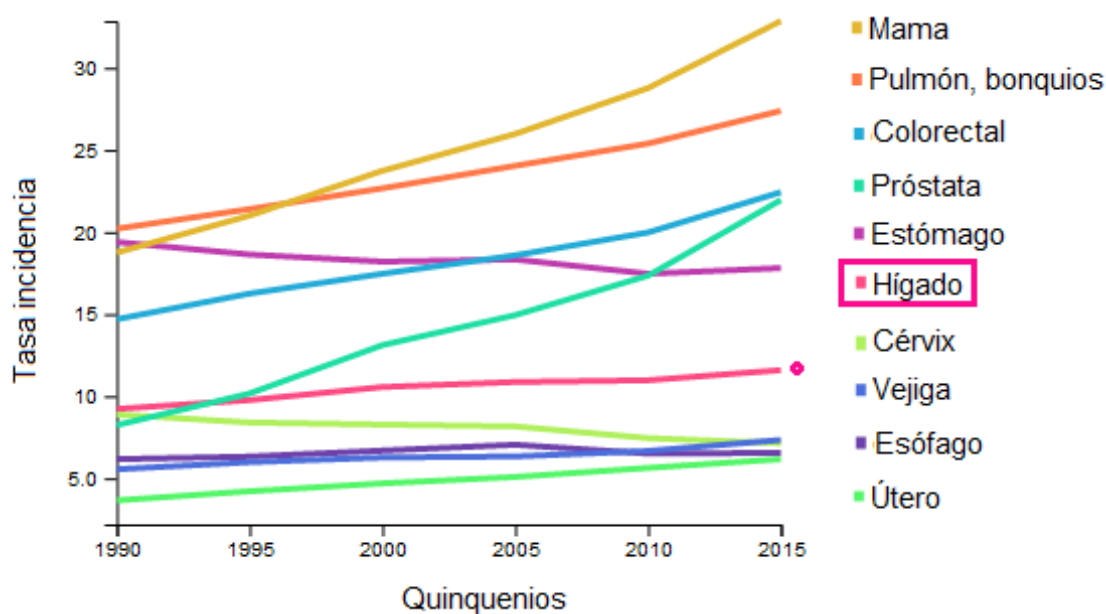
El virus inmunodeficiencia humana es otros de los virus que se relacionan con el desarrollo del cáncer de hígado, en menor proporción que los VHB y VHC, pero se cree que las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo mayor de presentar algún tipo de neoplasia, puesto que para presentar cáncer de hígado tienen 5 veces más probabilidades que aquellos que no tienen el virus.

En África subsahariana, uno de los países más afectado por la infección del VIH es Suazilandia, a pesar de no conocerse la cifra de mortalidad por CHC en personas portadoras del virus, este país pertenece a la región de África Subsahariana, zona con tasas de alta mortalidad por cáncer de hígado en el mundo⁽²⁹⁾.

2.2.5 Epidemiología

El cáncer de hígado, principalmente el hepatocarcinoma, es un problema a nivel mundial y un reto importante para el médico, puesto que las cifras de mortalidad no son insignificantes en el mundo, ni en la población costarricense. Dicha neoplasia representa la sexta neoplasia (figura N°2) más frecuente en el mundo y la cuarta causa de muerte por cáncer (figura N°3) a nivel global.

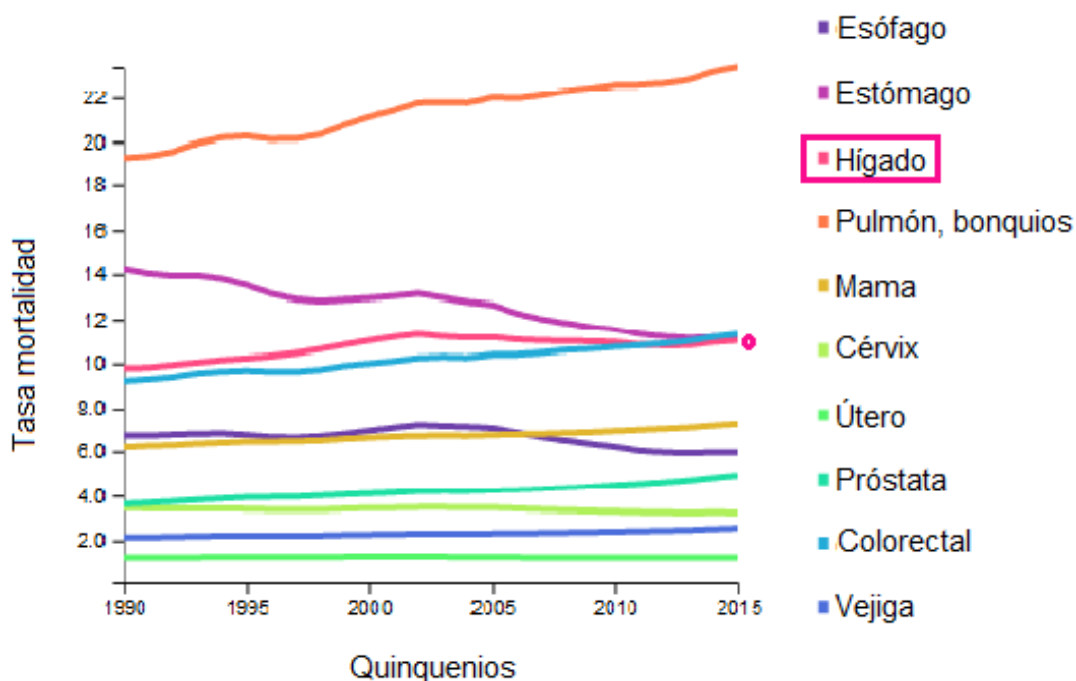
Figura N°2. Incidencia por los tipos de cáncer en el mundo, según quinquenio, 1990-2015.



Fuente: ⁽³⁰⁾.

Se observa una tasa de incidencia de 11.6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 11 muertos por cada 100.000 habitantes para el año 2015⁽³⁰⁾, por lo que la agresividad de este cáncer es letal, con pronósticos de supervivencia realmente bajas.

Figura N°3. Mortalidad por los tipos de cáncer a nivel mundial, según quinquenios 1990-2015.



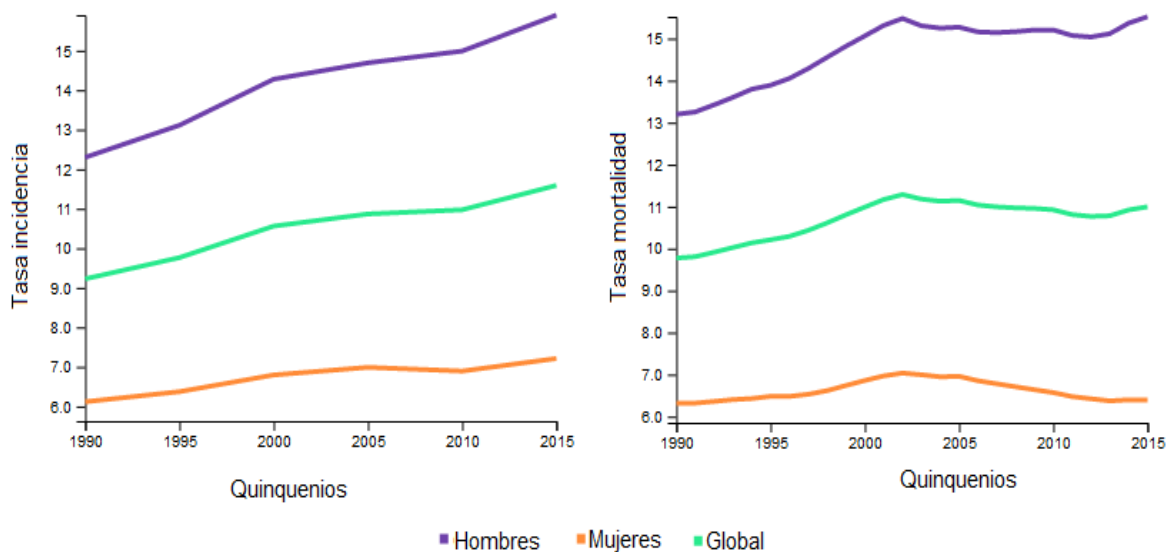
Fuente: ⁽³⁰⁾.

La epidemiología es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la presencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad, entre ellos y el más importante, relacionado al virus de hepatitis B, el virus por hepatitis C y por cirrosis hepática.

La incidencia del carcinoma hepático va en aumento en todo el mundo. Según el Instituto de Medición y Evaluación de la Salud (IHME) ⁽³⁰⁾, en el año 2015 la incidencia a nivel mundial fue de 854.260 casos nuevos, lo cual representa una tasa de 11.6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 810.483 fallecidos, con una tasa de 11 muertes/100.000 habitantes, en ambos sexos.

Se puede observar, en la figura N° 4, que la tasa de incidencia, tanto hombres como en mujeres, presenta un aumento progresivo, a diferencia de la tasa de mortalidad que muestra una ligera disminución a partir, aproximadamente, del año 2003. Además, al comparar los datos geográficos de incidencia y mortalidad, se puede considerar que el pronóstico de sobrevivencia es realmente bajo.

Figura N°4. Tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de hígado en el mundo, global y por sexo, según quinquenio, 1990-2015



Fuente: ⁽³⁰⁾.

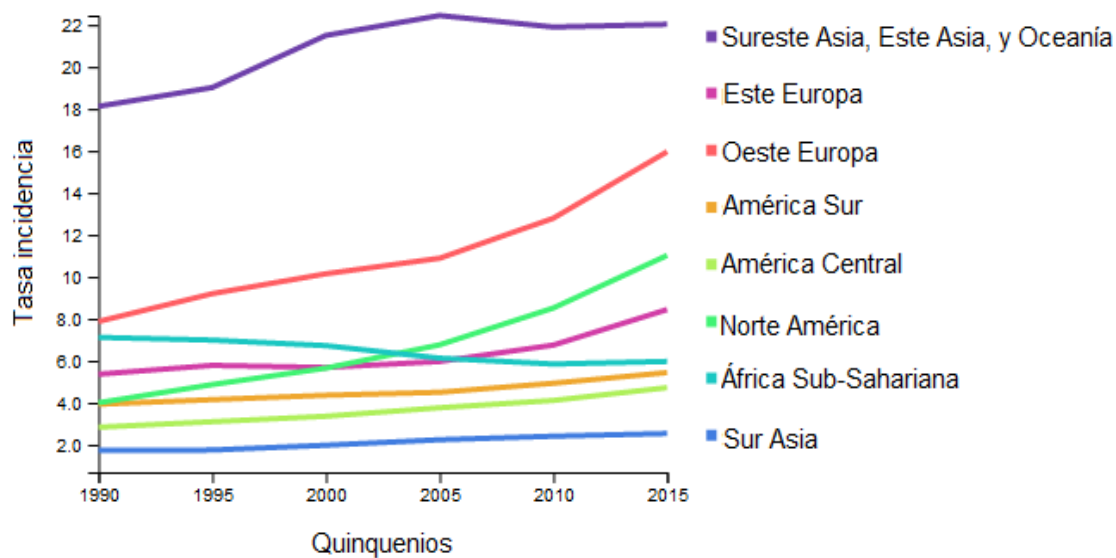
Las áreas endémicas de infección por HBV (*Virus hepatitis B*) de mayor incidencia por carcinoma hepatocelular están al Este y Sudeste de Asia, África Subsahariana y Melanesia, representando un 85% del total.

En la figura N°5 se puede observar, a nivel mundial, la tasa de incidencia de cáncer de hígado, según los quinquenios 1990-2015. Las regiones que presentan mayor incidencia en el mundo

se centran en la región este de Asia, con una tasa de 27.5 casos por cada 100.000 habitantes; al oeste de Europa, con una tasa de 16/100.000 habitantes; en América del Norte, con una tasa de 11/100.000, y al sureste de Asia, con una tasa de 10.3/100.000

Las regiones que tienen una menor incidencia son el sur de Asia con una tasa 2.5/100.000 habitantes, al igual que países de América del Sur y América Central, cada uno con una tasa de 5.4 y 4.7/100.000 habitantes, respectivamente⁽³⁰⁾.

Figura N°5. Tasa de incidencia de cáncer de hígado en el mundo, según quinquenios 1990-2015.



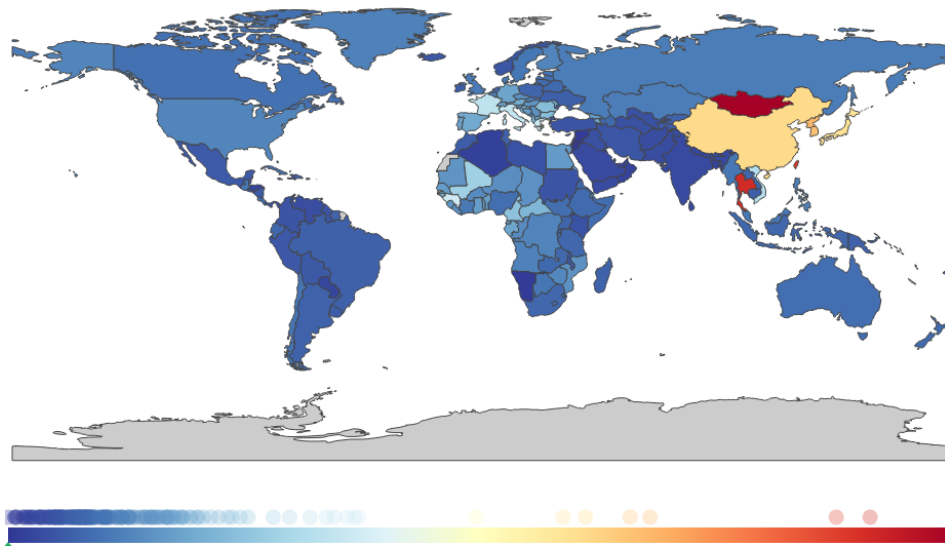
Fuente: ⁽³⁰⁾.

Posteriormente, la mortalidad por cáncer de hígado representa la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial en el 2015, que se estima es el responsable de 810.483 muertes ⁽³⁰⁾.

La mortalidad observada geográficamente en hombres se ilustra en la figura N° 6, donde se avista que la mayor tasa de mortalidad se encuentra en el país de Mongolia, con una tasa de 69.6 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido por Taiwán y China, cada uno con una tasa de 61.1 y 42.9 muertes por cada 100.000 habitantes⁽³¹⁾, respectivamente.

Los países con menor tasa de mortalidad son al sur de África, en Namibia, con una tasa de 1.54 muertes por cada 100.000 hombres; al Sur de Asia, en la India, donde fallecieron 3.2 hombres por cada 100.000 habitantes varones y en América del Sur, en Paraguay, con una tasa por mortalidad de 2.8/100.000 hombres.

Figura N°6. Mortalidad estimada por cáncer de hígado en el mundo, en hombres, 2015.



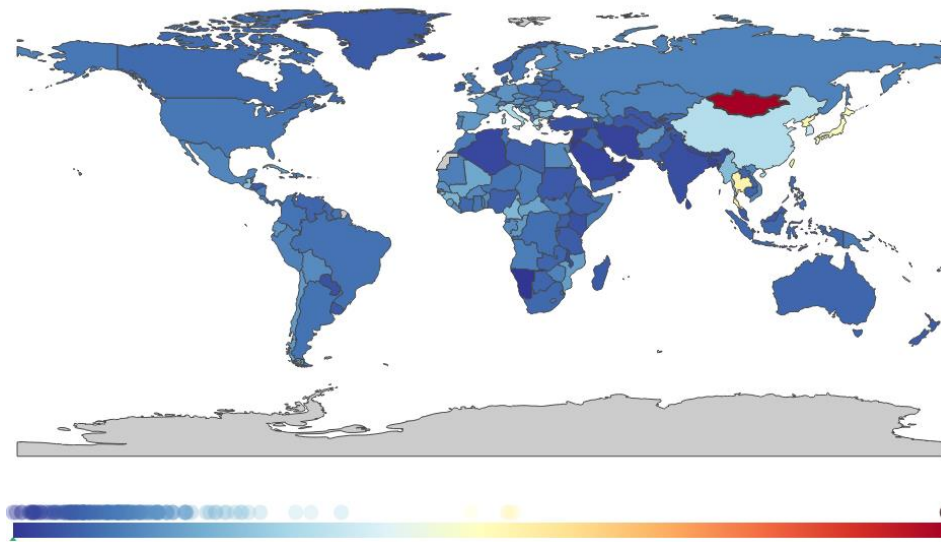
Fuente: ⁽³¹⁾

La distribución geográfica de la mortalidad en la población femenina es menor con respecto a la población masculina.

La mortalidad según la figura N° 7, predomina hacia el este de Asia, principalmente en el país de Mongolia, con una tasa de mortalidad de 41.3 por cada 100.000 mujeres, seguido por Taiwán, con 22 muertes por cada 100.000 habitantes; en China la tasa (considerablemente baja si se compara con la masculina) es de 13.4 muertes/100.000 habitantes. En América Central, la mayor tasa de mortalidad se encuentra en Guatemala, con una tasa de 10.45 muertes/100.000 habitantes⁽³¹⁾.

Los países con menor mortalidad por cáncer de hígado son Namibia, al sur de África, con una tasa de 0.42 muertes por cada 100.000 habitantes; seguido por la India, con una tasa de mortalidad de 2 muertes/100.000 mujeres; posteriormente, a nivel de América Central, Honduras representó 3 muertes/100.000 mujeres⁽³¹⁾.

Figura N°7. Mortalidad estimada por cáncer de hígado en el mundo, en mujeres, 2015.



Fuente: ⁽³¹⁾.

2.2.6 Características clínicas

En los inicios del cáncer hepático suele cursar asintomático o el paciente puede ignorar algunas sintomatologías y signos no específicos para la enfermedad, ya que los mismos pueden manifestarse en diversas enfermedades, en relación o no con el hígado.

La mayor parte del tiempo, las lesiones en hígado son detectadas incidentalmente por algún examen abdominal, como el ultrasonido⁽³²⁾, o cuando se manifiesta en estadios tardíos, los síntomas pueden ser más evidentes. En el cuadro N°3, se exponen los síntomas y signos que más se presentan en dicha enfermedad hepática:

Cuadro N°3. Síntomas y signos presentes en el cáncer de hígado

Síntomas
Anorexia
Perdida peso
Dolor abdominal en cuadrante superior derecho
Malestar general: Vómito, náuseas, fiebre.
Signos
Ictericia
Hepatomegalia
Esplenomegalia
Ascitis
Telangectasias
Datos de hepatopatía crónica

Fuente: Elaboración propia. Datos extraídos de⁽¹⁷⁾.

2.2.7 Diagnóstico

- **Examen clínico**

Es de suma importancia conocer los antecedentes personales del paciente, si consume alcohol, cuánta cantidad diaria y por cuánto tiempo lo ha consumido, el uso de drogas intravenosas, si es portador de alguna enfermedad viral o enfermedad crónica no transmisible, como diabetes mellitus, su estado nutricional. Además, se realizará un examen físico para detectar signos que orienten a una enfermedad hepática, como signos de hipertensión portal, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, ascitis o hasta una encefalopatía⁽³³⁾.

- **Análisis de sangre**

Con respecto a los exámenes de laboratorio, es importante ante la sospecha de presentar un tumor en hígado, realizar ciertos análisis como hemograma completo, pruebas de función hepática, pruebas de coagulación, principalmente el tiempo de protrombina, por el riesgo de sangrado, ya que en personas con cirrosis tienen un riesgo aumentado de sufrir sangrados digestivos altos, prueba de hepatitis.

Alfa-Fetoproteína (AFP).

La Alfa-Fetoproteína (AFP) es un biomarcador que se utiliza para la detección de cáncer de hígado, tiene importancia de vigilancia y seguimiento, pero como utilidad diagnóstica precoz tiene sus desventajas.

Concentraciones elevadas de AFP no sugieren que hay cáncer de hígado, ya que muchas otras enfermedades malignas o no malignas pueden elevarlas, en la cirrosis hepática puede observarse alterada o, también, en tumores de testículos u ovarios, o en colangiocarcinoma;

asimismo, unos niveles de AFP normales no descartan la existencia de un cáncer de hígado, puesto que en estadios tempranos no suele elevarse⁽¹⁷⁾.

La elevación progresiva de la alfa fetoproteína ≥ 7 ng / mL / mes en pacientes con cirrosis hepática es útil para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular, ya que presenta una sensibilidad del 71.4%, a diferencia los niveles de AFP > 200 ng / mL, que presenta una sensibilidad de 36.3%, ambos con una especificidad del 100%⁽³⁴⁾.

- **Imágenes**

Los estudios de imagenología facilitan encontrar el sitio donde puede ubicarse un cáncer, al detectar cambios anatómicos, morfológicos distintos, brindan información acerca el tamaño, el número, si se ha diseminado o no, además, ayudan a estratificar el carcinoma y a determinar el tratamiento más adecuado, así como la eficacia del mismo.

Ultrasonido (US)

La mayoría de las veces, el ultrasonido de abdomen es el primer estudio que se solicita para explorar el hígado. Esta tiene la capacidad para detectar masas o nódulos que crecen en el tejido hepático⁽¹⁷⁾. Como ventaja, es un método muy sencillo y de bajo costo. Entre las desventajas que existen está que es operador-dependiente, la impresión diagnóstica depende mucho de la experiencia del observador, además, puede no ser muy preciso en un hígado cirrótico, por los cambios fibróticos que pueden existir.

Tomografía Computarizada (TC)

Ante la sospecha de un cáncer de hígado se realiza un TC de abdomen, con foco en hígado, para identificar el tipo de tumor, así como brindar información necesaria para estadificarlo según el tamaño y posición.

Este tipo de estudio es de gran utilidad para guiar con mayor precisión las biopsias con aguja fina, para tomar muestra del tejido neoplásico, asimismo, la tomografía computarizada tiene la ventaja de poder emplearse en otros sitios anatómicos para detectar si hay o no metástasis en otros órganos⁽³³⁾.

Resonancia Magnética (RM)

La resonancia magnética es un método diagnóstico preciso, ayuda a distinguir si un tumor es maligno o benigno, además, si hay afectación de algún vaso sanguíneo que se encuentre dentro del hígado o alrededor de él invadiendo. Al mismo tiempo, permite observar si hay metástasis de en otros sitios del organismo, como el pulmón⁽³³⁾.

- **Biopsia (Análisis histológico)**

La biopsia es otro método empleado con fines diagnósticos, se utiliza también con fines de manejo para desarrollar las estrategias de tratamiento que mejor convenga, según el análisis histológico y al final como utilidad de pronóstico, para estadificar la enfermedad hepática⁽³⁵⁾.

Según la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades hepáticas (AASLD)⁽³⁶⁾, no recomienda realizar biopsia de rutina en todo nódulo indeterminado, llámese aquel <10 mm (menor a 1 cm). Según esta asociación, la biopsia es de utilidad en ciertos casos, más no en todos; condicionalmente puede representar mayores riesgos que beneficios, puesto que es un procedimiento delicado que tiene riesgo de sangrados post-punción, por la alta vascularidad que tiene el hígado, producir siembra tumoral en otros sitios. Sin embargo, un resultado negativo, no descarta la existencia de carcinoma hepatocelular, ya que puede deberse a la falta de obtención del tejido hepático necesario.

2.2.8 Estadiaje del cáncer de hígado

Para poder clasificar las etapas del cáncer de hígado, se han desarrollado sistemas de estadificación, con el fin de ver qué tan avanzado se encuentra la neoplasia y, de esta manera, adquirir una idea del pronóstico, para determinar las medidas terapéuticas más apropiadas. Conjuntamente, ayudan evaluar la extensión local del tumor y si se ha diseminado a otros órganos.

Existen diferentes tipos de sistemas de estadificación, cada uno con sus ventajas y sus desventajas; entre los más utilizados por el medio son la clasificación TNM, valuado por la Sociedad Americana contra el Cáncer, y el sistema más usado, el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y la clasificación Child-Pugh, que mide la función hepática.

Estadificación TNM

El sistema TNM es una clasificación para el cáncer que utiliza la combinación de siglas ⁽³³⁾:

- La T de tumor, describe el número y el tamaño y si el cáncer ha crecido hacia los vasos sanguíneos u órganos adyacentes.
- La N de nódulos o ganglios, describe la extensión de la propagación a los ganglios linfáticos.
- La M de metástasis, indica si el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.

Este sistema presenta la desventaja de no tomar en cuenta la función hepática, ni incluye el tipo de tratamiento correcto para cada etapa. Por lo que en el siguiente cuadro se describe

más específicamente cada etapa, la etapa T1 y T2 son estadios tempranos del cáncer, por lo que tienen opciones curativas.

Cuadro N°4. Clasificación TNM de cáncer de hígado

Etapa	Descripción de la etapa
I	Hay un solo tumor (de cualquier tamaño) que no ha crecido hacia ningún vaso sanguíneo. El cáncer no se ha propagado
II	Hay un solo tumor (cualquier tamaño) que crece hacia los vasos sanguíneos; o varios tumores, todos miden ≤ 5 cm. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IIIA	Hay más de un tumor y al menos uno mide más de 5 cm (2 pulgadas) de ancho. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IIIB	Por lo menos un tumor está invadiendo una rama de una vena principal del hígado (vena hepática o vena porta). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IIIC	Un tumor crece hacia un órgano adyacente. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IVA	Tumores en el hígado de cualquier tamaño o número que pudieron haber crecido hacia los vasos sanguíneos u órganos cercanos. El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos. El cáncer no se ha propagado a áreas distantes.
IVB	El cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo.

Fuente: ⁽³³⁾.

Puntuación Child-Pugh

La clasificación de Child Pugh es una puntuación que se utiliza en las hepatopatías crónicas, principalmente en los portadores de cirrosis para medir la función hepática y, de esta forma, orientar un pronóstico de su estado. En todo paciente con cáncer de hígado es necesario sacar la puntuación de Child-Pugh para ver qué tan bien o mal funciona este órgano, y optar por la medida terapéutica correcta, según su función. Esta clasificación mide 5 aspectos importantes, entre ellos⁽³³⁾:

- Niveles de bilirrubina
- Niveles de albúmina
- Tiempo de protrombina
- Presencia de ascitis
- Funciones cerebrales, presencia de encefalopatía.

Esta puntuación se divide en clases, según el resultado de los aspectos anteriores, en clase A: función hepática conservada, indica cirrosis en etapas iniciales; la clase B: cuando existen alteraciones leves; y la clase C: cuando existen alteraciones graves en la función hepática, indica cirrosis avanzado.

Sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

El BCLC es un sistema frecuentemente utilizado en el Occidente respaldado por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

(EORTC), ya que es más sofisticado y completo que la clasificación TNM, al incluir recomendaciones en el tratamiento, según el estadio en que se encuentre el cáncer, puede ser curativas o paliativas⁽¹⁰⁾.

Este sistema toma en cuenta 3 variables importantes, esto lo hace tan completo, las cuales son: el estado tumoral (tamaño, número, invasión vascular o extrahepática), la función hepática (tomando en cuenta el Child-Pugh) y el estado funcional del paciente (evaluación de la capacidad física del paciente).

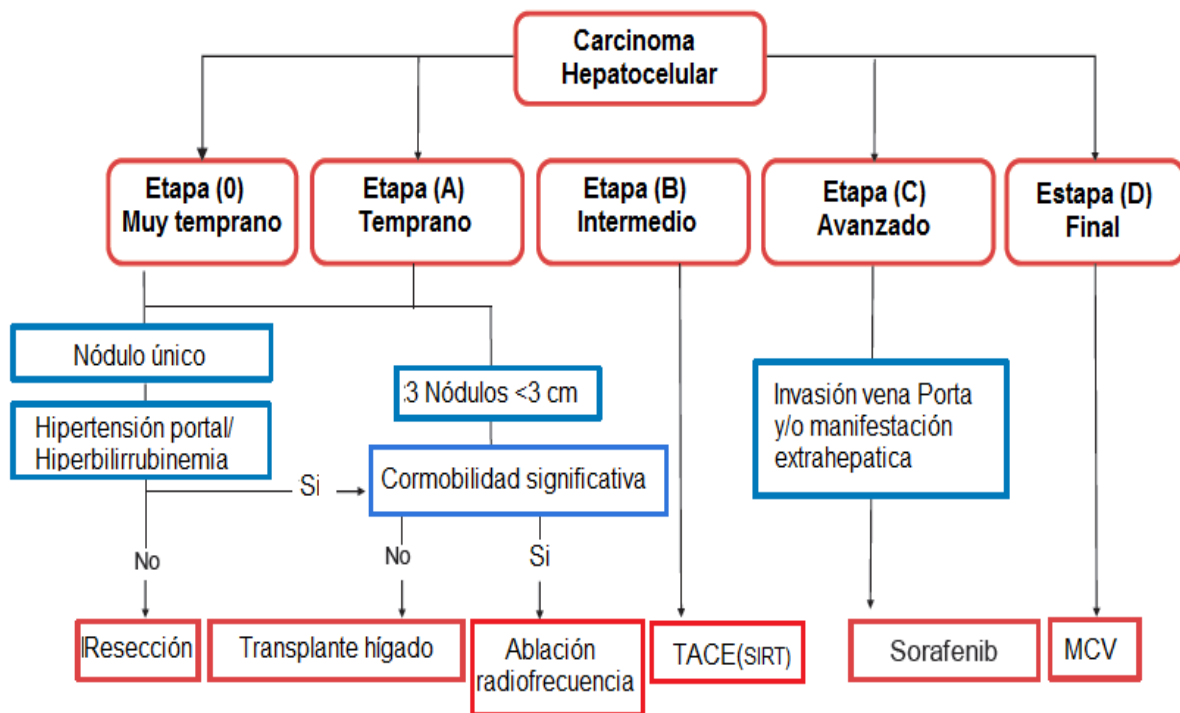
Se centra principalmente en 5 estadios, BCLC 0, BCLC A, BCLC B, BCLC C y BCLC D⁽³⁷⁾, ilustrado en la figura N°8:

- Etapa 0 (Etapa muy temprano): se define por la presencia de un nódulo único, menor de 2 cm, sin invasión vascular ni extrahepática, con un Child-Pugh A y un estado funcional 0.
- Etapa A (Etapa temprana): se define por la presencia de un nódulo único 2-5 cm, o tres nódulos <3 cm, con un Child-Pugh A-B y un PS 0-1.
- Etapa B (Etapa intermedia): se presentan en pacientes asintomáticos con 2-3 nódulos >3cm o más de 3 nódulos de cualquier tamaño, con un Child-Pugh A-B y un PS 0-1.
- Etapa C (Etapa avanzada): caracteriza a pacientes con síntomas relacionados con el cáncer, invasión portal o diseminación extrahepática, con un Child-Pugh A-B y un PS 0-2. La supervivencia esperada en estos pacientes es de 25% a 1 año⁽²⁵⁾.
- Etapa D (Etapa terminal): son todos aquellos pacientes que presentan mala función hepática, es decir un Child-Pugh C, un estado funcional pobre. En esta etapa el paciente presenta una discapacidad por la enfermedad ya muy avanzada.

Las etapas 0 y A son pacientes que tienen la oportunidad de recibir tratamiento curativo, es decir, candidatos para una resección quirúrgica de la lesión, trasplante hepático o de ablación local con radiofrecuencia o inyección percutánea de alcohol.

En las etapas B y C, se tratan ya con métodos paliativos para alargar la sobrevida del paciente, con tratamiento locorreionales, como la quimioembolización transarterial (TACE) o Sorafenib. Y a los pacientes en etapas D se les trata de brindar la mejor calidad de vida posible.

Figura N°8. Algoritmo de manejo BCLC del carcinoma hepatocelular



Fuente: ⁽³⁸⁾.

2.2.9 Tratamiento

El cáncer de hígado, al ser una neoplasia de alta mortalidad con pobre pronóstico de supervivencia, debe tener un buen abordaje para detectarlo en estadios tempranos y brindar medidas terapéuticas curativas en los tumores pequeños y con una función hepática conservada, ya que en aquellos pacientes que son detectados con cáncer tardíamente, en etapas muy avanzadas o con una función hepática deteriorada, las opciones terapéuticas son escasas y limitadas.

Según el AASLD, un paciente que presente un Child-Pugh A y un estadio temprano del carcinoma hepatocelular, es decir, un tumor T1-T2 (clasificación TNM) son tumores completamente resecables. Aquellos que se someten a una resección ablativa con radiofrecuencia tienen una evidencia moderada⁽³⁶⁾.

1. Resección

La resección es la primera elección de tratamiento en aquellas personas que tienen un tumor único y pequeño menor de 2 cm (BCLC 0) con una función hepática conservada, sin hipertensión portal, ni hiperbilirrubinemia y plaquetas por encima de 100.000 UL.

Además, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sugiere que las terapias adyuvantes o neoadyuvantes, no han demostrado mejorar los resultados de los pacientes que fueron tratados con resección hepática⁽¹⁰⁾.

2. Ablación local

Este método terapéutico puede realizarse con radiofrecuencia, como método de primera opción, o con inyección percutánea de etanol, como segunda opción en un 10-15% de los

casos, cuando no es factible realizar radiofrecuencia. En los tumores <2 cm (BCLC 0) ambas técnicas de ablación logran buenos resultados, a largo plazo, en un 90% de los casos⁽¹⁰⁾.

La ablación local se utiliza exclusivamente en aquellos pacientes en estadios tempranos (BCLC 0-A), asociados a alguna enfermedad o que ostentan un ligero aumento de la presión portal y de las cifras de bilirrubina.

3. Trasplante hígado

El trasplante de hígado se realiza principalmente en pacientes con un tumor único de 2-5 cm, o <3 nódulos <3 cm, que no se asocien a ninguna enfermedad o comorbilidad, pero que no son aptos para la resección quirúrgica por ser nódulos de gran tamaño o múltiples⁽¹⁰⁾.

La mortalidad perioperatoria esperada de un trasplante de hígado es de 3%, aproximadamente, y la mortalidad a un año es de $\leq 10\%$.

4. Terapias de quimioembolización (TACE)

La terapia TACE o terapia de quimioembolización, es una terapia locorregional que se recomienda en una etapa intermedia de la enfermedad (BCLC B), donde el paciente se muestra asintomático, con múltiples nódulos mayores de 3 cm, pero no mayores a 5 cm, sin invasión extrahepática o vascular.

Esta terapia, si bien es cierto no es curativa, sino orientada a lo paliativo para alargar la sobrevida, no se aconseja en pacientes con enfermedad hepática descompensada, disfunción hepática avanzada, invasión portal o diseminación extrahepática⁽¹⁰⁾.

5. El sorafenib

Sorafenib es un tratamiento sistémico para el CHC. Hasta la fecha, es la única terapia que se encuentra aprobada para estadios avanzados de la enfermedad. Dicho tratamiento es un inhibidor de multikinasa, dirigido a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas quinasa y receptor de factor de células madre⁽³⁹⁾, para retrasar el progreso de la enfermedad.

Está indicado para pacientes que se encuentran en etapas avanzadas del cáncer (BCLC C), con invasión portal y diseminación extrahepática o para aquellos que progresan a pesar de las terapias locorregionales empleadas.

Tiene la ventaja de aumentar la supervivencia general de los pacientes en estadios avanzados, cuando el cáncer no es resecable, pero también, la desventaja de presentar reacciones adversas, que pueden afectar la calidad de vida del paciente, entre ellos: fatiga, erupción cutánea, afectación gastrointestinal, como diarrea, vómitos⁽⁴⁰⁾.

Es importante saber que todo paciente que genere intolerancia al sorafenib, se le dará manejo paliativo, por no existir tratamiento de segunda línea, ya que es la única terapia sistémica aprobada⁽¹⁰⁾.

6. Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos son exclusivos para aquellos pacientes que se encuentran en estadio terminal (BCLC D). Estos cuidados deben ser manejados de manera integral e integrados, empleando un apoyo multidisciplinario, desde el manejo del dolor, nutrición y psicológico, con el fin de brindar el mejor soporte al paciente que lo padece, ofreciéndole tener una muerte digna y con el mínimo dolor posible.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo, ya que busca medir valores contables, es decir, numéricos, para comprobar lo que se desea probar.

En los estudios cuantitativos se incluyen variables que son los datos que se medirán; estas representan un valor numérico, que serán analizadas por medio de métodos estadísticos, para luego brindar los resultados finales que arrojan una conclusión. Gracias a estos resultados se podrá crear una o varias teorías acerca del problema que se desea investigar.

En resumen, el enfoque cuantitativo se fundamenta en un esquema deductivo y lógico, que busca formular preguntas de investigación e hipótesis para posteriormente probarlas, confía en la medición estandarizada y numérica. Utiliza el análisis estadístico, es reduccionista y pretende generalizar los resultados de sus estudios mediante muestras representativas⁽⁴¹⁾.

3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El proceso de investigación consiste en un estudio descriptivo, cuyo objetivo es indagar los valores en que se manifiestan una o más variables (dentro del enfoque cuantitativo)⁽⁴²⁾.

Los estudios descriptivos se enfocan básicamente en describir el comportamiento, es decir, cómo es y cómo se manifiesta un determinado fenómeno.

Este tipo de estudio busca detallar las características, los aspectos más importantes, que encajen en un perfil de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis.

En este tipo de estudio se pretende recoger información sobre los conceptos o las variables, y después medirlas. Desde luego, pueden integrar las mediciones o información de cada una de dichas variables o conceptos para decir cómo es y cómo se manifiesta el fenómeno de interés; su objetivo no es indicar cómo se relacionan las variables medidas ⁽⁴¹⁾.

En esta clase de estudios el investigador debe ser capaz de definir los conceptos o las variables que se van a medir en el estudio o sobre qué se basará la recolección de datos que, posteriormente, serán sometidos a los análisis.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

Área de estudio: Este estudio de investigación se realiza a partir de la base de datos nacional del Instituto de Estadística y Censos (INEC) y del Centro Centroamericano de Población (CCP).

Fuentes de información

Fuente Primaria:

En este estudio no se trabajó con fuentes de información primaria, llámese aquellos trabajos e investigaciones que son de primera mano, que contienen información nueva y original.

Fuente Secundaria:

La fuente principal de búsqueda es la base de datos nacional del INEC y del CCP. Para esta investigación sobre el cáncer de hígado se realiza una búsqueda, además, en artículos científicos de revistas médicas, así en libros sobre Medicina Interna, Oncología médica y de Gastroenterología.

3.3.1 Población

La población está constituida por el total de la población costarricense que falleció por cáncer de hígado en un periodo de 1970 al 2014.

3.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación se adapta a una investigación observacional, ya que únicamente lo que se hace es observar el fenómeno sin que los datos sean manipulados.

El diseño de investigación no experimental se define como “la investigación que se realiza sin manipular deliberadamente las variables. Lo que se hace es observar fenómenos tal y como se dan en su contexto natural, para analizarlos”⁽⁴²⁾.

En la investigación no experimental no es posible asignar aleatoriamente a los participantes o tratamientos.

La investigación, asimismo, se centra en un diseño transversal, en donde se recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación de un momento dado⁽⁴²⁾.

3.5 METODOLOGÍA

La población costarricense que fallece por cáncer de hígado a lo largo de nueve quinquenios (45 años), se sometieron a un estudio de cálculo de tasas, la cual se define como la medida de frecuencia con que ocurre un hecho en una población determinada.

Para obtener la población por quinquenio se accedió a las bases de datos del INEC, para obtenerlas por año de 1970 a 2014; luego, se les aplicó el modelo de crecimiento exponencial, que se define como el crecimiento lineal de una población que va incrementando por la adición de una cantidad constante, pues la población es recurrente y así evitar agregar la que ya se tomó en cuenta anteriormente. Ejemplo:

La población para Costa Rica dentro del período de 1990 a 1994 corresponde a 14.799.756 habitantes; a esto se le divide entre 5 (los 5 años del quinquenio), lo que resulta en 2.959.951. Una vez obtenido este resultado, se procede al cálculo de tasas con las fórmulas que se mencionaran más adelante en este apartado.

Una vez establecida la población por año, se procedió a extraer los datos de defunciones por cáncer de hígado según sexo, grupos de edad y región socioeconómica por quinquenio, para el período de estudio comprendido entre 1970-2014. Además, se extraen las defunciones por los tipos de cáncer de hígado, las cuales se categorizan en función de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE). Al existir una mezcla entre el CIE-8, CIE-9 y CIE-10, se agrupan de igual manera con los códigos del CIE-10. A continuación, todos los datos extraídos se unifican por medio del programa STATA y se crea la base de datos que se necesitará para crear los gráficos correspondientes.

La epidemiología utiliza medidas de frecuencia para estimar el problema de salud de una población, dentro de estas utilizaremos la mortalidad.

3.5.1. Mortalidad

La mortalidad indica el número de defunciones ocurridas dentro de un tiempo determinado, en un lugar geográfico, por causas básicas de defunción codificadas por las autoridades nacionales.

Según la CIE, la causa básica de defunción se define como “la enfermedad o lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que produjeron la lesión mortal”⁽⁴³⁾.

La mortalidad suele dividirse en dos grupos: general y específica.

General es cuando se incluyen en el estudio del cálculo de la mortalidad todas las causas de muerte y puede ser cruda (relación de muertes para un período entre la población para el mismo período) o estandarizada.

La mortalidad general se expresa en tasas o índice de mortalidad, la cual se define como el número de defunciones dentro de una población total en un periodo establecido, por 100.000 habitantes.

La fórmula para calcular la tasa de mortalidad es la siguiente:

$$\frac{\text{Número de defunciones por cáncer de hígado}}{\text{Población para ese período}} * 100\ 000$$

Mortalidad específica es cuando las características que presentan los subgrupos de estudio hacen que el estudio tenga que dividirse para estudiar la mortalidad por separado. Ejemplo la tasa de mortalidad por edad.

$$\frac{\text{Número de defunciones por cáncer de hígado} \\ \text{en personas de 60 – 74 años}}{\text{Población de 60 – 74 años para ese período}} * 100\ 000$$

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Cuadro N°5

Operacionalización de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición instrumental	Dimensión	Instrumento
Caracterizar a la población costarricense que han fallecido por cáncer de hígado, por quinquenio, de 1970 al 2014, según edad, sexo y región	Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Hoja de recolección de datos	0-14 15-29 30-44 45-69 60-74 ≥75 años	Base de datos CCP Base de datos INEC
	Sexo	Conjunto de características de los individuos	Hoja de recolección de datos	Masculino Femenino	Base de datos CCP

socioeconómica del país.		dividiéndolos en masculinos y femeninos.			Base de datos INEC
	Región socioeconómica	Es una subdivisión político-económica de un país.	Hoja de recolección de datos	Región Central Región Brunca Huetar Atlántica, Huetar Norte Pacífico Central Chorotega.	Base de datos CCP Base de datos INEC
Determinar la evolución de la mortalidad por cáncer	Años de evolución	Se refiere a la forma en que una enfermedad se comporta en el tiempo,	Hoja de recolección de datos	1970-1974 1975-1979 1980-1984	Base de datos CCP

de hígado de 1970 al 2014, en Costa Rica.		va a curar, estabilizar o empeorar		1985-1989 1990-1994 1995-1999 2000-2004 2005-2009 2010-2014	Base de datos INEC
Identificar la mortalidad de los diferentes tipos de cáncer de hígado en la población de Costa Rica de 1970-2014,	Tipos de neoplasias malignas de hígado	Neoplasia: es una enfermedad por la cual se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos del hígado. Los tipos se	Hoja de recolección de datos	Según CIE-10 Carcinoma de células hepáticas	Base de datos CCP Base de datos INEC

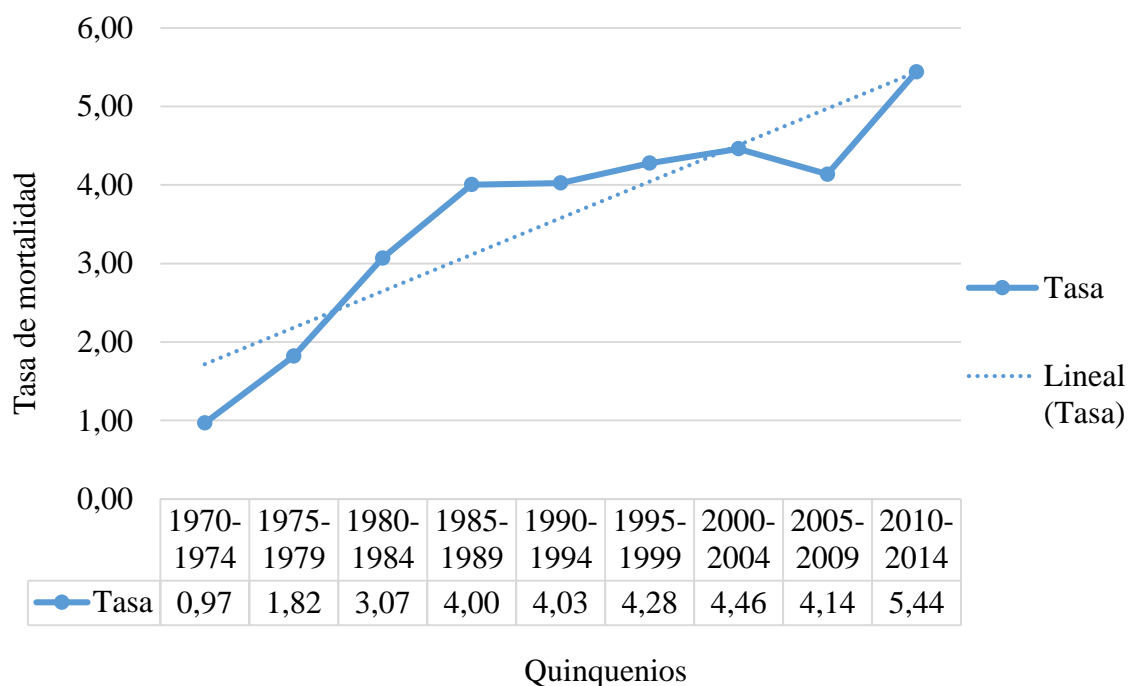
según sexo y grupo etario		describen según el tipo de célula que los forma.		Carcinoma de vías biliales intrahepáticos Otras neoplasias malignas de hígado sin especificar	
------------------------------	--	---	--	--	--

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1. GRÁFICOS

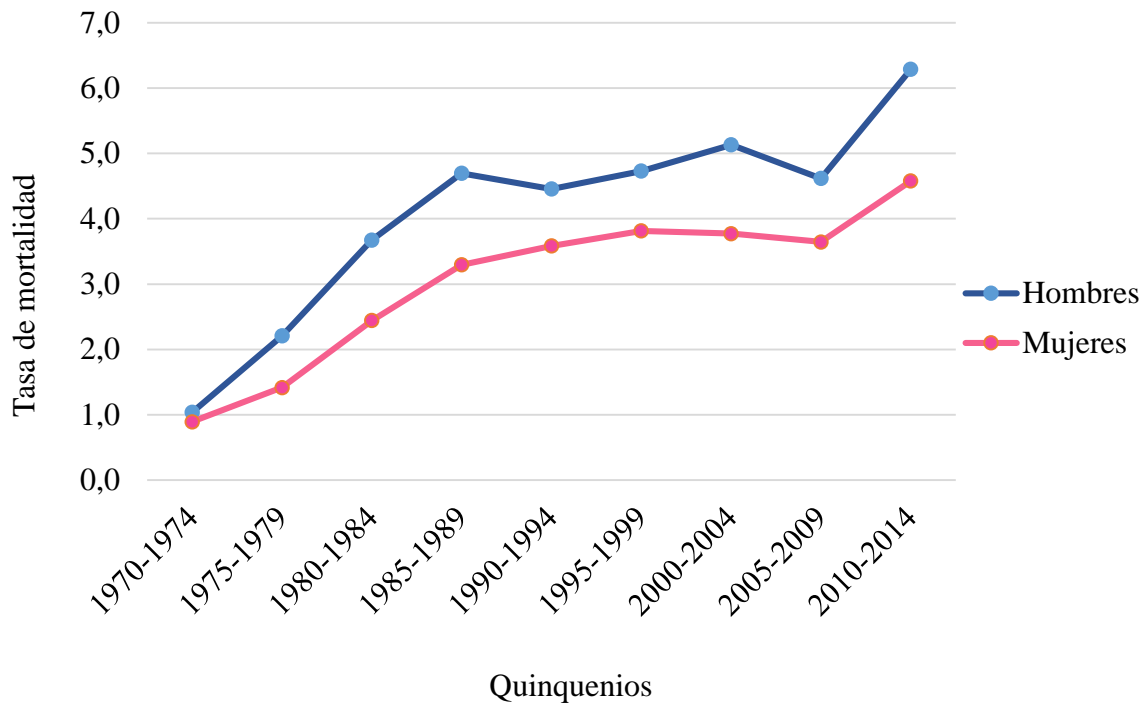
Grafico N°1. Tasas de mortalidad por cáncer de hígado, por quinquenios, en Costa Rica. de 1970-2014 (tasas por cada 100.000 habitantes).



Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC y CCP.

En el grafico 1 llama la atención el incremento tan marcado que ha tenido la mortalidad por cáncer de hígado en los últimos 45 años. En el primer quinquenio, de 1970 a 1974, la tasa de mortalidad fue de 0.97 por cada 100.000 habitantes, incrementando 6 veces más su número para el quinquenio del 2010 al 2014. Se observó una tasa de 5.44 fallecidos por cada 100.000 habitantes en Costa Rica; además, entre 1985-2009 hubo oscilaciones mínimas en la tasa de mortalidad promediada en 4.18/100.000 habitantes.

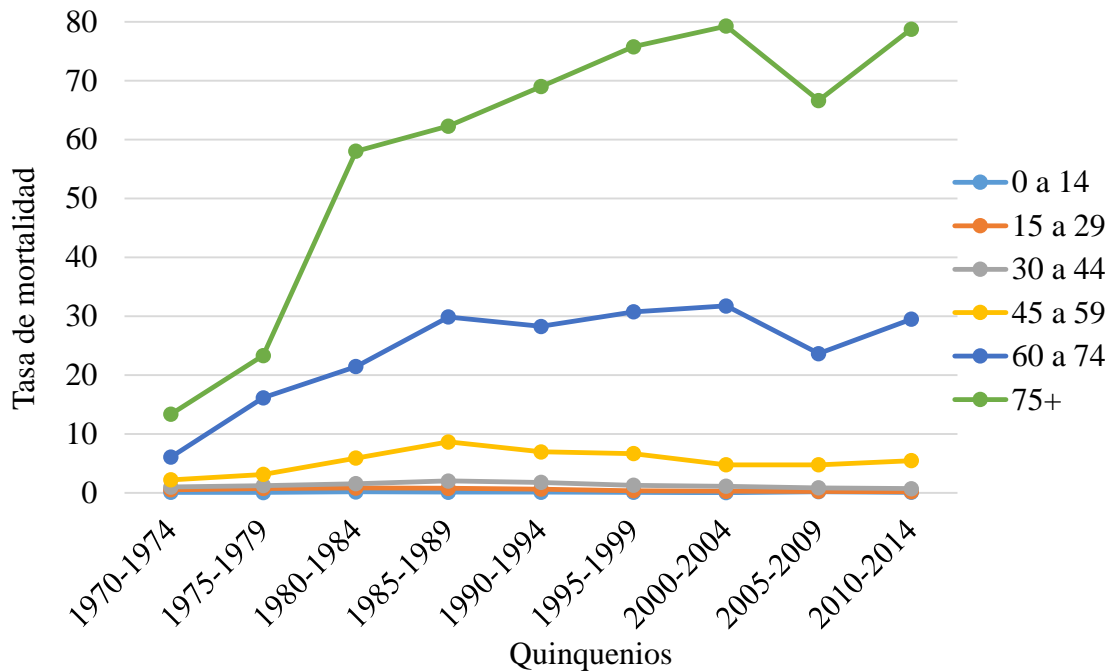
Gráfico N°2. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado, según sexo, en Costa Rica, por quinquenios, de 1970-2014 (tasa por cada 100.000 habitantes).



Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC y CCP.

El gráfico N°2 representa la mortalidad por cáncer de hígado, según sexo, en la población costarricense. Es evidente que la mortalidad por este tipo de cáncer es más frecuente en hombres en relación con las mujeres. La tasa de mortalidad en hombres pasó de 1 a 6.3 defunciones por cada 100.000 habitantes masculinos entre el primer y último quinquenio, respectivamente y, en mujeres, de 0.9 a 4.6 defunciones por cada 100.000 habitantes femeninas entre el primer y último quinquenio, respectivamente.

+Gráfico N°3. Tasa de mortalidad de cáncer de hígado, según grupos de edad, en Costa Rica, por quinquenios, de 1970-2014 (por cada 100.000 habitantes).

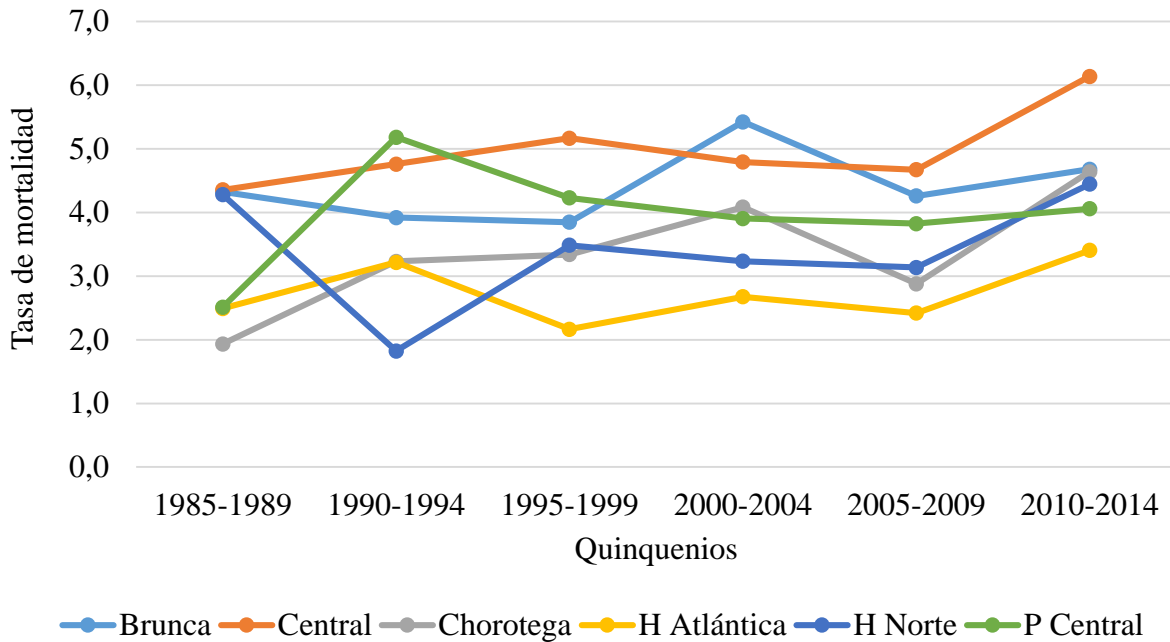


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC y CCP.

El gráfico 3 muestra el comportamiento del carcinoma hepatocelular en la población costarricense en los distintos grupos de edades. Se observó que la mortalidad por cáncer de hígado se da, principalmente, en la población mayor o igual a los 75 años, con una tasa de 13.3 fallecidos por cada 100.000 habitantes en el primer quinquenio (1970-1974), y pasa a 78.7 fallecidos por cada 100.000 habitantes.

La población de 0 a 44 años presentó tasas de mortalidad muy bajas, que no sobrepasan de 1/100.000 habitantes. El grupo de edad que presentó menor tasa de mortalidad es el de los más jóvenes, de los 0 a 14 años de edad, con tasas que se mantuvieron constantes en 0.1 muertes por cada 100.000 habitantes desde 1970 al 2014.

Gráfico N° 4. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado, según regiones socioeconómicas, en Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

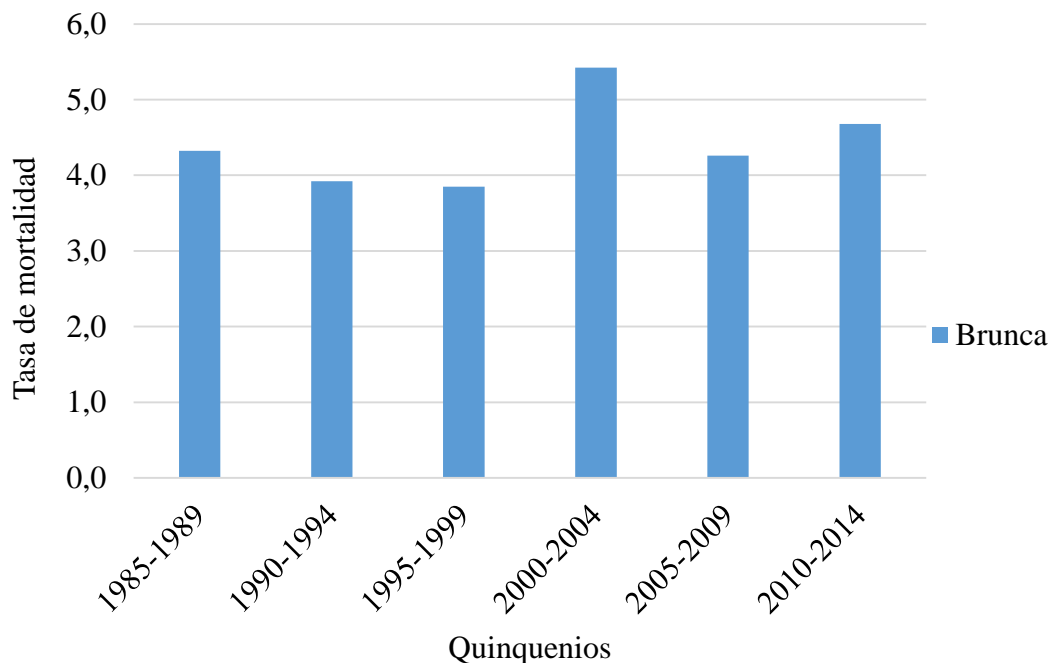


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico anterior se describe la mortalidad según las regiones socioeconómicas del país. Se observa que en el último quinquenio (2010-2014) la tasa de mortalidad fue mayor en la región Central del país, donde fallecieron 6.1 por cada 100.000 habitantes, y la menor mortalidad fue en la región Huetar Atlántico, cuya tasa de mortalidad fue de 3.4/100.000 habitantes.

Llama la atención que en la región Huetar Norte, para el quinquenio 1985-1989 la tasa de mortalidad fue alta, presentando una brusca caída en el siguiente (1990-1994), cuando pasó de 4.3 a 1.8/100.000 habitantes, respectivamente.

Gráfico N° 5. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Brunca de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

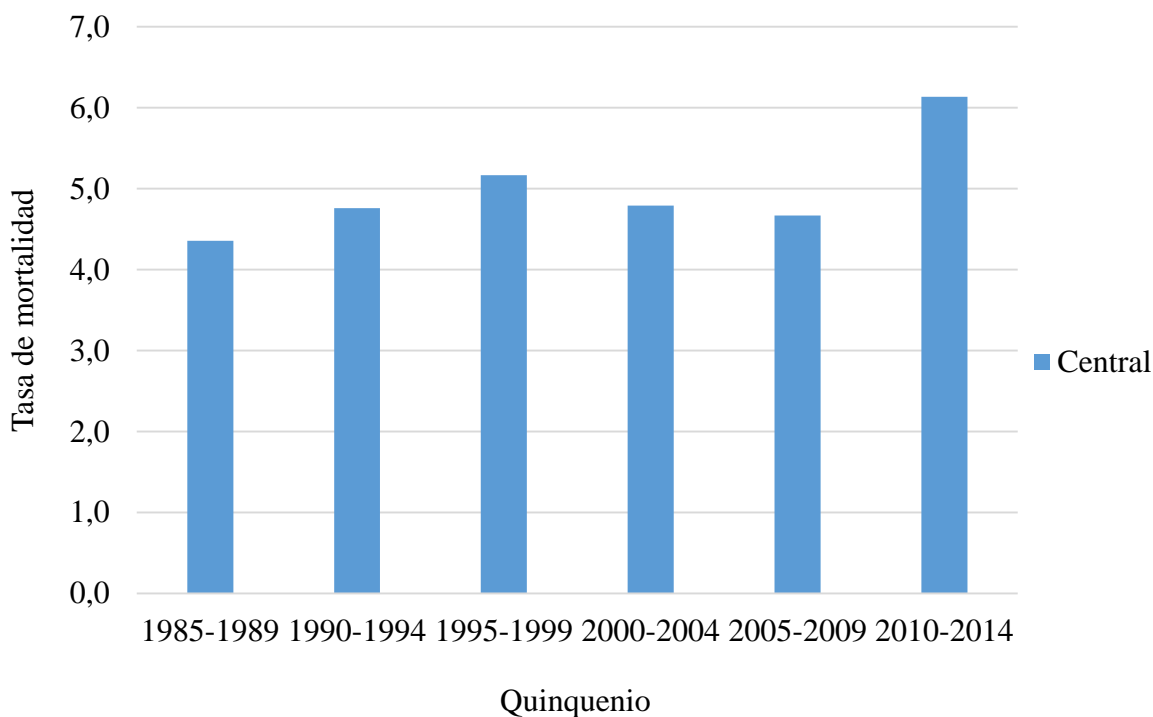


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico número 6 se muestra el comportamiento de la mortalidad por cáncer de hígado a partir del año 1985, en donde se advierte que la tasa de mortalidad se ha mantenido muy similar, de 4.32/100.000 habitantes en el primer quinquenio y de 4.68/100.000 habitantes, para el último quinquenio, que corresponde 2010-2014.

Con un evidente pico, que alcanzó una tasa de 5.42 fallecidos por cada 100.000 habitantes, en el quinquenio correspondiente a los años 2000-2004.

Gráfico N° 6. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Central de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

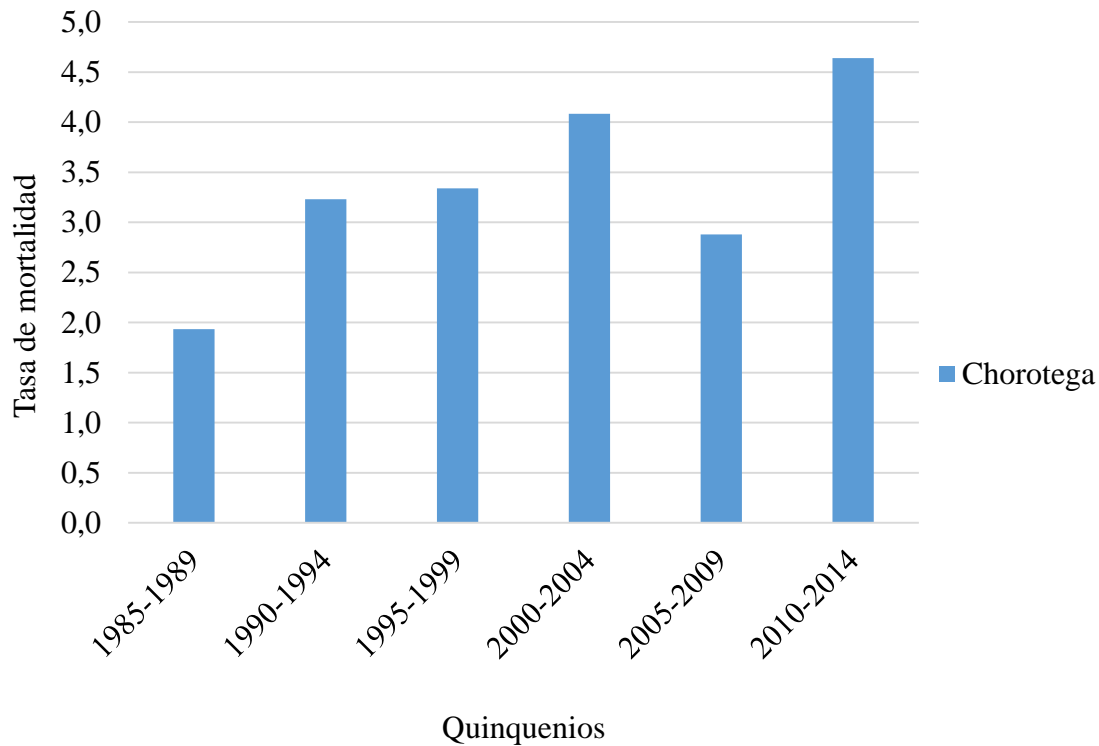


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico 6 se distingue que la mortalidad por cáncer de hígado en la región Central del país presentó una tasa de mortalidad que no mostró gran variación en un período de 25 años (1985-2009), manteniendo una tasa promediada de 5.97 fallecidos por cada 100.000 habitantes.

Para los años entre 2010-2014, se registró que fallecieron por cáncer de hígado 6.14 personas por cada 100.000 habitantes de la región Central de Costa Rica, lo que refleja que la mortalidad va en aumento.

Gráfico N° 7. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Chorotega de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

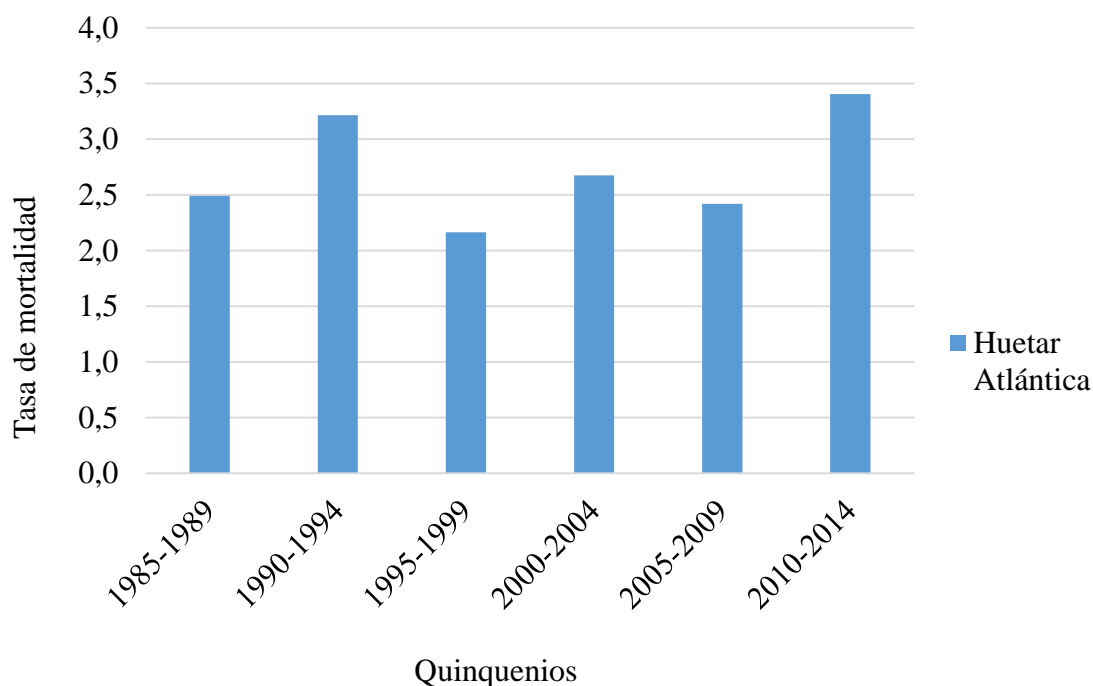


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico anterior, se observa que la mortalidad por cáncer de hígado aumentó con el paso de los años en la región Chorotega. Para el quinquenio 1985-1989 se presentó una tasa de 1.93 fallecidos por cada 100.000 habitantes y de 4.64 fallecidos por cada 100.000 habitantes en el de 2010-2014.

Llama la atención que, en dicho gráfico, para el quinquenio 2005-2009 hubo una baja de muertes por carcinoma hepatocelular, cuando fallecieron 2.88 por cada 100.000 habitantes.

Gráfico N° 8. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Huetar Atlántica de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

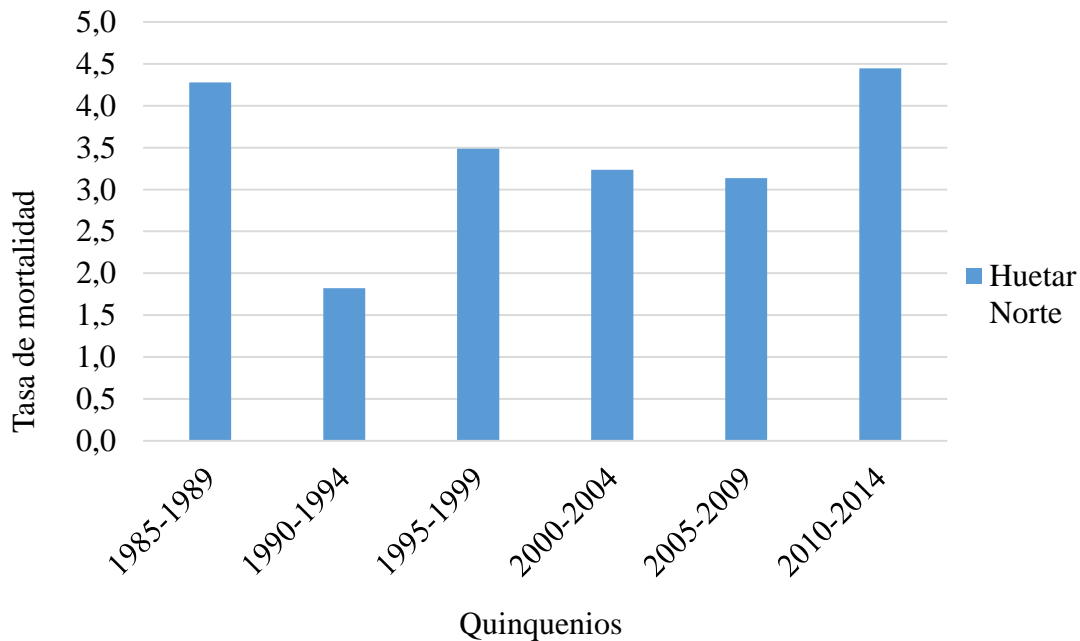


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico N°8, la región Huetar Atlántica es la región socioeconómica que ha presentado las menores tasas de mortalidad por cáncer de hígado en el país en el transcurso de los años; sin embargo, la tendencia tiende a fluctuar, ya que se observa que cada 10 años la tasa de mortalidad aumenta y cada 10 años vuelve a disminuir.

Alcanzó la menor tasa de 2.16 fallecidos por cada 100.000 habitantes en el quinquenio 1995-1999 y presentó la mayor tasa de mortalidad, de 3.41 fallecidos por cada 100.000 habitantes, en el último quinquenio 2010-2014.

Gráfico N° 9. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Huetar Norte de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

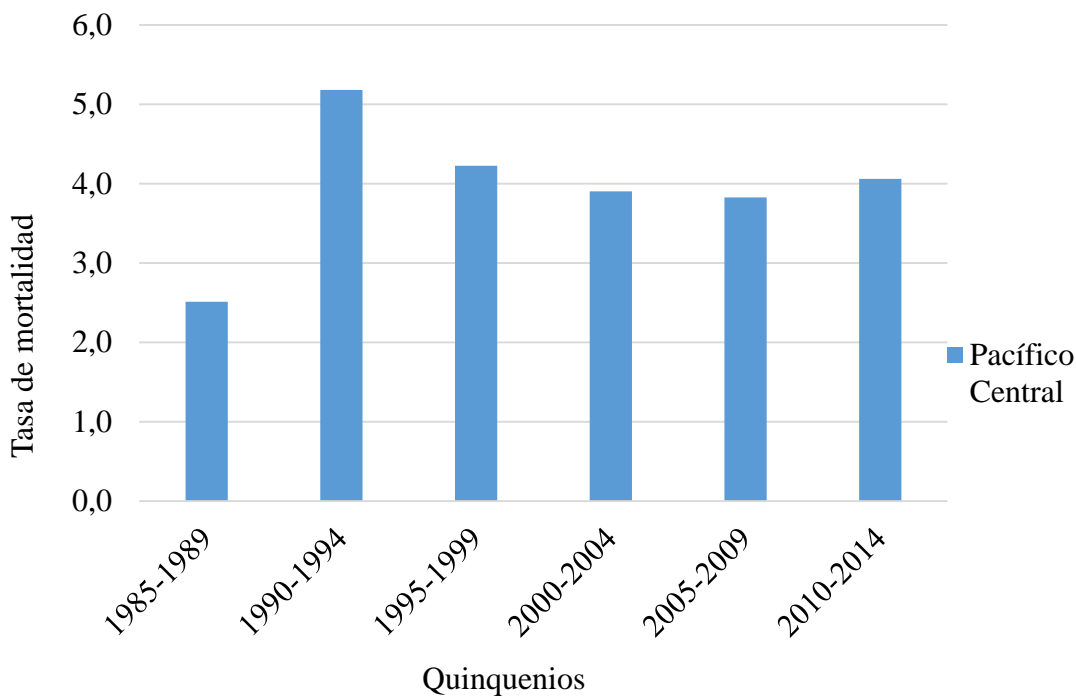


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico anterior se advierte que la tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Huetar Norte, en el quinquenio 1985-1989 estuvo en 4.28 muertes por cada 100.000 habitantes, presentando una brusca disminución a 1.82 muertes por cada 100.000 habitantes en el quinquenio consecutivo, es decir, 1990-1994. Posteriormente, mantuvo tasas de mortalidad estables durante los siguientes 15 años. Entre los años 2010-2014 volvió a presentar un pico de 4.45 fallecidos por cada 100.000 habitantes.

Lo que se puede concluir es que las mayores tasas presentadas en la región citada, se presentaron separadas una de la otra, por un periodo de 20 años.

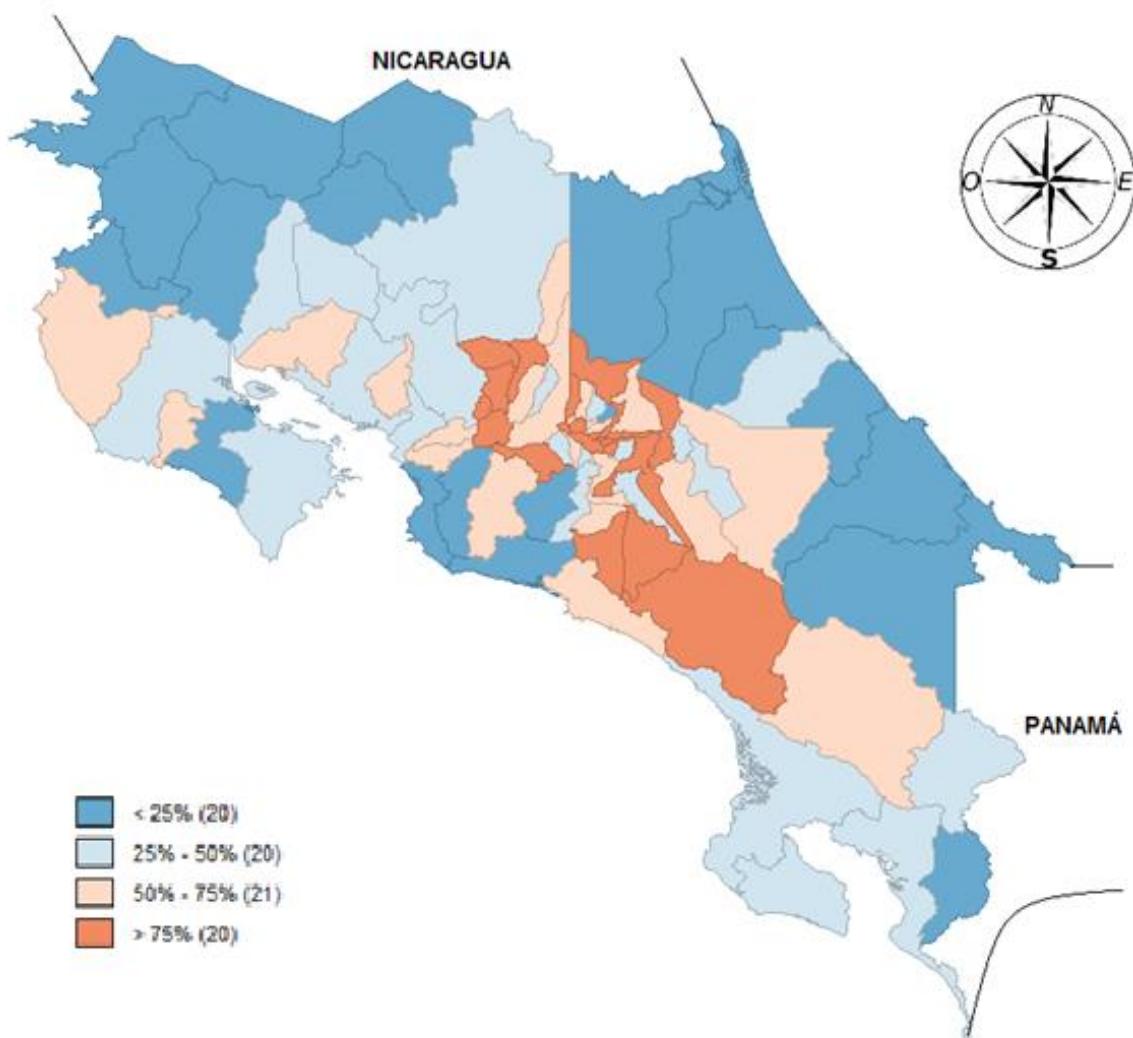
Gráfico N° 10. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado en la región Pacífico Central de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).



Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

El comportamiento del cáncer de hígado en la región Pacífico Central ha sido distinto que el resto de las regiones; presentó un alza en la mortalidad de 5.18 casos por cada 100.000 habitantes en el quinquenio 1990-1994 y, a partir de ahí, en cada quinquenio se observó una disminución de la tasa de mortalidad por dicha enfermedad. Para el último quinquenio (2010-2014), la tasa fue de 4.06 fallecidos por cada 100.000 habitantes de la región Pacífico Central. La menor tasa presentada en la región fue en los años 1985-1989, con 2.51 fallecidos por cada 100.000 habitantes.

Gráfico N.º 11. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de hígado, según regiones socioeconómicas de Costa Rica.



Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC y CCP.

En la figura anterior, se distingue la distribución geográfica de los cantones en función de las regiones socioeconómicas del país, donde se demuestra la mortalidad por cáncer de hígado en un período de 30 años, mostrada en porcentaje, de mayor concentración expresada con el color rojo-naranja y el de menor concentración por el color azul intenso.

Se puede observar que la mayor densidad de mortalidad por carcinoma hepatocelular se concentra a nivel de la región Central en primer lugar, seguido por la región Brunca, con tasas generales de 3.12 y 4.4 muertes por cada 100.000 habitantes, respectivamente.

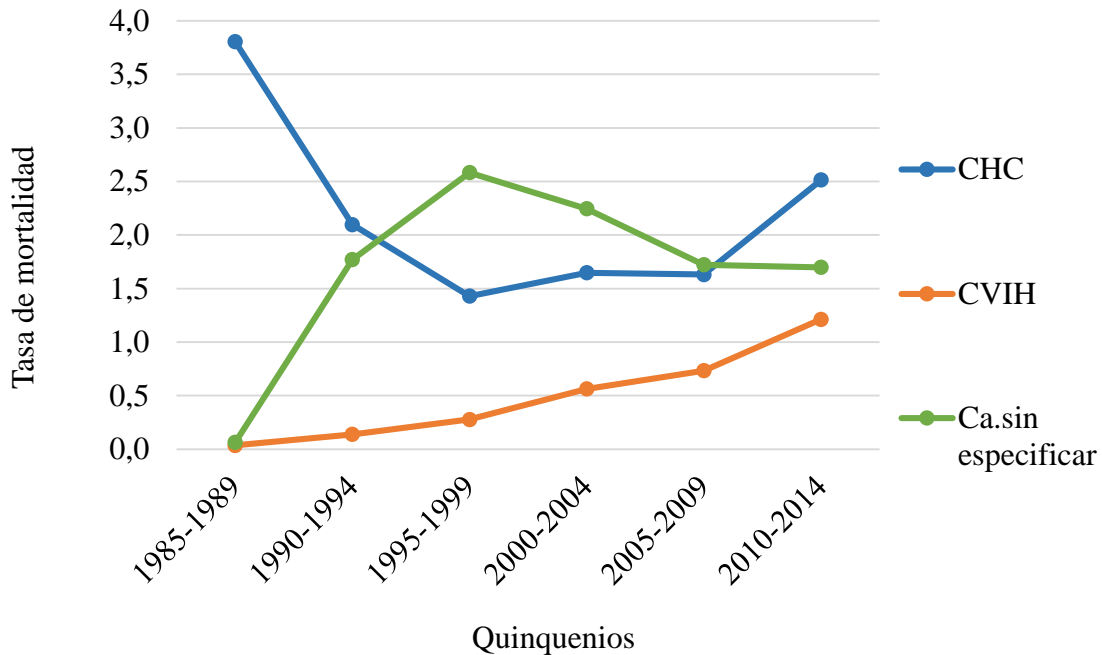
En la región Central, los cantones que representan mayor mortalidad son Valverde Vega y Palmares, con una tasa de 8 y 7.6 fallecidos por cada 100.000 habitantes, respectivamente.

Por la región Brunca, es representada por el cantón de Pérez Zeledón, con una tasa de 5.6 muertes/100.000 habitantes.

Las regiones socioeconómicas que presentan una densidad intermedia de la mortalidad por cáncer de hígado son el Pacífico Central, con una tasa promediada de 4 muertes/100.000 habitantes, y Huetar Norte, donde en promedio, fallecen 3.4 personas por cada 100.000 habitantes de la región.

Y las regiones con menor densidad de mortalidad son simbolizadas por la región Chorotega y la región Huetar Atlántica (menor tasa de mortalidad a nivel nacional), con tasas de mortalidad promediadas de 3.2 y 2.16 muertes por cada 100.000 habitantes, respectivamente.

Gráfico N° 12. Tasa de mortalidad, según tipo cáncer de hígado, Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (tasa por cada 100.000 habitantes).

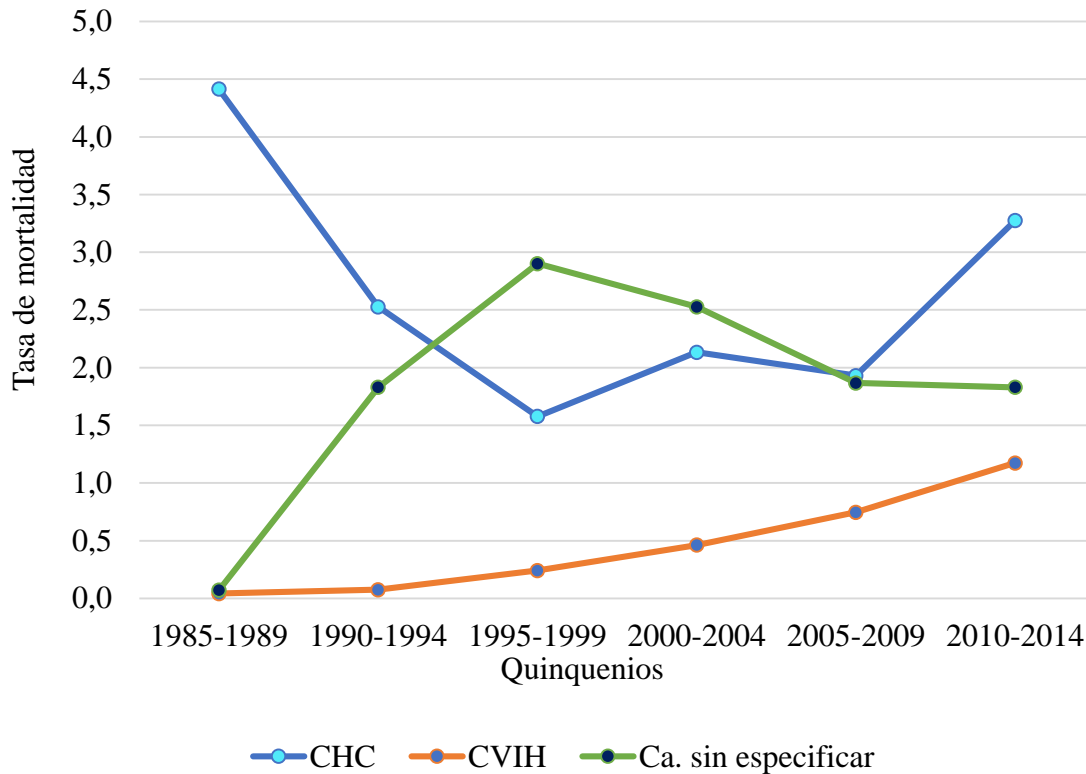


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico anterior se visualiza el comportamiento de los diferentes tipos de cáncer de hígado en los últimos 30 años. El carcinoma hepatocelular sigue siendo la neoplasia que cobra más muertes de los subtipos, aunque es notable que ha perdido dominio, ya que pasó de una tasa de 3.8 muertes/100.000 habitantes en el quinquenio 1985-1989 a 2.5/100.000 habitantes en el último quinquenio, 2010-2014. Por lo contrario, el carcinoma de vías intrahepáticas, a pesar de presentar la menor tasa de mortalidad en Costa Rica, ha presentado un aumento lento pero progresivo, que pasó de 0.04/100.000 habitantes en el quinquenio 1985-1989 a 1.21 muertes por cada 100.000 habitantes entre 2010-2014.

El carcinoma sin especificar tuvo un pico máximo de la tasa de mortalidad en el quinquenio 1995-1999 de 2.6/100.000 habitantes.

Gráfico N°13. Tasa de mortalidad, según tipo cáncer de hígado en la población masculina de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).

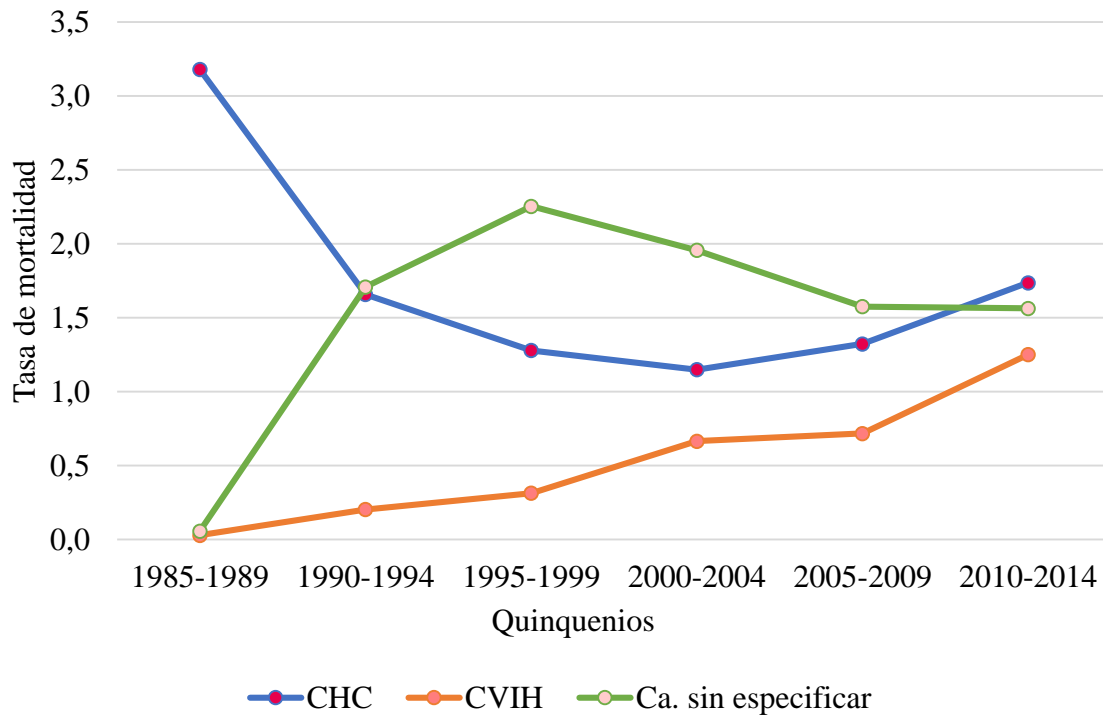


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico N°13 es posible notar que el carcinoma de células hepáticas predominó como como el subtipo de cáncer con mayor tasa de mortalidad de 4.41/100.000 hombres en el quinquenio 1985-1989, pero presentó una disminución progresiva en su comportamiento, cuando se redujo en los años 2010-2014 a 3.27 muertes/100.000 masculinos, sin dejar de ser el subtipo más frecuente de los tres, superado únicamente por el carcinoma sin especificar en el quinquenio 1995-1999, con una tasa de 2.9 muertes/100.000 hombres.

El carcinoma de las vías intrahepáticas representa el subtipo menos frecuente, pasó de una tasa de mortalidad de 0.04 a 1.1/100.000 hombres en cuestión de 25 años

Gráfico N°14. Tasa de mortalidad, según tipo cáncer de hígado en la población femenina de Costa Rica, por quinquenios, de 1985-2014 (por cada 100.000 habitantes).



Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC.

En el gráfico 14 se evidencia el comportamiento que ha presentado el cáncer de hígado en la población femenina de Costa Rica, según sus subtipos.

Se observa que el carcinoma de células de vías intrahepáticas presentó un comportamiento ascendente y continuo a lo largo de los años, aunque presentó menor tasa de mortalidad 0.03/100.000 mujeres en el quinquenio 1985-1989, pasa a 1.25/100.000 mujeres en el 2010-2014. El carcinoma hepatocelular presentó un comportamiento descendente, entre 1985-1989 fallecieron 3.1/100.000 mujeres y pasó a 1.74/100.000 mujeres, en los años 2010-2014.

CAPÍTULO V

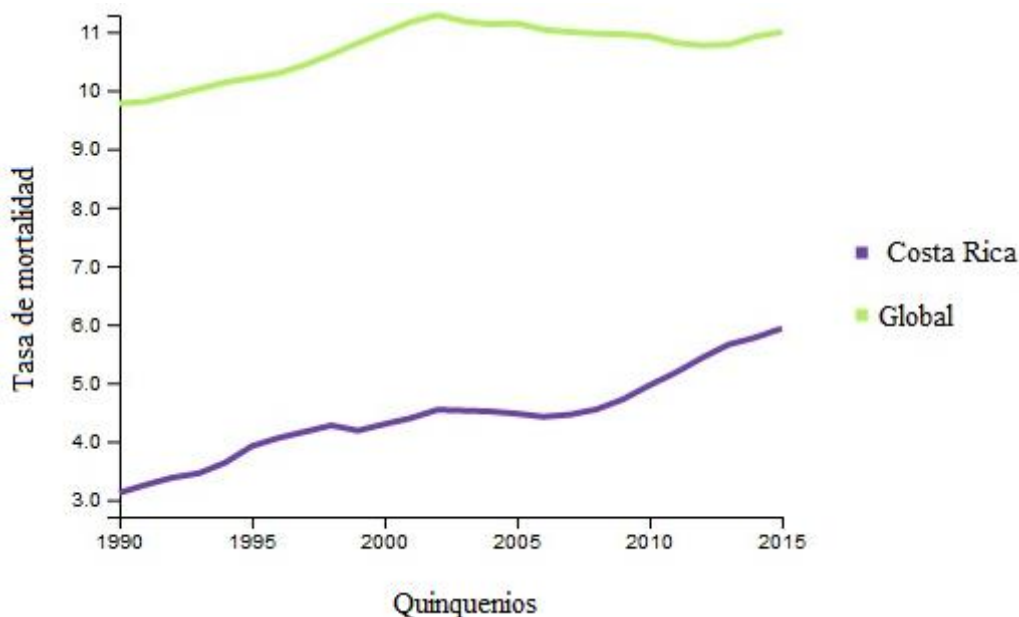
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN

Los resultados mostrados anteriormente, revelan que la mortalidad por cáncer de hígado ha evolucionado insatisfactoriamente, es decir, sus cifras de mortalidad van en incremento. Al comparar la tendencia nacional con respecto a la internacional, es la misma.

A nivel mundial podemos apreciar que existe un aumento en la mortalidad por esta neoplasia maligna, con tasas que pasaron de 9.7 a 10.9 muertes por cada 100.000 habitantes, 1990 y 2014, respectivamente⁽³⁰⁾. Costa Rica pasó de presentar una tasa de 4 muertes por cada 100.000 habitantes, en 1990, a 5.6/100.000 en el 2014. Por lo que la evolución de la mortalidad nacional por esta causa es congruente con respecto a la tendencia internacional.

Figura N°9. Tasa de mortalidad por cáncer de hígado a nivel global y en Costa Rica, por quinquenios, de 1990-2014



Fuente: ⁽³⁰⁾.

Un estudio realizado en Estados Unidos por el Hospital de Veteranos, entre 2001-2013, registró una mortalidad triplicada, con tasas de 13 aumentada a 37 fallecidos por cada 100.000 habitantes⁽⁴⁴⁾.

La mortalidad por cáncer de hígado, según sexo, es predominante en la población masculina. Se puede observar que, a inicios de 1970, la tasa de mortalidad era similar entre ambos sexos y conforme pasaron los años la brecha entre ambos se fue haciendo más grande; la mortalidad en varones fue de 6.3 fallecidos/100.000 hombres entre 2010-2014 y la tasa de mortalidad femenina fue de 4.6/100.000 mujeres para el mismo periodo.

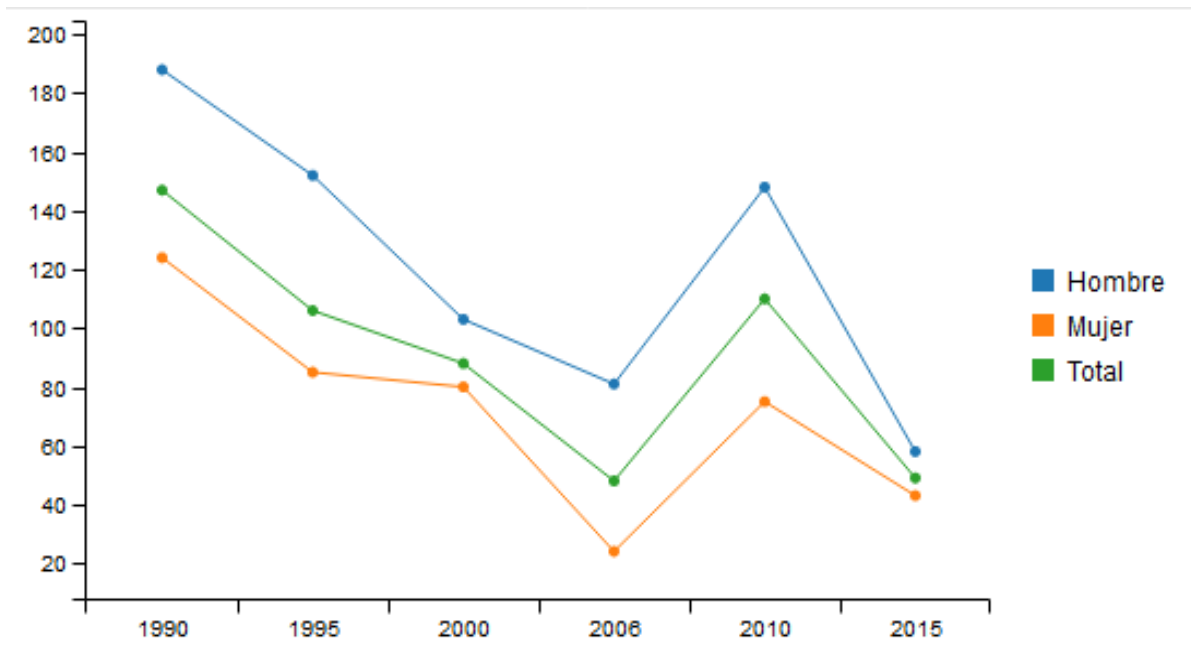
Esta tendencia puede asociarse a dos circunstancias:

1) La población masculina es mayor que la femenina, por lo que puede obedecer a un mayor índice de masculinidad, el cual corresponde a 102 hombres por cada 100 mujeres. Lo que indica cuántos hombres hay por cada cien mujeres en la población del país.

2) El consumo de alcohol, como factor desencadenante de desarrollar cirrosis y terminar en cáncer, ya que su consumo se evidencia más en los hombres que en las mujeres y esto puede deberse a un contexto social de mayor permisibilidad⁽⁴⁵⁾.

Según el IAFA, la tasa de incidencia para el año 1990 fue de 188 consumidores nuevos por cada 1000 abstemios en hombres y, en mujeres, fue de 124 consumidores nuevos por cada 1000 abstemios; para el 2010 la incidencia fue menor, de 148 y 75/1000 abstemios, en hombres y mujeres, respectivamente. Lo que resulta, que la tasa de abuso de alcohol es de un 40%, similar en ambos sexos, pero la tasa de dependencia al alcohol es de 21%, en hombres 26% y 12% en mujeres. Además, los varones inician más tempranamente el consumo de alcohol⁽⁴⁶⁾.

Figura N°10. Incidencia del consumo de alcohol, según sexo, por quinquenios, de 1990-2015. (Tasas por cada 1.000 abstemios).



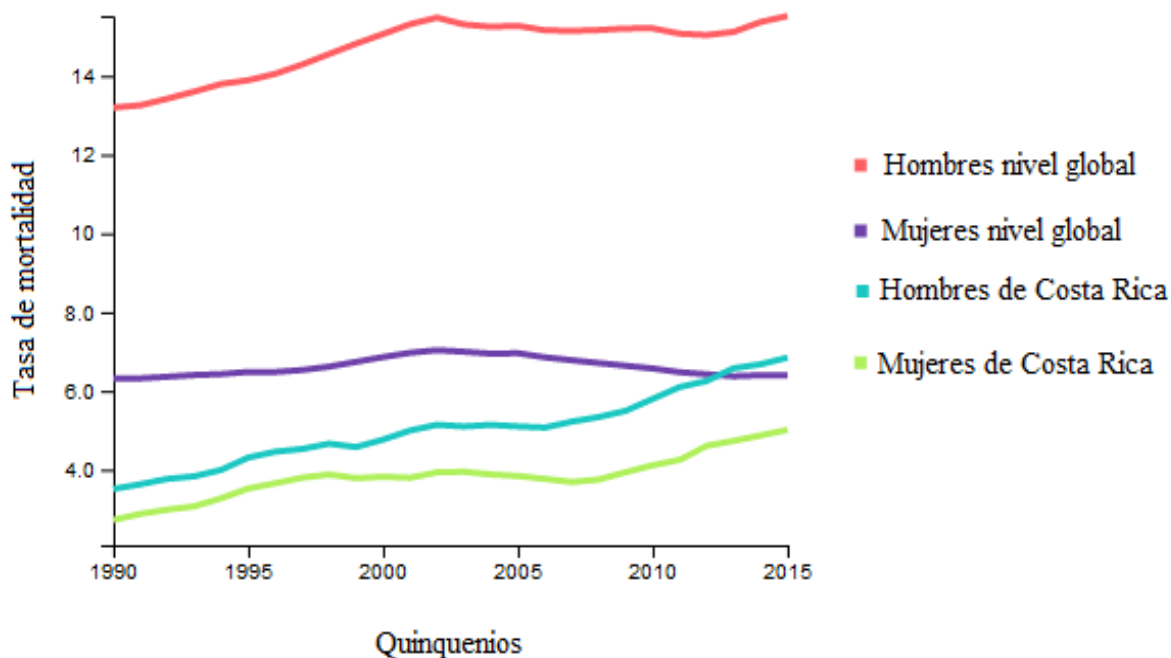
Fuente: ⁽⁴⁶⁾.

Si se compara esta tendencia, ocurrida en Costa Rica, de mayor mortalidad por cáncer de hígado en el sexo masculino, con respecto al nivel internacional, se puede decir que es la misma.

En estudios realizados a nivel de Latinoamérica, que tomaba en cuenta 9 países, con una muestra de 240 pacientes con carcinoma hepatocelular, el 72.5% de estos 240 pacientes eran varones, el 20.4% asociado al consumo de alcohol, primordialmente en hombres⁽¹¹⁾. Otro estudio realizado en la Patagonia, Argentina, demostró también que el 79.5% eran hombres, de 83 pacientes con cáncer de hígado sometidos al estudio.

En la siguiente figura se puede apreciar perfectamente como en Costa Rica la brecha entre hombres y mujeres se hace cada vez mayor, pasando de 0.1 a 1.7 muertes de más. Mientras, en el mundo la brecha entre ambos sexos siempre se ha mantenido amplia, con una tasa de mortalidad de 13.2/100.000 hombres en 1990, a 15.5/100.000 hombres en 2015. En mujeres, la tasa es de 6.3 y 6.4 muertes por cada 100.000 mujeres, de 1990 y 2015, respectivamente. Con una brecha diferencial de 6.9 y 9.1 correspondiente a los años 1990 y 2015.

Figura N°11. Tasa de mortalidad por sexo en Costa Rica en comparación con la tasa de mortalidad a nivel global, por quinquenio 1990-2015.



Fuente: ⁽³⁰⁾.

Por otra parte, la mortalidad por cáncer de hígado en Costa Rica es indiscutiblemente mayor en la población adulta mayor, primordialmente en el grupo de edad >75 años, con tasas que

van de 13.3 fallecidos por cada 100.000 habitantes, en el primer quinquenio (1970-1974), a 78.7 fallecidos por cada 100.000 habitantes, lo que representa un aumento en la tasa de mortalidad hasta 5.9 veces su número.

Estas cifras, en relación con el contexto internacional, son similares, ya que en distintos países la mortalidad por cáncer de hígado fue mayor en las personas de 60 años y más. Los estudios ya expuestos con anterioridad afirman que en Latinoamérica el promedio de edad de los pacientes con carcinoma hepatocelular fue de 64 años y en la investigación realizada en la Patagonia la edad media fue de 62 años.

Esta orientación, de mayor mortalidad en la población de 75 años y más, puede asociarse al proceso de envejecimiento que experimenta la población costarricense, al aumentar la esperanza de vida al nacer, que a pesar de mantenerse estable, presenta una brecha entre hombres y mujeres muy significativa de 4.9 en los últimos años⁽⁴⁵⁾, a diferencia de hace unas décadas atrás, cuando era mucho menor la esperanza de vida al nacer, aproximadamente de 66 años de edad, en 1970.

En Costa Rica, no existen estudios de campo acerca la incidencia ni mortalidad por cáncer de hígado, mucho menos qué factores se ven asociados a este comportamiento de aumento en las personas que tienen cáncer hepático; además, no existe información necesaria de por qué este comportamiento es mayor en ciertas regiones socioeconómicas del país y menor en otras y con qué se relaciona este fenómeno.

Según los datos demostrados por medio este estudio, se puede analizar que la región Central es la que presenta las tasas de mortalidad más altas del país, con 30.7 muertes/100.000 habitantes, si se compara con las tasas de la región Huetar Atlántica, en la que fallecieron 17

por cada 100.000 habitantes de la región entre 2010-2014. Ambos presentaron una tendencia hacia el incremento constante. Esto puede deberse a que la región Central es la que posee una mayor densidad poblacional, con respecto a las demás regiones socioeconómicas.

Llama la atención que para los años 1985-1999 la región Huetar Norte obtuvo tasas de mortalidad muy altas, con una caída brusca para los años 1990-1994; desde entonces mantuvo tasas relativamente bajas.

Al igual que la tendencia de mortalidad por cáncer de hígado observada en Costa Rica, se pudo observar que para el quinquenio 2005-2009 hubo una ligera disminución de la tasa de mortalidad, lo mismo se aprecia en todas las regiones socioeconómicas, que nuevamente se incrementaron en el siguiente quinquenio (2010-2014).

Por último, cabe analizar que en Costa Rica el cáncer primario de hígado de mayor mortalidad es el carcinoma de células hepáticas, mejor conocido como carcinoma hepatocelular. Si bien es cierto, en estudios internacionales los resultados se basan en este subtipo de cáncer, ya que este representa más del 90% de los cánceres primarios de hígado y el que mayor problemas de salud causa a nivel mundial⁽¹⁰⁾.

Es importante resaltar que el carcinoma hepatocelular, a pesar de presentar mayor mortalidad, su tendencia ha disminuido, pasando de representar el 97%, con 547 casos totales por cáncer de hígado en el quinquenio 1985-1989, a un 46%, con 1262 muertes totales, del quinquenio 2010-2014.

El carcinoma de vías biliares intrahepáticas es el subtipo de cáncer hepático que menor muertes registra a nivel nacional, pero el que ha registrado un aumento paulatino y constante, pasando de un 1% a un 22%, en un transcurso de 45 años (1970-2014).

Tanto en hombres como en mujeres, el carcinoma de células hepáticas es el más frecuente y con el mismo comportamiento que a nivel general.

A modo de análisis final, la mortalidad por cáncer de hígado va en aumento conforme pasan los años y no existen datos acerca la relación de ella con sus factores de riesgo. A pesar de que esta investigación no se enfoca en los factores de riesgo implicados en el hepatocarcinoma, es importante mencionar la incidencia de ellos para “relacionar” el comportamiento.

Esta tendencia hacia el incremento podría estar asociada con los datos encontrados por el Ministerio de Salud, que muestra una tasa de incidencia ligeramente aumentada por hepatitis B de 4.5 a 4.6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, en 2012 y 2014, respectivamente⁽⁴⁷⁾, siendo mayor en hombres que en mujeres.

Además, estudios internacionales relacionan la cirrosis como el principal factor de riesgo en un 85-90% ⁽³⁶⁾ presente en pacientes con CHC. En Costa Rica la mortalidad por dicha causa también va en aumento, pasando de 138 a 147 defunciones por cada 100.000 habitantes, del 2012 y 2014, correspondientemente, de los cuales mayor la mortalidad es en la población masculina, además, en un 68% mayor de la región Central y menor en la región Huetar Atlántica. Estos datos epidemiológicos no son coincidencia con los datos arrojados por este estudio⁽⁴⁷⁾.

Por último, datos recientes orientan que existe un aumento importante de los desórdenes metabólicos, principalmente la enfermedad de hígado graso no alcohólica y el síndrome metabólico para el desarrollo de cáncer de hígado⁽³⁶⁾. Este síndrome se ha vuelto mucho más común en los últimos años en Estados Unidos, por el aumento la obesidad, la inactividad

física, las dislipemias y enfermedades crónicas no trasmisibles, como la presión arterial alta y la diabetes tipo II. Se estima que el 34% de las personas adultas en este país sufren de esta enfermedad y su riesgo de padecerlo aumenta con la edad⁽⁴⁸⁾.

Esta prevalencia aumenta en el mundo y, en Costa Rica, no es una realidad aislada; las enfermedades metabólicas van ganando territorio a nivel nacional.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- El cáncer de hígado es un tipo de neoplasia maligna que incrementó su tasa de mortalidad a lo largo de 45 años, en ambos sexos y en todas las edades.
- La mortalidad en Costa Rica por cáncer de hígado ha aumentado 5.6 veces su tasa desde el primer quinquenio (1970-1974) hasta el último quinquenio (2010-2014).
- La mortalidad por cáncer de hígado en la población costarricense de todas las edades es más frecuente en la población masculina, en comparación con la población femenina.
- El grupo de edad que mayor mortalidad presenta por cáncer de hígado, son las personas mayores o igual a 75 años, seguido por el grupo de 60-74 años.
 - La población de 0-44 años representa un grupo poblacional con tasas de mortalidad muy bajas, principalmente de 0-14 años, con la tasa de mortalidad más baja y la más constante.
- En contexto por regiones socioeconómicas, la región que presenta mayor tasa de mortalidad por cáncer de hígado es la región Central del país, seguida por la región Brunca.
- La región que presentó menor tasa de mortalidad entre 1970 al 2014 fue la región Huetar Atlántica, a la que le sigue la región Chorotega.
- El carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular es el tipo de cáncer de hígado por el que fallecen más personas en Costa Rica, en relación con los demás subtipos.

- El subtipo de cáncer hepático menos frecuente en dicho periodo es el carcinoma de vías biliares intrahepáticas.
- En hombres es más frecuente la mortalidad por el carcinoma de células hepáticas.
- En mujeres, la mortalidad es más equitativa entre los tipos tres subtipos de cáncer, entre los cuales el carcinoma hepatocelular es el más frecuente.
- De modo general, se puede concluir que la evolución en la mortalidad por cáncer de hígado ha ido en aumento con características epidemiológicas más marcadas en ciertos grupos poblacionales que en otros, en Costa Rica, de 1970 al 2014.

6.2 RECOMENDACIONES

- Dar a conocer, a las autoridades de Salud, la necesidad de prestar mayor atención al comportamiento del cáncer de hígado, en relación con el incremento de la mortalidad por dicha causa en la población costarricense, para que puedan establecer programas o guías que aporten un manejo adecuado y precoz de la enfermedad neoplásica.
- Incentivar en las Unidades de Hepatología de los centros hospitalarios clase A, la importancia de realizar estudios de investigación, acerca los factores de riesgo asociados en personas con carcinoma hepatocelular, para que presenten un contexto nacional de la magnitud del problema, en relación con grupos de edad y sexo.
- Aconsejar a nivel de atención primaria, reforzar la educación a todo paciente que presente algún factor que predisponga en un futuro el desarrollo de alguna enfermedad hepática, con temas acerca del consumo nocivo de alcohol, uso de drogas intravenosas por riesgo de contraer alguna enfermedad viral, los cuales son riesgos importantes para desarrollar lesiones hepáticas u enfermedades que con los años progresan a lesiones irreversibles.
- Recomendar la prevención secundaria, a través del tamizaje, primordialmente en aquellas personas de alto riesgo, por ejemplo, pacientes cirróticos, portadores de virus hepatitis B o C, pacientes con síndromes hereditarias como la hemocromatosis hereditaria y a personas con enfermedad de hígado graso no alcohólico.

- Incentivar la prevención primaria, por medio de campañas que promuevan la vacunación contra el VHB, dirigido principalmente en aquellos que no tengan el esquema completo, en personas que nacieron antes de la introducción obligatoria de la vacuna en el esquema nacional de vacunación, también a los recién nacidos que no tienen un acceso adecuado a los servicios de salud o aquellos nacidos extrahospitalariamente.
- Recomendar en atención primaria, una educación sexual saludable para evitar adquirir virus importantes, como hepatitis B, hepatitis C y de inmunodeficiencia humana, ya que estos representan un alto riesgo de desarrollar cáncer a nivel de hígado, además, en aquellos que adquieren el virus, recomendar el uso de tratamiento antivirales.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. GLOBOCAN2012: Liver Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. [citado 23 de junio de 2017]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Valverde B. Liver cancer: Causes, Diagnosis, and Treatment. Nova Science Publisher, Inc.; 2011.
3. Chiang C-J, Yang Y-W, Chen J-D, You S-L, Yang H-I, Lee M-H, et al. Significant reduction in end-stage liver diseases burden through the national viral hepatitis therapy program in Taiwan. *Hepatology*. 2015;61(4):1154–1162.
4. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de hígado [Internet]. American Cancer Society. [citado 17 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/acerca/que-es-estadisticas-clave.html>
5. Organization WH, others. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013 [citado 23 de junio de 2017]; Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus.pdf
6. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Consenso Argentino de Hepatocarcinoma. AAEEH. 2015;
7. Barnard H. Hepatitis C in Egypt, a iatrogenic epidemic. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(42):2024–2025.

8. Yan H, Yang Y, Zhang L, Tang G, Wang Y, Xue G, et al. Characterization of the genotype and integration patterns of hepatitis B virus in early-and late-onset hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;61(6):1821–1831.
9. Beasley. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942–1956.
10. Liver EAFTSOT, others. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908–943.
11. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol Off J Mex Assoc Hepatol* [Internet]. 2014 [citado 17 de junio de 2017];13. Disponible en: http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2014/ah141_suppl_1_may_v13_2014.pdf
12. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):226–9.
13. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285–1290.
14. Ministerio de Salud. Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011 - 2017 [Internet]. El Ministerio; 2012. Disponible en:

https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/consejo_nacional_cancer/DM_plan_nacional_para_la_preencion_y_control_del_cancer.pdf

15. Saloni I, Román S, Macaya G, Fonseca J, Brenes F, Mora C, et al. Revisión retrospectiva de la prevalência del virus de la hepatitis B (V HB) en varios grupos de población. *Rev Biol Trop*. 1990;38(1):83–86.
16. Organización Mundial de la Salud. OMS | Cáncer [Internet]. WHO. [citado 23 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
17. Fundación Contra el Cáncer, European Society for Medical Oncology. ESMO/ACF Patient Guide Series. CÁNCER DE HÍGADO: UNA GUÍA PARA PACIENTES. 2014;I.
18. McPHEE SJ, Hammer GD. Fisiopatología de la enfermedad. Una introducción a la medicina clínica. Sexta. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011.
19. Saladin KS. Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función (6a. McGraw Hill Mexico; 2013.
20. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261–283.
21. Lin MV, King LY, Chung RT. Hepatitis C virus–associated cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2015;10:345–370.

22. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clínica*. 2016;146(11):22.
23. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Elsevier; 2009.
24. Organization WH, Unit WHOM of SA. Global status report on alcohol and health, 2014 [Internet]. World Health Organization; 2014 [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en:
<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=HbQXDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR2&dq=Global+status+report++on+alcohol+and+health&ots=PawEBbW1wI&sig=MLhKLt2zz1s5BbiYHYQNxWFhy5o>
25. Fassio E, Mazzolini G, Hígado AA para el E de las E del, others. Consenso y Guías Argentinas para la Vigilancia, Diagnóstico y Tratamiento del Hepatocarcinoma. *Acta Gastroenterológica Latinoam* [Internet]. 2016 [citado 15 de junio de 2017];46(4). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1993/199349172011/>
26. Uribe M, García M, Chávez N, Román J. Carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol México*. 2010;75:168-76.
27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of

- Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–2023.
28. Vellice A. Hemocromatosis hereditaria: eritroaféresis de grandes volúmenes asociado a eritropoyetina una nueva alternativa terapéutica. Sociedad Argentina de Hematología, editor. *HEMATOLOGÍA*. 2016;20(2):208-15.
 29. Beatón EA, Beatón MBA, León YET, Torres YC. Carcinoma hepatocelular en una paciente con virus de inmunodeficiencia humana/sida y cirrosis hepática. *MEDISAN* [Internet]. 2015 [citado 15 de junio de 2017];19(5). Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/300/0>
 30. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool | GHDx [Internet]. Global Health Data Exchange. 2017 [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
 31. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. 2017 [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
 32. Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 2010;16(4):418-24.
 33. Society AC. Pruebas para detectar el cáncer de hígado [Internet]. American Cancer Society. [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>

34. Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas-Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernández-Pedro N. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer*. 2007;7(1):28.
35. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017–1044.
36. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2017 [citado 23 de junio de 2017]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29086>
37. Richani M, Kolly P, Knoepfli M, Herrmann E, Zweifel M, von Tengg-Kobligk H, et al. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm. *Ann Hepatol Off J Mex Assoc Hepatol* [Internet]. 2016 [citado 15 de junio de 2017];15(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2016/ah1611.pdf>
38. Trojan J, Zangos S, Schnitzbauer AA. Diagnostics and treatment of hepatocellular carcinoma in 2016: standards and developments. *Visc Med*. 2016;32(2):116–120.
39. Zhang B, Finn RS. Personalized clinical trials in hepatocellular carcinoma based on biomarker selection. *Liver Cancer*. 2016;5(3):221–232.
40. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of Sorafenib-Related Adverse Events: A Clinician's Perspective. *Semin Oncol*. 2014; (41):S1-16.

41. Sampieri R. Metodología de la investigación. 6° Ed. México: McGraw-Hill Education; 2014. 600 p.

42. Gómez MM. Introducción a la metodología de la investigación científica [Internet]. 1°. Córdoba, Argentina: Editorial Brujas; 2006 [citado 23 de junio de 2017]. 195 p. Disponible en: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=9UDXPe4U7aMC&oi=fnd&pg=PA9&dq=Introducci%C3%B3n+a+la+metodolog%C3%ADa+de+la+investigaci%C3%B3n+cient%C3%ADfica+Editorial+Brujas,+2006&ots=b7sMGTuKyR&sig=oAwaHtacUhvXdMIB0bRGpNb0YCY>

43. Organización Mundial de la Salud. OMS | Mortalidad [Internet]. WHO. [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/mortality/es/>

44. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001–2013. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1471–1482.

45. Instituto Nacional de Estadística y Censos, editor. Indicadores de género y salud: Costa Rica 2012. 1a ed. San José: INEC; 2013. 108 p.

46. Consumo de Alcohol en Población General · Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia Costa Rica - Home IAFA [Internet]. IAFA. [citado 28 de junio de 2017]. Disponible en: <http://datosabiertos.iafa.go.cr/dashboards/19672/consumo-de-alcohol-en-poblacion-general/>

47. Instituto Nacional de Estadística y Censos, editor. Indicadores de Género y Salud: Costa Rica 2014 [Internet]. sexta. San José; 2014. 79 p. Disponible en: http://www.paho.org/cor/index.php?option=com_docman&view=download&alias=316-indicadores-de-genero-y-salud-costa-rica-2014&category_slug=genero-y-salud&Itemid=222

48. American Heart Association. ¿Qué es el síndrome metabólico? 2016; Disponible en: https://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_486012.pdf

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AFP: Alfa-fetoproteína

AGA: American Gastroenterological Association

ASR: Tasa de edad estandarizada

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CCP: Centro Centroamericano de Población

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CHC: Carcinoma hepatocelular

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

EHGNA: Enfermedad hígado graso no alcohólico

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

ENT: Enfermedades no transmisibles

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HH: Hemocromatosis hereditaria

IARC: International Agency for Research on Cancer

IMHE: Institute for Health Metrics and Evaluation

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MS: Ministerio de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

RM: Resonancia magnética

SEER: Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales

TACE: Terapia de quimioembolización transarterial

TC: Tomografía computarizada

US: Ultrasonido

VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

ANEXOS

DECLARACIÓN JURADA

Yo Daiana Vásquez Núñez, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 503820103 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura de Medicina y Cirugía, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: evolución y características epidemiológicas de la mortalidad por cáncer de hígado en Costa Rica en el periodo 1970-2014, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte: artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público en fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 05 días del mes de Julio del año dos mil diecisiete.


Firma del estudiante S 0382 0103

Cédula

CARTA DEL TUTOR

San José, 05 de julio de 2017

Señores
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

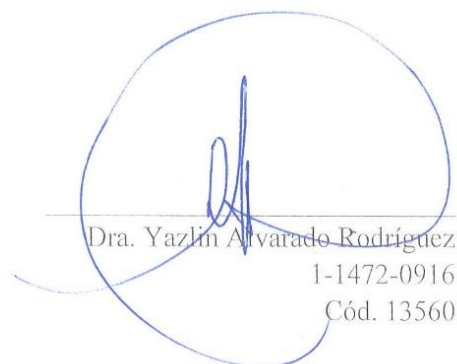
La estudiante **Daiana Vásquez Núñez**, cédula de identidad número 5-0382-0103, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **“EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE HIGADO EN COSTA RICA EN EL PERIODO 1970-2014.”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	9%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	19%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	28%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL		94%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,



Dra. Yazlín Alvarado Rodríguez
1-1472-0916
Cód. 13560

10 Junio, 2017

Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados:

La estudiante **Daiana Vásquez Núñez**, cédula de identidad número **5-0382-0103**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE HIGADO EN COSTA RICA EN EL PERIODO 1970-2014”** el cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura.

He revisado y hecho observaciones basándome en mi función como lector, en lo referente a contenido analizado, coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones mínimas aceptables, correspondientes a las observaciones indicadas.

Por lo anterior, en calidad de Lector metodológico, doy visto bueno al trabajo de investigación para que sea defendido públicamente.

Atentamente,



Christian Valverde Solano
1-1375-0845
Carnet No. 13482

CARTA DEL FILÓLOGO

Cartago, 13 de julio de 2017.

Señores

Universidad Hispanoamericana
Escuela de Medicina

Estimados señores:

La estudiante Daiana Vásquez Núñez, cédula de identidad 503820103, me ha presentado, para efectos de corrección de estilo, el trabajo de investigación denominado **“EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE HÍGADO EN COSTA RICA, EN EL PERIODO 1970-2014”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

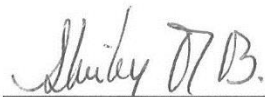
He revisado, de acuerdo con los lineamientos de la corrección de estilo señalados por la Universidad, los aspectos de la estructura gramatical, acentuación, ortografía, puntuación y los vicios de dicción.

Se han sugerido en el borrador revisado, las respectivas correcciones que la estudiante deberá proceder a incorporar en el documento final.

La filóloga no se hace responsable de los cambios que se introduzcan a la tesis, posterior a su revisión.

Por consiguiente, doy fe de que este trabajo se encuentra listo para ser presentado oficialmente a la Universidad.

Atentamente,



MSc. Shirley Pérez Brenes
Cédula 601910841
Carné de colegiado: 018955

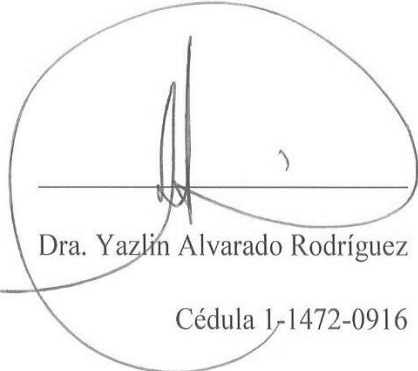
San José, 28 de julio de 2017

Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

La estudiante Daiana Vásquez Nuñez, cédula de identidad número 5-0382-0103, me ha presentado, para efectos de revisión final las correcciones del trabajo de investigación “EVOLUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE HÍGADO EN COSTA RICA EN EL PERÍODO 1970-2014”. He verificado que se han efectuado las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas por los miembros del Tribunal de Defensa de Tesis el día 27 de julio del 2017, antes de ser entregado el trabajo final a la Universidad.

Atentamente,



Dra. Yazlín Alvarado Rodríguez
Cédula 1-1472-0916
Código 13560