



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO
"EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR DURANTE 4
AÑOS EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI"

TESIS QUE PRESENTA

DR. JOSE ALFREDO GARCIA QUINTERO
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

ASESOR: DR. MAURICIO DE LA FUENTE LIRA
MEDICO ADSCRITO DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Teléfono: (044) 55 13 53 60 43
e-mail: delafuentemaucio@yahoo.com

Ciudad de México

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

-

DR. MAURICIO DE LA FUENTE LIRA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Teléfono: (044) 55 13 53 60 43
e-mail: delafuentemauricio@yahoo.com



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **11/05/2016**

DR. MAURICIO DE LA FUENTE LIRA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR DURANTE 4 AÑOS EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-60

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DATOS DEL ALUMNO:

Apellido Paterno: García

Apellido Materno: Quintero

Nombre (s): José Alfredo

Teléfono: (044) 55 21 06 58 08

Correo electrónico: cof_09@hotmail.com

Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad: Facultad de Medicina, Ciudad Universitaria

Especialidad: Cirugía General

ASESOR:

TUTOR PRINCIPAL:

Apellido Paterno: De la Fuente

Apellido Materno: Lira

Nombre (s): Mauricio

ASESOR METODOLOGICO:

Apellido Paterno: Jimenez

Apellido Materno: Lopez

Nombre (s): Maricela

DATOS DE LA TESIS:

Título: *“EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE HEPATOCARCINOMA DURANTE 4 AÑOS EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”*

No de páginas:

Año: Febrero 2016

Número de Registro: R-2016-3601-60

INDICE

Resumen	Pág. 6
Introducción	Pág. 7
Justificación	Pág. 12
Objetivos General	Pág. 13
Diseño	Pág. 14
Tamaño de muestra	Pág. 15
Descripción de variables	Pág. 16
Flujograma de actividades	Pág. 18
Aspectos éticos	Pág. 19
Resultados	Pág. 21
Discusión	Pág. 23
Conclusiones	Pág. 25
Anexos	Pág. 27
Bibliografía	Pág. 31

RESUMEN

Introducción: El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más frecuente en hígado y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Los factores principales para su desarrollo son la infección por virus hepatotropos en aproximadamente el 90%, junto con el consumo de toxinas, sugiriendo como etiología principal un estado crónico de inflamación.

La prevención y diagnóstico temprano es lo más importante en estos pacientes, para poder instaurar un tratamiento oportuno. Inicialmente identificando pacientes con factores de riesgo y realizando tamizaje mediante ultrasonido, en la búsqueda de lesiones sospechosas. El diagnóstico definitivo se realiza mediante tomografía o resonancia magnética en la mayoría de los casos, ya que estos presentan un patrón característicos, “wash-out”.

Existen diferentes modalidades de tratamiento dependiendo la etapa clínica del tumor; la cual a su vez depende del tamaño, número de tumores y reserva hepática (Child-Pugh) del paciente. En etapas tempranas, con tumores pequeños es posible realizar la resección hepática con un bajo índice de mortalidad y recurrencia, sin embargo en pacientes con etapas clínicas tempranas pero con tumores mayores a 5cm o más de tres se debe considerar el trasplante hepático como la opción terapéutica de elección. En pacientes con etapas tardías sin sintomatología es posible realizar terapias radioablativas o quimioembolización. Pacientes en etapas tardías con poca reserva solo se puede otorgar tratamiento paliativo.

Objetivo: Determinar la prevalencia de hepatocarcinoma dentro del servicio de gastrocirugía del HE CMN SXXI “Dr Bernardo Sepulveda” de 1ero enero del 2012 hasta julio del 2015.

Material y Métodos: Se realiza un estudio, observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte, sin riesgo para el paciente.

El estudio se realizó dentro del año 2015, con información obtenida de los expedientes, reportes de histopatología, estudios de imagen, laboratorio en el periodo comprendido entre 1ero de enero del 2012 a 31 de julio del 2015 de pacientes que fueron manejados dentro del servicios de gastrocirugía en el HE CMN SXXI

INTRODUCCION

El Carcinoma Hepatocelular (CHC) es el tumor primario en hígado más frecuente. Actualmente siendo el sexto más común de todos los tumores malignos en general y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo ¹.

Factores de riesgo

Todos los cánceres surgen de una acumulación de mutaciones genéticas que se van dando con el paso del tiempo, las cuales le confieren una ventaja de supervivencia a las células con anomalías fenotípicas. Existe una relación importante entre la hepatitis crónica y la lesión hepática de larga duración, para el desarrollo de CHC; sugiriendo así que la inflamación es un factor de riesgo clave en el desarrollo de este tumor ². Aparte del proceso inflamatorio se ha identificado que la infección por virus de hepatitis B es por sí solo un factor de riesgo, esto debido a su capacidad de integrarse al genoma del huésped, produciendo mutaciones a nivel genético y epigenético. El virus de hepatitis C al ser un virus de RNA no produce estos cambios.

La cirrosis hepática es el contexto principal para el desarrollo del CHC hasta en un 90% de los casos, la cual a su vez se encuentra provocada hasta en 80% por infección de los virus de hepatitis B y C. ^{3,4}

Otros factores de riesgo independientes por sí mismos son el consumo de toxinas, de estas el principal es el consumo de alcohol, sin embargo existen otras como la Aflatoxina B1 y el tabaquismo. ^{5,6}

Se han identificado otros factores como la edad avanzada, sexo masculino, obesidad y la presencia de concentraciones elevadas de AFP, así como probablemente una infección por virus de inmunodeficiencia adquirida humana (VIH) la cual se ha demostrado que aumenta el deterioro progresivo de la función hepática, y queda aun por verlo como un factor independiente de la generación de CHC. ^{7,8,9}

Prevención

La prevención principal es evitar la infección por los virus de hepatitis B y C, así como evitar la exposición a toxinas. Se han desarrollado programas de vacunación efectivos para el VHB, así como programas de seguridad en el uso de transfusiones de hemoderivados y sanidad sexual para prevenir la infección por VHC. Se deben desarrollar programas sociales para la prevención del consumo inapropiado de alcohol; evitar el consumo de alimentos contaminados por Aflatoxina B1 y su almacenamiento en lugares húmedos. Se deben realizar campañas de salud pública para la prevención de la obesidad.

En el caso de pacientes que han presentado ya la infección por VHB y VHC, es necesario llevar un adecuado manejo médico, siendo que en la actualidad existen terapias efectivas para estos organismos, sin embargo en pacientes que ya han presentado cirrosis es poco probable que estas terapias sean efectivas en la prevención del CHC siendo que el daño ya está instaurado y probablemente las lesiones genéticas ya hallan comenzado.¹⁰

Tamizaje en pacientes de alto riesgo

Se han demostrado en diversos estudios el beneficio de realizar un tamizaje en pacientes con infección de VHB para la búsqueda de CHC, sin embargo no se cuenta con pruebas suficientes para realizarlo de rutina y solo se toma como opinión de experto. La meta principal del tamizaje es detectar el CHC en etapas tempranas cuando aún es potencialmente curable.¹¹

El éxito del tamizaje en pacientes con factores de riesgos para CHC depende de una realización óptima de USG, lograr un diagnóstico acertado, una etapificación efectiva, y la disponibilidad de terapias curativas tempranas.¹²

El tratamiento curativo a largo plazo solo posible en etapas tempranas, sin embargo cuando se detecta en cuadros sintomáticos, se traduce en etapas tardías, con poca efectividad de los tratamientos disponibles.

Cuando se detectan pacientes positivos, es necesario seguir los criterios diagnósticos establecidos por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígados (AASLD)¹¹. En nódulos menores a 1cm en pacientes con cirrosis no se identifican CHC en al menos un 60% de los casos por lo que es recomendable, solo el seguimiento mediante imagen. En nódulos mayores a 1cm se puede realizar un diagnóstico confiable al presentar estos un patrón de reforzamiento intenso a la aplicación de contraste intravenosos en la fase arterial y fenómeno de “Wash-Out” en la fase venosa tardía; un solo estudio de imagen dinámico es suficiente para establecer un diagnóstico confiable, de no ser así y la sospecha ser alta se deberá realizar una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), a pesar de presentar elevación de los niveles séricos de AFP ya que el colangiocarcinoma y el CHC pueden presentar elevaciones similares. Es importante señalar que aún la biopsia no da un 100% de certeza diagnóstica y por lo tanto es de suma importancia realizar una diagnóstico integral con métodos de imagen, estado clínico y marcadores tumorales, para poder tomar la decisión terapéutica más adecuada en estos pacientes.^{13,14}

Etapificación

Los sistemas de etapificación son cruciales para establecer un pronóstico. Así como establecer una relación entre el tratamiento y respuesta de los pacientes. En la actualidad no existe un sistema validado internacionalmente. En el caso de CHC la enfermedad hepática subyacente afecta directamente en los resultados y la posibilidad de tratamiento del paciente. Es por eso que se debe tomar en cuenta la etapa tumoral y la función hepática.

La gran mayoría de los sistemas de etapificación en CHC, incluyendo el sistema TNM, tienen su mayor utilidad en la identificación de la enfermedad avanzada, con mal pronóstico; sin embargo ninguno ofrece relación alguna con las indicaciones para tratamiento

La Estrategia para etapificación del Cáncer Hepático de Barcelona Clinic es actualmente el sistema más aceptado, ya que este divide a los pacientes en 4 grupos acordes a la etapa de la enfermedad: 1) Muy temprana/temprana 2)Intermedia 3)Avanzada 4)Tardía. Posteriormente desarrollando el modelo pronóstico de cada etapa, tomando en cuenta el

impacto del tratamiento. Los paciente en etapa temprana son aquellos con tumores <5cm, o dos o tres nódulos <3cm. Dependiendo de la función hepática, los pacientes pueden ser tomados en cuenta para terapias curativas como es el caso de las resección, trasplante y terapias ablativas. Alcanzando sobrevidas a 5 años de entre 50% y 70%. En pacientes con terapias intermedias solo se ha encontrado beneficio en la quimioembolización, alcanzado sobrevida de 50%. En pacientes con etapas tardías, la sobrevida llega a ser menor a un año y estos se benefician del sorafenib. En pacientes con etapas tardías, los cuales cuentan con síntomas relacionados al CHC, insuficiencia hepática severa, son pacientes los cuales solo es posible el tratamiento paliativo.^{15,16}

Tratamiento

Los resultados obtenidos en el tratamiento de CHC dependen principalmente en la evaluación de distintos factores, de los cuales los mas importantes es la reserva hepática y la etapa tumoral. En aquellos pacientes en los que se identifican este tumor, sin tener cirrosis subyacente, es posible realizar resecciones hepáticas grandes, las cuales son bien toleradas. Sin embargo en pacientes con cirrosis es necesario realizar una valoración de la funcionalidad para valorar cual es el mejor tratamiento para estos pacientes. Ya que en estos la primera línea de tratamiento debe ser el trasplante hepático, de no ser posible esto se deberá buscar realizar técnicas de radioablación.^{1,16}

El protocolo para iniciar el tratamiento se realiza con la evaluación de la función hepática mediante la clasificación de Child-Pugh, y valorar a detalle la extensión tumoral; de manera que se deben realizar una pesquisa por nódulos satélites, invasión vascular, enfermedad extrahepática y trombosis de la vena porta.^{11,14}

La primera línea de tratamiento en el CHC, sin presencia de cirrosis hepática subyacente o cirrosis muy bien compensada, es la resección quirúrgica. Los pacientes no pueden ser valorados mediante la clasificación de Child-Pugh; solo los pacientes con valores de bilirrubina normales y una hipertensión portal no relevante para el pronóstico quirúrgico, son candidatos ideales para estos procedimientos. Este tipo de pacientes tienen un bajo riesgo de descompensación hepática y una sobrevida a los 5 años de hasta 70%. Sin embargo aquellos que presenta hipertensión portal descompensada su sobrevida cae hasta el 50%.

El trasplante hepático se encuentra indicado en etapas tempranas, con pacientes que no son candidatos para una resección hepática, siendo los mejores candidatos aquellos con tumores solitarios menores a 5cm o dos o tres lesiones menores a 3cm. Es necesario descartar la premiación vascular así como la invasión extrahepática.^{17,18,19}

Los pacientes no candidatos para resección quirúrgica deben ser manejados mediante técnicas de radioablación, en caso de encontrarse contraindicada es posible la infiltración con etanol. Los pacientes ideales en estos casos son aquellos que cuentan con tumores únicos menores a 2cm; en los cuales se han logrado tasas de éxito mayores al 90%, siendo comparables con la resección quirúrgica.^{20,21}

Aquellos sujetos que se encuentran en etapas tardías, con tumores grandes y multifocales, una opción terapéutica es la quimioembolización (TACE) la cual ha demostrado mejoría en la sobrevida de los pacientes que aún no se encuentran con sintomatología producida por el CHC, siendo meramente la paliación locoregional factor significativamente estadístico para el resultado en el manejo de este tipo de pacientes.²²

Es importante mencionar que dentro del servicio de gastrocirugía el tratamiento es proporcionado por médicos especialistas en cirugía hepatopancreato-biliar, enfocándonos principalmente a la cirugía resectiva en pacientes en etapas tempranas; y en caso de pacientes con etapas tardías no candidatos a resección se utiliza principalmente la quimioembolización con danorubicina y lipiodol.

JUSTIFICACIÓN

No se conoce la prevalencia de CHC, mortalidad a 90 días postquirúrgicos y la sobrevida a 2 años dentro del HE CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepulveda”. Es importante conocer estos datos, ya que en un futuro podremos realizar protocolos de diagnóstico y estadificación, así como mejorar las estrategias terapéuticas en estos casos.

MAGNITUD DEL ESTUDIO

La importancia radica en conocer la prevalencia de CHC en el HE CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepulveda”, los antecedentes de los pacientes, los reportes de histopatología, los resultados posquirúrgicos para conocer y la mortalidad a 90 días posteriores a la cirugía y la sobrevida a 2 años.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El estudio es totalmente factible ya que contamos con el servicio completo en cuanto a recurso técnicos, infraestructura, material consumible. Se cuenta además con la información disponible en cuanto al expediente clínico los reportes de histopatología de las piezas obtenidas a partir de las resecciones hepáticas, así como los datos por tomografía sugerentes de CHC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de CHC en el servicio de gastrocirugía de HE CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepulveda” y cual es la mortalidad postquirúrgica y sobrevida en estos pacientes a 2 años?

HIPOTESIS

Existe una alta prevalencia de CHC en el servicio de gastrocirugía del HE CMNS SXXI “Dr. Bernardo Sepulveda”

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de CHC dentro del servicio de gastrocirugía del HE CMN SXXI “Dr Bernardo Sepulveda” de 1ero enero del 2012 hasta julio del 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la mortalidad postquirúrgica a 90 días de pacientes con CHC que se sometieron a cirugía.
- Determinar la morbilidad postquirúrgica a 90 días de pacientes con CHC que se sometieron a cirugía.
- Determinar la sobrevida a 6 meses, 1 año y 2 años de pacientes con CHC que se sometieron a cirugías.
- Determinar la sobrevida a 6 meses, 1 año y 2 años de pacientes con CHC que se sometieron a quimioembolización.
- Valorar la recurrencia a 6 meses, 1 año y 2 años de pacientes sometidos a cirugía resectiva.
- Valorar la progresión de la enfermedad a pacientes con CHC sometidos a quimioembolización a 6 meses, 1 año y 2 años.

DISEÑO

Se realiza un estudio, observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte, sin riesgo para el paciente

MATERIAL Y MÉTODO.

El estudio se realizó dentro del año 2015, con información obtenida de los expedientes, reportes de histopatología, estudios de imagen, laboratorio en el periodo comprendido entre 1ero de enero del 2012 a 31 de julio del 2015 de pacientes que fueron manejados dentro del servicios de gastrocirugía en el HE CMN SXXI. Los datos obtenidos se descargaron en una hoja de recolección y se sometieron a análisis estadístico por el programa SPSS v.

CRITERIO DE INCLUSIÓN

- Pacientes derecho habientes del IMSS.
- Pacientes con diagnóstico de CHC confirmado por histopatología o estudio tomográfico, según Guías Internacionales de NCCN.
- Pacientes que se sometieron a cirugía con diagnóstico de CHC por el servicio de gastrocirugía de HE CMN SXXI “ Dr Bernardo Sepulveda”.
- Pacientes que se sometieron quimioembolización con diagnóstico de CHC por el servicio de gastrocirugía de HE CMN SXXI “ Dr Bernardo Sepulveda”.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin expediente disponible.
- Pacientes fallecidos o que no cumplan con el periodo de tiempo antes del punto de corte de este estudio.
- Pacientes perdidos en el seguimiento.

TAMAÑO DE MUESTRA

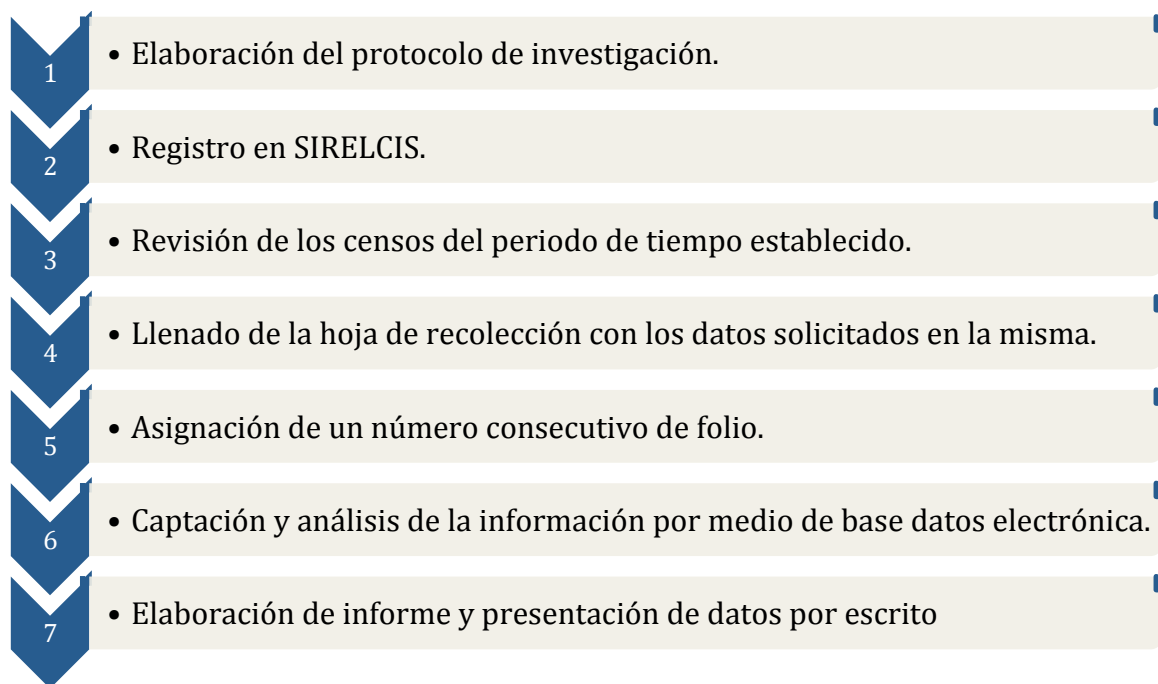
Se realizó un muestro de conveniencia durante el año 2015, el cual incluyo a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio sometidos a cirugía resectiva y quimioembolización por el diagnóstico de CHC en el servicio de gastrocirugía del HE CMN SXXI en el periodo comprendido de

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Sintomatología	Conjunto de síntomas que son característicos de una enfermedad determinada o que se presentan en un enfermo.	Son los principales síntomas que se presentan asociados al hepatocarcinoma	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades o patologías propias del paciente además de la enfermedad por divertículo esofágico.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Obesidad	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo	Estado mórbido en donde el índice de masa corporal de una persona es superior de 30 kg/mt ²	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Cirrosis Hepática	Enfermedad que se caracteriza por una lesión que se desarrolla en las vísceras, especialmente en hígado, y consiste en la induración de los elementos conjuntivos y atrofia de los demás	Datos clínicos, por imagen o histopatológicos de cirrosis hepática.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Infección por virus de hepatitis B o C	Colonización y multiplicación de agentes patógenos en un organismo. Puede o no dar lugar a una enfermedad manifiesta	Confirmación por serología de infección por virus de Hepatitis B/C	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
insuficiencia hepática	La disfunción metabólica de la glándula hepática, la cual se manifiesta por ictericia, hipoalbuminemia, coagulopatía, edema, encefalopatía	Pacientes con antecedentes de enfermedad hepática subyacente, los cuales son clasificados mediante clasificación de Chil-Pugh	Cualitativa	ordinal	A B C
Alfafetoproteína prequirúrgica	Proteína producida por el hígado y el saco vitelino durante el embarazo, cuyos niveles disminuyen poco después del nacimiento. Se encuentra elevada en procesos neoplásicos e inflamatorios del hígado	Presencia de niveles séricos elevados de AFP 3 veces por arriba del punto de corte normal	Cuantitativa	Continua	Microgramo sobre litro
Imagen tomográfica característica de CHC	Estudio de imagen que utiliza rayos x para crear imágenes transversales del cuerpo.	Estudio de radiología donde se identifica el patrón clásico de hepatocarcinoma "wash-out".	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Tipo de tratamiento	Conjunto de acciones o pasos a seguir, en forma secuenciada o sistemática para el tratamiento de hepatocarcinoma	Procedimientos realizados para el manejo de hepatocarcinoma	Cualitativa	Nominal	Resección quirúrgica Quimioembolización Mixta
Tamaño tumoral	Conjunto de dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales	Tamaño del tumor en sus diámetros mayores	Cuantitativa	Continua	Centímetros

	tiene mayor o menor volumen.	ya sea por tomografía o por procedimiento quirúrgico			
Tiempo quirúrgico	Duración del tiempo operatorio	Tiempo del acto quirúrgico	Cuantitativa	Continua	Minutos
Hemorragia transoperatoria.	Salida de sangre desde el aparato circulatorio, provocada por la ruptura de vasos sanguíneos como venas, arterias y capilares.	Pérdida sanguínea producida por el acto quirúrgico.	Cuantitativa	Continua	Mililitros
Recurrencia por imagen de USG		Evidencia de recurrencia, metástasis o persistencia de lesión tumoral mediante USG	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Defunción	Muerte de una persona.	Muerte del paciente durante el procedimiento quirúrgico o a consecuencia del mismo.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Reporte de histopatología	Corroboración por medio del estudio a nivel de la histopatología de una pieza quirúrgica para confirmación de una patología dada.	Corroboración por resultado histopatológico de que se trata de un hepatocarcinoma	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Tasa de Sobrevida	Proporción de pacientes que sobreviven del total de pacientes afectados por la enfermedad o sometidos a un tratamiento en un lapso determinado.	Proporción de pacientes que sobreviven a 6 meses, 1 y 2 años posterior al procedimiento quirúrgico o la quimioembolización.	Cualitativa	Ordinal	Vivo Muerto
Recurrencia	Reaparición de los síntomas de una enfermedad tras un periodo de ausencia de los mismos.	Presencia de lesiones hepáticas por imagen o aumento de AFP al triple de su valor normal posterior a normalización de la misma.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente

FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES



ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo de investigación cumple con los principios de acuerdo con la declaración de Helsinki, actualizada en la 52 Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, Escocia. Octubre del 2000. Considerando los principios de toda investigación:

- **Respeto:** Se respetó el anonimato del paciente.
- **Beneficencia:** El presente estudio de investigación tuvo como finalidad el beneficio del paciente.
- **Justicia:** Trato justo y equitativo a la privacidad del paciente y los participantes en el estudio.

Este estudio respetó la ley general de Salud y código de Núremberg, y las políticas propias del hospital en donde se llevó a cabo.

No se afectaron los criterios éticos establecidos. La información se obtuvo del expediente clínico, respetando la privacidad de lo escrito, sin riesgo para el paciente.

No existe conflicto de intereses por parte de los autores del presente estudio.

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

La elaboración del protocolo de investigación se realizó por el tesista Dr. José Alfredo García Quintero, así como la recolección de datos de pacientes con CHC obtenidos del servicio de gastrocirugía asesorado por el Dr. Mauricio de la Fuente Lira (Medico Adscrito del servicio de gastrocirugía), de los reportes de histopatología disponibles en el servicio de Anatomía Patológica y los expedientes clínicos disponibles en el servicio de Archivo Clínico del HE CMN siglo XXI. Posteriormente se efectuó el análisis estadístico, la información será supervisada por el Asesor de tesis Dr., médico adscrito al servicio de gastrocirugía.

Como materiales se utilizaron los expedientes clínicos del archivo de la unidad, las libretas de reportes de histopatología, papelería básica, así como equipo de computación

para vaciar la información. Por ser un estudio descriptivo, observacional no se requiere de recursos financieros.

RESULTADOS

Se recolectaron los datos de 67 pacientes con el diagnóstico de CHC, los cuales fueron manejados en el servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda". Se localizó el expediente completo de 15 casos (2 casos se perdieron durante el seguimiento) de los cuales 5 (29.4%) fueron hombres y 12 (70.5%) mujeres. La edad promedio fue de 65 años (D.E. +/- 14.8),

Del total de 17 pacientes, 14 (82%) contaban con el diagnóstico previo de cirrosis hepática y se encontraban en seguimiento por el servicio de Gastroenterología; 13 (76.5%) clasificados como Child-Pugh A y 1 (5.9%) Child-Pugh B. De estos pacientes, 12 (70.5%) tuvieron infección por virus hepatotropos: VHC en 11 (64.7%) pacientes y 1 (5.88%) con infección por VHB; en el resto el diagnóstico fue EHGA en 1 (5.9%) caso y cirrosis primaria criptogénica en 1 (5.9%). Se identificaron 3 (17.64%) pacientes sin cirrosis o enfermedades de base previa.

Clínicamente, 2 (11.7%) pacientes tuvieron algún tipo de sintomatología no relacionada con la patología de base, (pérdida de peso involuntaria y dolor abdominal).

El método de imagen inicial para establecer el diagnóstico de estos pacientes fue: TAC en 11 (64.7%) casos, 4 (23.5%) con USG y 2 (11.7%) con RM. En todos los casos se realizó una TAC confirmatoria. De los 15 pacientes con TAC, 12 (70.6%) presentaron fenómeno de lavado ("Wash out"), y 2 (11.8%) presentaron un patrón distinto, en los cuales el diagnóstico fue corroborado mediante histopatología. En 14 (82.4%) pacientes se reportó mediante imagen una sola lesión mientras que en el resto fueron reportaron 2. En el aspecto bioquímico, a 12 pacientes se les realizó cuantificación de alfafetoproteína previo al tratamiento identificando un valor promedio de 25 UI/ml (D.E. +/- 408.4). Encontrándose por arriba del valor normal en 9 (52.94%) pacientes.

En 15 (88.3%) pacientes se indicó tratamiento; 7 (42%) pacientes fueron manejados en 2 tiempos con cirugía y quimioembolización, 7 (42%) recibieron únicamente quimioembolización y 1 (5.9%) únicamente cirugía, con una mortalidad global de 0%.

De los 8 (47%) pacientes a los que se sometió a cirugía, la mortalidad posquirúrgica fue de 0%. En 1 (5.9%) caso se reportó una complicación tardía por infección del sitio quirúrgico y fue manejada exitosamente sin otras complicaciones. El lapso de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento fue de 65 días (D.E. +/-14.8); y del diagnóstico inicial a la cirugía fue de 107.25 días. El tipo de cirugía que se realizó fueron 4(23.5%) hepatectomías no anatómicas, 2 (11.8%) segmentectomías 1 (5.9%) trisegmentectomía central, 1 (5.9%) segmentectomía + metastasectomía. La resección fue total en 6 (35%) casos y 2 (11.8%) se identificó tumor en el borde quirúrgico, confirmado por histopatología. El tiempo quirúrgico promedio fue de 150 minutos (D.E.+/- 58). El sangrado promedio fue de 375 ml (D.E. +/- 180) y solo 1 (5.9%) paciente requirió transfusión de hemoderivados. La estancia hospitalaria postquirúrgica promedio fue de 3.87 días y ningún paciente requirió estancia en terapia intensiva. En 5 (29%) de estos pacientes se identificaron 2 nódulos a comparación de lo que se reportó previamente en la tomografía. El tamaño tumoral promedio fue de 45 mm (D.E. +/- 17.9) en su eje mayor..

En los casos sometidos a quimioembolización, 7 (42%) fueron tratados únicamente con éste método ya que no eran candidatos a resección quirúrgica, mientras que 7 (42%) fueron tratados posterior a cirugía al detectar recurrencia tumoral o bordes quirúrgicos positivos. Se siguió el protocolo de quimioembolización (TACE por sus siglas en inglés); en 13 (76.5%) pacientes se utilizó danorubicina con lipiodol, y en 1 (5.9%) se utilizó gemcitabina. La estancia hospitalaria para todos los casos fue de 1 día. El promedio de sesiones de quimioembolización fue de 1.72 (D.E. +/- 1.21). Se reportó 1 (5.9%) caso de complicación la cual fue tromboembolia pulmonar, manejándose mediante hospitalización y anticoagulación, con buena evolución y posterior alta del servicio.

De los pacientes mencionados previamente con insuficiencia hepática previa al tratamiento, 8 (47.1%) evolucionaron posteriormente a Child-Pugh B y 1 (5.9%) a Child-Pugh C. La sobrevida global de los pacientes que recibieron tratamiento, (de cualquier tipo), fue de 46 meses (D.E. +/- 17.2). Con un periodo libre de enfermedad promedio de 18.5 meses (D.E. +/- 16.4). En 10 (58.8%) casos se detectó recurrencia tumoral. El seguimiento de todos los pacientes se realizó mediante TAC, y se les realizó cuantificación de alfa-fetoproteína encontrando valores promedio de 46 (D.E. +/- 72.5).

DISCUSIÓN

Según la literatura internacional, la incidencia mundial del carcinoma hepatocelular es de 4.8%, con una mortalidad de 7.9%. En 2010 el INEGI reportó una mortalidad de 7.3% provocadas por CHC, haciéndolo la tercera causa de muerte en el país, con un índice de fatalidad (IF) del 0.99, es por esto que se trata de un tema de relevancia para la salud en nuestro país.

En la actualidad, existen numerosos estudios publicados en la literatura internacional respecto al tratamiento de esta enfermedad, instaurando como estándar de oro la cirugía resectiva y el trasplante hepático según las condiciones generales del paciente, así como las características del tumor. Sin embargo, en México hay pocos estudios referentes al tratamiento, especialmente dirigidos a la terapia médica, así como a la recurrencia posterior a la cirugía resectiva, motivo por el cual se consideró relevante realizar un seguimiento para esta cohorte de pacientes en nuestro hospital. En este trabajo pudimos observar una epidemiología y datos demográficos similares a la reportada en otras publicaciones, 82% de nuestros pacientes contaban con diagnóstico previo de cirrosis hepática siendo la principal causa de esta la infección de virus hepatotropos (el más frecuente VHC). Al realizar una comparación de medias con prueba T de Student, se encontró una relación significativa con una tendencia en los pacientes con diagnóstico de infección por virus B y C con la recurrencia tumoral ($p = 0.034$), lo cual concuerda con lo reportado.

Por otra parte, todos los pacientes en esta serie que se trataron con cirugía resectiva se encontraban en etapas intermedia o temprana de la clasificación de Barcelona, lo cual puede influir en el resultado posterior al manejo con cirugía resectiva o quimioterapia, ya que se puede considerar que pacientes en etapas tempranas de padecimientos oncológicos tienen mejor pronóstico y esto un factor determinante para la recurrencia tumoral en etapas posteriores. En este trabajo identificamos la necesidad de un seguimiento estrecho a pacientes de alto riesgo (como los que cuentan con antecedente de infección por VHC), con un impacto importante en el pronóstico. Se realizó TAC confirmatoria en 15 de los cuales un 80% presentaron un fenómeno de lavado; mientras que 75% a los que se les realizó cuantificación de alfafetoproteína presentaron valores por arriba de lo normal, con un promedio de 25 (D.E. +/- 408). Debido a la poca factibilidad de las biopsias en nuestro centro, se realizó el diagnóstico y seguimiento con

métodos de imagen y laboratorio clínico, por lo cual consideramos que el diagnóstico del CHC debe ser una integración clínica, radiológica y bioquímica obteniendo así resultados que no incluyen la necesidad de métodos invasivos.^{1,23,24}

La supervivencia a 5 años reportada en pacientes con CHC es de 41%-74% en pacientes no cirróticos, y 30%-50% en pacientes con cirrosis.²⁵ La recurrencia llega hasta el 70% después de 5 años, con predictores de recurrencia temprana siendo una alfa-fetoproteína >2000ng/dL, resección no anatómica, invasión micro y macrovascular, márgenes positivos y tumores poco diferenciados.²⁶ La mortalidad postquirúrgica en otras series es de 10% en cirróticos y de 5% en no cirróticos.²⁷ En nuestro hospital la mortalidad fue de 0% durante el periodo perioperatorio y en el seguimiento de este grupo en los primeros 5 años posteriores al tratamiento de los pacientes en los cuales se contó con información del expediente clínico; con una supervivencia promedio de 46 meses (D.E. +/- 17.2) Lo cual concuerda con la supervivencia reportada por Burrel et al.²² Se identificó recurrencia en 10 (58.8%) pacientes, lo cual se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura, y encontramos un periodo libre de enfermedad con una media de 18.5 meses (D.E. +/-16.4) Lo cual es similar a lo reportado por Crissien et al.²⁸

CONCLUSIONES

Actualmente en nuestro país existe una pobre cultura en la donación de órganos, así como poca infraestructura y apoyo para los programas de trasplante hepático. Este tipo de padecimientos solo pueden ser tratados dentro de hospitales de concentración y con equipos altamente especializados. Actualmente en México solo existen pocos grupos a nivel público, convirtiendo esto en un proceso largo en el cual muchos pacientes pueden progresar a etapas más avanzadas de la enfermedad; es por esto que consideramos importante enfocarnos en terapias como la cirugía resectiva, ablativas y la embolización, ya que en casos bien seleccionados han demostrado ser curativas. En pacientes no candidatos a cirugía o con recurrencia de la enfermedad, la quimioembolización es una buena alternativa como tratamiento inicial, así como control de la recurrencia hasta que el paciente pueda recibir un trasplante hepático.

Podemos observar lo importante que es realizar un seguimiento estrecho en pacientes de alto riesgo, mediante estudios especializados y dirigidos a la identificación de este padecimiento, siendo de suma importancia la tomografía y cuantificación seriada de alfa-fetoproteína, así como su pronto envío a un servicio de alta especialidad ante la sospecha o corroboración del diagnóstico.

Es fundamental que los pacientes que cuentan con el diagnóstico de carcinoma hepatocelular sean manejados en un centro de concentración, como es caso del servicio de gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepulveda” de CMN SXXI, donde se cuenta con cirujanos especializados dentro de la cirugía hepatopancreatobiliar y gracias a esto se obtienen tasas bajas de morbimortalidad, ya que cuentan con los conocimientos necesarios para que el manejo de estos pacientes se lo menos accidentado posible, como es el manejo prequirúrgico, tranquirúrgico y postquirúrgico en cirugía de hígado la cual requiere de personal especializado y multidisciplinario en las áreas de diagnóstico, cirugía, anestesia y hemodinamia.

Gracias a la aplicación de distintas técnicas de diagnóstico y tratamiento, se les puede ofrecer una mayor esperanza de vida a estos pacientes, así como un mejor estado general durante la enfermedad, con bajas tasas de complicaciones y mayores periodos

libres de enfermedad, es importante también que sean realizadas en el tiempo y alternancia adecuados.

Es importante mencionar que el presente estudio muestra una serie pequeña de casos de carcinoma hepatocelular por los casos perdidos ya que no contaban con expediente clínico disponible, por lo que se propone ampliar el seguimiento para continuar este trabajo con un estudio prospectivo de nuevos casos en los siguientes años.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. HEPATOCARCINOMA

A. Información general.

1) Nombre del paciente: _____ 2) Afiliación: _____
3) Edad: _____ años 4) Género: (Masculino)(Femenino)

B. Información preoperatoria.

5) Sintomatología

	SI	NO
Perdida de peso	_____	_____
Ictericia	_____	_____
Dolor abdominal	_____	_____

Otros: _____

6) Enfermedades hepáticas asociadas

	SI	NO
Cirrosis	_____	_____
Infección por VHC	_____	_____
Infección por VHB	_____	_____
Insuficiencia hepática	_____	_____
Child-Pugh	_____	_____

Otros: _____

7) Comorbilidades:

	SI	NO
Obesidad (IMC > 30 kg/mt ²)	_____	_____
Diabetes Mellitus	_____	_____
Hipertensión arterial sistémica	_____	_____
Insuficiencia renal crónica	_____	_____
Desnutrición (IMC < 18 kg/mt ²)	_____	_____

Otros: _____

8) Laboratorios preoperatorios.

Hemoglobina	_____ g/dL
Leucocitos	_____ /mm ³
Linfocitos	_____ /mm ³
Neutrófilos	_____ /mm ³
Na	_____ meq/L
K	_____ meq/L
Cl	_____ meq/L
Proteínas totales	_____ g/dL
Albúmina	_____ g/dL

Globulina _____ g/dL
 Creatinina serica _____
 Glucosa _____
 Bilirrubina total _____
 Bilirrubina indirecta _____
 Bilirrubina directa _____
 TGO _____
 TGP _____
 FA _____
 GGT _____
 Alfafetoproteina _____

9) Métodos diagnóstico:

	SI	NO
TAC patrón "wash-out": _____	_____	_____
Tamaño de tumor por imagen: _____		
Numero de nódulos: _____		

C. Información Terapeutica:

10) Quimioembolización SI NO

10) Cirugía: SI NO

12) Fecha de cirugía: ____ . ____ . ____

13) Procedimiento quirúrgico:

Tipo de procedimiento:

a) Hepatectomía _____

b) Sectorectomía: _____

c) Segmentectomía: _____

Sistema de drenaje (SI) (NO):

a) Abierto b) Cerrado

14) Hallazgos:

Localización del tumor:

Segmentos hepáticos: _____

Características del tumor:

Tamaño ____ cm

Tiempo quirúrgico __: __

Hemorragia ____ ml

15) Complicaciones quirúrgicas:

	SI	NO
Lesión a órganos adyacentes: _____	_____	_____
Lesión vascular (especificar): _____	_____	_____

D. Información Postoperatorio.

16) Métodos diagnósticos de control:

USG:

TAC:

Alfa-feto proteína :

17) Morbilidad

a) Infección de herida quirúrgica (SI) (NO)

Manejo _____

b) Hematoma (SI) (NO)

c) Seroma (SI) (NO)

Manejo: _____

d) Neumonía (SI) (NO)

e) IVU (SI) (NO)

f) Reintervención quirúrgica (SI) (NO) Indicación:

Hallazgos: _____

Procedimiento: _____

h) Complicaciones cardiopulmonares (SI) (NO). Cual:

K) Otro: _____

16) Manejo en Terapia intensiva: (SI) (NO)

a) Indicación: _____ b) Días de hospitalización en UTI: _____

17) Defunción (SI) (NO) Idx: _____ Fecha: ____.

18) Confirmación por reporte de histopatología (SI) (NO)

19) Mejoría de Sintomatología (SI) (NO)

20) Progresión tumoral

a) Progresión tumoral (SI) (NO) _____

b) Periodo libre de enfermedad (MESES) _____

c) Recurrencia tumoral (SI) (NO) FECHA:

d) Sobrevida: _____

Fecha: __/__/__

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"Experiencia en el manejo de hepatocarcinoma durante 4 años en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI"
Patrocinador externo:	NO APLICA
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	No se conoce la prevalencia de CHC, mortalidad a 90 días postquirúrgicos y la sobrevivida a 2 años dentro del HE CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepulveda". Es importante conocer estos datos, ya que en un futuro podremos realizar protocolos de diagnóstico y estadificación, así como mejorar las estrategias terapéuticas en estos casos. Determinar la prevalencia de Hepatocarcinoma dentro del servicio de gastrocirugía del HE CMN SXXI "Dr Bernardo Sepulveda" de 1ero enero del 2012 hasta julio del 2015.
Procedimientos:	Se realizará revisión de expedientes de los pacientes con el diagnóstico de hepatocarcinoma valorados y manejados en Centro Médico Nacional Siglo XXI
Posibles riesgos y molestias:	La revisión de expedientes y la aplicación de métodos estadísticos no generará ningún riesgo a su salud (riesgo menor al mínimo)
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El uso de la información obtenida en el expediente clínico para dar a conocer la experiencia en el manejo quirúrgico de pacientes con diagnóstico de hemangioma hepático.
Información sobre resultados	Se entregará el resultado de forma individual al paciente en caso de solicitarlo..
Participación o retiro:	De forma voluntaria, podrá retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos que proporcione serán manejados bajo estricta privacidad y confidencialidad,
Beneficios al término del estudio:	Conocer los procedimientos quirúrgicos realizados y otras medidas terapéuticas de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Investigador responsable: José Alfredo García Quintero Colaboradores:
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

BIBLIOGRAFÍA

1. Forner,A, Reig,M,E, Rodriguez de Lopes, C, Bruix,J(2012) Chapter 80: Hepatocellular carcinoma, en Blumgart Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. Editorial Elsevier Saunders ed. 5ta. pp. 1283-1289.
2. Arbuthnot P, Kew M, 2001: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 82:77-100.
3. Brechot C, 2004: Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 127:S56-S61.
4. Degos F, et al, 2000: Hepatitis C virus related cirrosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death *Gut* 47:131-136.
5. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM, 2004: Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S87-S96.
6. Colombo M, Donato MF, 2005: Prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 25:155-161.
7. Calle EE, et al, 2003: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625-1638.
8. Clark JM, 2006: The epidemiology of non alcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 40:S5-S10.
9. Vibert E, et al, 2011: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 53:475-482.
10. Liaw YF, et al, 2004: Lamivudine for patients with chronics hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351:1521-1531.
11. Briux J, Sherman M, 2011: Managment of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020-1022.
12. Sangiovanni A, et al, 2004: Increase survival of cirrohotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 126:1005-1014.
13. Forner A, et al, 2009 [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)* 132:272-287.
14. Bruix J, Sherman M, 2005: Managment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208-1236.
15. Forner A, et al, 2010: Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 30:61-74.

16. Mashaal D, et al, 2016: A Review and Update of Treatment Options and Controversis in the Management of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 263:e1-e13.
17. Dhir M, et al, 2012: Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a metanalysis. *HPB (Oxford)* 14:635-645.
18. Rahman A, et al 2012: Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A metanalysis. *J Gastrointest Surg.* 16:1897-1909.
19. Proneth A, et al 2014: Is resection or transplanation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrosis if both are posible? A systematic review and metaanalysis *Ann Surg Oncol* 21:3096-3107.
20. Lencioni, R, Crocetti, L 2012: Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma *Radiology* 262:43-58.
21. Bertot LC, et al 2011: Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 21:2584-2596.
22. Burrel M, et al 2012: Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug elutin beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 56:1330-1335.
23. González Huezco M.S., et al 2014: Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex.* 79(4):250-262.
24. Edith Y.Ho, et al 2014 Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. *HPB* 16,758-767.
25. WongR, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(1):16-24.
26. Ishizawa T, Hasegawa A, Aoki T, et al. Neither multiple tumor nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.*2008;134(7):1908-1916.
27. Colleoni M, Audisio RA, De Braud, Fazio N, Martinelli G, Goldhirsh A. Practical considerations in treatment of hepatocelullar carcinoa. *Drugs.* 1998;55(3):367-382.
28. Crissien AM, Frenette C. Current management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;10(3):153-161.