

República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Centro de Educación Médica de Amistad Dominico-Japonesa  
Residencia de Imagenología

TUMORES HEPATICOS EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS EN CENTRO DE  
EDUCACION MEDICA DE AMISTAD DOMINICO-JAPONESA, (CEMADOJA), 2012.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:  
**IMAGENOLOGÍA**

Sustentante:

Dr. Ramón Teófilo Cedeño De Jesús

Asesores:

Dra. Magdalena Ortiz Andújar (clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2013

## CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción. . . . .	1
I.1. Antecedentes. . . . .	1
I.2. Justificación . . . . .	6
II. Planteamiento del Problema. . . . .	7
III. Objetivos. . . . .	8
III.1. General . . . . .	8
III.2. Específicos. . . . .	8
IV. Marco Teórico . . . . .	9
IV.1. Hígado . . . . .	9
IV.1.1. Definición. . . . .	9
IV.1.2. Anatomía hepática. . . . .	9
IV.1.2.1. Localización . . . . .	9
IV.1.2.2. Circulación sanguínea del hígado . . . . .	12
IV.1.2.3. Drenaje linfático del hígado . . . . .	12
IV.1.2.4. Inervación del hígado . . . . .	12
IV.1.3. Fisiología del hígado. . . . .	12
IV.1.4. Histología hepática. . . . .	14
IV.2. Tumores hepáticos primarios malignos. . . . .	14
IV.2.1. Hepatocarcinoma . . . . .	14
IV.2.1.1. Factores etiológicos. . . . .	15
IV.2.1.1.1. Cirrosis hepática . . . . .	15
IV.2.1.1.2. Virus de la hepatitis B . . . . .	17
IV.2.1.1.3. Infección por el VHC . . . . .	17
IV.2.1.1.4. Etanol. . . . .	18
IV.2.1.1.5. Aflatoxinas. . . . .	18
IV.2.1.2. Manifestaciones clínicas . . . . .	19

IV.2.1.3. Diagnóstico. . . . .	19
IV.2.1.3.1. Datos de laboratorio. . . . .	20
IV.2.1.3.2. Ultrasonografía . . . . .	20
IV.2.1.3.3. Tomografía computarizada helicoidal . . . . .	22
IV.2.1.3.4. Resonancia magnética. . . . .	22
IV.2.1.3.5. Arteriografía . . . . .	22
IV.2.1.3.6. Biopsia hepática. . . . .	22
IV.2.1.3.7. Anatomía patológica . . . . .	23
IV.2.1.3. Prevención. . . . .	24
IV.2.1.4. Pronóstico . . . . .	25
IV.2.1.5. Tratamiento. . . . .	25
IV.2.1.5.1. Resección quirúrgica. . . . .	25
IV.2.1.5.2. Trasplante hepático . . . . .	25
IV.2.1.5.3. Ablación percutánea del tumor . . . . .	27
IV.2.1.6.4. Tumor en estadio avanzado . . . . .	28
IV.2.2. Hepatocarcinoma fibrolamelar . . . . .	28
IV.2.2.1. Factores genéticos . . . . .	29
IV.2.2.2. Factores congénitos . . . . .	30
IV.2.2.3. Nutrición . . . . .	30
IV.2.2.4. Parásitos . . . . .	31
IV.2.2.5. Micotoxinas . . . . .	31
IV.2.3. Colangiocarcinoma . . . . .	33
IV.2.4. Angiosarcoma. . . . .	34
IV.2.5. Hepatoblastoma. . . . .	35
IV.2.6. Otros tumores primarios malignos. . . . .	35
IV.2.6.1. Metástasis hepáticos. . . . .	35
IV.3. Tumores hepáticos primitivos benignos . . . . .	36
IV.3.1. Hemangioma. . . . .	36
IV.3.2. Hiperplasia nodular focal . . . . .	36
IV.3.3. Hemangioendotelioma hepático infantil . . . . .	38

IV.3.4. Carcinoma hepatocelular . . . . .	40
IV.3.5. Sarcoma embrionario indiferenciado (SEI).. . . . .	40
IV.3.6. Hiperplasia nodular focal (HNF) . . . . .	41
IV.3.7. Seudotumor inflamatorio . . . . .	41
IV.3.8. Quistes hepáticos . . . . .	42
IV.3.9. Otras tumoraciones hepáticas benignas. . . . .	43
V. Operacionalización de las variables . . . . .	44
VI. Material y métodos. . . . .	45
VI.1. Tipo de estudio. . . . .	45
VI.2. Demarcación geográfica. . . . .	45
VI.3. Universo y muestra . . . . .	45
VI.4. Criterios . . . . .	45
IV.4.1. De inclusión. . . . .	45
IV.4.2. De exclusión. . . . .	45
VI.5. Instrumento de recolección de la información . . . . .	45
VI.6. Procedimiento. . . . .	46
VI.7. Tabulación de datos. . . . .	46
VI.8. Aspecto ético. . . . .	46
IV.10. Consentimiento informado . . . . .	46
VII. Resultados . . . . .	47
VIII. Discusión. . . . .	51
IX. Conclusiones . . . . .	52
X. Recomendaciones . . . . .	53
XI. Referencias. . . . .	54
XII. Anexos. . . . .	58
XII.1. Cronograma. . . . .	58
XII.2. Instrumento de recolección de datos. . . . .	59
XII.3. Costos y recursos. . . . .	60
XII.4. Imágenes . . . . .	61
XII.5. Evaluación . . . . .	68

## I. INTRODUCCIÓN.

Los tumores hepáticos pueden ser no cancerosos (benignos) o cancerosos (malignos). Los tumores cancerosos pueden originarse en el hígado, o bien pueden propagarse al hígado desde otras partes del cuerpo (metástasis). Un cáncer originado en el hígado se denomina cáncer hepático primario; por el contrario, si el cáncer se ha originado en otra parte del cuerpo se lo denomina cáncer metastásico. La gran mayoría de las formas de cáncer hepático son metastásicos.

Los tumores hepáticos no cancerosos son relativamente frecuentes pero, en general, no producen síntomas. La mayoría se detectan cuando, por algún otro motivo, se realizan determinadas pruebas clínicas, tales como una ecografía, una tomografía computadorizada (TC) o una resonancia magnética (RM). Sin embargo, algunos de estos tumores causan un aumento de volumen del hígado y sangramiento dentro de la cavidad abdominal. El hígado, en general, funciona correctamente, por lo que los análisis de sangre muestran concentraciones normales o ligeramente elevadas de enzimas hepáticas.<sup>1</sup>

### I.1. Antecedentes.

El cáncer de hígado es una neoplasia maligna poco frecuente en niños y adolescentes. Se divide en dos grandes subgrupos histológicos: hepatoblastoma y carcinoma hepatocelular. La incidencia de los tumores hepáticos en niños de 14 años o menos es de 2,4 por cada 100.000, de los cuales 2 de cada 100.000 padecen de hepatoblastoma. Epidemiología

La incidencia de hepatoblastoma en los Estados Unidos parece haberse duplicado en los últimos 25 años, mientras que la incidencia de carcinoma hepatocelular en los Estados Unidos tiene variación mínima en las edades comprendidas entre los 0 y 19 años. Se desconoce la causa del aumento de la incidencia de hepatoblastoma, pero puede contribuir a este el aumento de la supervivencia de lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer, que se sabe que se relaciona con el hepatoblastoma.

La edad de la aparición del cáncer de hígado en los niños se relaciona con la histología tumoral. Habitualmente, los hepatoblastomas se presentan antes de los 3

años y aproximadamente 90% de los tumores hepáticos malignos en los niños de 4 años y menos de edad son hepatoblastomas.

La incidencia de carcinoma hepatocelular es insignificante en los niños de 14 años y menos de edad. La tasa de supervivencia general de niños con hepatoblastoma es de 70%. pero es de solo 25% en aquellos con carcinoma hepatocelular

Siempre se indica una biopsia del tumor para asegurar el diagnóstico de un tumor hepático, excepto en las siguientes situaciones. Lactantes con hemangiomas hepáticos o hemangioendotelomas, que se pueden diagnosticar mediante pruebas de imágenes diagnóstico.

En el caso de coriocarcinoma de hígado en lactantes, que se puede diagnosticar mediante pruebas de imágenes y una concentración marcadamente elevada de gonadotropinacoriónica humana beta (GCH- $\beta$ ) Los marcadores tumorales de la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y la GCH- $\beta$  son muy útiles para el diagnóstico y manejo de los tumores hepáticos.

La cura del hepatoblastoma o el carcinoma hepatocelular exige una resección macroscópica completa del tumor. Si un hepatoblastoma se extirpa por completo, la mayoría de los pacientes sobrevive, pero menos de un tercio de los pacientes tienen lesiones que se pueden tratar mediante una resección completa en el momento del diagnóstico pronóstico.

Con frecuencia, la quimioterapia puede disminuir el tamaño y el alcance del hepatoblastoma, lo que permite que se realice una resección completa. El trasplante ortóptico de hígado ofrece una opción adicional de tratamiento para los pacientes cuyos tumores permanecen irresecables después de la quimioterapia preoperatoria Si bien el carcinoma hepatocelular es a menudo ampliamente invasor o multicéntrico, el hepatoblastoma es con mayor frecuencia unifocal. Por lo tanto, la resección es posible más a menudo en el caso del hepatoblastoma que en el del carcinoma hepatocelular, que es resecable en menos de 30% de los casos. El trasplante ortóptico de hígado tuvo éxito en niños seleccionados con carcinoma hepatocelular.

#### Factores de riesgo

- Ambientales

- Otras enfermedades

La incidencia de hepatoblastoma aumenta de 1.000 a 10.000 veces en lactantes y niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann. Es un trastorno congénito del crecimiento que provoca un tamaño corporal grande, órganos grandes y otros síntomas.

Defecto de la pared abdominal: hernia umbilical u onfalocelo. Pliegues en los lóbulos de las orejas Agrandamiento de algunos órganos y tejidos. Recién nacidos grandes (grande para su edad gestacional) Ojos grandes y prominentes Lengua grande, algunas veces protruida Letargo hipoglucemia Microcefalia leve Mala alimentación Músculos abdominales separados (diastasis del recto) Convulsiones Testículos no descendidos.

Hay una relación entre el hepatoblastoma y la poliposisadenomatosa familiar (PAF); los niños de familias portadoras del gen APC corren un riesgo 800 veces más alto de contraer hepatoblastoma. Sin embargo, el hepatoblastoma se presenta en menos de 1% de los miembros de familias con PAF Poliposisadenomatosa familiar.

El sarcoma embrionario indiferenciado de hígado (SEIH) es el tercer tipo de neoplasia maligna de hígado más común en niños y adolescentes, y comprende entre 9 y 13% de los tumores hepáticos. Se presenta como una masa abdominal, con frecuencia con dolor o malestar, habitualmente entre los 5 y 10 años de edad. La infiltración difundida por todo el hígado y la metástasis pulmonar son comunes. Se puede parecer a un tumor sólido o quístico en las pruebas de imágenes, frecuentemente con necrosis central. Infecciones por hepatitis B y hepatitis C.

Es importante establecer una distinción diagnóstica entre un SEIH y un rhabdomyosarcoma del conducto biliar (RCB) porque ambos comparten características patológicas clínicas comunes, pero el tratamiento en ambos es diferente.

Hepatoblastoma El hepatoblastoma se origina en los precursores de los hepatocitos y puede tener varias morfologías, incluso las siguientes Células pequeñas que no reflejan ninguna diferenciación epitelial ni estrómic. Células epiteliales embrionarias que se asemejan al epitelio hepático a las 6 a 8 semanas de gestación. Hepatocitos fetales bien diferenciados que morfológicamente no se distinguen de las células hepáticas fetales normales.

Con mucha frecuencia, el tumor consta de una mezcla de precursores de hepatocitos epiteliales. Cerca de 20% de los tumores tienen derivados estrómicos tales como elementos osteoideos, condroideo y rabdoideos. Dos subtipos histológicos tienen importancia clínica: histología puramente fetal en todo el tumor y focos de células pequeñas no diferenciadas.

El análisis de pacientes con tumores de hepatoblastoma inicialmente resecados (antes de recibir quimioterapia) indicó que aquellos pacientes con tumores de histología puramente fetal (HPF) tienen un mejor pronóstico que los que tienen una mezcla de componentes embrionarios más primitivos y que se dividen rápidamente, u otros tejidos indiferenciados.

Las células del carcinoma hepatocelular de tipo adulto son epiteliales, mientras que el hepatoblastoma tiene una apariencia embrionaria menos diferenciada. El carcinoma hepatocelular también difiere del hepatoblastoma en que a menudo surge en un hígado previamente anormal, cirrótico. Ambos tipos histológicos aparecen por lo general en el lóbulo derecho del hígado. Carcinoma hepatocelular.

El sarcoma embrionario indiferenciado del hígado es una entidad clínica y patológica con características propias y representa entre 2 y 15% de las neoplasias hepáticas malignas infantiles. Las características distintivas son glóbulos hialinos intracelulares y anaplasia marcada sobre una base mesenquimatosa. Sarcoma embrionario indiferenciado del hígado.

Estos tumores son habitualmente muy friables y hemorrágicos, y se pueden presentar con hemorragia en el tumor. Están presentes tanto citotrofoblastos como sincitiotrofoblastos. Los primeros son nidos estrechamente envueltos de células de tamaño mediano con citoplasma claro, márgenes de las células diferenciados y núcleos vesiculares. Los últimos son sincitios multinucleados muy grandes formados a partir de citotrofoblastos. Coriocarcinoma.

La supervivencia general (SG) a 5 años en el primer estudio internacional de hepatoblastoma, en el cual el protocolo del estudio exigió el tratamiento de los niños con doxorubicina preoperatoria y quimioterapia con cisplatino, que incluyó a niños con metástasis, fue como sigue: 100% para el estadio 1 de PRETEXT. 91% para el estadio 2 de PRETEXT. 68% para el estadio 3 de PRETEXT. 57% para el estadio 4



de PRETEXT. 25% para los pacientes con metástasis Pronóstico del hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular por estadio de PRETEXT.

En el segundo estudio internacional que comparó la SG a 3 años de pacientes por estadio de PRETEXT sin enfermedad extra hepática, los resultados fueron como sigue:100% para el estadio 1 de PRETEXT. 95% para el estadio 2 de PRETEXT. 84% para el estadio 3 de PRETEXT. 61% para el estadio 4 de PRETEXT. Carlos Rene Espino De la Cueva: Cáncer hepático en pediatría, marzo 11 del 2012. Fuentes Instituto nacional del cáncer.

Antonio Pérez Brioso y Antonio Moré Pérez,<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central de Maputo, Habana, Cuba, 1995, donde se revisaron 200 historias clínicas e informes consecutivos de laparoscopias efectuadas a pacientes atendidos en los servicios de Gastroenterología de los hospitales Militar Central y Central de Maputo, respectivamente, desde marzo de 1988 hasta septiembre de 1989, por la colaboración médica cubana radicada en ese país. Del total de exámenes endoscópicos realizados seleccionamos 53 pacientes (26,5%) en quienes se diagnosticó una enfermedad maligna del hígado, primitiva o metastásica, solitaria o asociada a otro proceso. De ellos, 45 eran del sexo masculino (85%) y 8 del femenino (15%). Las edades oscilaron entre 15 y 81 años con una media de 36,5.

El universo estuvo integrado por 48 enfermos con carcinoma hepatocelular (90,5%), 4 con hígado metastásico (7,5%) y 1, con linfoma hepático (2%). El examen laparoscópico se consideró un método suficiente para diagnosticar las neoplasias del hígado. Los resultados ofrecidos por la laparoscopia se complementaron y comprobaron paulatinamente con la citología aspirativa del hígado (53%), ecografía, necropsias (30%), laparotomía exploradora en casos excepcionales (6%). La biopsia del hígado con trocar de Menghini se realizó solamente en cuadros endoscópicos dudosos (11%), debido al mal estado general de los pacientes.

María Cristina Infante Carbonell,<sup>3</sup> Hospital Militar Docente Clínicoquirúrgico "Dr. Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, 1996. Se aplicó tratamiento quirúrgico resectivo del hígado a 68 pacientes en los 3 hospitales clinicoquirúrgicos de Santiago de Cuba, durante 8 años (1987-1994). En 28 enfermos los tumores eran malignos, en 27 benignos y en el resto quistes solitarios, con predominio del hígado

metastásico en los primeros y del hemangioma cavernoso en los segundos. El cáncer primitivo se diagnosticó en las etapas III y IV. Se practicaron 18 resecciones mayores, entre ellas 8 trisegmentectomías derechas, mientras que las restantes consistieron en resecciones menores y atípicas, sobre todo hepáticas regladas. Aparentemente las complicaciones peroperatorias y posoperatorias no tenían relación con la magnitud de la ablación. El absceso subfrénico fue el de mayor incidencia. La mortalidad no se relacionó con la técnica quirúrgica empleada, pero sí con la etapa clínica del tumor maligno y las complicaciones durante la operación y después de ésta.

## I.2. Justificación.

Los tumores hepáticos ocupan a nivel mundial el quinto lugar en cuanto a frecuencia se refiere y el tercer lugar en relación con la mortalidad tumoral respecto al resto de tipos tumorales, lo que indica su importancia desde el punto de vista clínico.

La escasez de tratamientos efectivos y, que a su vez, sean bien tolerados por los pacientes en estudios avanzados de la enfermedad obliga a la necesidad de investigar nuevas líneas terapéuticas.

Esta investigación pretende contribuir con la eliminación de los factores que predisponen el tumor hepático, así como el número de incidencias del mismo, motivándonos a tomar como centro de estudio Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El hígado es un órgano que con frecuencia se afecta por procesos tumorales. Los tumores que se originan en los distintos elementos celulares del hígado se denominan tumores hepáticos primarios y pueden ser benignos o malignos. Los tumores que afectan al hígado pero están originados en otros órganos constituyen los tumores hepáticos secundarios o metástasis hepáticas. La clasificación de los tumores hepáticos primarios se basa en las células en que se originan (hepatocelular, colangiolar o mesenquimal). El más frecuente de los tumores primarios malignos es el hepatocarcinoma (HCC) que representa el quinto cáncer mundial y el tercero como causa de muerte. Los tumores hepáticos benignos son frecuentes y pueden detectarse en el 5%-20% de las autopsias. En Europa y Estados Unidos, las metástasis de carcinoma son 40 veces más frecuentes que el cáncer primario, mientras que las de linfoma y sarcoma son más raras.<sup>4</sup>

Es por lo ya expuesto que nos surge el interés de responder a la siguiente interrogante:

¿Cuál es la incidencia de tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012?

### **III. OBJETIVOS.**

#### **III.1. General.**

1. Determinar la incidencia de tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012.

#### **III.2. Específicos.**

1. Determinar la edad de los pacientes.
2. Identificar el sexo de los pacientes.
3. Conocer el motivo de la consulta.
4. Identificar el diagnóstico radiológico de los pacientes.
5. Conocer el diagnóstico histopatológico de los pacientes.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Hígado.

#### IV.1.1. Definición.

El hígado es la más voluminosa de las vísceras y una de las más importantes por su actividad metabólica. Es un órgano glandular al que se adjudica funciones muy importantes, tales como la síntesis de proteínas plasmáticas, función desintoxicante, almacenaje de vitaminas y glucógeno, además de secreción de bilis, entre otras. También es el responsable de eliminar de la sangre las sustancias que puedan resultar nocivas para el organismo, convirtiéndolas en inocuas; está presente en el ser humano, y se le puede hallar en vertebrados y algunas otras especies inferiores.<sup>5</sup>

#### IV.1.2. Anatomía hepática

##### IV.1.2.1. Localización.

El hígado se localiza en casi la totalidad de la región del hipocondrio derecho, el epigastrio (no sobrepasa el límite del reborde costal, salvo en un cuadro de hepatomegalia) y una porción del hipocondrio izquierdo, llenando el espacio de la cúpula diafragmática, donde puede alcanzar hasta la quinta costilla, y se relaciona con el corazón a través del centro frénico, a la izquierda de la vena cava inferior. Estas tres regiones forman parte de la región toracoabdominal, la región intermedia entre el tórax y la cavidad abdominal propiamente dicha. El hígado situado debajo del diafragma comprende tres compartimientos peritoneales, llámense: compartimiento subfrénico derecho o hepático, compartimiento subfrénico izquierdo o esplénico, y compartimiento medio o celiaco. En algunos casos el hígado se encuentra en el lado opuesto al que debería de encontrarse normalmente, esto se debe a diversas patologías que el individuo puede presentar al nacer.

Su consistencia es blanda y depresible, y está recubierto por una cápsula fibrosa, sobre la cual se aplica el peritoneo, parte de la superficie del hígado (excepto en el área desnuda del hígado, que corresponde a su superficie postero-superior).<sup>5</sup>

- Aspectos generales

- Forma: se compara con la mitad superior del ovoide horizontal, de gran extremo derecho, alargado transversalmente.

- Coloración: rojo pardo.
  - Consistencia: friable (desgarrable). Está constituido por un parénquima, rodeado por una fina cápsula fibrosa, llamada cápsula de Glisson.
  - Longitud: en el adulto mide aproximadamente 26 cm (horizontal) por 15 cm (vertical) en sentido anteroposterior, y 8 cm de espesor a nivel del lóbulo derecho.
  - Peso aproximado: 2 kg.
- Está dividido en cuatro lóbulos:
    - lóbulo derecho, situado a la derecha del ligamento falciforme;
    - lóbulo izquierdo, extendido sobre el estómago y situado a la izquierda del ligamento falciforme;
    - lóbulo cuadrado, visible solamente en la cara inferior del hígado; se encuentra limitado por el surco umbilical a la izquierda, el lecho vesicular a la derecha y el hilio del hígado por detrás;
    - lóbulo de Spiegel (lóbulo caudado), situado entre el borde posterior del hilio hepático por delante, la vena cava por detrás.

Clínicamente, y quirúrgicamente sobre todo, se emplea el concepto de segmento hepático, basándose en las divisiones arteriales y en el hecho de que haya pocas anastomosis entre segmentos. Si miramos por la cara anterosuperior del hígado, podemos distinguir de derecha a izquierda un segmento posterior, en el borde del lado derecho, seguido de un segmento anterior, un segmento medial y un segmento lateral que forma el límite izquierdo.

El hígado se relaciona principalmente con estructuras situadas al lado izquierdo del abdomen, muchas de las cuales dejan una impresión en la cara inferior del lóbulo derecho del hígado.

Así, tenemos de atrás a delante la impresión cólica, la impresión duodenal, pegada a la fosa cística, y la impresión renal, menos marcada. En la cara inferior del lóbulo izquierdo están la impresión gástrica y la escotadura del esófago, en el borde posterior. El hígado también se relaciona anatómicamente con el diafragma y con el corazón.

La base del hígado da entrada al hilio hepático, que no es sino la zona de entrada de la vena porta, la arteria hepática y la salida del conducto hepático. El omento (epiplón) menor (fijado en una prominencia de la cara inferior denominada tubérculo omental) reviste el fondo de los surcos de la base del hígado (surco del ligamento venoso, surco del ligamento redondo) y alcanza el borde posterior de la cara inferior, donde el peritoneo que lo recubre pasa a revestir el diafragma y la pared posterior, formando el ligamento hepatorenal. Por delante, el peritoneo reviste la cara diafragmática hasta su límite superior, donde salta a revestir la cara abdominal del diafragma. Entre los dos repliegues de peritoneo que saltan de la superficie del hígado al diafragma, queda comprendida la cara desnuda del hígado, zona en la que el peritoneo no recubre la cápsula hepática. Por esta zona la cava inferior se relaciona con el hígado y recibe las venas hepáticas.

En la cara diafragmática se encuentra el ligamento falciforme, el cual se extiende hasta alcanzar la zona umbilical. Por su borde libre corre el ligamento redondo del hígado (restos de la vena umbilical embrionaria). Este resto de la vena umbilical se une a las venas subcutáneas periombilicales que irradian desde el ombligo, las cuales drenan en la vena ilíaca externa y finalmente en la cava inferior. En casos patológicos con hipertensión portal estas venas se dilatan, dando lugar al fenómeno de la cabeza de Medusa.

El ligamento falciforme puede ser considerado como el resto del mesogastrio ventral (en la porción no desarrollada del septum transversum por la invasión embrionaria del brote duodenal) que se extiende por el mesogastrio ventral y que contribuye a la formación del hígado. Este ligamento, al llegar a la parte posterior de la cara diafragmática del hígado, se divide en dos hojas, dando lugar al ligamento coronario (límite superior del área desnuda del hígado). Cada una de estas hojas se dirige hacia cada uno de los bordes derecho e izquierdo del hígado, en donde se une a la hoja peritoneal de la cara visceral del hígado, que se refleja sobre el diafragma, formando los ligamentos triangulares derecho e izquierdo (éste último más definido que el derecho).

La estructura del hígado va a seguir las divisiones de la vena portal. Tras la división de ramos segmentarios, las ramas de la vena porta, acompañadas de las de

la arteria hepática y de las divisiones de los conductos hepáticos, se encuentran juntas en el espacio porta (vena interlobulillar, arteria interlobulillar y conductillos interlobulillares).<sup>6</sup>

#### IV.1.2.2. Circulación sanguínea del hígado

La circulación hepática es de naturaleza centrípeta y está formada por el sistema porta y la arteria hepática. El sistema porta constituye el 70-75 por ciento del flujo sanguíneo (15 ml/min) y contiene sangre poco oxigenada y rica en nutrientes proveniente del tracto gastrointestinal y del bazo. La circulación general depende de la arteria hepática, rama del tronco celíaco que contiene la sangre oxigenada (irrigación nutricia).

Cada espacio porta se encuentra en la confluencia de los lobulillos hepáticos, que son formaciones más o menos hexagonales de células hepáticas y que posee en el centro la vena centrolobulillar, cuya confluencia da lugar a las venas hepáticas, que finalmente drenan en la vena cava inferior. Por lo tanto, la sangre rica en nutrientes de la absorción intestinal (vena porta) y en oxígeno (arteria hepática) se mezcla en los sinusoides hepáticos (espacios entre hepatocitos), para metabolizarlos y sintetizar las sales biliares. Fenómenos infecciosos, tóxicos e inflamatorios, entre otros, desestructuran los lobulillos hepáticos y los espacios porta, conduciendo a la hipertensión portal porque obstaculizan el flujo sanguíneo.

En los últimos estudios acerca de los componentes del hígado se ha encontrado que éste tiene la capacidad de producir gastrina y ayudar al estómago en el vaciamiento gástrico, ya que posee un citocromo llamado AS\*57. Este órgano es el principal productor de la urea, la que posteriormente es excretada en los riñones.<sup>6</sup>

#### IV.1.2.3. Drenaje linfático del hígado

El drenaje linfático del hígado corre a cargo de vasos que desembocan en la vena cava inferior o en los ganglios hepáticos que siguen el recorrido inverso de la arteria hepática.<sup>6</sup>



#### IV.1.2.4. Inervación del hígado

El hígado recibe nervios del plexo celiaco, de los nervios neumogástrico izquierdo y derecho y también del frénico derecho, por medio del plexo diafragmático. El aporte nervioso también le viene del plexo celíaco que inerva al hepático, mezcla de fibras simpáticas y parasimpáticas. Estos nervios llegan al hígado junto a la arteria hepática.<sup>6</sup>

#### IV.1.3. Fisiología del hígado

El hígado es un órgano o víscera presente en los vertebrados y en algunos otros animales; y es, a la vez, la glándula más voluminosa de la anatomía y una de las más importantes en cuanto a la actividad metabólica del organismo. Desempeña funciones únicas y vitales como la síntesis de proteínas plasmáticas, función desintoxicante, almacena vitaminas, glucógeno, entre otros para el buen funcionamiento de las defensas, etc. Además, es el responsable de eliminar de la sangre las sustancias que pueden resultar nocivas para el organismo, transformándolas en otras inocuas.

El hígado desempeña múltiples funciones en el organismo como son:<sup>5,6</sup>

- producción de bilis: el hígado excreta la bilis hacia la vía biliar, y de allí al duodeno. La bilis es necesaria para la digestión de los alimentos;
- metabolismo de los carbohidratos:
- la gluconeogénesis es la formación de glucosa a partir de ciertos aminoácidos, lactato y glicerol;
- la glucogenólisis es la fragmentación de glucógeno para liberar glucosa en la sangre;
- la glucogenogénesis o glucogénesis es la síntesis de glucógeno a partir de glucosa;
- metabolismo de los lípidos;
- síntesis de colesterol;
- producción de triglicéridos;
- síntesis de proteínas, como la albúmina y las lipoproteínas;

- síntesis de factores de coagulación como el fibrinógeno (I), la protrombina (II), la globulina aceleradora (V), proconvertina (VII), el factor antihemofílico B (IX) y el factor Stuart-Prower (X).
- desintoxicación de la sangre:
- neutralización de toxinas, la mayor parte de los fármacos y de la hemoglobina;
- transformación del amonio en urea;
- depósito de múltiples sustancias, como:
- glucosa en forma de glucógeno (un reservorio importante de aproximadamente 150 g);
- vitamina B12, hierro, cobre,...
- En el primer trimestre del embarazo, el hígado es el principal órgano de producción de glóbulos rojos en el feto. A partir de la semana 12 de la gestación, la médula ósea asume esta función.

#### IV.1.4. Histología hepática

El tejido hepático es un tejido estable. Presenta una gran capacidad de regeneración en respuesta a estímulos externos, como lesiones o procesos tumorales. Sin embargo, las lesiones crónicas como el alcoholismo y las infecciones hepáticas implican una pérdida constante y prolongada del parénquima, sin la proliferación compensatoria necesaria. En consecuencia, el parénquima hepático es reemplazado por tejido fibroso y acúmulos de grasa, produciendo así cirrosis.<sup>7</sup>

#### IV.2. Tumores hepáticos primarios malignos

##### IV.2.1. Hepatocarcinoma

También denominado hepatoma y cáncer primitivo de hígado. Es uno de los tumores más frecuentes en el mundo. Se estima que anualmente se diagnostican más de 500.000 nuevos casos y que el 5,4% de todos los cánceres corresponde a un HCC. Este aumento de la incidencia en los últimos años se debe a una serie de factores como son la mejor detección del mismo, la mayor supervivencia de los pacientes con cirrosis evolucionada y el aumento de la inmigración procedente de

países con prevalencia más alta. Dos hechos epidemiológicos caracterizan este cáncer: su desarrollo sobre un hígado previamente enfermo y el que las causas de esta hepatopatía sobre la que asientan difieren de acuerdo con la localización geográfica. Ello origina el que su distribución mundial sea muy heterogénea y como consecuencia, que se hayan diferenciado regiones de baja, media y alta prevalencia. Entre las primeras figuran los países del norte de Europa, Estados Unidos y Canadá (incidencia: 4/100.000 habitantes/año; prevalencia: 1- 8/100.000 habitantes), donde una de cada 100 muertes por cáncer lo es por un HCC. Habitualmente, se desarrolla sobre una cirrosis hepática a razón del 1% al 8% anual.

Todas las cirrosis pueden sufrir esa evolución, pero ello es particularmente frecuente en las cirrosis por los virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) y en las de etiología alcohólica. En estos países es dos veces más frecuente en el hombre que en la mujer y se presenta en la sexta o séptima décadas de la vida. Los países de la cuenca mediterránea son representativos de una prevalencia media (10-50/100.000 habitantes) y se asocia a cirrosis preferentemente por el VHC (75%-80%). El África subsahariana y el sudeste asiático están incluidos en las zonas de alto riesgo. En estos países se presentan entre el 75% y el 80% de todos los HCC del mundo (incidencia de 100-150/100.000 habitantes/año). En África, cuando aparece el tumor, únicamente el 50% coincide con una cirrosis hepática, en los restantes existe una hepatitis crónica por VHB, VHC y más frecuentemente por ambos virus, siendo raro que la cirrosis sea de etiología alcohólica. En estos países subsaharianos, el HCC se desarrolla en edades más tempranas, entre los 20 y los 40 años, es 7 a 8 veces más frecuente en el hombre que en la mujer y es responsable de más del 30% de las muertes por cáncer. Tanto en África como en el sudeste asiático, a los factores víricos se suma la frecuente contaminación de los alimentos por aflatoxina.<sup>8,9,10</sup>

#### IV.2.1.1. Factores etiológicos

##### IV.2.1.1.1. Cirrosis hepática.

Está presente en la mayoría de los pacientes que desarrollan un HCC y si bien cualquier tipo de cirrosis puede predisponer al desarrollo de este tumor, este riesgo es particularmente alto cuando la cirrosis es de etiología vírica B o C, se debe a una

deficiencia de alfa-1-antitrip-sina o a una hemocromatosis. El riesgo también es alto si coinciden más de un factor etiológico, como la infección por el VHB y el VHC, una infección vírica con abuso alcohólico o bien la coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con el VHC. La etiología alcohólica de la cirrosis también es un factor de riesgo, pero menor que las de causa vírica, probablemente debido al efecto inhibitor que tiene el alcohol sobre la proliferación hepatocelular. Tras la supresión del alcohol y la liberación de esa frenación, el riesgo de degeneración maligna aumenta. Existen algunas causas de cirrosis en las que el riesgo de HCC es bajo como la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria o la cirrosis autoinmune. No se conoce con seguridad el mecanismo por el que la cirrosis actúa como factor predisponente para el desarrollo del HCC pero se supone que en ello interviene la secuencia de lesión inflamación necrosis regeneración. Se sabe que en el curso de las mitosis se producen lesiones o defectos en el ADN que carecen de trascendencia biológica, ya que la célula dispone de medios para reconocerlos y repararlos.<sup>11</sup>

La proteína p53 desempeña un papel esencial ya que se une en forma de tetrámero al ADN y re-conoce la presencia de esas alteraciones. Cuando esto ocurre, p53 detiene la mitosis hasta que ese defecto es corregido. Si ello no se consigue porque la lesión existente en el ADN es grave, p53 pone en marcha otros mecanismos que conducen a la muerte celular por apoptosis. Únicamente las células que tienen un ADN intacto o reparado entran en la fase S del ciclo celular y concluyen su división. Cuando la proteína p53 falta o es anormal o bien el ciclo celular se encuentra activado por otros factores, este ciclo puede concluirse a pesar de que las lesiones en el ADN no se hayan reparado. Si esto ocurre, las nuevas células portan esos defectos que se transmitirán a la descendencia. Como la ausencia de control por parte de la p53 persiste, en las nuevas células siguen sumándose errores que conducen a la carcinogénesis. Además de la p53, otros factores contribuyen a la inhibición del ciclo celular y de la proliferación hepatocelular.<sup>12</sup>

En los HCC se encuentran con mucha frecuencia mutaciones en los genes de estas proteínas supresoras, lo que justifica el que se produzca la proliferación celular

incontrolada. En la cirrosis hepática activa existen condiciones favorables para la proliferación celular aún cuando la p53 se mantenga funcionalmente intacta debido a que las células inflamatorias liberan múltiples factores de crecimiento que pueden superar los efectos frenadores de las proteínas inhibidoras.<sup>13</sup>

#### IV.2.1.1.2. Virus de la hepatitis B.

Su relación etiopatogénica se basa en la frecuencia con que los pacientes con este tumor están infectados por este virus y en que existe un paralelismo geográfico entre la prevalencia de la infección vírica y la del HCC. En el África subsahariana, el 60%-90% de los enfermos con HCC están infectados por el VHB, mientras que en los países con prevalencia media o baja, esto ocurre única-mente en el 1%-5%. Se sabe que en los portadores del VH Bel riesgo de desarrollar un HCC es 100 a 200 veces mayor que en los no infectados. Además de estos datos epidemiológicos existen otros experimentales que apoyan lo referido. Los mecanismos oncogénicos de esta infección probable-mente son múltiples, ya que por un lado interviene la secuencia mencionada de inflamación necrosis regeneración, pero también participa el hecho de que el VHB es un virus ADN que tiene capacidad para integrarse en el genoma de la célula que infecta.<sup>14</sup>

Esta integración puede favorecer la activación de genes de la vecindad que participan en el ciclo celular, aunque esto probablemente ocurre en pocas ocasiones. Más frecuente es que la integración determine un reordena-miento genético que conduce a la inestabilidad genómica y consecuentemente a la transformación neoplásica. Además, la proteína HBxAg producida por esas células transformadas por la integración vírica es activa y participa en la inducción de la proliferación celular y en la frenación de la muerte celular por apoptosis. Por otro lado, el HBsAg se une a la pro-teína p53 y anula su función controladora del ciclo celular.<sup>14</sup>

#### IV.2.1.1.3. Infección por el VHC.

Su papel etiológico viene avalado por datos epidemiológicos, ya que el 80% de los HCC que surgen en pacientes en Japón y entre el 50%-75% en los países

occidentales están infectados por este virus. Esta infección tiene un papel más secundario en África ya que el ARN- VHC se encuentra únicamente en el 20% de los HCC. El mecanismo por el que se produce esta asociación no es bien conocido pero se cree que la infección vírica conduce al HCC principalmente a través de la inflamación, necrosis y regeneración. Si bien existen evidencias experimentales que sugieren que el VHC puede, bajo ciertas circunstancias, desempeñar un papel directo en la patogénesis molecular del HCC, ello es todavía motivo de estudio.<sup>14</sup>

#### IV.2.1.1.4. Etanol.

En los países occidentales, el 50% de los HCC sur-gen sobre una cirrosis alcohólica, en especial cuando los pacientes dejan el alcohol. Se cree que también en este caso es la inflamación, la necrosis y la regeneración las que dan lugar al mecanismo carcinogénico. El alcohol no tiene actividad carcinogénica directa, sin embargo, como inductor enzimático que es, puede favorecer la activación de otros carcinógenos. Además, puede facilitar la aparición de lesiones en el ADN al inducir estrés oxidativo o bien a través del acetaldehído.<sup>14</sup>

#### IV.2.1.1.5. Aflatoxinas.

Son sustancias que contaminan a cereales, maíz, arroz, soja y otros alimentos en países de clima cálido y húmedo y que están producidas por el *Aspergillus flavus* y *parasiticus*. En estos países, como Sudáfrica y China, se pueden detectar concentraciones muy altas de aflatoxina B1 en el hígado de los pacientes con HCC. En el hígado, esta aflatoxina origina un cambio en la secuencia ADN que es detectado y reparado por la célula pero sustituyendo la guanina por una timidina, de tal forma que la secuencia normal AGG del codón 249 del gen de la p53 queda sustituido por la secuencia AGT. Esta mutación determina que la proteína p53 no se sintetice, con las consecuencias antes referidas. Aunque el gen de la p53 puede encontrarse mutado en gran número de HCC tanto de países occidentales como orientales, la mutación en el codón 249 se encuentra únicamente en los países donde la parasitación de los alimentos por el *Aspergillus flavus* es frecuente. La importancia

etiopatogénica de la aflatoxina es particularmente grande cuando coincide con una infección vírica.<sup>14</sup>

#### IV.2.1.2. Manifestaciones clínicas

En el 80%-90% de los casos, el HCC se diagnostica en enfermos con una cirrosis hepática ya conocida y debe sospecharse en aquellos cirróticos en los que se produce un deterioro rápido de su estado general o se presenta una descompensación de su enfermedad (ictericia, ascitis que responde mal al tratamiento, edemas, prurito, encefalopatía, hemorragia digestiva) sin causa que lo justifique. Cuando el tumor está avanzado suele originar dolor abdominal y la apreciación por parte del paciente de una masa en hipocondrio derecho. Ocasionalmente se presenta con síntomas o signos paraneoplásicos, tales como fiebre persistente, hipercalcemia o hipoglucemia y no es infrecuente el que la primera manifestación sea un hemoperitoneo secundario a la rotura del tumor o bien un dolor mecánico como consecuencia de metástasis óseas. En la exploración física, además de los signos propios de la cirrosis, en los casos en que el tumor está avanzado puede palparse una hepatomegalia de superficie irregular, dura y habitualmente dolorosa.

Puede auscultarse un soplo arterial en la zona, que es consecuencia del aumento de vascularización tumoral, o bien detectarse una ascitis sanguinolenta al realizar una paracentesis. Esta sintomatología aparece cuando los tumores están en fases muy avanzadas de su evolución, cuando los pacientes ya no pueden beneficiarse de un tratamiento curativo. Antes de llegar a este estadio, el HCC pasa por fases en las que no origina ningún síntoma y en las que si se descubre puede beneficiarse de tratamientos curativos. Desde la generalización del empleo de la ultrasonográfica en el estudio de las enfermedades hepáticas, la detección del HCC en fase asintomática es cada vez más frecuente.<sup>14</sup>

#### IV.2.1.3. Diagnóstico

Debe ir dirigido al diagnóstico precoz del HCC, cuando exponencialmente curable.<sup>15</sup>

#### IV.2.1.3.1. Datos de laboratorio.

Las alteraciones analíticas son inespecíficas e indistinguibles de las originadas por la cirrosis. Se puede detectar un aumento de la fosfatasa alcalina y de la GGT en ausencia de hiperbilirrubinemia como reflejo de la infiltración hepática. En el caso de que exista ascitis, la elevación de la LDH y la presencia de alto contenido de hematíes en el líquido deben hacer sospechar la presencia de un HCC, lo cual puede ser confirmado si la citología detecta la presencia de células malignas. Si bien se han descrito un amplio número de marcadores biológicos relacionados con el HCC, la AFP continúa siendo en la práctica la prueba de diagnóstico de referencia. Se trata de una proteína fetal que en el suero de los adultos normales se detecta en concentraciones inferiores a 10 ng/ml. En las áreas donde la incidencia de este tumor es alta, el 95% de los pacientes con HCC tienen valores superiores a los 20 ng/ml pero en nuestro medio esto ocurre únicamente en el 30%, cifra que desciende al 10% cuando se trata de tumores de tamaño inferior a 5 cm. Elevaciones mayores de 100 a 200 ng/ml o ascensos progresivos deben hacer sospechar la presencia de este tumor y valores mayores de 400 ng/ml prácticamente lo aseguran. Una elevación de AFP no es específica del HCC, ya que también puede producirse en la cirrosis hepática, en el embarazo y fundamentalmente en el coriocarcinoma y en el hepatoblastoma. Para aumentar su sensibilidad y especificidad se ha propuesto el empleo de un ELISA con anticuerpos monoclonales, la AFP glucosilada con fructosa o la AFP específica. Se han empleado otros marcadores serológicos del HCC pero no han tenido una aceptación generalizada. La aplicación en el futuro de marcadores muy sensibles como el ARN mensajero-AFP puede ayudar en la monitorización de la recurrencia.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.3.2. Ultrasonografía.

Es el método diagnóstico de elección para la detección de los tumores asintomáticos en los pacientes de riesgo, es decir, en los cirróticos. Con esta finalidad debe realizarse cada 6 meses. Es una prueba no invasiva, repetible, sin riesgo, relativamente barata y capaz de detectar tumores de hasta 0,5 cm. Permite



reconocer tumores inferiores a 3 cm en más del 85% de los casos y, en manos de expertos, puede alcanzar una sensibilidad y especificidad del 90% en tumores de 1 cm. Cuando esta técnica detecta un nódulo hepático inferior a 1 cm, tiene un 50% de posibilidades de que se trate de un HCC pero otras técnicas más invasivas o costosas tampoco permiten clasificarlo más correctamente. Cuando tienen este tamaño suelen aparecer como lesiones hipocogénicas mientras que si son mayores son hiperecogénicas rodeadas de un halo hipocogénico. El hallazgo de estas imágenes y la imposibilidad para clasificar-las, obliga a repetir la exploración cada tres meses hasta que alcance 1 cm. Si esto ocurre, se trata muy probablemente de un HCC pero si no aumenta de tamaño no se puede descartar el que lo sea. Cuando el nódulo mide entre 1 y 2 cm es casi seguro un HCC, pero es difícil diferenciarlo de nódulos de regeneración, hiperplasia nodular focal o metástasis. En estos casos se debe recurrir a otras técnicas de imagen (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética [RM]), aunque con frecuencia tampoco aportan la diferenciación. Además, la AFP suele ser normal cuando el tumor tiene este tamaño. En estos casos puede ser necesario realizar punción biopsia de la lesión por vía percutánea dirigida por ultrasonografía o por TAC.

En los de pequeño tamaño puede haber dificultades para la localización y son frecuentes los falsos negativos. En las lesiones grandes existe el riesgo de sangrado. Algunos autores rechazan la punción ante la posibilidad de originar una siembra tumoral en el trayecto de la punción. Esta es una complicación que se produce en menos del 1% de los casos, y a pesar de la cual se debería practicar en los casos dudosos, cuando el nódulo sea la única indicación de trasplante hepático o no exista una cirrosis. Estas limitaciones para obtener un diagnóstico histológico confirmatorio han llevado a establecer unos criterios de HCC no invasivos. Si la lesión es mayor de 2 cm y la tasa de AFP supera los 400 ng/ml, se puede aceptar el diagnóstico de HCC. Esto último puede hacerse cuando otra prueba de imagen confirma la presencia de un nódulo hipervascularizado ya que en estos casos no hay duda de que se trata de un HCC y no es necesaria la confirmación citológica o biopsica. En el caso de que la ultrasonografía no detecte ningún nódulo pero la AFP esté algo

elevada o muestre una tendencia ascendente, se debe buscar su presencia mediante otra técnica de imagen.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.3.3. Tomografía computarizada helicoidal (TCH).

Se debe utilizar para confirmar las lesiones detectadas por ultrasonografía y cuando se sospecha su existencia pero no se descubren ecográficamente. Se realiza en combinación con la imagen obtenida mediante la administración intravenosa de contraste radiológico y permite una fase portal y otra arterial. En la primera, los nódulos aparecen como zonas hipocontrastadas, mientras que durante la fase arterial aumentan su contraste indicando que son nódulos hipervascularizados. Este comportamiento permite diferenciarlos de los nódulos de regeneración, adenomas, nódulos displásicos o metástasis.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.3.4. Resonancia magnética.

Puede descubrir algunos tumores no hallados por otras técnicas. Los HCC en T2 aparecen como nódulos hiperintensos y en fase T1 como hipointensos, comportamiento completamente diferente al que tienen los nódulos displásicos, de regeneración o los adenomas.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.3.5. Arteriografía.

En la actualidad, ha sido desplazada por la TCH para la planificación de la cirugía. Esta exploración se combina frecuentemente con la inyección de lipiodol, sustancia que es captada por las células endoteliales y por los hepatocitos y en la que queda retenida. Esto se reconoce en la TAC realizada una semana más tarde como una mancha contrastada aislada.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.3.6. Biopsia hepática.

Cuando se detecta una lesión hepática, habitualmente en las técnicas de imagen o accidentalmente en el curso de una laparoscopia o laparotomía, puede practicarse una punción aspiración con aguja o una biopsia. Debido a que el HCC es con frecuencia un tumor friable, la posibilidad de diseminación tumoral, si bien rara, es

posible, por lo que debe reservarse para los casos dudosos en los que la confirmación del diagnóstico mediante el estudio histológico sea fundamental para la actitud a seguir.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.3.7. Anatomía patológica.

Histológicamente, el HCC es un tumor cuyos elementos celulares conservan muchas de las características de los hepatocitos normales. Tienen un citoplasma acidófilo relativamente grande y un núcleo con cromatina en grumos y con nucleolos prominentes. De los hepatocitos normales conservan su capacidad para formar y secretar bilis y para acumular grasa y glucógeno. No es raro que en ellos se detecte hialina de Mallory, que su citoplasma adopte el aspecto en “vidrio esmerilado” y que mediante técnicas inmunohistoquímicas se detecte alfa-fetoproteína (50%). Aunque la mayoría de los HCC tienen un patrón trabecular (“HCC trabecular”) en el que se conserva la arquitectura hepática normal, las células tumorales se agrupan formando trabéculas de grosor variable tapizadas parcialmente por una capa de células endoteliales que forman las paredes de los sinusoides y entre las que hay estructuras que recuerdan a los canaliculos biliares. Se ha descrito una amplia variedad de patrones histológicos según el tipo celular predominante (células claras, células gigantes), la formación de estructuras acinares o el predominio del estroma fibroso. Su grado de diferenciación es variable, de manera que cuando el tumor está bien diferenciado es difícil distinguir sus células de las normales. Cuando está menos diferenciado, las células pueden ser de gran tamaño y multinucleadas y en los tumores anaplásicos se pierde la disposición trabecular. Las células bien diferenciadas mantienen una buena cohesión entre ellas, por lo que tienden a crecer de forma expansiva sin infiltrar el parénquima vecino. Las pobremente diferenciadas, por el contrario, tienden a crecer de forma infiltrativa. Macroscópicamente, el HCC asienta habitualmente sobre un hígado cirrótico y su aspecto puede estar determinado por el momento de su detección y por variantes geográficas.

Suele adoptar una de estas tres formas:<sup>14,16</sup>

- a) expansiva;
- b) multifocal o multicéntrica

#### c) infiltrante

Una forma especial la constituye el HCC pequeño o diminuto. En el tipo expansivo el tumor aparece inicialmente como una masa bien delimitada que desplaza a los grandes vasos de la vecindad que quedan situados en su periferia y son tortuosos. Las grandes masas contienen zonas de hemorragia y de necrosis que originan variaciones en el color. Posteriormente, aparecen nuevos nódulos secundarios en su proximidad. Es la forma que tiene mayor tendencia a romperse y a originar hemoperitoneo cuando asienta sobre un hígado no cirrótico. En el tipo multicéntrico existen formaciones nodulares de tamaño variado y color blanquecino. Si éstas son numerosas, se habla de HCC difuso. En el tipo infiltrante existen múltiples nódulos distribuidos por el parénquima que tienen un color más pálido que el de los nódulos cirróticos, están muy vascularizados y a veces es difícil identificarlos como tumorales. Se entiende por HCC pequeño o diminuto, al HCC único que tiene un tamaño inferior a los 2 cm y que histológicamente suele ser bien diferenciado. En Japón es frecuente una forma en capsulada. El material quirúrgico recibido puede ayudar al establecimiento del estadio por lo que el anatomopatólogo hará constar una serie de características como son, el número y tamaño de los nódulos tumorales, la no afectación de los márgenes quirúrgicos, aspecto macroscópico, invasión vascular, grado de diferenciación, patrón histológico, estado del parénquima hepático adyacente y evaluación de los ganglios linfáticos, si se han remitido, ya que condicionarán la actitud a tomar o la evolución posterior.<sup>16</sup>

#### IV.2.1.4. Prevención

El método más efectivo para prevenir el HCC es la prevención del desarrollo de enfermedades hepáticas y su progresión a cirrosis. Ello incluye campañas de información para evitar la transmisión de las enfermedades víricas y programas de prevención y detección precoz del abuso alcohólico. La infección por el VHB, la principal causa de HCC en el mundo, puede ser eficientemente prevenida mediante vacunación. Las campañas masivas de vacunación infantil frente a este virus realizadas en Taiwán se han traducido en un descenso de la prevalencia del HCC en este país.

El tratamiento de las hepatitis crónicas por el VHB y el VHC con los fármacos actualmente disponibles reducirá en el futuro su incidencia. Estudios realizados en Japón sugirieron que el interferón alfa podría disminuir el riesgo de HCC en pacientes con hepatitis crónica por VHC aun cuando persista la infección vírica, sin embargo, un amplio estudio europeo no lo ha confirmado. Puede contribuir la identificación, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas como la hemocromatosis y la deficiencia de alfa-1-antitripsina, así como un mejor almacenamiento de los productos alimentarios para controlar la exposición a aflatoxinas en las zonas en que éstas constituyen un factor importante. Una vez establecida la cirrosis, se considera que los pacientes deben ser vigilados realizando controles cada 6 meses de AFP y ultra-sonografía. En el futuro, se intentan hacer avances en la quimio prevención y en el diagnóstico molecular precoz.<sup>14,16</sup>

#### IV.2.1.5. Pronóstico

Se están realizando intentos para mejorar la clasificación y consiguientemente la predicción pronóstica, pero todavía no existe acuerdo sobre cuál debe ser recomendada a nivel general. Se considera que el pronóstico viene determinado por el estado del hígado no tumoral, tamaño, extensión y grado de diferenciación del tumor, función hepática, situación del paciente, edad y expectativa de vida. Con finalidad clínica, es más útil dividir a los pacientes dentro de los estadios en los que puede ser clasificado de forma aproximada (ver tratamiento) y entonces desarrollar un pronóstico para cada categoría. Muchos estudios han comprobado que los controles periódicos aumentan la tasa de detección precoz y también la posibilidad de aplicar tratamientos curativos, sin embargo no han demostrado beneficio en términos de supervivencia. Es muy probable que en el futuro esto último se consiga como consecuencia de mejores técnicas diagnósticas, mayor experiencia de los que las realizan y una mejor aplicación de los tratamientos curativos.<sup>14,16</sup>

#### IV.2.1.6. Tratamiento

Nódulo único menor de 5 cm o tres o menos nódulos menores de 3 cm. Si no existe invasión vascular y se descubren en un paciente asintomático se habla de un HCC en estadio temprano. Estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento curativo mediante resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación percutánea.<sup>17</sup>

##### IV.2.1.6.1. Resección quirúrgica.

Únicamente es posible en menos del 10% de los casos, ya que requiere que el tumor se localice en un solo lóbulo, que la función hepática esté conservada y que no exista hipertensión portal. La mortalidad de esta intervención es del 3% al 10% y en los supervivientes la reaparición de nuevos nódulos tumorales en el remanente cirrótico es superior al 75% a los 5 años. Ello puede explicarse porque el HCC es un proceso multicéntrico por naturaleza. Existen algunos estudios que sugieren que la administración de ácido poliprenoico aumenta la supervivencia al disminuir la frecuencia de las recidivas. El mismo efecto se ha referido con la administración de yodo radiactivo inyectado por vía arterial junto con lipiodol, inmunoterapia utilizando células T sensibilizadas a los antígenos tumorales y retinoides acíclicos. Se han demostrado ineficaces la quimioterapia o la quimioembolización previa o tras resección quirúrgica del HCC.<sup>17</sup>

##### IV.2.1.6.2. Trasplante hepático.

Si no existen contraindicaciones, es el tratamiento de elección de los HCC en este estadio temprano ya que elimina el tumor y la cirrosis que predispone a su recidiva. Únicamente entre el 5% y el 10% de todos los HCC pueden beneficiarse de este tratamiento pero su eficacia es indudable ya que la supervivencia a los 3 años es similar a la de los trasplantados por otros motivos (70%-80%). El problema de este tratamiento radica en la carencia de suficientes donantes de órganos, lo que obliga a estos enfermos a permanecer en lista de espera durante un periodo de tiempo durante el cual el tumor sigue su crecimiento y puede pasar a un estadio en el que el trasplante ya no esté indicado. Durante este tiempo de espera se ha propuesto la quimioembolización pero no se ha demostrado su eficacia en términos

de prolongación de la supervivencia. Se ha utilizado laquimioterapia sistémica con 5-fluoruracilo o con doxorubicina pero su eficacia no ha sido contrastada.<sup>17</sup>

#### IV.2.1.6.3. Ablación percutánea del tumor.

El método más utilizado es el que intenta la destrucción de los nódulos tumorales mediante la inyección en su interior de etanol al 95% o de ácido acético, dirigida por US o por TAC. Con lo primero se obtienen respuestas completas en el 70% de los HCC iguales o menores a 3 cm. Está contraindicado cuando existen alteraciones de la coagulación, colestasis extrahepática, ascitismasiva y HCC en estadios más avanzados. Tras la inyección puede producirse dolor por irritación peritoneal por el etanol y febrícula. Son más raras la hemorragia, hemobilia, biliperitoneo, trombosis portal, absceso hepático o la siembra tumoral en el trayecto de la punción. La supervivencia a los 5 años es del 50% cuando los enfermos tienen una cirrosis en grado A, pero desciende al 30% cuando pertenecen al grado B. En los últimos años se han utilizado otras formas de ablación percutánea, entre ellas radiofrecuencia, láser y crioablación, pero la experiencia con estas técnicas es más limitada. La radiofrecuencia podría proporcionar beneficios adicionales en los tumores mayores de 3 cm en los que la inyección percutánea de etanol es incapaz de romper los tabiques intratumorales.<sup>17,18</sup>

Tumor único y mayor de 5 cm o más de 3 nódulos y alguno de ellos mayor de 3 cm. Si no existe invasión venosa y el paciente está asintomático, se dice que el HCC se encuentra en un estadio intermedio. En estos casos no están indicados los tratamientos curativos antes referidos y la única opción es la quimioembolización.

Este tratamiento se basa en el hecho de que el tejido tumoral está nutrido casi exclusivamente por vía arterial, mientras que el tejido normal lo hace preferentemente por vía portal. Por ello, la embolización arterial se sigue de la necrosis tumoral y no del tejido no tumoral si la vena porta es permeable y el flujo portal es hepatópeto. En general, la embolización va precedida de la inyección de lipiodol combinado con un citostático. Se supone que este agente queda retenido en el tumor al igual que lo hace el lipiodol, pero no está demostrado. Este tratamiento está contraindicado cuando existe trombosis portal, flujo portal hepatófugo, alteración

de la coagulación, mala función hepática o presencia de anastomosis portohepáticas. Este tratamiento disminuye el tamaño del tumor y meta análisis recientes demuestran que la supervivencia aumenta cuando se compara con el grupo control.<sup>17,18</sup>

#### IV.2.1.6.4. Tumor en estadio avanzado.

Cuando el tumor tiene las características del estadio anterior pero ha producido invasión vascular o metástasis regionales o a distancia, se considera que el tumor se encuentra en un estadio avanzado. En éste la respuesta al tratamiento es prácticamente nula y el único tratamiento que se podría intentar es la quimioterapia sistémica, pero esta medida es poco eficaz ya que estos tumores son poco sensibles a estos fármacos. Se ha intentado con poco éxito la utilización de agentes antiestrogénicos (tamoxifeno) y de octreótido. Se ha utilizado la radiación externa y más recientemente la interna pero se tiene poca experiencia para conocer su utilidad. Finalmente, se están ensayando nuevas estrategias terapéuticas que incluyen la terapia génica y la inmunoterapia basadas en una mejor comprensión de la patogénesis molecular del HCC.<sup>18</sup>

#### IV.2.2. Hepatocarcinoma fibrolamelar

Es una variante del HCC que constituye el 1%-2% de la totalidad. Predomina en los adultos jóvenes y la cirrosis no parece ser un factor predisponente para su desarrollo, ya que en la mayoría de los casos se localiza en un hígado sano. Su etiología es desconocida y las infecciones víricas no desempeñan ningún papel. Su manifestación clínica más frecuente es el dolor abdominal, seguido de la palpación de una masa en hipocondrio derecho. Los datos de laboratorio muestra únicamente alteraciones inespecíficas.

La AFP está elevada en menos del 25% de los casos, sin embargo en esta variante de HCC es característico el que la proteína fijadora de la vitamina B12 esté muy elevada. Las técnicas de imagen habitualmente evidencian la presencia de calcificaciones intralesionales y ocasionalmente puede verse una cicatriz central. La TAC y la RM son de mayor utilidad que la ecografía.



En la arteriografía puede detectarse una imagen hipervascularizada en la que sus vasos adoptan una distribución radial que puede recordar a la de la hiperplasia nodular focal. Macroscópicamente suele presentarse como una lesión única, bien diferenciada del parénquima circundante pero no encapsulada, y con una cicatriz central que simula una hiperplasia nodular focal. Histológicamente se caracteriza por estar formado por grupos de células grandes, poligonales, con citoplasma granular y gran nucleolo que recuerdan a las neuroendocrinas. Estos grupos celulares están separados por gruesas láminas fibrosas. Entre el 50% y el 75% de estos tumores son resecables con una supervivencia a los 5 años superior al 50%. Se recomienda hacer un seguimiento agresivo con resección del tumor recurrente y de las metástasis. La TAC rutinaria es útil en la detección de recurrencia, especialmente en los primeros 5 años. Cuando el tumor no es resecable, el trasplante hepático es una alternativa válida. En los casos en que ninguna de estas dos opciones quirúrgicas es posible, se ha utilizado la radioterapia, la embolización y la quimioterapia con las que se han conseguido algunas remisiones de corta duración.<sup>19,20,21</sup>

En la infancia, la relación varón-hembra es casi igual debido al papel de las enfermedades congénitas en la etiología de estos tumores en esa edad. No se conoce la causa del predominio masculino de esta enfermedad aunque se ha señalado que la mayor prevalencia de infección crónica por virus B en los varones y la existencia de receptores de andrógenos en estos tumores pueden tener relación con ello.

#### IV.2.2.1. Factores genéticos

Existe poca evidencia de la determinación genética de los hepatocarcinomas. Ni la distribución de los grupos sanguíneos, ni los niveles de inmunoglobulinas, ni la respuesta de los linfocitos TniE, han demostrado relación con estos tumores. Sólo se ha descrito una asociación entre el HLA-B25 y el estado portador de la hepatitis B en el Sudeste asiático.

#### IV.2.2.2. Factores congénitos

Se han descrito hepatocarcinomas en varios defectos congénitos y errores del metabolismo. Entre ellos destacan:

1. Glucogenosis tipo 1: la mayoría son adenomas pero algunos son carcinomas.
2. Tirosinemia: es el defecto congénito más frecuentemente asociado a carcinoma hepatocelular, en algunas series el 40% de los enfermos. Los niveles elevados de alfa-fetoproteína, aunque no exista un tumor, en estos pacientes revela una alteración de la regeneración hepática subyacente.
3. Porfirias: porfiria cutánea tarda y porfiria aguda intermitente.
4. Déficit de alfa antitripsina: aunque se sugirió la relación de este déficit con el carcinoma hepatocelular, actualmente existen estudios contradictorios que afirman o niegan dicha afirmación. Está demostrado que estos enfermos desarrollan hepatitis crónica activa y cirrosis criptogénica, principalmente los PiZ, pero se discute el papel de este déficit en el desarrollo del carcinoma.
5. Hemocromatosis: un 22% de estos enfermos desarrollan hepatocarcinomas y cuanto más viva el enfermo, mayor es el riesgo de desarrollarlo, a pesar de que se elimine la sobrecarga de hierro.
6. Otras enfermedades asociadas son: fibrosis hepática congénita, situs inversus, poliposis cólica familiar, telangiectasia hemorrágica hereditaria, neurofibromatosis, esferocitosis hereditaria, talasemia, enfermedad de Wilson.

Muchas otras enfermedades se acompañan de mayor incidencia de estos tumores pero su causa es más por la cirrosis que presentan que por el defecto primario en si.

#### IV.2.2.3. Nutrición

Al ser la malnutrición un hecho frecuente en las áreas de alta incidencia de tumores hepáticos, se ha intentado relacionarla con los hepatocarcinomas. No hay evidencia de que exista una relación directa entre ambos hechos sino que serian otros factores etiológicos, también frecuentes en estas áreas (infección por virus B, exposición a micotoxinas), los más relacionados con esta alta incidencia. Tampoco

está demostrado que otros déficits nutricionales tengan importancia en la patogénesis de esta enfermedad.

#### IV.2.2.4. Parásitos

Aunque la infección por parásitos se asocia etiológicamente al colangiocarcinoma, su influencia en la génesis del hepatocarcinoma es dudosa. Las infecciones por *Squistosoma mansoni*, *haematobium* y *japonicum* están relacionadas con fibrosis hepática e hipertensión portal. Los que desarrollan cirrosis se han asociado a infección por virus B y algunos de estos progresan a hepatocarcinoma. Es por tanto discutible que la sola infección por el parásito conduzca al desarrollo de la neoplasia.

#### IV.2.2.5. Micotoxinas

Experimentalmente se ha demostrado que diversas micotoxinas tienen efectos carcinogénicos en animales.

- a) Aflatoxinas: son sustancias producidas por el hongo *Aspergillus flavus*. En áreas de clima húmedo y cálido, el hongo crece en comestibles almacenados durante largo tiempo (cacahuetes, soja, trigo, arroz, maíz, algodón, judías, cebada) y produce estos metabolitos. Se han aislado cuatro aflatoxinas denominadas B1, B2, G1 y G2, de las cuales la B1 es la más potente. Sus efectos van desde la necrosis aguda del hígado, hasta la displasia y desarrollo de hepatocarcinoma. En algunos animales, se han relacionado con el desarrollo de tumores de la vesícula biliar, páncreas, hueso y vejiga.
- b) Se ha demostrado la unión de la aflatoxina B1 al genoma de los hepatocitos y se ha postulado que el efecto carcinogénico de esta aflatoxina podría deberse a una mutación provocada en el DNA del hepatocito.
- c) Sterigmatocistina: es un metabolito tóxico producido por tres hongos: *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus nidulans* y especies de *Bipolaris*. Su acción es semejante a la de las aflatoxinas aunque menos potente.
- d) Luteoskirina y cicloclorotina: son producidas por especies de *Penicillium islandicum* que se encuentra habitualmente en el arroz cocido y cereales en

Japón, Etiopía y Sudáfrica. Su efecto cancerígeno está demostrado en animales pero no en el hombre.

- e) Compuestos químicos: Multitud de agentes químicos han demostrado su capacidad carcinogénica en animales y algunos de ellos también en el ser humano. Los más conocidos son el cloruro de vinilo y el Thorotrast (suspensión coloidal de dióxido de torio utilizado como contraste radiológico entre los años 20 y 50), ambos se han relacionado directamente con la patogénesis del hemangiosarcoma hepático, hepatocarcinoma y colangiocarcinoma.
- f) Cirrosis: Desde hace tiempo se ha demostrado la asociación entre cirrosis y carcinoma hepatocelular, pero existen variaciones considerables en la etiología, duración y morfología según las áreas.
- g) La cirrosis es una situación patológica de diferentes etiologías, y, mientras se asume que el riesgo de degeneración maligna está aumentado en cualquiera de ellas, este riesgo es mucho mayor cuando se debe a hepatitis crónica por infección debida a virus B (<15 al 25%), en la cirrosis pigmentada (15 al 30%) y en la tirosinemia. En la cirrosis alcohólica este riesgo se sitúa en un 2 al 5%. El factor de riesgo aproximado calculado para portadores de antígeno de superficie (AgHBs) de desarrollar cirrosis es de 16, y para éstos de desarrollar carcinoma es de 50. En España, el 80-90% de los hepatocarcinomas aparecen sobre hígados cirróticos, principalmente alcohólica (52%).

Asimismo, hasta en el 20% de los cirróticos fallecidos se encuentran hepatocarcinomas en la autopsia.

En países occidentales, el hepatocarcinoma suele aparecer como una complicación de una cirrosis de larga evolución y se presenta como un deterioro clínico brusco. En África y el Sudeste Asiático, las dos enfermedades aparecen casi simultáneamente y la mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma fallecen sin haber tenido ningún signo ni síntoma de cirrosis.

### IV.2.3. Colangiocarcinoma

Es el segundo cáncer primitivo del hígado pero mucho más raro que el HCC ya que representa menos del 1% de los tumores hepáticos primarios. En el norte de Tailandia constituye el tumor maligno más frecuente. La cirrosis aparece únicamente en un pequeño número de pacientes y en algunas series la asociación de enfermedad hepática crónica re-presenta menos del 20%. Se desarrollan a partir del epitelio biliar, por lo que se han diferenciado tres tipos:<sup>22</sup>

- h) Periféricos, que surgen de las pequeñas ramas biliares intrahepáticas;
- i) centrales, perihiliares o de Klatskin, que se desarrollan a partir del epitelio de la bifurcación biliar;
- j) distales, que asientan en los ductos extrahepáticos.

Por convención, el término CC se aplica únicamente a los tumores intrahepáticos e hiliares. El mismo tipo histológico de tumor cuando se desarrolla en los ductos más distales se denomina cáncer de los ductos biliares extrahepáticos. Entre los factores etiológicos de estos tumores figuran los procesos inflamatorios crónicos que afectan a las vías biliares y, en particular, la colangitis esclerosante primaria(10%), la litiasis intrahepática, la fasciola hepática, la enfermedad de Caroli y, en países de extremo oriente, la infección por *Opisthochis viverrini* o por *Clonorchis sinensis*. En el caso de la colangitis esclerosante primaria, con frecuencia no se detecta el tumor y únicamente se hace tras el trasplante hepático motivado éste por la colangitis. Algunas malformaciones biliares también pueden favorecer su aparición (complejos de Von Meyemburg, fibrosis hepática congénita).La presentación clínica varía de acuerdo con la localización de la lesión primaria.

El CC periférico suele manifestarse por síntomas similares a los del HCC, es decir, dolor en hipocondrio derecho, síndrome constitucional y masa abdominal. La ictericia es rara pero la ascitis es frecuente. En los restantes, habitualmente se presentan con un síndrome icterico colestásico y posteriormente con dolor abdominal y pérdida de peso. El CC periférico se detecta como una lesión focal ocupante de espacio, única o múltiple, con cualquiera de las técnicas de imagen. En la TCH, es característico que se produzca un realce tardío de la incorporación del contraste. Los CC centrales y periféricos se reconocen mediante colangiografía percutánea o

endoscópica o bien con colangio RM. El diagnóstico se puede lograr mediante citología, biopsia percutánea o laparoscópica cuando el CC es periférico y, eventualmente, por citología de la bilis cuando es central o distal.

La confirmación se hace con la biopsia quirúrgica. La distinción histológica del CC con las metástasis de adenocarcinoma colorrectal puede ser difícil por lo que se utilizan técnicas inmunohistoquímicas como la tinción citoqueratina-7 que en el CC es casi siempre positiva. La distinción entre colangitis esclerosante primaria y un pequeño CC puede ser difícil, y requerir múltiples biopsias y seguimiento estrecho. El antígeno carcinoembrionario y el CA-19.9 están elevados en el 50%-75% de los casos y la utilización de ambos marcadores se ha propuesto para detectar CC oculto en la colangitis esclerosante primaria. La AFP está aumentada en el 20% de los casos y lo hace en un rango muy variable. El pronóstico del CC es malo, ya que en la mayoría de los casos no es posible realizar una resección suficiente. El trasplante hepático suele seguirse de una alta tasa de recurrencias por lo que se desestima. Con frecuencia sólo son posibles medidas paliativas, como la dilatación de los conductos biliares, la colocación de endoprótesis biliar por vía percutánea o las derivaciones bilioentéricas quirúrgicas que pueden prolongar la supervivencia entre 15 y 20 meses. La quimioterapia y la radioterapia son poco eficaces.<sup>22</sup>

#### IV.2.4. Angiosarcoma

Es un tumor primario del hígado raro, de origen mesenquimal y derivado de las células endoteliales. Afecta preferentemente a los hombres en edad adulta y etiológicamente se relaciona con la exposición al dióxido de torio, al cloruro de vinilo y al arsénico. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas como dolor y masa abdominales pero en ocasiones se produce su rotura con hemoperitoneo. Las pruebas de imagen muestran hallazgos similares a los del hemangioma, por lo que es difícil establecer la diferenciación. Mayor valor tiene la imagen arteriográfica. No debe realizarse citología aspirativa por el riesgo de hemorragia peritoneal. El pronóstico de estos tumores es muy pobre ya que pocas veces son resecables y no responden a la quimioterapia por lo que los enfermos fallecen a los pocos meses del diagnóstico.<sup>23,24</sup>

#### IV.2.5. Hepatoblastoma

Es un tumor casi exclusivo de la infancia, preferentemente en niños menores de dos años, que se origina en hepatocitosembrionarios o fetales. Se manifiesta como una masa abdominal o con gran hepatomegalia dura que se acompaña de anorexia, pérdida de peso y molestias abdominales. Es característica la elevación marcada de la cifra de AFP, en ocasiones con valores de varios miles de ng/ml. Las técnicas de imagen ponen de manifiesto la existencia de una masa hepática pero el diagnóstico se hace mediante biopsia hepática. Histológicamente se han diferenciado varios subtipos (epitelial, mesenquimal, mixto, anaplásico). Se cree que es la extensión del tumor en el momento del diagnóstico y no el subtipo histológico lo que condiciona la supervivencia. La quimioterapia con doxorubicina en combinación con cisplatino u otros agentes puede lograr la reducción del tamaño del tumor hasta permitir su resección en cerca del 85% de los casos. Cuando el tumor compromete a ambos lóbulos, puede estar indicado el trasplante hepático. La supervivencia a largo plazo oscila entre el 15% y el 70%.<sup>25,26,27</sup>

#### IV.2.6. Otros tumores primarios malignos

Son raros y habitualmente se diagnostican en fases avanzadas cuando ya no es posible el tratamiento quirúrgico por lo que su pronóstico es malo.<sup>28</sup>

##### IV.2.6.1. Metástasis hepáticas

Constituyen el tumor maligno más frecuente del hígado, superando al HCC. Los orígenes de estos tumores metastásicos suelen estar en órganos del territorio portal (colon, estómago, páncreas) pero también son frecuentes los cánceres de mama, pulmón, urogenitales y neuroendocrinos. Con frecuencia se detectan en el curso del estudio de extensión de estos tumores. En otras ocasiones, son las metástasis las responsables de los síntomas iniciales (dolor abdominal, ictericia, síndrome constitucional) y las que llevan al estudio para descubrir el tumor originario. Dependiendo de su extensión en el hígado puede detectarse una hepatomegaliadura, sensible e irregular. La analítica suele evidenciar un patrón colostásico más o menos intenso y todas las pruebas de imagen demuestran la

presencia de lesiones ocupantes de espacio. La tomografía computarizada con emisión de fotones (SPECT-tomografía computarizada por emisión de fotón único) es actualmente el método de imagen más sensible para el diagnóstico de metástasis de tumores colorrectales, gástricos y esofágicos. El diagnóstico se confirma por citología aspirativa con aguja fina, la cual suele reproducir las características del tumor original. La presencia de metástasis hepáticas en un tumor de cualquier origen está ligada a un mal pronóstico, sin embargo, en los cánceres colorrectales con metástasis hepáticas se pueden lograr supervivencias prolongadas tras la resección del tumor primitivo y de las metástasis.

Esto es posible cuando el número de metástasis es menor de cuatro y no hay evidencia de enfermedad extrahepática. Las metástasis no resecables pueden responder a la quimioterapia sistémica o a la regional intraarterial. Las metástasis de tumores neuroendocrinos (carcinoides, gastrinomas), las de los tumores de Wilms y, en ocasiones, las del hipernefoma o de mama, también son susceptibles de ser tratadas quirúrgicamente con supervivencias prolongadas.<sup>29,30,31</sup>

### IV.3. Tumores hepáticos primitivos benignos

#### IV.3.1. Hemangioma

Constituye el tumor hepático benigno más frecuente ya que se detecta en el 5%-7% de los adultos y hasta en el 20% de las autopsias. Su tamaño y número son muy variables y se presenta preferentemente en mujeres. Aunque su etiología es desconocida, su crecimiento y síntomas iniciales durante el embarazo o en mujeres que toman anticonceptivos orales sugieren que los estrógenos podrían desempeñar un papel en su desarrollo.

Macroscópicamente se presenta como una tumoración rojo-azulada que puede emerger en la superficie hepática. Histológicamente, está constituido por canales vasculares tapizados por células endoteliales y separados por tabiques fibrosos finos y claramente delimitados del parénquima hepático vecino. Habitualmente son pequeños y asintomáticos y se detectan incidentalmente en el curso de una ecografía, laparotomía o necropsia. Excepcionalmente son de gran tamaño y pueden originar molestias abdominales o dolor en hipocondrio derecho, probablemente



secundarios a la compresión de otros órganos, a trombosis o a infartos. La exploración física y la analítica hepática suelen ser normales. El diagnóstico se realiza mediante ecografía, en la que los hemangiomas aparecen como lesiones hiperecoicas, homogéneas y bien delimitadas (fig. 5). Los de mayor tamaño pueden ser más heterogéneos, por lo que para su diagnóstico es necesario realizar otros estudios tales como la gammagrafía con hematíes marcados, RM (fig. 6) y TAC. La SPECT con hematíes marcados no parece que sea más útil que la RM y tampoco parece serlo la ecodoppler. La arteriografía se realiza únicamente cuando con las técnicas anteriores no se ha llegado a un diagnóstico definitivo.

El seguimiento indica que son tumores estables por lo que un aumento de su tamaño obliga a aclarar su naturaleza para descartar, fundamentalmente, metástasis hepáticas. Asimismo, la presencia asociada de una esteatosis hepática, de lesiones adyacentes o de neoplasias conocidas, obliga a hacer controles estrechos de su evolución.

En estos casos en que existen dudas sobre el carácter maligno de la lesión, en los de pequeño tamaño, algunos autores practican la punción biopsia sin complicaciones, pero en los de mayor tamaño puede estar justificado su extirpación por laparoscopia o por laparotomía debido al riesgo de sangrado. El tratamiento quirúrgico está indicado, además de en el caso anterior, cuando los síntomas sean relevantes o se presente una complicación. Se puede recurrir a la embolización arterial cuando exista sangrado agudo.<sup>32</sup>

#### IV.3.2. Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF) es el segundo tumor benigno más frecuente del hígado. Se cree que se forma como consecuencia de una respuesta hiperplásica, no neoplásica, a la hipoperfusión sanguínea originada por una anomalía arterial en el lugar de la lesión, por lo que podría tratarse más bien de una lesión hamartomatosa que de un verdadero tumor. Es más común en mujeres y existen datos que sugieren que los estrógenos podrían favorecer su crecimiento y su sangrado. La HNF es habitualmente asintomática y se detecta de forma accidental en el curso de un estudio realizado por otro motivo.

Tanto la exploración física como la analítica hepática suelen ser normales. Macroscópicamente, la lesión suele ser única, de 5 a 10 cm de diámetro, bien delimitado pero no encapsulado, de consistencia firme y con una cicatriz central de la que parten septos que la dividen en nódulos. Microscópicamente suele reproducir el aspecto de la cirrosis inactiva, con el parénquima hepático dividido por septos fibrosos que contienen ductos, vasos, células de Kupffer y células inflamatorias. Su pronóstico es bueno ya que no tienen tendencia a crecer ni a malignizarse. Excepcionalmente puede ser múltiple, originar dolor, una masa abdominal o hipertensión portal, o bien provocar una hemorragia peritoneal. Esto último se ha descrito como forma de presentación en pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales.

El diagnóstico habitualmente se basa en el aspecto clásico que muestra en las imágenes, ya que tanto la ecografía como la TAC (60%) o la RM (78%) pueden poner de manifiesto la existencia de una cicatriz estrellada central, a veces calcificada. La gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$  es de utilidad diagnóstica ya que la presencia de células de Kupffer permite que la captación sea normal, lo cual diferencia la HNF de otras lesiones que no captan el radio coloide y que originan "zonas frías". La arteriografía se realiza en pocas ocasiones ya que la imagen suele ser similar a la del adenoma. Si la paciente está tomando anticonceptivos orales, éstos deben ser retirados y conviene evitar el embarazo. El tratamiento quirúrgico está indicado únicamente en los casos dudosos, sintomáticos o con complicaciones.<sup>33</sup>

#### IV.3.3. Hemangioendotelioma hepático infantil

El hemangioendotelioma hepático infantil (HHI) es un tumor vascular, histológicamente benigno, raro, que se presenta más frecuentemente antes de los 6 meses de edad. Generalmente, la afectación del hígado es multifocal, pero pueden existir casos de tumor solitario, lo que hace más difícil el diagnóstico diferencial con una neoplasia maligna.

A pesar de que las lesiones asintomáticas pueden revertir espontáneamente en un período de 12 a 18 meses, también se pueden volver rápidamente sintomáticas y fatales. Las opciones terapéuticas disponibles incluyen los corticoides, el interferón alfa, la embolización/ligadura de la arteria hepática y el trasplante hepático. La resección quirúrgica puede ser una opción para las lesiones solitarias.

Actualmente la mayoría de los autores defiende que las lesiones asintomáticas pueden ser abordadas de forma conservadora. Sin embargo, en presencia de lesiones bilobulares hay autores que defienden su tratamiento agresivo con corticoides y/o interferón alfa debido a que los síntomas se pueden iniciar repentinamente y la evolución ser rápidamente fatal.

Describimos un caso de hemangioendotelioma hepático infantil, multifocal y bilobular, asintomático, que sin ningún tipo de tratamiento evolucionó para la regresión completa de las lesiones antes de los 2 años.

El diagnóstico de HHI se puede hacer sin la exigencia de una confirmación histológica cuando los hallazgos clínicos, analíticos y de imagen son muy sugestivos, sobre todo en los pacientes con menos de 6 meses de edad, como era el caso de nuestro paciente. El diagnóstico diferencial en el recién nacido y en el lactante se hace, fundamentalmente, con el hepatoblastoma y con las metástasis hepáticas del neuroblastoma. El hepatoblastoma, a pesar de presentarse generalmente como una masa voluminosa y única en el lóbulo derecho, puede ser multifocal y afectar a ambos lóbulos hepáticos.

Generalmente, el aumento de la alfa-fetoproteína sérica es mayor y aumenta en determinaciones seriadas, pero esto no siempre es así. En las metástasis del neuroblastoma se registra un aumento de la excreción de las catecolaminas en orina y la existencia de una masa suprarrenal o retroperitoneal. Ambos tumores pueden ser tan hipervascularizados como el HHI y pueden presentar calcificaciones, generalmente imprecisas y densas, al contrario que las calcificaciones finas y granulares del HHI. En caso de duda se debe realizar siempre el examen anatomopatológico de la lesión.<sup>34</sup>

#### IV.3.4. Carcinoma hepatocelular

Se presenta, principalmente, en niños entre los 12 y 14 años de edad, y menos comúnmente en niños menores de 4 a 5 años. Aproximadamente, el 50% de los niños tienen una condición hepática preexistente, como hepatitis, glucogenosis, tirosinemia, cirrosis, hemocromatosis o deficiencia de  $\alpha$  1 antitripsina. Clínicamente, el carcinoma hepatocelular se presenta con masa palpable y eleva niveles séricos de  $\alpha$ -fetoproteína, la alteración de pruebas hepáticas, como alanino aminotransferasa, bilirrubinas totales, albúmina y fosfatasa alcalina, es rara. Puede ser único o múltiple, y la invasión vascular es común.

La apariencia por TAC y RM es similar a la del hepatoblastoma y el lóbulo derecho es afectado dos veces más frecuentemente que el izquierdo. Por ecografía, la ecogenicidad de la lesión es variable, las calcificaciones son raras y el parénquima adyacente puede ser anormal.

La resección completa de este tumor es posible en 30% a 40% de los casos. El pronóstico es pobre, únicamente el 30% de los niños tiene supervivencia a largo plazo.<sup>35</sup>

#### IV.3.5. Sarcoma embrionario indiferenciado (SEI)

El SEI es un tumor hepático maligno poco frecuente (5% de los tumores hepáticos en la edad pediátrica). En casi el 90% de los casos ocurre en niños (6-10 años) y adolescentes, sin predilección de género.

Las manifestaciones clínicas son poco específicas, con una presentación que va desde un dolor abdominal agudo, fiebre, anorexia y diarrea, hasta encontrar un quiste hepático solitario incidentalmente. Típicamente, la  $\alpha$ -fetoproteína y las pruebas de función hepática permanecen normales.

El SEI es una neoplasia con un fenotipo mesenquimal primitivo.

El tamaño del tumor a menudo excede los 10 cm y puede llegar a tener hasta 30 cm. Es una masa solitaria, grande, predominantemente sólida; el resto tiene contenido quístico.<sup>35</sup>

#### IV.3.6. Hiperplasia nodular focal (HNF)

La HNF es el segundo tumor más frecuente del hígado en adultos después del hemangioma, pero es infrecuente en la edad pediátrica.

Se piensa que es el resultado de una respuesta localizada del hepatocito normal a una malformación arteriovenosa congénita subyacente. Se trata de un proceso hiperplásico, en el cual todos los constituyentes del hígado están presentes, pero de manera desordenada en el contexto de un hígado por lo demás sano o casi sano. Usualmente, los pacientes se encuentran asintomáticos y éste es un hallazgo incidental.

Las principales quejas son: masa abdominal y dolor, cuando por el tamaño o por sangrado la cápsula hepática se distiende. Usualmente, las pruebas de función hepática son normales.

En la TC, la HNF se ve como un tumor de contornos lobulados.

En la fase simple la o las lesiones son iso- o hipoatenuantes al hígado adyacente. En la fase arterial son hiperatenuantes, excepto en la cicatriz central. En la fase portal y posteriores, la lesión de nuevo se hace isoatenuante, excepto la cicatriz central, que puede demostrar captación.

La necesidad de realizar adquisiciones en varias fases y la consiguiente alta radiación obliga a preguntarse si éste es un método diagnóstico apropiado en la edad pediátrica. En la RM, el 94%-100% de los pacientes con HNF demuestran una lesión iso- o hipointensa en imágenes T1 e hiperintensa a isoatenuante en T2 en la misma proporción. La cicatriz central es hipointensa en T1, con hallazgos variables en T2; el 75% hiperintenso y el 25% hipointenso. Tras la aplicación de gadolinio, el comportamiento es igual a las fases en la TAC, con captación densa en la fase arterial e isoatenuante en la fase portal y tardías. Usualmente, la HNF no requiere tratamiento, por tratarse de una lesión sin riesgo de malignización, y se puede hacer seguimiento con US.<sup>35</sup>

#### IV.3.7. Seudotumor inflamatorio

Es un proceso benigno raro, que histológicamente corresponde a una masa de estroma fibroso e infiltrado inflamatorio crónico sin anaplasia. Ha sido reportado en

varios órganos en el abdomen, incluyendo hígado, bazo, páncreas, glándulas adrenales, riñones, retroperitoneo, diafragma, mesenterio y tracto gastrointestinal y urinario. El compromiso hepático fue descrito inicialmente por Pack y Baker, en 1953. La mayoría de seudotumores hepáticos inflamatorios ocurren en niños y adultos jóvenes. Clínicamente, la mayoría son tumores sólidos solitarios, localizados en el lóbulo hepático derecho. Unos pocos comprometen el hilio hepático o la vía biliar, lo que produce ictericia obstructiva. Otros síntomas incluyen dolor abdominal y pérdida de peso.

La TC, típicamente, demuestra una masa solitaria de 1-20 cm, o menos frecuentemente, múltiples nódulos de baja atenuación (16% de los casos), con patrones de captación de contraste variables. Puede verse captación en anillo en la fase portal o en fases tardías. La lesión es hipointensa o mínimamente hiperintensa con relación al parénquima hepático adyacente en las imágenes de RM potenciadas en T1 e iso- o hiperintensa en las secuencias potenciadas en T2. Un anillo hiperintenso correspondiente a la cápsula fibrosa puede ser visto en las imágenes potenciadas en T2.<sup>35</sup>

#### IV.3.8. Quistes hepáticos

Los quistes hepáticos son raros en niños, pueden ser congénitos o adquiridos. Los congénitos surgen a partir de alteraciones en el desarrollo de los ductos biliares intrahepáticos. Los adquiridos son resultado de inflamación, trauma o infecciones parasitarias. Pueden ser múltiples o solitarios; los quistes múltiples se ven en asociación con enfermedad autosómica poliquística dominante, la mayoría son detectados en forma incidental en los estudios por imagen; sin embargo, aquéllos muy grandes pueden presentarse como masa abdominal o hepatomegalia.

La imagen clásica del quiste simple es la de una lesión con márgenes bien definidos, unilocular, redonda u oval con paredes delgadas. Por US son anecoicos con refuerzo acústico posterior, por TC se observa hipodenso, sin captación del medio de contraste, y por RM se comporta hipo- e hiperintenso en T1 y T2, respectivamente. Hallazgos como una pared gruesa e irregular, septos internos o

densidad mayor de 20 UH en TC sugieren un quiste complejo, caso en el cual el diagnóstico específico puede requerir biopsia.<sup>35</sup>

#### IV.3.9. Otras tumoraciones hepáticas benignas

La hiperplasia nodular regenerativa es un cuadro infrecuente que se caracteriza por la existencia de nódulos hepáticos sin fibrosis como consecuencia de la regeneración de los hepatocitos periportales con atrofia de los restantes. Estos nódulos pueden asociarse a enfermedades del colágeno, síndromes mieloproliferativos y fármacos.

La manifestación clínica más frecuente es la hipertensión portal. Otras lesiones hepáticas todavía menos frecuentes son los adenomas y los cistoadenomas de los conductos biliares, el hamartoma biliar o complejo de Von Meyenburg, fibromas, angiomiolipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas y mixomas. No suelen producir síntomas a menos que sean muy grandes o tengan una localización que origine obstrucción de los conductos biliares.<sup>36</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	Femenino Masculino	Nominal
Motivos de la consulta	Razón por la que el paciente acude a los servicios de salud.	Fiebre Dolor abdominal Pérdida de peso Aumento del perímetro abdominal Sensación de masa Otros	Nominal
Diagnóstico radiológico	Hallazgos encontrados con la realización del análisis radiológico.	Según expediente	Nominal
Diagnóstico histopatológico	Hallazgos encontrados con la realización del análisis histopatológico.	Según expediente	Ordinal



## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **VI.1. Tipo de estudio.**

Se realizó estudio de cohorte prospectivo y descriptivo para determinar la incidencia de tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012.

### **VI.2. Área de estudio**

Dicho estudio fue realizado en el centro de educación médica de amistad Dominico-Japonesa localizado entre las calles Osvaldo Basal al norte, Federico Velásquez al sur, Albert Tomas, al este; Federico Bermúdez, al Oeste.

### **VI.3. Universo y muestra.**

El universo fueron todos los pacientes que acudieron al servicio de radiología en Cemadoja con algún tumor hepático de hígado al momento de realizarse el estudio.

### **VI.4. Criterios**

#### **VI.4.1. De inclusión**

No se excluyó a ningún paciente por condiciones económicas, sexo, religión, procedencia, raza, enfermedad y preferencia sexual.

#### **VI.4.2. De exclusión**

Se excluyó a todos aquellos pacientes que no presentaran tumor del páncreas.

### **VI.5. Instrumento de recolección de los datos.**

Se utilizó un formulario elaborado por la sustentante, que consto de nueve preguntas cerradas con posibles respuestas.

El mismo fue respondido por el paciente o los familiares en caso de que la condición clínica del paciente lo amerite. Ver la sección de anexos (IX.2. Instrumento de recolección de datos)

#### VI.6. Procedimiento

El formulario fue llenado por la sustentante, con colaboración de técnicos y residentes de primer año en CEMADOJA durante el periodo 2012.

#### VI.7. Tabulación de datos

Será realizará mediante método electrónico computarizado como Microsoft Word que constara de 9 columnas y 4 filas.

#### VI.9. Aspecto ético

En cuanto al aspecto ético se trató con dignidad al paciente, haciéndole saber que el llenado del formulario es voluntario y sin fines de lucro.

Cuyos fines y propósitos del estudio se le hizo saber al paciente no incluyéndose en el formulario nombre, lugar de residencia o procedencia así como preferencia sexual.

#### VI.10. Consentimiento informado.

Se le orientó al paciente que las respuestas obtenidas a través del formulario serán de estricta confidencialidad y que el propósito de la investigación será para mejorar la calidad del servicio y elevar la capacitación de personal del área de la salud y así lograr disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes que pudieran presentar dicho trastorno y mejorar su calidad de vida.

## VII. RESULTADOS

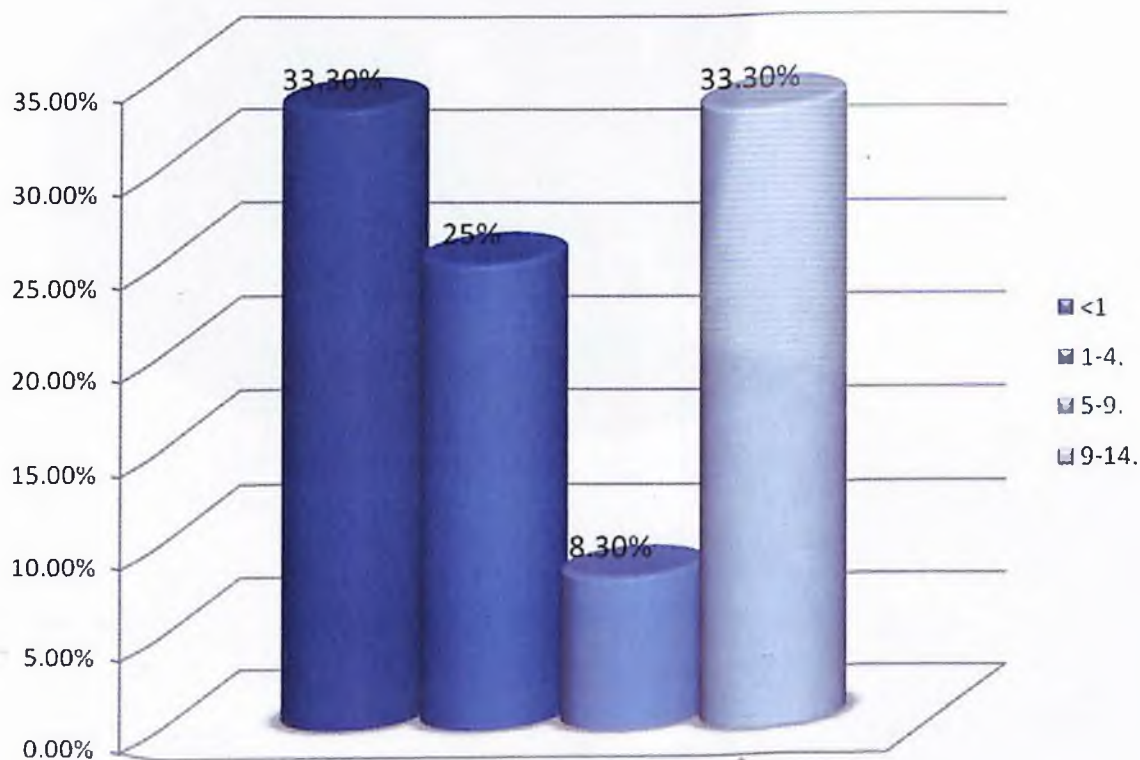
Cuadro 1. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
<1	4	33.3
1-4	3	25.0
5-9	1	8.3
10-14	4	33.3
Total	12	100.0

Fuente: Archivo Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA.

El 33.3 por ciento de los pacientes tenían menos de 1 año, el 33.3 por ciento tenían de 10-14 años, el 25.0 por ciento de 1-4 años y el 8.3 por ciento de 5-9 años.

Gráfico 1. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según edad.



Fuente: cuadro 1.

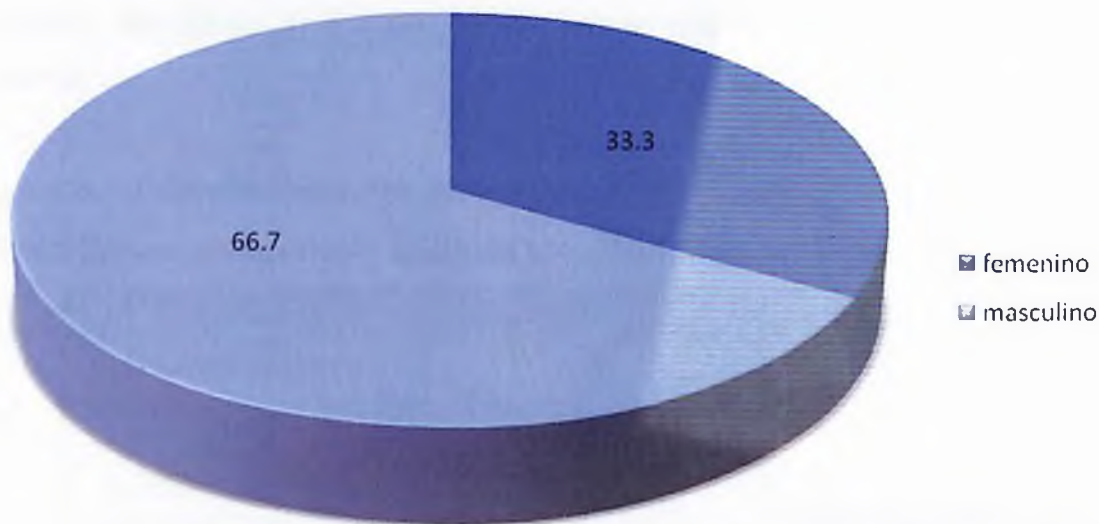
Cuadro 2. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	4	33.3
Masculino	8	66.7
Total	12	100.0

Fuente: Archivo Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA.

El 66.7 por ciento de los pacientes son de sexo masculino y el 33.3 por ciento femenino.

Gráfico 2. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según sexo.



Fuente: cuadro 2.

Cuadro 3. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según motivo de consulta.

Motivo	Frecuencia	%
Aumento perímetro abdominal	4	33.3
Dolor abdominal	2	16.7
Pérdida de peso	2	16.7
Sensación de masa	2	16.7
Fiebre	1	8.3
Hepatomegalia	1	8.3
Pérdida visión ojo izquierdo	1	8.3

Fuente: Archivo Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA.

El 33.3 por ciento de los pacientes presentaron aumento perímetro abdominal como motivo de consulta, el 16.7 por ciento dolor abdominal, pérdida de peso, sensación de masa, el 8.3 por ciento fiebre, hepatomegalia y pérdida visión ojo izquierdo.

Cuadro 4. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según diagnostico radiológico.

Diagnóstico	Frecuencia	%
Hepatoblastoma	5	41.7
HCC	2	16.7
Linfoma peritoneal	1	8.3
Hemangioendotelioma	1	8.3
CA hígado	1	8.3
CA adrenal derecho	1	8.3

Fuente: Archivo Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA.

De los pacientes que fueron sometidos a radiología, el 41.7 por ciento presentaron hepatoblastoma, el 16.7 por ciento hepatitis C crónica y el 8.3 por ciento linfoma peritoneal, Hemangioendotelioma, cáncer de hígado y cáncer adrenal derecho.

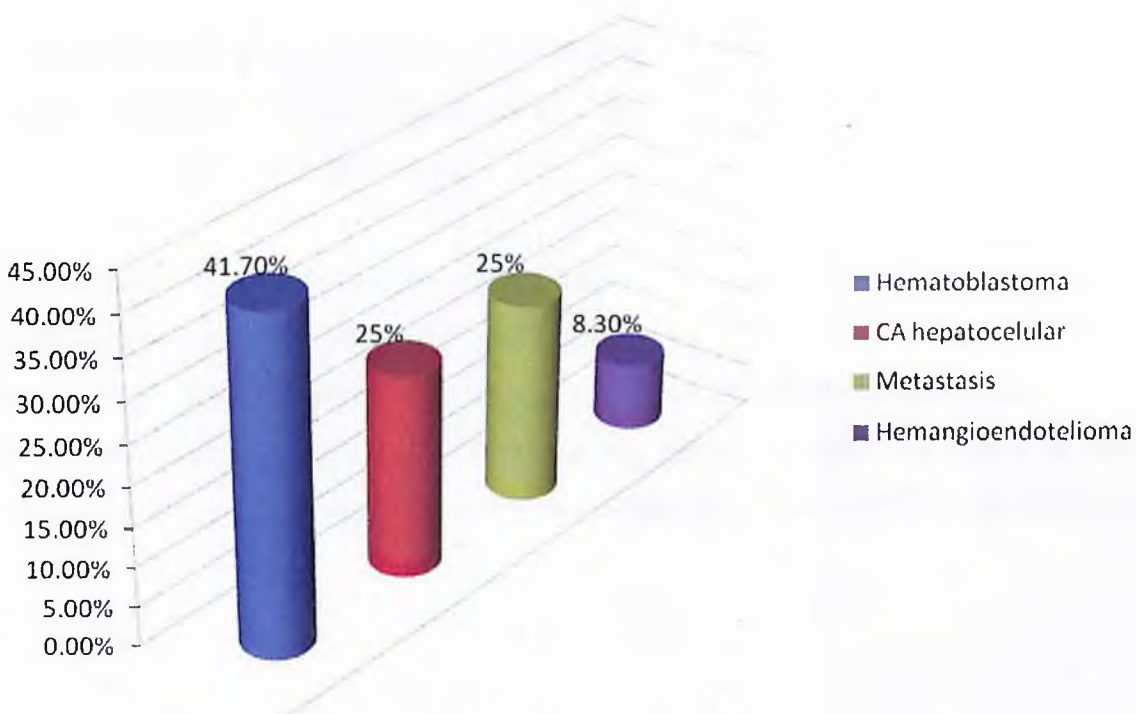
Cuadro 5. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Frecuencia	%
Hematoblastoma	5	41.7
CA hepatocelular	3	25.0
Metastasis	3	25.0
Hemangioendotelioma	1	8.3
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Archivo Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA.

En los hallazgos histopatológicos, tenemos que el 41.7 por ciento de los pacientes presentaron hematoblastoma, el 25.0 por ciento cáncer hepatocelular, metástasis y el 8.3 por ciento Hemangioendotelioma.

Gráfico 3. Tumores hepáticos en niños diagnosticados en el Centro Médico de la Amistad Dominico Japonesa, CEMADOJA, 2012. Según diagnóstico histopatológico.



Fuente: Cuadro 5.

## VIII. DISCUSIÓN.

En este estudio la edad más frecuente fueron menores de 1 año para un 33.3 por ciento, teniendo en cuenta que los pacientes de 1-4 años tuvieron una misma cantidad de casos; a diferencia de un estudio realizado por Elías ME y Col. del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, en el periodo 2000-2008, donde fueron estudiados 4 casos de tumores en páncreas en niños, de los cuales la edad media fue de 12 años.

El 66.7 por ciento de los pacientes son de sexo masculino; de lo contrario en un estudio realizado por el Dr. Javier Targarona y col. del Departamento de Cirugía General del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y Clínica Anglo Americana, Lima Perú, 2007, donde fueron estudiados 8 casos de los cuales 7 casos fueron de sexo femenino para un 86.0 por ciento y solo un caso de sexo masculino.

Tenemos que el 33.3 por ciento de los pacientes acudieron a la consulta por motivo de aumento en perímetro abdominal; seguido de dolor abdominal, pérdida de peso y sensación de masa con un 16.7 por ciento en cada caso.

La mayoría de los pacientes que fueron sometidos a radiología, presentaron hepatoblastoma con 5 casos para un 41.7 por ciento, seguido de Hepatitis C crónica, en dos casos para 16.7 por ciento.

En cuanto a la histopatología el hallazgo más frecuente encontrado fue el Hematoblastoma con un 41.7 por ciento de los casos, seguido de cáncer hepatocelular y metástasis en la misma cantidad de casos siendo estos un 25.0 por ciento; según la literatura en el 85% de los casos el tumor se limita al páncreas, aunque un 10% puede llegar a presentar metástasis en el momento del diagnóstico

## **IX. CONCLUSIONES.**

Vistos y analizados los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- Los tumores hepáticos más frecuentes en niños son los malignos.
- Predominio sexo masculino más que el femenino.
- Hepatoblastoma mayor incidencia, promedio 1 año edad.
- La mayoría se presentaron como una masa hipodensa, heterogénea con áreas de necrosis y con calcificaciones groseras y puntiformes.
- El carcinoma hepatocelular y las metástasis constituyeron el segundo lugar, las cuales se presentaron en etapas más tardías con promedio de 10 años.
- Hallazgos todos estos que se corresponden con la literatura mundial.



## **X. RECOMENDACIONES.**

- Es importante acudir a todas las citas de control, en estas, el médico preguntará si hay síntomas, hará exámenes físicos y posiblemente exámenes de sangre o estudios por imágenes, de esta manera evitar posibles complicaciones presentadas por tumor hepático.
- Entre la sospecha y derivación al especialista, no debe mediar más de una semana.
- Todo paciente que presente dolor abdominal u otros síntomas derivados de la enfermedad deben realizarse una tomografía axial computarizada de abdomen, ya que esta es la más efectiva para el diagnóstico de la enfermedad.

## XI. REFERENCIAS.

1. Moscow JA, Cowan KH. Biology of cancer. In Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 185.
2. Pérez BA, Moré PA. Tumores hepáticos malignos en Maputo: a propósito de 53 observaciones. Rev Cubana Med 1995;34(3)
3. Infante Carbonell MC, Leyva MR, Reyes CJ y Jiménez CA. Tumores y quistes del hígado: tratamiento quirúrgico resectivo. Rev Cubana Cir 1996;35(2)
4. Ksenya Shchors, Gerard Evan: Tumor Angiogenesis: Cause or Consequence of Cancer?. Cancer Res 2007; 67: (15). August 1, 2007.
5. Castro, Alejandra ; M. D. Ghezzi; R. H. Alzola.: Morfología del hígado de llama (Lama glama). Rev. chil. anat., dic. 2001, vol.19, no.3, p.291-296. ISSN 0716-9868.
6. Yoichi Chida, Nobuyuki Sudo y Chiharu Kubo. Journal of Gastroenterology and Hepatology 20 (2006) 202-208
7. Junqueira, L.C.; J. Carneiro: Histología básica. 4ta edición. Editorial Masson, S.A. España, pp 306-319, 2006.
8. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. Gut 2001;48:251-9
9. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis 1999;19:271-85.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. J Hepatol 2001;5:421-30.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. N Engl J Med 1997;336:1855-9.
12. Chevret S, Tinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1999;31:133-41.

13. Craig JR. Tumors of the Liver. Classification, Clinical Features and Diagnosis. En: Zakim D & Boyer TD editors. Hepatology. Elsevier Science (USA) 2003; p. 1355.
14. Craig JR, Klatt EC, Yu M. Role of cirrhosis and the development of HCC: evidence from histologic studies and large population studies. En: Tabor E, Di Bisceglie AM, Purcell RH editors. Etiology, Pathology and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America. Vol 13. Advances in Applied Biotechnology Series. Gulf Publishing Co, Houston, 1991; p. 177-89.
15. Di Bisceglie AM, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;28:1161-5.
16. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sánchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995;21:77-82.
17. Ganne-Carrie N, Chevret S, Barbare JC, Chaffaud C, Grando V, Vogt AM, et al. Practical screening and early treatment of hepatocellular carcinoma. Results of a French survey. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:570-7.
18. Kew MC. "Hepatic Tumors and Cysts". En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH editors. Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management. Philadelphia. WB Saunders, 1998; p. 1364.
19. Leese T, Farges O, Bismuth H. Liver cell adenomas. A 12 year surgical experience from a specialist hepatobiliary unit. Ann Surg 1998;208:558-64.
20. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995;197:101-8.
21. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. J Hepatol 2003;38:S136-S19.
22. Llovet JM, Castells A, Bruix J. Metastatic liver disease. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodés J, editors. Text-book of Clinical Hepatology. Londres: Oxford Medical Publications, 1999;1551-60.

23. Makhlof HR, Ishak K, Goodman Z. Epithelioid hemangioendotelioma of the liver. A clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999;85:562-82.
24. Okuda K. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. En: Oku-da K, Tabor E, editors. *Liver cancer*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
25. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:225-7.
26. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Yoshimori M, Shimada K. Evaluation of the therapeutic effect of transcatheter arterialembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2000;58:293-9.
27. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991;338:1356-9.
28. Rave S, Hussain SM. A liver tumour as an incidental finding: differential diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol* 2002(Suppl); 236:81-6.
29. Schafer DF, Sorrel MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353: 1253-7.
30. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997;21:983-90.
31. Yuen M, Cheng C, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2002;31:330-5.
32. Battistella, Eleonora, Verdu, Andrea, Rodriguez, Virginia et al. Hemangiomas: una revisión. *Arch. Argent. Pediatr.* [online]. mar./abr. 2005, vol.103, no.2, p.155-161.
33. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 2002; 148(5): 1549-57.
34. Araújo, AR; Maciel, I; Costa, JC; Vieira, A; Enes, C; Santos Silva, E ; Hemangioendotelioma hepático infantil. Un caso multifocal y bilobular, asintomático, con regresión espontánea; Publicado en *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:507-10. - vol.68 núm 05

35. Castrillón, Germán *et al*; Lesiones focales hepáticas en niños; Rev Colomb Radiol. 2009; 20(2):2642-8.
36. Rooks J, Ory H, Ishak K, Strauss L, Greenspan J, Hill A, Tyler C. «Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use.». JAMA 2005; (7): pp. 644–8.
37. Romo González RJ, Chaves E, Mullen E, Copello H. Hiperplasia nodular regenerativa en HIV Acta Gastroenterol Latinoam 2011;41:320-323.

## XII. ANEXOS.

### XII.1. Cronograma.

Actividades	Tiempo: 2011-2012	
Selección del tema	2011	Noviembre
Búsqueda de referencias		Diciembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación	2012	Enero
Recolección de la información		
Tabulación y análisis de la información		Febrero
Redacción del informe		
Revisión del informe		Marzo
Encuadernación		Abril-Noviembre
Presentación		Diciembre

XII.2. Instrumento de recolección de los datos.

TUMORES HEPÁTICOS EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS EN EL CENTRO MÉDICO DE LA AMISTAD DOMINICO JAPONESA, CEMADOJA, 2012.

Fecha: \_\_\_\_\_

1. Edad: \_\_\_\_\_ años.

2. Sexo: F\_\_ M\_\_

3. Motivos de la consulta: Fiebre\_\_\_\_ Dolor abdominal\_\_ Pérdida de peso \_\_\_\_  
Aumento del perímetro abdominal\_\_ Sensación de masa\_\_ Otros\_\_\_\_

4. Diagnóstico radiológico: \_\_\_\_\_

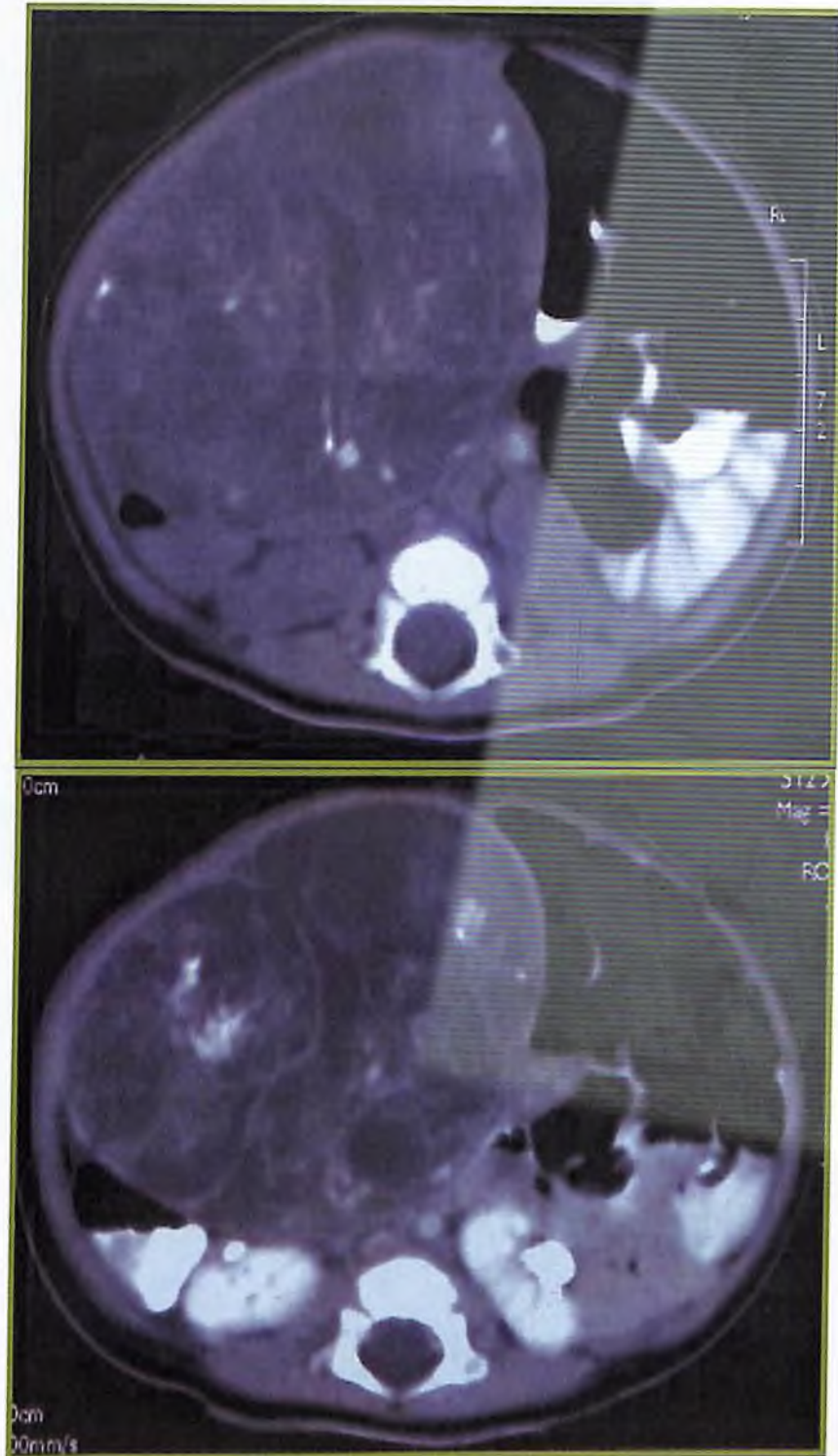
5. Diagnostico histopatológico: \_\_\_\_\_

### XII.3. Costos y recursos.

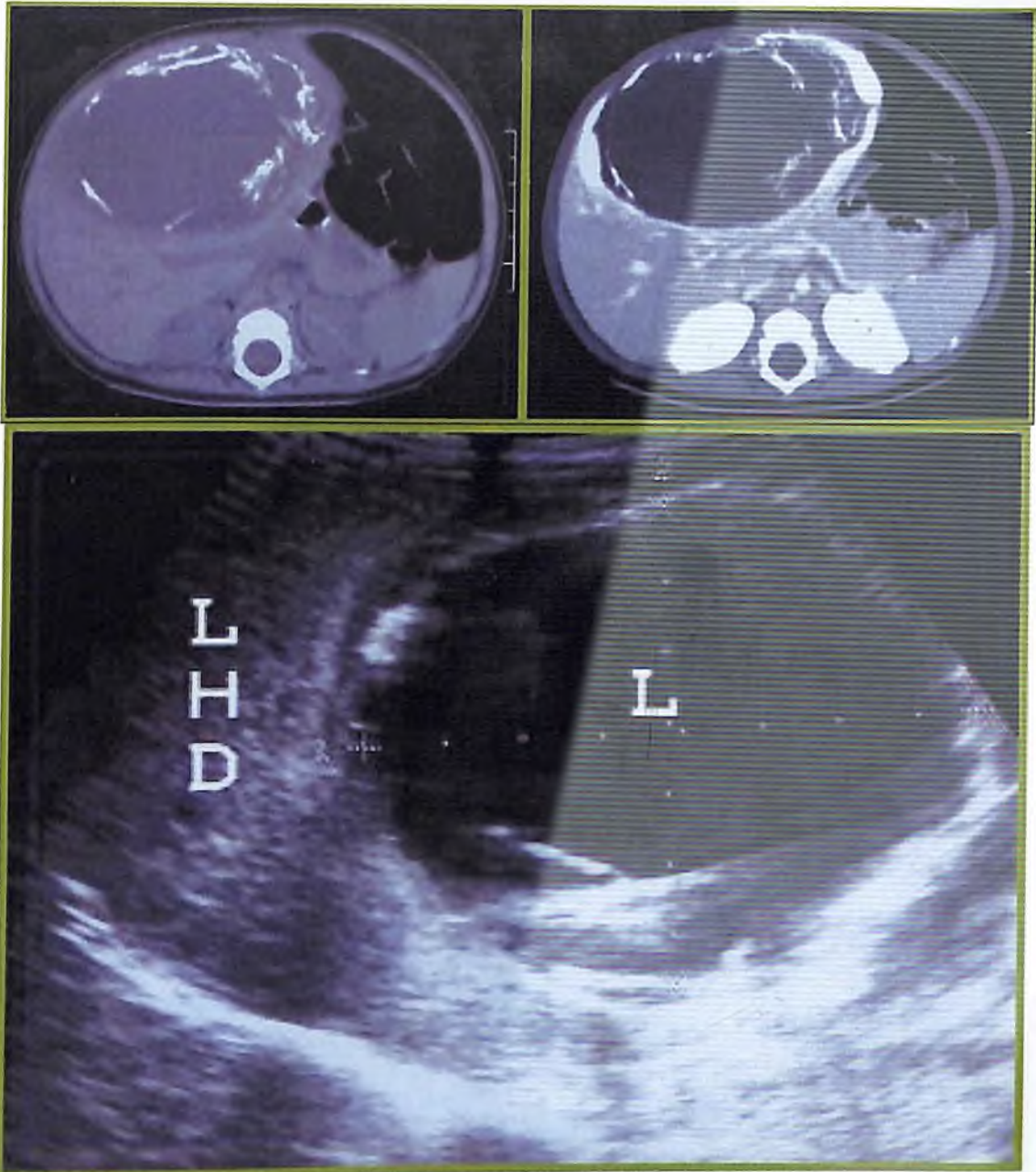
XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un investigador o sustentante</li> <li>• Dos asesores</li> <li>• Archivistas y digitadores</li> </ul>			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	130.00	390.00
Papel Mistique	3 resmas	80.00	540.00
Lápices	1 docena	180.00	36.00
Borras	6 unidades	3.00	24.00
Bolígrafos	1 docena	4.00	36.00
Sacapuntas	6 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c			3.00
Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras	2 unidades		1,200.00
Antibióticos	2 unidades		150.00
			10,000.00
XII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XII.3.4. Económicos			
Papelería(copias )	1200 copias	2.00	2,400.00
Encuadernación	12 informes		9,600.00
Alimentación		800.00	2,200.00
Transporte			3,000.00
Imprevistos			3,000.00
<b>Total</b>			<b>\$33,197.00</b>



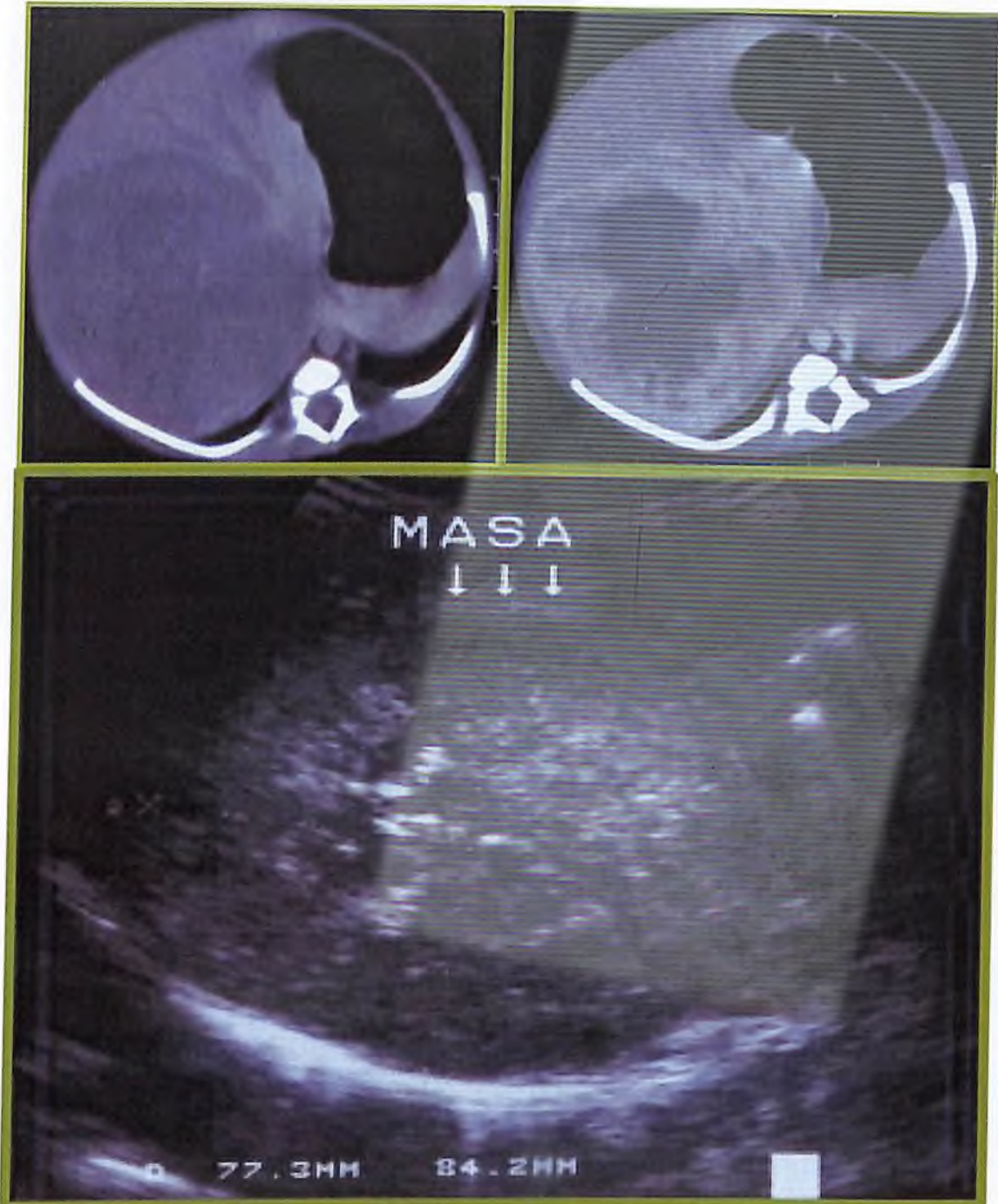
XII.4. Imágenes.



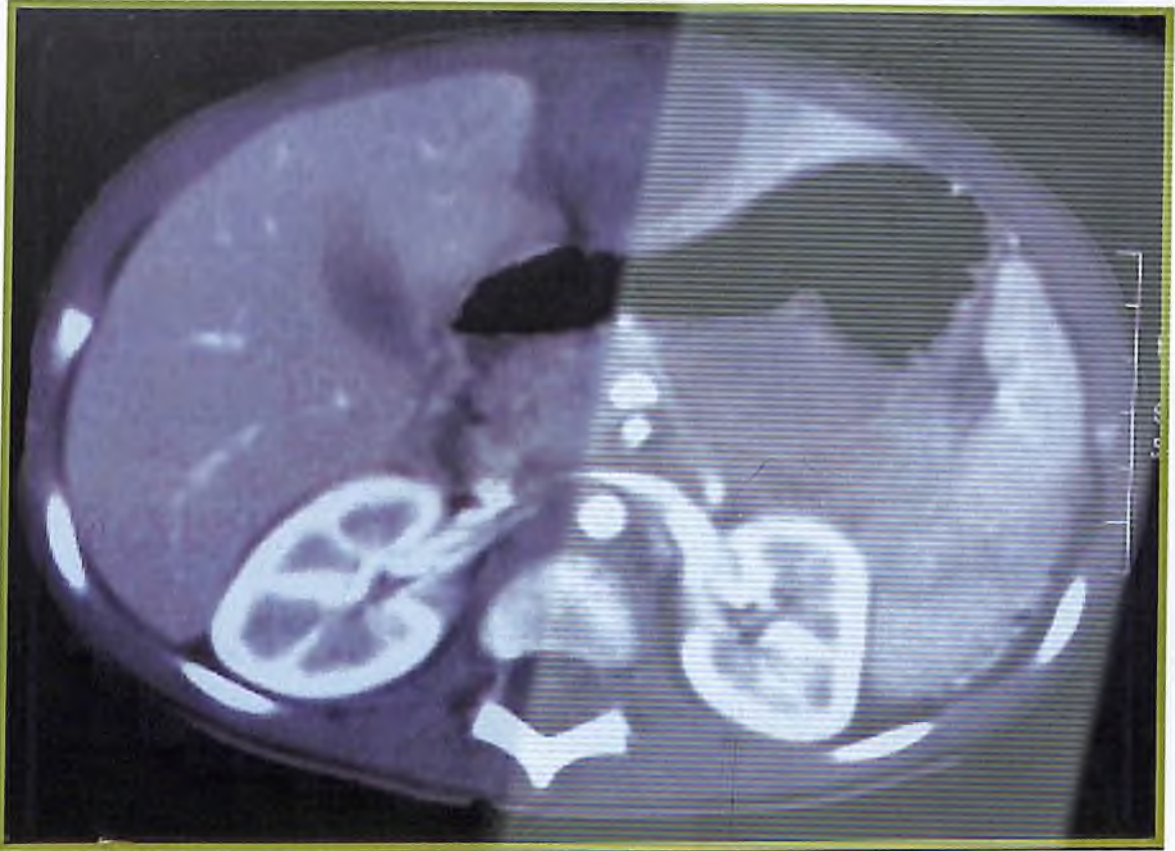
Paciente femenina de 4 meses, con aumento en el perímetro abdominal.  
Dx Radiológico: Linfangioma peritoneal Hepatoblastoma  
Dx Histopatológico: Hemangioendotelioma infantil



Paciente masculino de 4 meses, con aumento de perímetro abdominal y sensación de masa.  
DX Radiológico: Hematoblastoma.  
DX Histopatológico: Hematoblastoma.



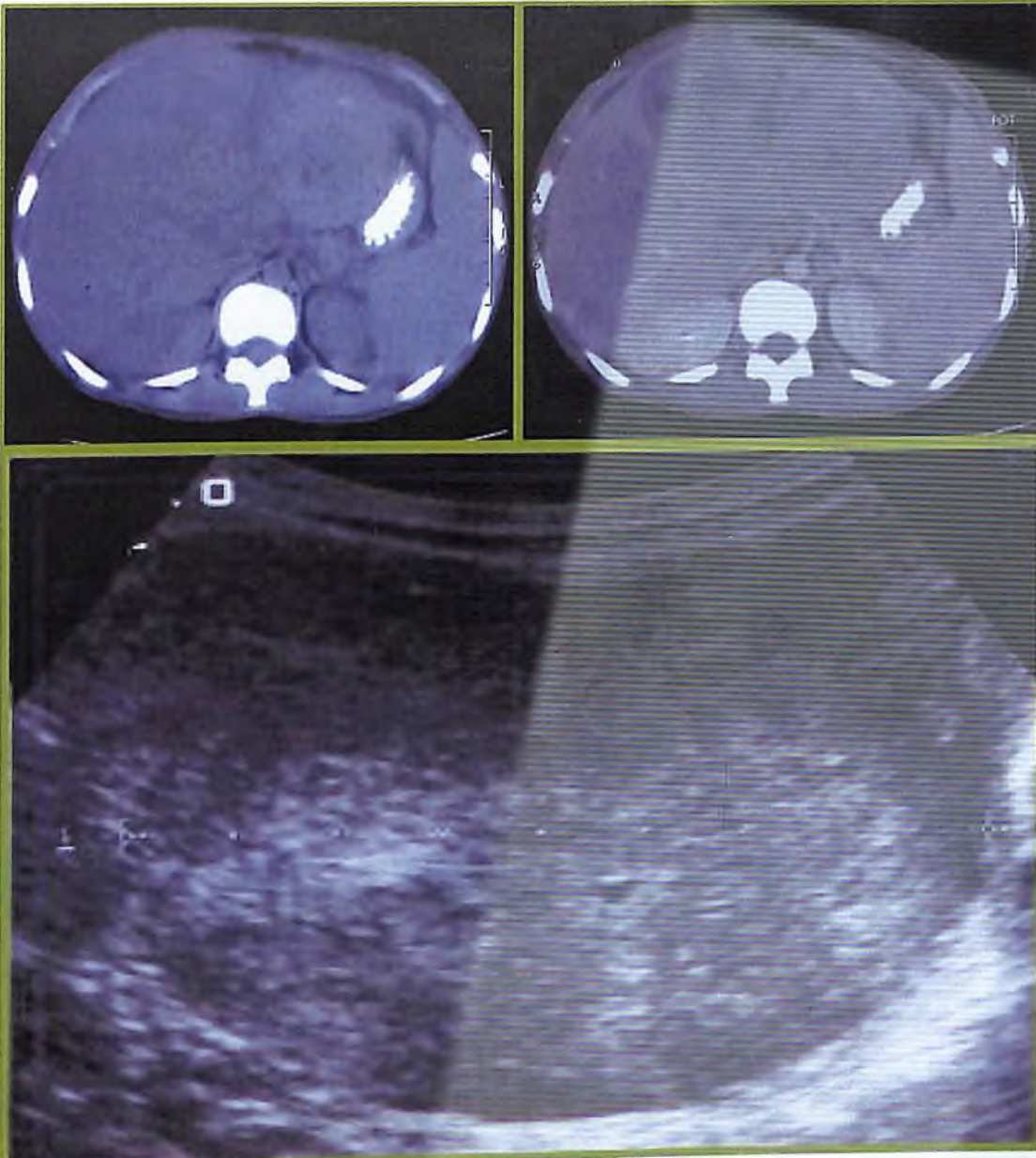
Paciente masculino 1 mes, con aumento perímetro abdominal.  
DX Radiológico: Hepatoblastoma V/s Hemangioendotelioma  
Dx Histopatológico: Hepatoblastoma



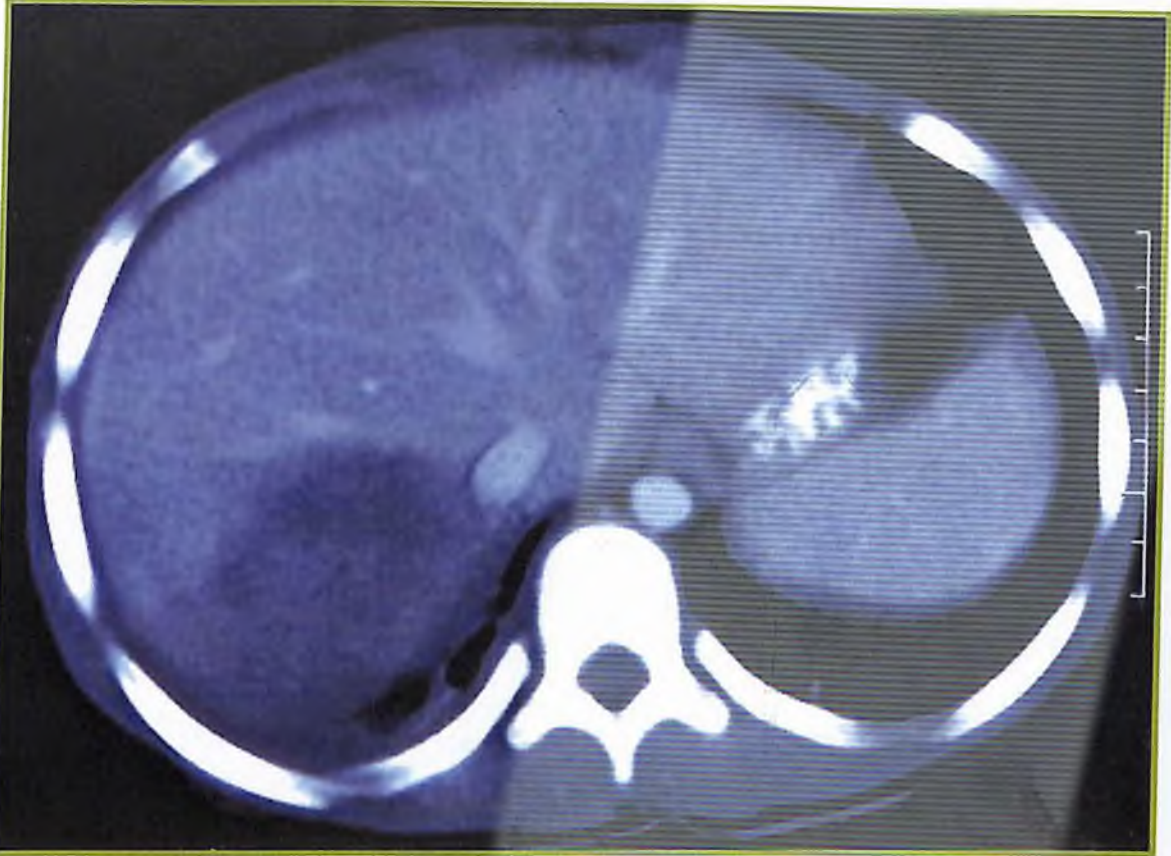
Paciente masculino, 3 años, con fiebre, masa y dolor abdominal.  
DX Radiológico: Hepatoblastoma.  
DX Histopatología: Hepatoblastoma.



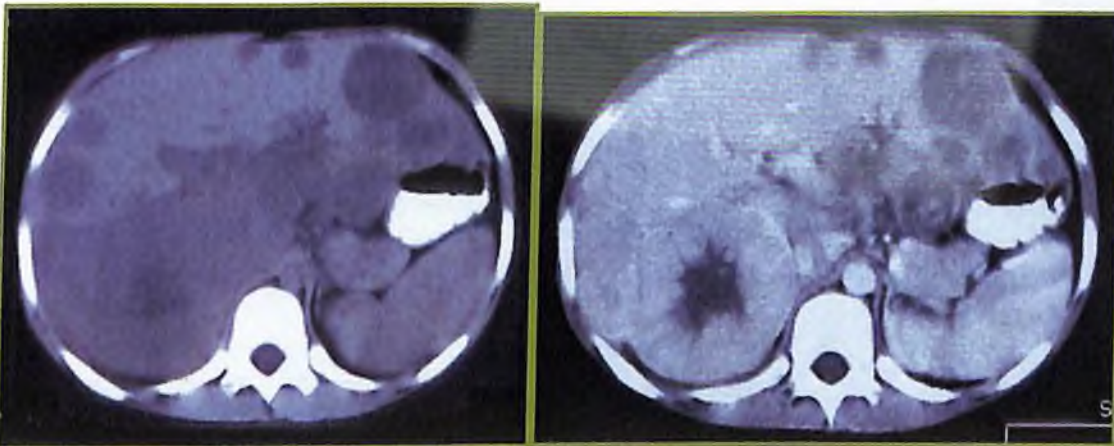
Paciente femenina de 14 meses, con aumento perímetro abdominal, fiebre y leucocitosis.  
DX Radiológico: Hepatoblastoma con metástasis retroperitoneal v/s Linfoma con metástasis a Hígado  
Dx Histopatológico: Hepatoblastoma



Paciente masculino de 13 años, con dolor abdominal y pérdida de peso.  
DX Radiológico: HCC  
DX Histopatológico: HCC



Paciente femenina de 8 años, con aumento perímetro abdominal y pérdida de peso.  
 DX Radiológico: HCC, Hepatoblastoma.  
 DX Histopatológico: HCC



Paciente femenina de 13 años, con hepatomegalia y pérdida de visión ojo izquierdo.  
 DX Radiológica: Ca Hepático, Ca Adrenal derecho, Hígado y Pulmón metastásico.  
 DX Histopatología: Metástasis Hepáticas de un Carcinoma de la corteza suprarrenal.

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dr. Ramón Teófilo Cedeño De Jesús

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez  
Asesor metodológico

Dra. Magdalena Ortiz Andújar  
Asesor clínico

Jurado:

Autoridades:



Dra. Magdalena Ortiz  
Coordinadora residencia



Dr. José Aislis Zañer  
Decano FCS UNPHU



Dr. Edison Félix  
Jefe de Enseñanza

Fecha de presentación:

22/3/2013

Calificación:

92