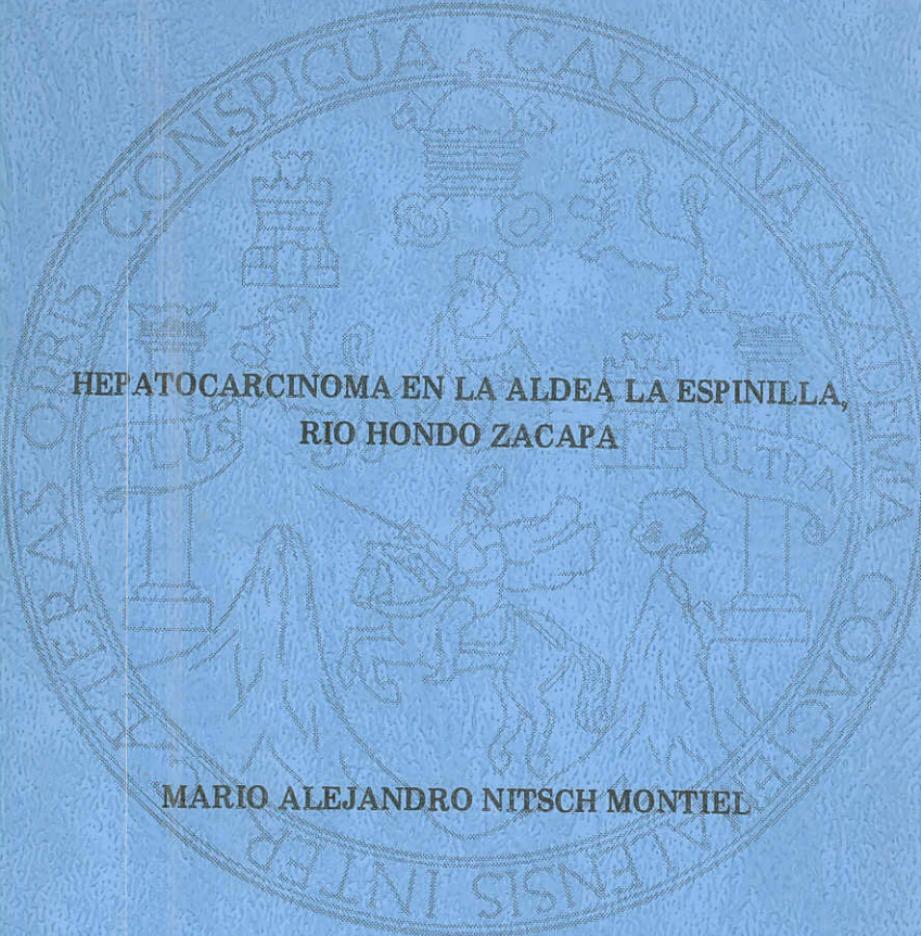


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



HEPATOCARCINOMA EN LA ALDEA LA ESPINILLA,  
RIO HONDO ZACAPA

MARIO ALEJANDRO NITSCH MONTIEL

GUATEMALA, JUNIO DE 1985

## CONTENIDO

INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
REVISION DE LITERATURA	5
DESCRIPCION DEL AREA DE TRABAJO	23
MATERIAL Y METODOS	27
RESULTADOS	35
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	39
CONCLUSIONES	43
RECOMENDACIONES	45
RESUMEN	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
ANEXO	59

## INTRODUCCION

Es un hecho comprobado que existe una franca relación entre virus de hepatitis B (VHB) y hepatocarcinoma (HC). El desarrollo de antigenemia (antígeno de superficie de hepatitis B -HBsAg-) persistente, evolución posterior a HC y detección en tejido hepático con degeneración maligna de marcadores de VHB así como la transmisión perinatal del virus apoyan esta afirmación (51, 16, 29, 57, 9, 46, 60).

De acuerdo al reporte de Morales y cols. de 9 casos de HC en la aldea la Espinilla de Río Hondo Zacapa en 1978 nos motivó a investigar la presencia de HBsAg y de alfa-1-fetoproteína en una población supuestamente con mayor riesgo de HC y conocer así su posible relación con el VHB (42).

El estudio se realizó en 5 semanas divididas en tres etapas: reconocimiento y diagnóstico del área de trabajo, elaboración de la ficha clínica y extracción de muestras sanguíneas las cuales fueron refrigeradoras a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

De las 190 muestras examinadas 2.1% tenían HBsAg positivo por el método de ELISA y ninguno con valores importantes de alfa-1-fetoproteína. Se encontró una persona con clínica, laboratorios y diagnóstico de cirrosis post-hepatítica, que falleció y a quien no fue posible demostrar de manera objetiva hepatocarcinoma.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El hepatocarcinoma es un padecimiento casi invariablemente mortal. Su agresividad da una expectativa de vida muy pobre (51, 4, 32, 43).

Se han descrito varios factores que favorecen su desarrollo: infección por virus de hepatitis B (VHB), cirrosis alcohólica, ingestión exagerada de aflatoxinas, hemocromatosis, etc. A la par de esto se han detectado marcadores de como la alfa-1-fetoproteína ponen en alerta sobre el posible desarrollo de hepatocarcinoma (16, 38, 48, 31, 34).

Motivados por el reporte de Morales y cols., de 9 casos de hepatocarcinoma (HC) en la aldea La Espinilla de Río Hondo Zacapa, se decidió buscar la presencia de estos marcadores (antígeno de superficie de hepatitis B y alfa-1-fetoproteína) en la población por medio del método de ELISA, en el supuesto de que de estar presentes identificarían personas con riesgo de HC y a la vez nos diría si el VHB está en relación con el aparecimiento de problemas tipo HC en la región.

## REVISION BIBLIOGRAFICA

El Hepatocarcinoma (HC) tiene una distribución geográfica universal, aunque se presenta con mayor frecuencia en algunos países de África y el lejano Oriente, lugares que por sus características poblacionales hacen pensar que quizás el HC sea el más frecuente de los cánceres en el hombre (37, 51).

Entre los factores etiológicos se han estudiado principalmente la infección por virus de la Hepatitis B (VHB), la ingestión de productos contaminados con aflatoxinas, la cirrosis alcohólica, la hemocromatosis, la ingestión de andrógenos, radiación, etc.

Virus de Hepatitis B es el factor que más se ha estudiado y es que en países con alta incidencia de HC como Senegal, Uganda, China Nacionalista, Japón, Malasia, etc., se encuentra a gran parte de la población con pruebas positivas para Antígeno de Superficie de Hepatitis B (HBsAg), Antígeno del núcleo de Hepatitis B (HBcAg), Antígeno e de Hepatitis B (HBeAg), Anticuerpo anti-núcleo de Hepatitis B (Anti-HBc). La positividad para dichas pruebas llega cifras de 93% en Senegal, 80% en Taiwan, 75% en Mali, en pacientes con HC y siendo la prueba más utilizada el HBsAg. Estas pruebas aumentan conforme se estudia en tejido hepático ... HBcAg o bien siempre HBsAg, se evidencia aun más dicha contaminación con VHB buscando el Anti-HBc (48, 41, 58, 49)

Nuevas formas de determinar la presencia de VHB han demostrado ser cientos de veces más sensibles que las anteriormente mencionadas. Esta revolución en el estudio de la infección se inició a partir de 1973 cuando Alexander y cols lograron aislar y cultivar tejido hepático de un mozambique

que falleció de HC, y de quien se probó era HBsAg positivo. Esta línea de células tumorales es capaz de producir HBsAg así como alfa-1-fetoproteína más no HBcAg. Esto sugería que al menos una parte del VHB estaba integrado en el genoma de la célula huésped. Estas sospechas se han confirmado por medio de experimentos de hibridación genética y han logrado de mostrar por lo menos seis sitios diferentes de integración del DNA del VHB en el DNA de la célula huésped (16, 29, 23, 17, 57).

Actualmente hay discrepancia en cuanto a la calidad y cantidad de material que se produce ya que Shafritz y otros han reportado que es solo parte del material y no el virus completo, debido esto a la ausencia de otros marcadores como el HBeAg y solo hay un reporte en el cual se indica que el virus completo está integrado el genoma celular (27).

Siguiendo la anterior secuencia, hay una fuerte asociación entre la presencia de HBsAg y DNA del VHB en tejido hepático con HC. Por tanto se ha sugerido que la integración del DNA de VHB en el genoma de la célula huésped ocurre junto con la transformación maligna (57).

La relación de la transmisión familiar del HBsAg y el desarrollo posterior de HC es un hecho, particularmente si se piensa que madres que fueron infectadas con VHB y son portadoras de HBsAg se constituyen en vehículos importantes para el desarrollo de marcadores hepáticos en sus hijos, esto debido lógicamente al estrecho contacto familiar (4, 35).

Los estudios llevados a cabo en Taiwan han demostrado que hasta un 25% de recién nacidos de madres que se detecta son portadoras del HBsAg tienen algún grado de disfunción hepática. Así mismo los hijos de madres en Hong Kong que

son portadoras asintomáticas del HBsAg y que fueron llevados a Estados Unidos de América recién nacidos muestran una mayor incidencia de HC, lo que sugiere infección perinatal (38, 60).

Aunque según los reportes el HC en niños es muy raro, se ha demostrado que hasta un 30% de hijos de madres portadoras de HBsAg desarrollan esa condición. A pesar de que se refiere que la positividad para HBsAg en niños es mucho menor que en adultos, se ha descubierto por medio del seguimiento de dichos niños un giro a la positividad en diversas etapas de la infancia y el posterior desarrollo de HC a temprana edad, como lo demostrado por Palmer y cols. en una madre que además de ser HBsAg positiva era también HBeAg positiva. Hasta el 16.5% de madres en Taiwan son portadoras del HBsAg, así el HC constituye el 13% de todos los cánceres en niños menores de 15 años en ese lugar (46, 9).

En países como EUA se reporta como rara la aparición de HC en familiares, sin embargo en casos reportados se ha encontrado evidencia de infección por VHB. Al mismo tiempo el HC se reporta en negros con mayor frecuencia (24, 62). Ante estos hallazgos se han postulado varias teorías, en unas se incluye al virus y en otras se da preponderancia al huésped. Entre las primeras existe el hecho comprobado de que en los esquimales, en quienes se ha definido una alta tasa de portadores de HBsAg, existe una baja frecuencia de HC cosa que puede tener relación con el medio ambiente. La anterior postulación es hacia una variedad en el poder oncogénico de las distintas cepas del virus. Por el otro lado se ha postulado la presencia de un defecto inmunológico que haga que los pacientes portadores del VHB sean más susceptibles de padecer un HC (27, 54).

A nivel bioquímico se ha demostrado que el VHB en replicación activa tanto en el huésped como la enfermedad inflamatoria del hígado hay disminución de linfocitos T (inductores) citotóxicos con relación a las supresoras, en tanto que en los portadores con histología normal el radio estaba sin alteración. También la antigenemia crónica sin replicación viral detectable en pacientes sin enfermedad hepática inflamatoria no se acompaña de imbalance en el radio de las células T (59, 33).

Lo anterior apoya los hechos de tipo inmunológico, con la consiguiente capacidad de formación de complejos autoinmunes, siendo esta otra de las manifestaciones de la infección crónica por VHB (33).

A parte de las teorías descritas se encuentra uno de los más recientes e importantes descubrimientos en el desarrollo del HC como lo es la identificación de un virus que causa hepatitis y HC en una colonia de marmotas en un zoológico de Filadelfia (EUA) y el que es responsable del 25% de las muertes en la misma. Aunque tal virus no tiene relación con el VHB, sus núcleos, sus antígenos de superficie y de núcleo dan reacción cruzada y sus DNA muestran homología tanto en tamaño como en sus DNA polimerasa. Este descubrimiento deja libre un gran campo para la investigación del HC y su relación con la infección viral (27, 52).

Con esto se deja evidencia suficiente de la relación del VHB con la aparición de HC, en los que el estado de portador de HBsAg confiere a los pacientes un riesgo altísimo de desarrollar HC como lo demuestra un estudio en 22,707 chinos en Taiwan (50).

Está también demostrado que el HC que sigue a la in-

fección por VHB se establece sobre un hígado cirrótico (cirrosis post-hepatítica) que es una de las secuelas de tal infección. Dicha cirrosis se encuentra hasta en el 85.7% de casos de HC. Es más, la presencia de cirrosis establece el grado de diferenciación del HC siendo que en hígados cirróticos tienden a crecer HC bien diferenciados (trabeculares) que a su vez son de crecimiento más rápido (infiltrativo) y por tanto de mayor malignidad que los que se desarrollan sobre un hígado no cirrótico (expansivo, encapsulado) y por estas diferencias se postulan también diferentes factores carcinogenéticos en ambos. El VHB soporta más importancia en los primeros, lo que concuerda con los patrones de crecimiento del HC en Occidente y los de Oriente y África. El que en un mismo país haya diferencias en la frecuencia de HC sostiene la teoría de otros factores carcinogénéticos. Estas diferencias se aprecian cuando se comparan las estadísticas urbanas y rurales de un mismo país y en donde se constata que hay menor prevalencia de portadores del HBsAg en poblaciones urbanas y también menor frecuencia de HC (24, 1, 32, 43, 47).

Las aflatoxinas son producto del hongo *Aspergillus Flavus* y en especial la del tipo B1, son toxinas que en un principio con un papel teórico fundamental en el desarrollo del HC han tenido que ceder ante los descubrimientos en el VHB. Esto significa que es un factor que coadyuva el rol del VHB, porque los pobladores identificados con alto consumo o al menos alta contaminación de los suelos o alimentos por aflatoxinas son poblaciones donde la contaminación por VHB es también elevada. Los productos que más contaminación sufren son: nueces, cacahuetes, arroz, soya, trigo, maíz, leche, queso (38, 2, 8).

Experimentalmente se ha definido una secuencia de eventos en la carcinogénesis por aflatoxinas, iniciándose con la bio-

transformación del hepatocarcinógeno a su metabolito activo electrofílico a través de oxidases microsómicas, seguido del inicio de una nueva población de células hepáticas con patrones enzimáticos alterados y ausencia de captación de hierro y por último promoción de más poblaciones nodulares anormales hasta llegar a células de carcinoma.

Lo anterior es el resultado de la inhibición de las polimerasas de DNA y RNA de hepatocitos normales así como un efecto sobre la cromatina nuclear y sobre el retículo endoplásico (37, 51, 38).

Un tercer factor a tomar en cuenta es la cirrosis de tipo alcohólica que acompaña al HC en cifras que van hasta el 68% de pacientes en algunos países de África y que en promedio puede decirse que está presente hasta en el 50% de pacientes en el hemisferio occidental. La cirrosis que se presenta acompañando al HC es por lo general muy avanzada. Representa clásicamente a países occidentales. Se ha demostrado que un hombre de 70 Kg que bebe 180 g de etanol (1/2 lt de bebida de 86% de pureza) por día durante 25 años tiene un 50% de posibilidades de desarrollar cirrosis (51, 48, 58, 8).

El desarrollo de HC parece ser aumentado por la ingesta habitual de más de 25 ml de etanol por día en pacientes HBsAg positivos y por bebida en exceso en pacientes HBsAg negativos. Al momento no es claro si la facilidad para el desarrollo de HC por ingesta habitual de alcohol fue secundario a un temprano desarrollo de cirrosis, la que se ha dicho puede ser una lesión precancerosa o por vía de la función mixta de las oxidases en el sistema oxidativo microsómico del etanol. La mutagenicidad es también aumentada por la ingesta de alcohol. La hepatocarcinogénesis podría ser aumentada en portadores de HBsAg si ellos son bebedores (48, 45).

Entre las enfermedades de base en las que se desarrolla HC está la Hemocromatosis. Su relación con el mismo varía con las diferentes series, siendo en promedio 10% de los pacientes con hemocromatosis que llegan a desarrollar HC. Se ha relacionado más con lo que es el colangiocarcinoma (51).

Se ha identificado también la deficiencia de alfa-1-antitripsina, la ingestión de esteroides andrógenos, especialmente en niños que tienen este tratamiento a largo plazo; pacientes diabéticos, politransfundidos, irradiados, etc. (51, 41, 4, 56).

## PATOLOGIA

El HC se puede presentar de diferente manera, dependiendo del estado del hígado afectado, si éste es normal el HC suele presentarse como una masa homogénea que posteriormente desarrollará nódulos satélites. Si el hígado afectado presenta un estado cirrótico o precirrótico entonces el HC se manifiesta de modo similar a la cirrosis y se le denomina Cirrhotomímético, aunque a veces forma una masa tumoral pseudopseudopódicas. Otros aún más toman una forma transicional entre nódulos hiperplásicos y neoplásicos. A menudo el centro de estos tumores es necrótico. También pueden tornarse invasivos.

Un tipo de HC a veces cuando se inicia invade los conductos biliares.

Visto el tumor, su color va de un amarillo brillante a un blanco grisáceo. El parénquima es suave y con algo de fibrosis la invasión de la vena porta es infrecuente.

La irrigación del HC viene por lo regular de ramas de la arteria hepática y el drenaje sanguíneo es más hacia las ramas de la vena porta.

## CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Cáncer Hepatocelular Cirrotomimético: Trabecular

Cáncer Hepatocelular No Cirrotomimético: Macrotrabecular  
Adenoide  
Células Claras

Cáncer Hepatocelular Fibrolamellar

Cáncer Colangiohepatocelular

Angiosarcoma

Sarcoma

Carcinoma sarcoma

Cáncer de los Conductos Biliares Intrahepáticos

Colangiocáncer Periférico (CCP)

Colangiocáncer Hiliar (CCH)

Papilomatosis Biliar

Cáncer Colangiocelular

## HEPATOCARCINOMA CIRROTOMIMETICO Y NO CIRROTOMIMETICO

La histopatología del tipo cirrotomimético denota nódulos delimitados por bandas fibrosas, dando la impresión de un crecimiento exagerado de los cordones hepáticos, este es el patrón trabecular y por lo general están arregladas en grupos

de células (3 a 4 en grosor).

El tipo adenoide se caracteriza por tener un espacio centro canalicular que puede ser dilatado por material secretorio con o sin pigmento biliar, dando una apariencia glandular y haciendo difícil su identificación como HC al asociarse estroma fibroso al trabecular.

Las células neoplásicas pueden remedar hepatocitos normales. Por lo general tienen citoplasma granular, la cromatina más junta que lo normal. Los nucleólos son prominentes, además en sus estados iniciales son células sin capacidad para incorporar hemosiderina en su citoplasma.

Tinciones para alfa-fetoproteína demostraron la proteína, en los tumores que la producen.

El tipo de células claras se refiere a la existencia en parte del HC o bien en toda la conformación del mismo de un tipo de células que son claras debido a que en su citoplasma se encuentra depósitos de grasa y de glucógeno, permaneciendo aun incierto el significado de estos depósitos.

Puede verse también un tipo de cambio a células gigantes en más o menos un 15% de HC, así como también a veces una degeneración a células que recuerdan un osteoclastoma.

Basado a lo que es su epidemiología, el HC se distribuye en ambos sexos con una relación de más o menos 1:1 si no hay patología hepática asociada, pero si la hay entonces la relación se torna de predilección al sexo masculino sobre el femenino de 3:1.

La edad más frecuente a la que se encuentra varía se-

gún los países, siendo este promedio entre la quinta y la sexta década para los países occidentales así como para los países de África y Oriente.

La sintomatología y síntomas más frecuentes son: malestar epigástrico, sensación de llenura y presencia de una masa abdominal en más de un 60% de los casos; en los pacientes de tipo cirrotomimético los hallazgos van a ser obvios, y en un menor porcentaje se va a presentar fiebre elevada, dolor abdominal, rápida postración, síntomas de metástasis, ictericia de instalación súbita, así como también el HC puede ser un hallazgo incidental de cirugía o de necropsia. El tiempo de instalación de estos síntomas es muy variable pero por lo general no excede un par de meses. Los hallazgos físicos van a ser evidentes y entre los más notables tenemos una masa abdominal, dolor a la palpación, soplo auscultable que indica la hipervascularidad del tumor, puede o no haber ascitis, así como esplenomegalia e ictericia.

Los sitios de metástasis más frecuentes son: nódulos linfáticos portales 43.6%, vena porta 23%, vena hepática 18%, vejiga urinaria 10%, pulmones 4%.

#### CARCINOMA HEPATOCELULAR FIBROLAMELAR

Descrito a partir de 1980, se presenta por lo general como un tumor adoptando la forma de una masa grande y solitaria en un hígado no cirrótico y en la mayoría de los casos en el lóbulo izquierdo (HC hepatocelular por lo general en lóbulo derecho).

Se diferencia histológicamente por un estroma fibroso así como el carácter eosinofílico del hepatocito. Clínicamente

también difiere porque se presenta entre la segunda y la tercera década de la vida (HC hepatocelular entre la quinta y sexta década), además no hay diferencia en cuanto al sexo (HC hepatocelular más frecuente en hombres). Otra de las diferencias es una mejor expectativa de vida. Los síntomas son muy vagos.

Los exámenes de laboratorio no son de mucha ayuda, aunque son buenos auxiliares la tomografía axial computarizada y la angiografía (46).

#### CARCINOMA COLANGIOHEPATOCELULAR (CCH)

Es una forma mixta de HC hepatocelular y Colangiocarcinoma. Representa más o menos el 4% de HC.

El CCH por otra parte suele nacer del conducto hepático o cerca de su bifurcación. Su frecuencia varía en los diferentes países pero le corresponde menos del 3% de los tumores intrahepáticos.

Predominan los varones sobre las mujeres por una relación de 2:1. La edad promedio es 62.8 años.

En su etiología juega un papel muy importante la colangitis esclerosante como enfermedad de base.

Histológicamente puede iniciarse con la apariencia de un adenocarcinoma y llegar a proliferar como un tumor sólido a partir de la mucosa ductal. Su evolución es lenta y de aquí lo avanzado de su estado al momento del diagnóstico.

Las manifestaciones más frecuentes son: dolor abdomi-

nal, ictericia, prurito, malestar general, fiebre, hasta llegar a signos y síntomas de obstrucción de vías biliares (37, 51).

## PRUEBAS DE LABORATORIO Y METODOS DIAGNOSTICOS

La positividad de las pruebas hepáticas varía según las diferentes series y en muchos casos depende del grado de daño hepático, así el tiempo de protrombina va a estar alterado en más del 80% de los pacientes, las proteínas totales también suelen estar disminuidas hasta en el 70% de los pacientes en grado variable, aunque la fracción gamaglobulinas se encuentra elevada. Pruebas menos específicas pero sensibles al daño hepático como la fosfatasa alcalina suelen estar alteradas así como también las transaminasas; otras pruebas como la alfa-fetoproteína que es producida por las células tumorales va a estar elevada (arriba de 20 mcg/ml) en porcentajes variables pero que en promedio representa el 58% de los pacientes. Otras pruebas van a ser los marcadores tanto en suero como en tejido hepático de VHB ya descritos (51, 41, 17).

Se ha descrito una serie de manifestaciones para-neoplásicas que pueden manifestarse en las proteínas séricas como las alfa 1 fetoproteínas, incremento de haptoglobulinas, etc.; anomalías hematológicas como disfibrinogenemias, plasmacitosis, eritrocitosis, procesos hemolíticos, anomalías lipídicas como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, otras como porfirias, hipoglicemia, pubertad precoz, etc.

Los medios diagnósticos más eficaces son la tomografía axial computarizada, el ultrasonido y la angiografía así como la centellografía, oscilando la eficacia de los dos primeros entre el 85% y el 95% de efectividad; la angiografía con un 80% a 90% y con un porcentaje un poco menor de efectividad la última.

Esta efectividad que se menciona es principalmente en hígados donde no se manifiesta el tipo cirrotomimético ya que de presentarse este el porcentaje de efectividad disminuye. Además están la biopsia percutánea, la peritoneoscopía y la parotomía exploradora, que pueden efectuarse guiadas por tomografía o por ultrasonido (62).

Algunos comentarios sobre la patología del HC merecen los resultados de estudios en Shikoku y Yokohama (Japón), China, Taiwan, Malasia, Sudáfrica y Estados Unidos, donde se ha encontrado que la población negra y china tienen una alta tasa de HC (1, 32, 43, 47).

La cirrosis es un hallazgo de diferenciación. En hígados no cirróticos se ha encontrado bastante positividad para anti-HBc y baja incidencia de HBsAg; además el HC en hígados no cirróticos se desarrolla en pacientes más jóvenes, el mismo tiende a ser más grande y con patrón microtrabecular. Las líneas de desarrollo de células anaplásicas es por lo general indiferenciado (1, 32).

Los estudios efectuados demuestran los diferentes tipos de cirrosis que acompañan al HC, así en Occidente es la cirrosis micronodular, en África la macronodular y en Japón un tipo intermedio entre los anteriores acompañado de un estroma delgado (31).

Basados en estudios epidemiológicos a gran escala puede decirse que la frecuencia de HC está en incremento, especialmente en países orientales como Japón, China Nacionalista, etc.

## TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

Es reconocida la alta malignidad del HC a pesar de su tratamiento. Actualmente se emplea con mayor frecuencia la terapéutica quirúrgica mediante procesos de dearterialización hepática, segmentectomías y las más recientes hepatectomías totales con transplante de hígado, sin embargo la tasa de recurrencia reportada es cercana al 60%. Aunque se ha disminuido la tasa de mortalidad operatoria hasta un 36% (reportado por el departamento de cirugía de la Universidad de Cambridge), y que posiblemente sea el resultado de una mejor selección de los pacientes cirróticos antes de que estén muy enfermos. El otro aspecto en el tratamiento quirúrgico es el hecho de que el HC encapsulado es más fácil de tratar y ofrece una mejor expectativa de vida al paciente (11, 20, 28, 13, 12, 14, 50).

A menos que exista una temprana detección del HC su tratamiento puede ser eficaz y muy favorable la esperanza de vida por lo menos a 5 años. La detección de estos pacientes se ha llevado a la práctica en investigaciones masivas como en Taiwan, por medio de detección de portadores del HBsAg y en otros estudios por medio de seguimiento de pacientes con alto riesgo de desarrollar HC, haciendo mediciones periódicas de alfa-fetoproteínas (cada tres meses). Los resultados más específicos son los últimos, como lo demuestra los estudios de Chen y cols., con trece pacientes detectados en esta forma (36, 10, 25).

La quimioterapia por su parte ha tenido menos éxito y los tratamientos con 5-Fluoracilo y Doxorrubicina han sido poco alentadores. Actualmente se están desarrollando medicamentos antivirales con el fin de negativizar a pacientes que son portadores de HBsAg y se han obtenido algunos buenos re-

sultados especialmente con 5' monofosfato de Adenin Arabinosido, pero este aún está en una fase muy temprana de experimentación (7, 30, 63).

El pronóstico del HC es pésimo, exceptuando la más prolongada expectativa que ofrece el HC fibrolamellar, en los de más el promedio de vida es menor de unos 6 meses después de establecido el diagnóstico (21, 34, 26, 3).

La atención actual está en el reciente desarrollo de la vacuna contra la hepatitis por virus B. Esta ha sido probado con éxito en niños en Senegal mostrando una respuesta favorable (94%) en la inducción de Anti-HBs en quienes eran HBsAb negativos y aumentando los títulos de anticuerpos en quienes ya eran positivos, de tal forma que esto podría traducirse en la introducción de la primera vacuna que en realidad prevenga la aparición de un cáncer (27, 18, 40, 6).

## HEPATOCARCINOMA EN GUATEMALA

El HC en Guatemala ha sido estudiado por medio de investigaciones retrospectivas. Estos estudios no han permitido hacer un análisis adecuado de las variables en cuanto a su aparición. Sin embargo se ha demostrado que la edad más frecuente está entre la quinta y la sexta década en las series más grandes hasta ahora estudiadas (15, 5, 55, 61, 44).

En una revisión previa en el Hospital General San Juan de Dios (\*) corroboramos lo anteriormente expuesto con 18 pa-

(\*) Nitsch M., Mario A. Hepatocarcinoma. Revisión de enero 1977 enero 1982 Hospital General San Juan de Dios. Guatemala, 1982; 29p.

cientes. No se ha demostrado que haya una región de donde se concentren más casos. Los resultados de patología dan una mayor frecuencia del HC trabecular y la frecuencia de cirrosis es variable y no bien establecida (11% en nuestro estudio). El reporte más interesante ha sido el de Morales y cols., en 1978 donde refiere 9 casos de HC (solo 2 de ellos confirmados por biopsia y el resto sospecha clínica) en familiares habitantes de la aldea La Espinilla de Río Hondo Zacapa. En este reporte se menciona el vínculo consanguinidad que se encuentra en los pacientes y se enfocó la posibilidad de una deficiencia inmunológica. No se investigó a fondo el posible papel cancerígeno de la hepatitis por virus B así como la presencia o no de aflatoxinas; además se reportó 8 casos de glo-merulonefritis también en pacientes jóvenes con un promedio de 10 años.

El promedio etario de los pacientes jóvenes reportados con HC fue 15.3 años y una paciente extra que no entró en el estudio de 24 años. Contando a esta paciente fueron tres los casos que se diagnosticaron por biopsia y en los que se demostró además evidencia de cirrosis. Bajo estas observaciones el campo para la investigación ha quedado abierto (42).

En nuestro previo trabajo sobre HC (\*) encontramos que 22% (4/18) de pacientes tenían algún padecimiento de tipo hepático asociado. Tres de ellos tenían cirrosis y uno colestasis obstructiva. Se encontró evidencia de hepatitis previa en tres de los casos pero ninguno con HBsAg positivo (solo fue estudiado en un paciente). Historia de alcoholismo en 6 pacien-

tes pero ninguno con evidencia de cirrosis alcohólica.

Otros factores que favorezcan la aparición de HC solo se conocen parcialmente, a pesar de que el estudio del VHB en nuestro medio ha estado cobrando interés en los últimos años, iniciándose con el reporte de Maselli en 1979 de una pequeña epidemia de VHB en una aldea de Suchitepéquez. En este estudio se utilizó la técnica de contrainmunolectroforesis (CE). En 1981 Cáceres y cols., demostraron el uso de varias técnicas para el estudio de VHB, y lo encontraron en un 9.8% de los sueros estudiados (como promedio) teniendo los más altos porcentajes los politransfundidos y politraumatizados (28.5% y 18.5%) y los pacientes con hepatitis crónica activa y HC con 14.9%. En este último estudio se comprobó la eficacia del método ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) -(39, 19)-.

El estudio de la contaminación de los suelos y los alimentos por aflatoxinas en Guatemala es menos documentado. No obstante ello se ha demostrado la contaminación de granos básicos y suelos por *Aspergillus Flavus* en la costa sur oriental de Guatemala, y dado que estos granos son guardados en depósitos por períodos de meses debemos tener este factor presente como un hecho. También debemos aclarar que aunque se demuestre contaminación no hay forma de cuantificar el grado de contaminación previo (22).

(\*) Nitsch M., Mario A. Hepatocarcinoma. Revisión de enero 1977 enero 1982 Hospital General San Juan de Dios. Guatemala, 1982; 29p.

## DESCRIPCION DEL AREA DE TRABAJO

La aldea la Espinilla pertenece al municipio de Río Hondo del departamento de Zacapa. Se encuentra a aproximadamente 155 Kms al nororiente de la ciudad capital y se llega a ella por medio de carretera de terracería transitable todo el año y que se desprende de la ruta Ca-9 (Atlántico) a la altura del kilómetro 148.

Límita al norte con las aldeas de Jones, el Cajón y Morán; al sur con las aldeas de Mal Paso y las Delicias.

Tiene una extensión territorial de aproximadamente 3 Kms., y se encuentra al pie entre dos cerros.

Según censo realizado en Septiembre de 1983 la aldea cuenta con 390 habitantes (ver pirámide poblacional).

Por los datos del anterior censo se aprecia que el 41.8% de la población está por debajo de los 15 años y que el 90% de la población es menor de 50 años. Al momento no se cuenta con datos concretos del estado morbi-mortalidad de la aldea.

En los aspectos de saneamiento ambiental e indicadores de salud, solo el 12.5% de las viviendas cuenta con letrina adecuada, el 73.53% ni siquiera tienen este recurso. El abastecimiento de agua, como en el resto de la región, viene directamente del río (en este caso son 7 tomas de agua, principalmente del río Jones) y llega sin recibir ningún tratamiento al 34% de las viviendas en forma intubada, el resto se abastece de chorros públicos y de las tomas anteriormente mencionadas.

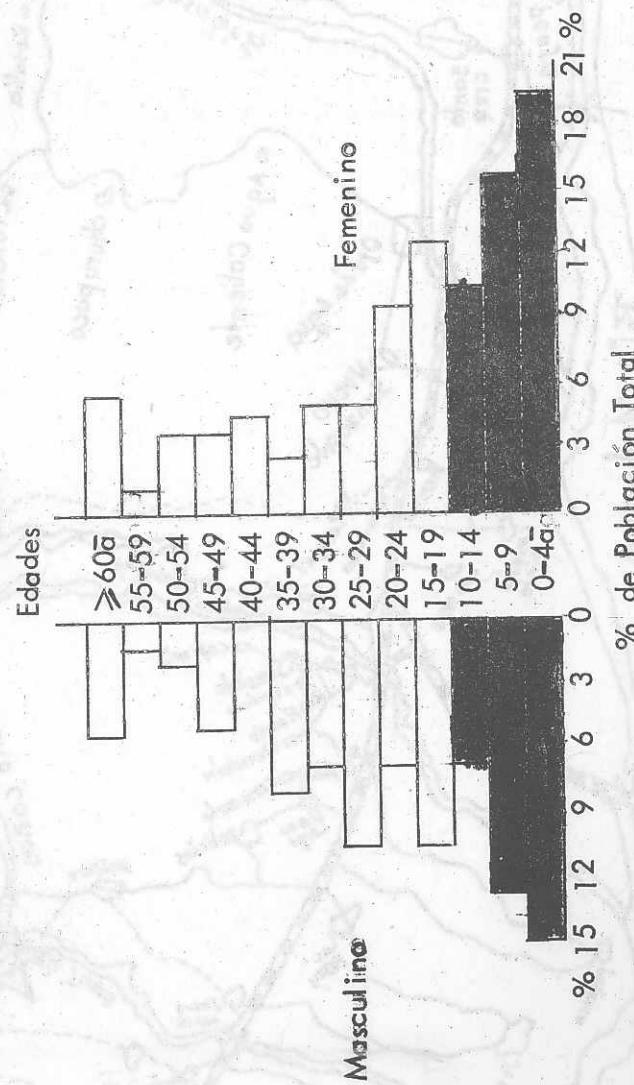
La basura es tirada por el 67% de las familias, quemada por un 19% y usada como abono en un 12%. No hay drenajes.

El 50% de la población activa se dedica a la agricultura.

De la población de 7 a 14 años el 73% sabe leer y escribir y de la población mayor de 15 años el 56% es alfabetata. La aldea cuenta con una escuela de educación primaria.

Los recursos humanos de la población están distribuidos así: 3 promotores de salud, 2 comadronas tituladas y 1 empírica existen 3 alcaldes auxiliares.

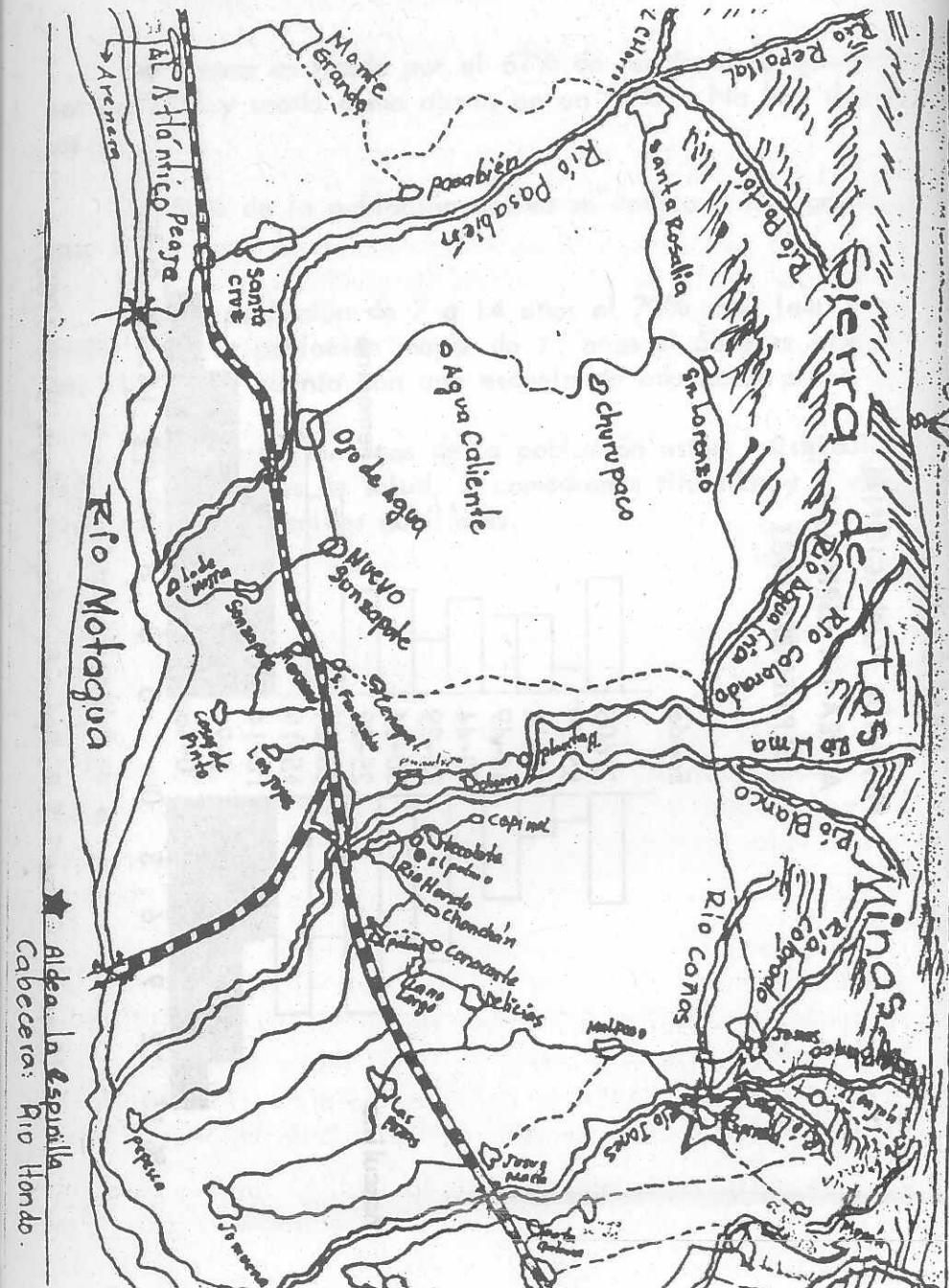
GRAFICA N° 1  
PIRAMIDE POBLACIONAL  
ALDEA LA ESPINILLA  
SEPTIEMBRE 1983



(Fuente: Censo T.S.R. Byron F. Vásquez. Sept. 8-10-1983)

## MATERIAL Y METODOS

1. Se procedió a efectuar el reconocimiento del área de trabajo.
2. Para la recolección de datos se elaboró una boleta especial (ver al final aclaración y modelo).
3. La recolección de la información se llevó a cabo de casa en casa, llenando boleta por persona.
4. Luego de la recolección se procedió a efectuar la toma de muestras sanguíneas (10cc a cada poblador), centrifugándolas en la misma aldea para transportarlas al centro de Salud de Río Hondo y mantenerlas en refrigeración a -20°C.
5. Posteriormente las muestras se trasladaron al Centro de Enfermedades Reumáticas, en cuyo laboratorio se procedieron así:
  - a) Tamizaje de las muestras sanguíneas por el medio de Hemaglutinación Pasiva Invertida (HAPI) para HBsAg.
  - b) Las muestras que fueron positivas para HAPI fueron procesadas por el método ELISA para investigar presencia del HBsAg.
  - c) Pobladores con reacción HAPI positiva pero con ELISA negativo se consideraron con reacción falso positivo.
  - d) Las muestras sanguíneas con HBsAg positivo por el método ELISA se les investigó presencia de alfa-1-fetoproteína también por el método ELISA.
  - e) Los pobladores con HBsAg (ELISA) positivo pero niveles de alfa-1-fetoproteína dentro de límites norma



les se consideran portadores del HBsAg, correlacionando este dato a historia clínica y hallazgos físicos sin evidencia de hepatocarcinoma.

f) Pobladores con HBsAg (ELISA) positivo y alfa-1-fetoproteína elevada sin clínica de hepatocarcinoma - se consideran con riesgo del mismo. Si los hallazgos de laboratorio y evaluación clínica sugieren hepatocarcinoma los pacientes serán referidos al Hospital Roosevelt siguiendo el protocolo establecido en la boleta elaborada.

#### MUESTRA

Pobladores de la aldea La Espinilla Río Hondo, Zacapa (390 habts.) divididos en la siguiente forma:

- 1) Personas entrevistadas y con examen físico.
- 2) Personas entrevistadas, con examen físico y pruebas de laboratorio.
- 3) Personas sin entrevista, examen físico ni pruebas de laboratorio.

#### TRATAMIENTO ESTADISTICO

La muestra fue tomada en forma sesgada y analizada por el método de proporciones.

#### RECURSOS

##### HUMANOS:

- 1) Pobladores de la aldea La Espinilla Río Hondo Zacapa.
- 2) Personal médico y paramédico que colaboró en el estudio.
- 3) Personal de Laboratorio Centro de Enfermedades Reumáticas.

##### MATERIALES:

- 1) Centro de Salud de Río Hondo Zacapa.
- 2) Instalaciones de laboratorio Centro de Enfermedades Reumáticas.
- 3) Reactivo para Hemaglutinación Pasiva Invertida para HBsAg Cellognost<sup>R</sup> -E. Boehringer-.
- 4) Reactivo para HBsAg, método ELISA. Enzygnost<sup>R</sup> E. Boehringer.
- 5) Reactivo para alfa-1-fetoproteína. AFP/Test<sup>R</sup> E. - Boehringer

#### DESCRIPCION DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

##### METODO HAPI PARA HBsAg (Cellognost<sup>R</sup>)

1. Reactivo de HAPI para HBsAg constituido por eritrocitos humanos del grupo O sensibilizados con anticuerpos frente a HBsAg de conejo y liofilizado.

2. Estabilizador: glutaminato sódico (max. 10 g/lt)
3. Conservador: solución sódica del ácido etil-mercuri-tio salicílico.
4. Verificador: sueros de control para HBsAg (Cellognost<sup>R</sup>).

#### PROCEDIMIENTO

Por cada suero de paciente se utiliza un pocillo de una microplaca en forma de V.

- a) Colocar 25 ul de medio de suspensión en los pocillos de la microplaca.
- b) Añadir 2 ul de los sueros problema en los pocillos de la microplaca.
- c) Añadir 25 ul del reactivo HAPI para HBsAg en cada pocillo y agitar la placa con microagitador.
- d) Cubrir las placas con lámina de polistirolo, dejar en reposo a temperatura ambiente en lugar exento de vibraciones y protegido de radiaciones solares o térmicas.
- e) Resultados pueden ser leídos a partir de las dos horas siguientes.

#### LECTURA

#### POSITIVO

- Aglutinación distribuida regularmente sobre toda la superficie.
- Botón suelto y esponjoso de borde irregular.
- Botón mediano de borde ligeramente irregular.

#### NEGATIVO

- Botón de contornos definidos.

#### SIGNIFICADO DIAGNOSTICO

Para diferenciación entre sustancias de reacción cruzada inespecífica y HBsAg los hallazgos positivos se verifican por medio de ELISA.

#### INMUNO ENSAYO ENZIMATICO DE FASE SOLIDA PARA HBsAg (ELISA)

#### COMPOSICION

1. Tubos anti-HBsAg cubiertos con anticuerpos de carnero.
2. Conjugado de peroxidasa anti-HBsAg de conejo.
3. Diluyente para el conjugado de peroxidasa anti-HBsAg.
4. Suero humano control positivo para HBsAg.
5. Suero humano control negativo para HBsAg.
6. Solución de lavado Tween en solución fosfato (Buffer).
7. Sustrato/Buffer: peróxido de hidrógeno en solución buffer fosfato citrato.
8. Cromógeno.
9. Solución paradora: ácido sulfúrico.

#### PROCEDIMIENTO

- a) Determine cantidad de tubos necesarios más 5 controles. Guárdelos junto con tabletas disecantes entre 4° y 6°C.

- b) En tubos control 1 al 4 añada 200 ul de suero negativo, en el N.º 5 añada 200 ul de suero positivo.
- c) En cada tubo a investigar añada 200 ul de los sueros para estudio cubrirlos con papel adhesivo e incurbarlos 90 minutos a 40°C en baño de agua.
- d) Remueva el exceso de papel adhesivo, aspire los tubos, añada 2 ml de solución para lavado, aspire 2 veces más luego aspire el residuo.
- e) Colocar 200 ul de conjugado de peroxidasa diluido en cada tubo, evitando mojar las paredes del tubo.
- f) Cubra de nuevo los tubos con papel adhesivo por 1 hora en baño de agua a 40°C.
- g) Minutos antes de terminar la incubación añada 10 ml de Buffer/sustrato en una botella de cromógeno, protegiéndolo de la luz.
- h) Quite el papel, aspire los tubos. Lave 4 veces como en el paso d.
- i) Añada 200 ul de Buffer cromógeno a cada tubo.
- j) Cubra los tubos con papel, incube los tubos a temperatura ambiente 30 minutos evitando exposición a la luz.
- k) Quite el papel, añada 1000 ul de solución paradora a cada tubo.
- l) En una hora: lectura fotométrica.

#### LECTURA:

- POSITIVO: color amarillo - naranja.
- NEGATIVO: tenue o ninguna coloración.

## INMUNO ENSAYO ENZIMATICO DE FASE SOLIDA PARA ALFA-1-FEPROTEINA (ELISA)

### COMPOSICION

1. Anti Alfa-1-fetoproteína conjugado, suero de conejo.
2. Medio de Incubación (Peroxidasa).
3. Buffer sustrato (peroxidasa).
4. Buffer conjugado.
5. Solución de lavado (peroxidasa).
6. Suero control (alfa-1-fetoproteína).
7. Sueros standard (alfa-1-fetoproteína).
8. Solución paradora de la reacción. Ácido sulfúrico 0.5 N.

### PROCEDIMIENTO

- a) Tome los tubos necesarios (muestras más sueros standard).
- b) Añada 200 ul de suero standard (diluidos 1:10) del 1 al 4 en igual número de tubos.
- c) Añada 200 ul de suero control (diluido 1:10) en tubo aparte.
- d) Añada 200 ul de muestra diluida 1:10 a tubos separados - según el número de muestras.
- e) Cubra con papel adhesivo los tubos e incube a temperatura ambiente 2 horas.
- f) Destape, aspire los tubos, añada 1 ml de solución, aspire de nuevo, repita el lavado y aspire el residuo.
- g) Transfiera 200 ul de solución conjugada a cada tubo, evite mojar las paredes.

- h) Cubra los tubos con papel adhesivo e incube a temperatura ambiente por 2 horas.
- i) Cerca del final de la incubación anterior transfiera 10 ml de Buffer sustrato al cromógeno (diluyendo el conjugado con el buffer especial para conjugado).
- j) Remueva el papel adhesivo. Aspire y lave 3 veces. Aspire el residuo.
- k) Transfiera 200  $\mu$ l de cromógeno preparado a cada tubo.
- l) Cubra con papel adhesivo cada tubo e incube a temperatura ambiente protegido de la luz 30 minutos.
- m) Agregue 1000  $\mu$ l de solución paradora a cada tubo.
- n) Lea en fotómetro contra agua destilada (entre 492-500  $\mu$ m).

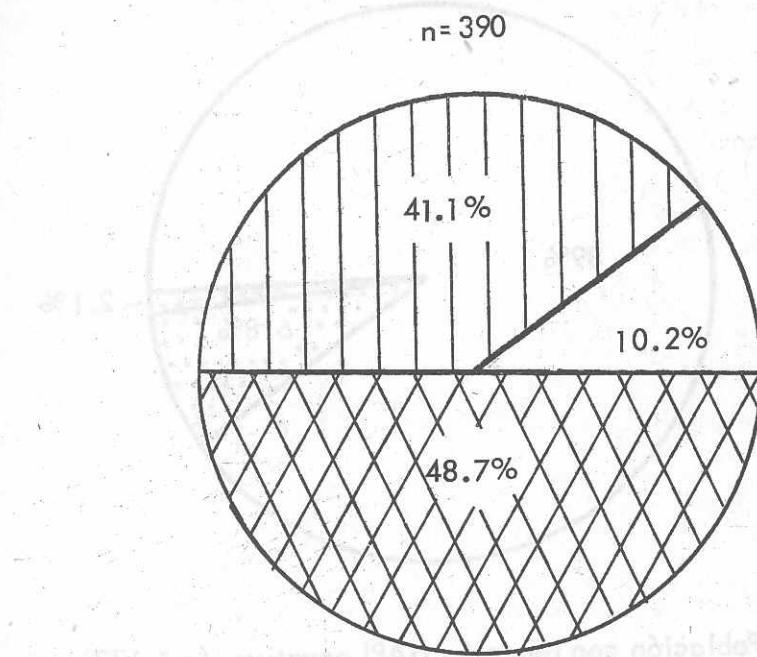
#### LECTURA

- Niveles menores de 0.2 mcg son normales.

#### RESULTADOS

##### GRAFICA N°. 2

PORCENTAJES DE PERSONAS ENTREVISTADAS, EXAMINADAS Y CON PRUEBAS EN RELACION A LA POBLACION TOTAL DE LA ALDEA LA ESPINILLA DE RIO HONDO, ZACAPA



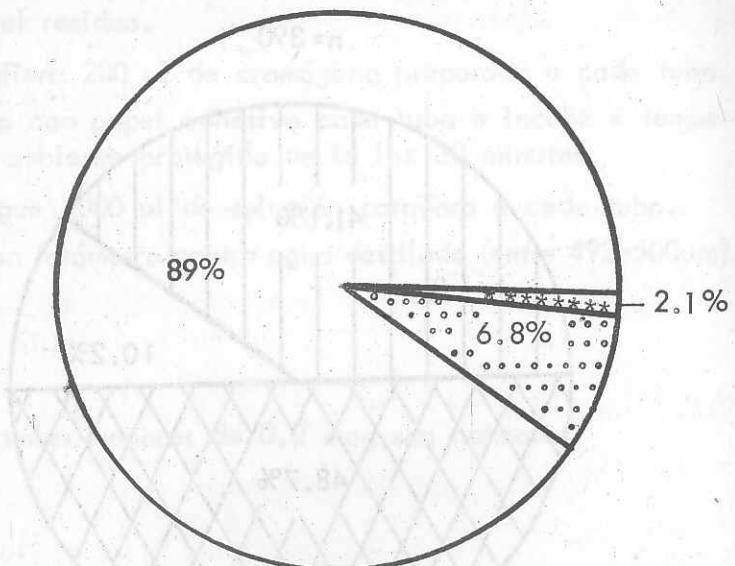
- = Población no entrevistada ni examinada (n = 40)
- = Población examinada y entrevistada, sin laboratorio (n = 150)
- = Población entrevistada, examinada y con pruebas de laboratorio (n = 190)

Fuente: Estudio realizado en la aldea la Espinilla Río Hondo, Zacapa Dic. 1983

GRAFICA No. 3

PORCENTAJE DE PERSONAS CON PRUEBAS DE LABORATORIO  
EN LA ALDEA LA ESPINILLA RIO HONDO, ZACAPA

n = 190



- = Población con reacción HAPI negativa (n = 173)
- = Población con reacción HAPI positiva pero ELISA negativo para HBsAg (n = 13)
- \*\*\*\*\* = Población HAPI positiva y reacción ELISA positiva para HBsAg (n = 4)

Fuente: Estudio realizado en la aldea La Espinilla Río Hondo, Zacapa Dic. 1983

TABLA No. 1

PACIENTES CON HBsAg POSITIVO (ELISA), EN LA ALDEA  
LA ESPINILLA RIO HONDO, ZACAPA

Edad	Sexo		total
	Masculino	femenino	
19 a.	1		1
25 a.		1	1
34 a.		1	1
50 a.	1		1
Total	2	2	4

Fuente: Estudio realizado en la aldea La Espinilla Río Hondo  
Zacapa Dic. 1983

TABLA No. 2

MEDICION DE ALFA-1-FETOPROTEINA EN PACIENTES CON  
HBsAg POSITIVO POR EL METODO DE ELISA, ALDEA  
LA ESPINILLA RIO HONDO, ZACAPA

Sexo/Edad	Alfa-1-fetoproteinas en mcg/ml
Masc. 19a	00.10
Fem. 25a	00.01
Fem. 34a	00.005
Masc. 50a	00.005

Fuente: Estudio realizado en la aldea La Espinilla Río Hondo  
Zacapa Dic. 1983

Al efectuar correlación clínica y resultados de laboratorio se encontró que uno de los pacientes con HBsAg positivo tenía antecedentes de haber padecido hepatitis 10 años antes, un hermano había fallecido de un padecimiento hepático a la edad de 11 años. Nuestro paciente tenía hallazgos de hipertensión portosistémica, hepatoesplenomegalia. Posteriormente ya intrahospitalariamente a este paciente se le demostró cirrosis post-hepatítica por biopsia hepática percutánea. Se le efectuó derivación esplenorenal. Se le dio egreso en condiciones buenas y posteriormente el paciente falleció sin poder efectuársele necropsia.

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se logró efectuar entrevista y examen físico a 350 personas de la aldea La Espinilla Río Hondo, Zacapa que constituye el 89% de la población de 390; obteniéndose de estos, 190 personas que dieron muestra sanguínea lo que significa el 48% de la población total y 54% de la población examinada. Esta muestra es lo suficientemente grande para ser representativa de la población (Gráfica 2). Aunque no se efectuó en forma aleatoria sino en forma sesgada sobrepasa el 33% mínimo de la primera y dado que tiene características de censo sobrepasa el 15% mínimo requerido para éste. Por otra parte hay que anotar que por factores culturales a veces es difícil que las personas den muestras sanguíneas y que en nuestro caso 190 de ellas accedieron a hacerlo.

Basados en los datos de laboratorio, el tamizaje de las 190 muestras dio en total 17 muestras positivas por el método de Hemaglutinación Pasiva Invertida (HAPI), que fueron las que finalmente se trabajaron para buscar HBsAg por el método ELISA. El resultado: 4 muestras positivas que representa 2.1% del total de las mismas y ninguno con cantidades significativas de alfa-1-fetoproteínas (Gráfica 3). Sin embargo en uno de los pacientes (masculino de 19 años) que fue positivo para HBsAg y que se había documentado en su interrogatorio historia de hepatitis 10 años antes, con un hermano que había fallecido con una masa en hipocondrio derecho y con hemorragia gastrointestinal 10 años antes (42), se le encontraron hallazgos de hipertensión porta, hepatoesplenomegalia, al ser hospitalizado se le diagnosticó cirrosis post-hepatítica por medio de biopsia hepática percutánea, en su seguimiento intrahospitalario se le efectuó una derivación de Warren (esplenorenal) falleciendo posteriormente de hemorragia gastrointestinal.

nal no siendo posible documentarle hepatocarcinoma por las biopsias efectuadas y a quien tampoco se le pudo efectuar necropsia por haber fallecido en su casa. En los otros tres casos de positividad para HBsAg los antecedentes familiares y personales fueron negativos y además su edad sobrepasaba los 25 años, dato importante ya que característicamente los casos fatales reportados por Morales y Cols., y el actual han sido menores de 20 años.

Comparar ese 2.1% de positividad para HBsAg en nuestra muestra no se compara con otros reportes de nuestro país ya que los estudios de Maselli y Cáceres han sido en poblaciones seleccionadas (epidemia de hepatitis, politransfundidos, etc.) y no encontramos datos sobre grupos poblacionales para determinar la incidencia real del HBsAb en nuestro país (19, 39).

Otros países se sitúan con mayores porcentajes de detección del HBsAg principalmente en lugares como Taiwan, Malí, Senegal, Malasia, donde la población portadora del antígeno oscila entre 10-15% y en donde característicamente se ha reportado mayor incidencia de hepatocarcinoma (37, 51, 60, 46, 31, 1, 50).

En nuestro caso detectado clínica y serológicamente se encontraron las manifestaciones floridas de secuelas de infección por virus de hepatitis B (VHB). Comparando esto con lo reportado por Morales y cols., en sus pacientes encontramos bastante similitud de hallazgos con la mayoría de ellos, incluso con los que efectivamente se diagnosticó hepatocarcinoma, por lo que puede asumirse que la infección previa por VHB en forma perinatal o en etapa posterior fuese un factor importante en el fatal desenlace de estos pacientes.

Ante la pregunta de que hacer con los restantes pacientes que resultaron con positividad para el HBsAg se les debe seguir por controles clínicos y serológicos de alfa-1-fetoproteína en forma periódica para que si se llega a detectar cambios iniciar estudios completos en forma intrahospitalaria.

La llamada de atención acerca de la forma de presentación de este padecimiento debe alertarnos a continuar buscando otros factores que sean los responsables de que en esta población los problemas por infección del VHB sean tan severos.

## CONCLUSIONES

2.1% de los pacientes con documentación clínica y de laboratorio son portadores del HBsAg por el método de ELISA en esta población.

Se encontró evidencia de enfermedad post infección por virus de hepatitis B en un paciente.

El porcentaje de pacientes portadores de HBsAg en esta población representa el primer reporte de un grupo humano relativamente grande con estas características en nuestro país.

No hubo presencia de valores anormales de alfa-1-fetoproteína en la población positiva para HBsAg.

Uno de nuestros pacientes con HBsAg guardaba relación familiar directa con uno de los pacientes reportados con hepatocarcinoma por Morales y cols.

## CONCLUSIONES

## RECOMENDACIONES

Iniciar estudios en otras poblaciones guatemaltecas con el fin de estimar de manera adecuada la incidencia de portadores del HBsAg en nuestro país.

Continuar el seguimiento de los pacientes que fueron detectados con HBsAg en la población de la Espinilla por medio de mediciones periódicas de alfa-1-fetoproteína.

Completar el estudio de las muestras por medio de detección de anticuerpos contra antígeno de núcleo y de superficie de hepatitis B, lo que podría aumentar el porcentaje de personas que han estado en contacto con el VHB.

Hacer un estudio más amplio de los pacientes con hepatocarcinoma que sean diagnosticados en nuestro medio siguiendo los lineamientos de la boleta diseñada para este estudio.

Tratar de implementar y dar a conocer otros marcadores inmunológicos para los grupos de riesgo de hepatocarcinoma (por ejemplo: des-gama-desoxiprotrombina).

## RESUMEN

### RECOMENDACIONES

Existe una evidente relación entre la infección por virus de hepatitis B, desarrollo de antigenemia (HBsAg) persistente y aparición de posteriores secuelas desde hepatitis crónica activa hasta hepatocarcinoma (1, 9, 16, 17, 23, 24, 29, 31, 35, 46, 57).

En el presente estudio se entrevistó, examinó e investigó la presencia de HBsAg en los pobladores de la aldea la Esquinilla de Río Hondo Zacapa, basados en el reporte de Morales y cols en 1978 quienes reportaron 9 casos de hepatocarcinoma (HC) en pacientes jóvenes (42). También se investigó la presencia de alfa-1-fetoproteína en personas con antigenemia positiva, esto último con el fin de detectar personas con riesgo de HC.

Los resultados fueron 2.1% de las personas con examen físico y pruebas de laboratorio (190 habit. de un total de 390) resultaron con HBsAg positivo y ninguno con niveles importantes de alfa-1-fetoproteína. Un paciente con HBsAg positivo, con historia de hepatitis y hallazgos físicos de secuelas de infección previa por virus de hepatitis B. Se le diagnosticó por biopsia cirrosis posthepatítica, falleció sin podersele documentar la presencia de HC. Tenía además relación familiar directa con uno de los casos reportados por Morales.

Es el primer estudio de una población guatimalteca en busca de portadores de HBsAg.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

### RESUMEN

1. Akagi, G. et al. Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 1982 Feb 15; 49(4): 678-82
2. Alpert, M.E. et al. Association between aflatoxin content of food and hepatoma frequency in Uganda. *Cancer* 1971 Jul 1; 28(1): 253-60
3. Anthony, P.P. et al. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973 March; 26(3): 217-23
4. Arias, P.M. et al. Carcinoma hepático primario, revisión y comentario a propósito de diez casos. *Rev Clin Española* 1980 Junio; 158(6): 283-7
5. Ayapán, G. José A. *Carcinoma primario del hígado; breve monografía de su incidencia y carcinogénesis en Guatemala*. Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1980. 116p.
6. Barin, F. et al. Immune response in neonates to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982 Jan 30; 1 (8266): 251-3
7. Bassendine, M.F. et al. Hepatitis B surface antigen and alpha fetoprotein secreting human primary liver cell cancer in athymic mice. *Gastroenterology* Sept; 79(3): 528-32
8. Blenkinsopp, W.K. et al. Aetiology of cirrhosis, hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 1977 June; 30(6): 579-84

9. Beasley, R.P. et al. Hepatoma in an HBsAg carrier seven years after perinatal infection. *J Pediatr* 1982 July; 101(1): 83-4
10. Bengmark, S. et al. Primary carcinoma of the liver: improvement in sight? *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 54-60
11. Bengmark, S. et al. Progress in the treatment of the liver Cancer. *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 1-2
12. Bengmark, S. et al. Temporary liver dearterialization in patients with metastatic carcinoid disease. *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 46-53
13. Bismuth, H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 3-9
14. Bismuth, H. et al. Major and minor segmentectomies "regales" in liver surgery. *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 10-24
15. Bran G., Edwin A. Cáncer del aparato digestivo, páncreas, vías biliares e hígado; estudio de 172 casos diagnosticados en el Hospital Roosevelt por anatomía patológica. Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1979; 41p.
16. Bréchot, C. et al. Evidence that hepatitis B virus has a role in the liver cell carcinoma in alcoholics liver disease *N Engl J Med* 1982 June 10; 306(23): 1384-7
17. Bréchot, C. et al. Presence of integrated hepatitis B virus DNA, sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1980 July 31; 286(5772): 532-3
18. Bynum, E.T. et al. Viral hepatitis: consider its serology. *Patient Care* 1982 Dec 15; 101-10
19. Cáceres, A. et al. Diagnóstico inmunológico de infección por el virus de la hepatitis B en pacientes susceptibles guatemaltecos. *Revista del Colegio Médico de Guatemala* 1981 Sept; 2(3): 3-11
20. Calne, R.Y. et al. Liver transplantation for liver cancer. *World J Surg* 1982, Jan; 6(1): 76-80
21. Craig, J.R. et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer* 1980 July 15; 46(2): 372-9
22. Crespo, Santos J. Incidencia de la contaminación por aflatoxinas en granos de la costa Sur-Oriental de Guatemala. Tesis (Químico-Biólogo) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. - Guatemala 1979; 60p.
23. Chakraborty, P.R. et al. Identification of integrated hepatitis B virus DNA and expression of viral RNA in HBsAg producing human hepatocellular carcinoma cell line. *Nature* 1980 July 31; 286(5772): 535-8
24. Chen, D.S. et al. Familial hepatoma with hepatitis associated antigen. *Ann Intern Med* 1971 March; 74(3): 391-4

25. Denison, E.K. et al. Small hepatocellular carcinoma a - clinico pathological study in thirteen patients. *Gastroenterology* 1982 Nov; 83(5): 1109-19

26. Horie, A. et al. Ultrastructural comparisson of hepatoblas toma and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1979 Dec 15; 44(6): 2184-93

27. Human virus, hepatic cancer. *Lancet* 1981 Dec 19; 2(8260): 1394-5

28. Iwatsuki, S. et al. Total hepatectomy and liver replacement (orthotopic liver transplantation) for primary hepatic malignancy. *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 81-5

29. Jeffrey, C. et al. Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in human hepatoma cell. *Nature* 1980 July 31; 286(5772): 535-7

30. Jeishi, S.K. et al. Clinical and chemotherapeutic study of hepatocellular carcinoma in Malasya. *Cancer* 1982 Sept 15 50(3): 1065-9

31. Kew, M.C. et al. Hepatitis B virus status of South African blacks with hepatocellular carcinoma: comparison between rural and urban patients. *Hepatology* 1983 Jan-Feb; 3(1): 65-8

32. Kishi, K. et al. Hepatocellular carcinoma. A clinical and pathologic analysis of 57 hepatectomy cases. *Cancer* 1983 Feb 1; 51 (3): 542-8

33. Koff, R.S. *Viral hepatitis*. Boston Mass., Wiley, 1978. 241p. 232-5

34. Lai, C.L. et al. Histologic prognostic indicators in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1979 Nov 15; 44(5): 1677-83

35. Larouze, B. et al. Host responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families. A case control study in Senegal, West Africa. *Lancet* 1976 Sept 11; 2(7985): 534-8

36. Lee, N.W. et al. The surgical manegement of primary malignant liver tumors. *World J Surg* 1982 Jan; 6(1): 66-75

37. Lefkowitch, L.I. The epidemiology and morphology of primary malignant liver tumors. *Surg Clin North Am* 1981 Feb; 61(1): 169-80

38. Lutwick, L.I. Relation between aflatoxin, hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1979 Apr 7; 1(8119): 755-7

39. Maselli, R. Hepatitis a antígeno australiano en Guatemala. *Revista del colegio médico de Guatemala* 1979 Sept; 39(3): 3-7

40. Maynard, J.E. Hepatitis B vaccine: get optimal usage. *Patient care* 1982 Dec 15; 101-10

41. Meadows, A.T. et al. Hepatoma associated with androgen therapy for plastic anemia. *J Pediatr* 1974 Jan; 84(1): 109-10

42. Morales, J. et al. Nueve casos de hepatocarcinoma en pacientes jóvenes originarios y residentes en la aldea

la Espinilla Río Hondo, Zacapa, Guatemala, Ediciones Superiores, 1978. 78p.

43. Nakashima, T. et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan, 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983 Mar 1; 51(5):863-77

44. Ochoa, C.J. Carcinoma primario del hígado. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1976. 40p.

45. Ohnishi, K. et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982 Feb 15; 49(4):672-7

46. Ohaki, Y. et al. Hepatitis B surface antigen positive hepatocellular carcinoma in children. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982 Feb 15; 49(4):672-7

47. Okuda, K. et al. Hepatocellular carcinoma arising in non cirrhotic and highly cirrhotic livers: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. *Cancer* 1982 Feb 1; 49(3):450-5

48. Omata, M. et al. Hepatocellular carcinoma in the U.S.A., etiologic considerations. Localization of hepatitis B antigens. *Gastroenterology* 1979 Feb; 76(2): 279-87

49. Omata, M. et al. Comparisson of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) and serum anticore with tissue and

hepatitis B core antigen (HBcAg). *Gastroenterology* 1978 Dec; 75(6):1003-9

50. Palmer, B. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981 Nov 21; 2(8256):1129-33

51. Peters, R.L. Cursillo de patología del hígado. Primary malignant tumors. Costa Rica, Asociación costarricense de hepatología, 1981; 464p.

52. Popoer, H. et al. Woodchuck hepatitis and hepatocellular carcinoma: correlation of histologic with virologic observations. *Hepatology* 1981 Mar-Apr; 1(2): 91-8

53. Prasanta, R. et al. Identification of hepatitis B virus DNA and expression of viral RNA in HBsAg producing human hepatocellular carcinoma cell line. *Nature* 1980 July 31; 286(5772):533-4

54. Prince, A.M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma molecular biology provides further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 1981 Jan-Feb; 1(1):73-5

55. Quezada D., Marco A. Hepatoma. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1974. 41p.

56. Schroter, G.P. et al. Hepatocellular carcinoma associated with chronic hepatitis B virus infection after kidney transplantation. *Lancet* 1982 Aug 14; 2(8294): 381-2

57. Shafritz, D.A. et al. Identification of integrated hepatitis B virus DNA sequences in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1981 Jan-Feb; 1(1):1-8

58. Steiner, P.E. Cancer of the liver and cirrhosis in Trans-Saharan Africa and the United States of America. *Cancer* 1960 Nov-Dec; 13(6):1085-166

59. Thomas, H.C. et al. Inducer and suppressor T-cells in hepatitis B virus-induced liver disease. *Hepatology* 1982 Mar-Apr; 2(2): 202-4

60. Tong, M.J. et al. Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann Intern Med* 1971 Nov; 75(5):687-91

61. Utrilla M., Carlos. A. *Carcinoma de hígado, vías biliares, vesícula biliar y cabeza de páncreas*. Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1976. 34p.

62. Van Etta, L.L. et al. Asymptomatic hepatitis B carrier in a family. *N Engl J Med* 1981 Oct 29; 305(18):1093-4

63. Weller, I.V. et al. Successful treatment of HBsAg and HBeAg positive chronic liver disease: prolonged inhibition of viral replication by highly soluble adenine arabinoside 5' monophosphate (ARA-AMP). *Gut* 1982 Sept; 23(9):717-23

## ACLARACION

La boleta que a continuación se presenta ha sido diseñada para hacer la detección de personas con HBsAg y la presencia en las mismas de niveles de alfa-1-fetoproteína, que fue el fin de este estudio. Presencia del antígeno de superficie de hepatitis B y detección de personas con riesgo de hepatocarcinoma por el nivel de la alfa-1-fetoproteína. Aparte de ello la boleta cuenta con numerales específicos para una serie de estudios de laboratorio y procedimientos para el eventual seguimiento a largo plazo de los pacientes que se detecten mediante la misma. En otras palabras se ha diseñado una boleta para investigación completa de pacientes con hepatocarcinoma.

do Ro  
Eugenio delos

Papeleta para investigación de Hepatocarcinoma Protocolo  
Nitsch/Hernández

1. Nombre completo \_\_\_\_\_
2. Sexo: \_\_\_\_\_ 3. Raza: \_\_\_\_\_ 4. Edad: \_\_\_\_\_
5. Origen y residencia de los últimos 10 años: \_\_\_\_\_
6. Ocupación de los últimos 10 años: \_\_\_\_\_
7. Nombre de los padres y condición:  
Condición: \_\_\_\_\_ Condición: \_\_\_\_\_  
Condición: \_\_\_\_\_ Condición: \_\_\_\_\_
8. Nombre del cónyuge (Relación familiar?) \_\_\_\_\_
9. Nombre de los abuelos y condición:  
Condición: \_\_\_\_\_ Condición: \_\_\_\_\_  
Condición: \_\_\_\_\_ Condición: \_\_\_\_\_
10. Hermanos: Vivo (s): \_\_\_\_\_ Condición: \_\_\_\_\_  
Muerto (s): \_\_\_\_\_ Condición: \_\_\_\_\_
11. Alguno padece o ha padecido de hepatocarcinoma: \_\_\_\_\_
12. Alguno padece o ha padecido de Ca en otro lugar: \_\_\_\_\_
13. Ha padecido de Hepatitis: \_\_\_\_\_ Cuánto tiempo an-  
tes: \_\_\_\_\_ Ictericia: \_\_\_\_\_ Cuánto tiem-

to tiempo antes: \_\_\_\_\_ Alcoholismo: \_\_\_\_\_

Cantidad y frecuencia: \_\_\_\_\_

Diabetes: \_\_\_\_\_ Perdida de peso: \_\_\_\_\_

Dolor abdominal: \_\_\_\_\_

Edemas: \_\_\_\_\_

Anticonceptivos: \_\_\_\_\_ Anorexia: \_\_\_\_\_

14. Principal Alimentación: \_\_\_\_\_

15. Guarda en depósito granos: \_\_\_\_\_ Cuales: \_\_\_\_\_

Durante cuánto tiempo los guarda después de comprarlos o de la cosecha: \_\_\_\_\_

En que los guarda: \_\_\_\_\_

16. Examen Físico: \_\_\_\_\_

Piel y conjuntivas: \_\_\_\_\_

Abdomen: Tamaño: \_\_\_\_\_

Consistencia: \_\_\_\_\_

Bordes: \_\_\_\_\_

Soplos: \_\_\_\_\_

Bazo: \_\_\_\_\_

Circulación colateral: \_\_\_\_\_

Ganglios: \_\_\_\_\_

17. Impresión clínica: \_\_\_\_\_

18. Estudios de laboratorio:

Alfa-1-fetoproteína: \_\_\_\_\_ HBsAg: \_\_\_\_\_

Fosfatasa Alcalina: \_\_\_\_\_ TGO: \_\_\_\_\_

TGP: \_\_\_\_\_ Prot. Tot. y Rel. A/G: \_\_\_\_\_

BBs: \_\_\_\_\_ Vel. Sedimentación: \_\_\_\_\_

Tiempo Prot.: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_

Calcio y fósforo: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

19. Seguimiento:

Diagnóstico histológico:

Biopsia hepática percutánea: \_\_\_\_\_

Peritoneoscopía: \_\_\_\_\_

Laparotomía Exploradora (Hallazgos): \_\_\_\_\_

Curso clínico: \_\_\_\_\_

Diagnóstico final: \_\_\_\_\_

Condición de egreso: \_\_\_\_\_

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S )

CONFORME:

Dr.

ASESOR.

Dr. ALEJANDRO FERNANDEZ MONROZ  
Medico y Cirujano  
Col. 2093

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR

Dr. RENE BLANCO MATA  
MEDICO Y CIRUJANO  
Colegiado No. 3.444

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

INPRIMASE:

Dr. Mario Rene Moreno Cambara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 3 de junio

de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo  
son responsabilidad únicamente del Autor.  
(Reglamento de Tesis, Artículo 23).