

Hepatocarcinoma: Estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016

Hepatocarcinoma: Epidemiological Study in the Polyclinic of Hepatology of the Pasteur Hospital Between 2007-2016

Valentina Berrutti¹, Denise Carrere¹, Valentina Faliú¹,
Inés Gervaz¹, Elisa Graña¹, Nahia Lequini¹ y
Mercedes Perendones^{2*}

Resumen:

A nivel mundial, el hepatocarcinoma representa la quinta neoplasia en el sexo masculino y la novena en el sexo femenino. Uruguay no cuenta con estudios epidemiológicos previos, por lo cual el objetivo del presente es analizar la epidemiología del hepatocarcinoma en una población determinada. La muestra de estudio fue la población con diagnóstico de hepatocarcinoma asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre enero del 2007 y diciembre del 2016. Se relevaron las historias clínicas respetando las normativas éticas. El estudio contó con 20 pacientes con hepatocarcinoma. El sexo, predominante, fue el masculino y la media de presentación fue de $58 \pm 12,7$ años. La etiología más frecuente fue la alcohólica. La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio A y B de la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer al momento del diagnóstico y la principal circunstancia diagnóstica fue el debut de la enfermedad. Todos los tratamientos se encuentran disponibles en nuestro medio. La distribución por edad y sexo de estos pacientes es concordante con la bibliografía internacional analizada. En nuestro medio predomina ampliamente la etiología alcohólica, a diferencia de lo que sucede a nivel mundial donde priman las infecciones por virus. Se destaca que el consumo de alcohol representa un problema de salud importante en Uruguay. La mayoría de los pacientes fueron captados en el debut de la enfermedad lo que demuestra que aún se llega tarde al diagnóstico, limitando las posibilidades terapéuticas.

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente supervisor. Profesora agregada, Clínica médica "2", Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay.

*Contacto: Mercedes Perendones. Correo electrónico: draperendones@vera.com.uy

Palabras clave:

Hepatocarcinoma, cirrosis, epidemiología, Hospital Pasteur, Uruguay.

Abstract:

At a global scale, the hepatocellular carcinoma represents the fifth neoplasm in males and the ninth in females. There are no previous epidemiological studies in Uruguay, therefore the objective of this study is to analyze epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma in a determined population.

The sample studied was the population with hepatocellular carcinoma diagnose assisted in the polyclinic of Hepatology of Hospital Pasteur in the period between January of 2007 and December of 2016. The patient's medical records were reviewed in accordance with the ethic normative. 20 patients with hepatocellular carcinoma were included in the study. The predominant sex was male and the median age of presentation was $58 \pm 12,7$ years. Alcohol was the main etiology. The majority of the patients were in stages A and B of Barcelona Clinic Liver Cancer at the time of the diagnosis. The leading circumstance of diagnosis was the debut of the disease. All the treatments were found available in our context. Sex and age distribution is congruent with the international bibliography analyzed.

In our country alcoholic etiology widely predominates, contrasting what happens at a global scale where viral infections prevail. It must be pointed out that alcohol consumption in Uruguay represents a major health problem. A high proportion of patients were recruited at the debut of the disease, meaning we are still having a late diagnosis, which limits the therapeutic possibilities.

Keywords:

Hepatocellular Carcinoma, Cirrhosis, Epidemiology, Hospital Pasteur, Uruguay.

Introducción

El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor primario de hígado más frecuente, la quinta neoplasia en el sexo masculino y novena en el femenino a nivel mundial. Su mortalidad es muy elevada, causando en promedio entre 250.000 y un millón de muertes anuales, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Más del 90% de los HCC están asociados a cirrosis. En Uruguay se diagnostican 100 casos anuales de HCC. A nivel nacional existe una alta prevalencia de consumo de alcohol, siendo ésta una de las principales causas de cirrosis en pacientes con HCC junto con las hepatopatías crónicas por virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB) y la estea-

tosis hepática no alcohólica (NASH). Esta última se encuentra en ascenso por la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso. La principal problemática de esta enfermedad es el diagnóstico tardío de la misma. Esto se da porque los pacientes se mantienen asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad lo que explica su alta mortalidad. Se ha visto que el diagnóstico precoz conlleva una mayor sobrevida, ya que actualmente hay varios tratamientos pretendidamente curativos. Ante lo expuesto previamente, se destaca la importancia de conocer la epidemiología del HCC, para así poder realizar un buen control y seguimiento de los pacientes con hepatopatías crónicas. A su vez,

se destaca la relevancia de los métodos de screening (en éste caso la búsqueda activa de HCC en pacientes con hepatopatías crónicas) y su impacto en el diagnóstico de HCC⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Por todo lo mencionado anteriormente es que interesa estudiar la epidemiología de los pacientes con HCC, que son asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur.

Objetivos

Objetivo general

Determinar las características epidemiológicas de pacientes con hepatocarcinoma, asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur en el período 2007-2016.

Objetivos específicos

- Determinar la distribución del hepatocarcinoma por sexo
- Determinar distribución del hepatocarcinoma por edad
- Analizar la prevalencia de las distintas etiologías de la hepatopatía crónica como responsable del hepatocarcinoma: virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, alcohol, esteatosis hepática no alcohólica, otras.
- Evaluar las circunstancias del diagnóstico: debut de enfermedad o detección por búsqueda activa
- Analizar la distribución de los estadios de la enfermedad en función a la circunstancia del diagnóstico
- Analizar los tratamientos que se realizaron
- Conocer la mortalidad de este grupo de pacientes

Metodología

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal, en el período comprendido entre el 1° de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre del 2016, inclusive.

Se consideró como población de estudio a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que fueron asistidos en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur. El estudio incluyó en su muestra a todos los pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, asistidos en dicha policlínica en el período analizado.

La fuente de datos utilizada fue el archivo de historias clínicas de la policlínica, para la recolección de datos se realizó una revisión de historias clínicas, valorándose aquellas que tuvieran diagnóstico de HCC y se completó una base de datos previamente creada en Microsoft Office Excel 2007 que contenía las variables del estudio.

Para el análisis, no se utilizaron datos de identificación personal, siendo la muestra no identificable, anonimizada de acuerdo a las leyes vigentes en nuestro país (decreto 379/008) por lo que se resguardó, éticamente, el derecho a la confidencialidad. Este trabajo fue realizado después de la aprobación por parte del Comité de Bioética del Hospital Pasteur, el 22 de junio de 2017.

Las variables a relevar fueron sexo, edad, etiología, circunstancia del diagnóstico, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico (según el sistema de estadificación Barcelona Clinical Liver Cancer, BCLC), tratamiento recibido y mortalidad.

Las variables sexo, etiología y tratamiento realizado se catalogan como variables cualitativas medidas en escala nominal. La circunstancia del diagnóstico fue determinada como una variable cualitativa dicotómica medida en escala nominal, siendo 1-screening y 0-no screening, al igual que

la mortalidad, siendo 1-fallecido y 0-no fallecido. Por último, la variable estadio de la enfermedad y la variable edad son, respectivamente, variable cualitativa medida en escala ordinal y variable cuantitativa continua.

El análisis estadístico fue realizado en base a la distribución de frecuencias (rango, media, proporciones) y pruebas de significancia estadística (Test de chi cuadrado, test exacto de Fisher), según correspondiera, considerando estadísticamente significativo un valor p menor a 0,05. Como herramienta de análisis se utilizó el software EpiInfo 7.2.0.1

Resultados

Se analizaron 20 pacientes atendidos en la policlínica de hepatología del Hospital Pasteur con diagnóstico de hepatocarcinoma realizado durante el período comprendido entre enero 2007 a diciembre 2016.

Sexo

Del análisis de los datos obtenidos a partir de las historias clínicas surge que 17 pacientes eran de sexo masculino y 3 de sexo femenino, lo cual corresponde a una frecuencia relativa (FR) de 0,85 y 0,15 respectivamente.

Edad

En cuanto a la distribución etaria al momento del diagnóstico (Figura 1), el rango fue de 26 a 81 años. La media global es de $58 \pm 12,7$ años. Relacionando el sexo con la edad de diagnóstico se observa una media de 44 años en la mujer y 61 años en el hombre.

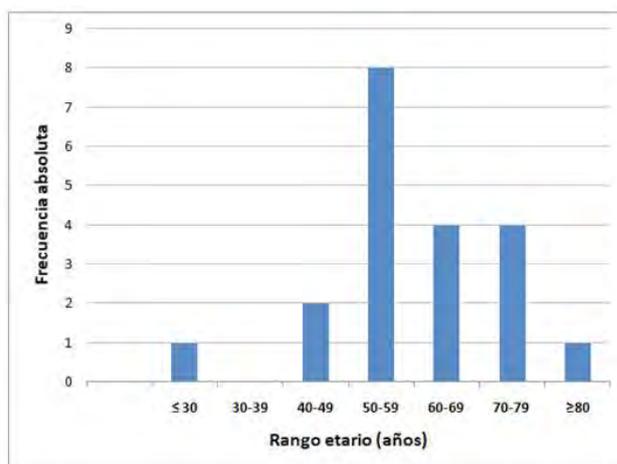


Figura 1. Distribución etaria del diagnóstico de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016

Fuente: elaboración propia

Etiología

Se observó que el alcohol fue la causa más frecuente dado que se presentó en 14/20 pacientes (FR 0,7). La segunda etiología encontrada en orden de frecuencia fue la infección por VHC, presente en 3/20 pacientes (FR 0,15). Existe asociación de VHC y alcohol en 1/20 pacientes (FR 0,05) siendo la única asociación encontrada. La presencia de NASH como causa de HCC sólo se detectó en 1/20 pacientes (FR 0,05). No se registraron casos de HCC por VHB. En 1/20 (FR 0,05) la etiología del HCC fue criptogenética (Figura 2).

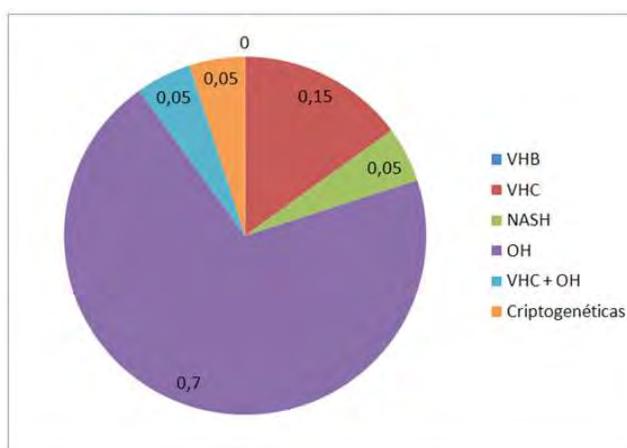


Figura 2. Distribución por etiología

Fuente: elaboración propia

Circunstancia diagnóstica

En cuanto a la circunstancia diagnóstica 14/20 pacientes (FR 0,7) se presentaron en el debut de la enfermedad, mientras que a 6/20 pacientes (FR 0,3) se diagnosticaron HCC mediante screening. (Figura 3).

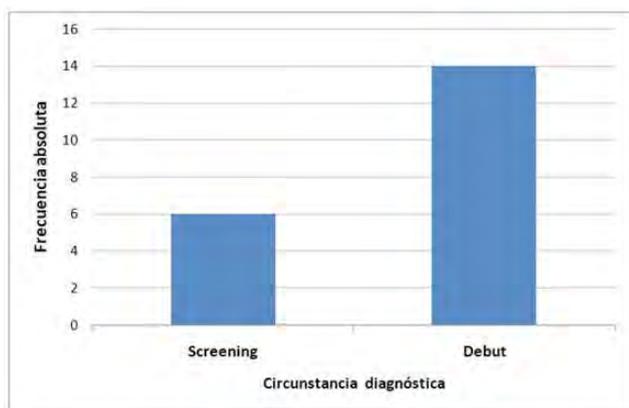


Figura 3. Distribución según circunstancia diagnóstica de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016
Fuente: elaboración propia

Estadío

Con respecto al estadio BCLC al momento diagnóstico (Figura 4) se observó que 8/20 pacientes (FR de 0,4) se encuentran en un estadio A. En estadio B se encontró la misma cantidad de pacientes, siendo esta de 8/ 20 pacientes. Mientras que en el estadio C y D se encuentran 3/20 pacientes (FR 0,15) y 1/ 20 pacientes (FR 0,05) respectivamente.

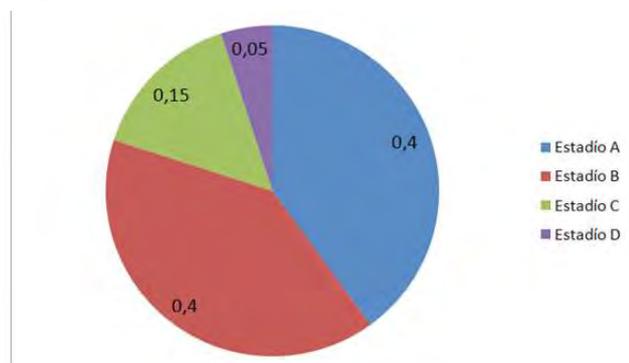


Figura 4. Distribución según estadio BCLC al diagnóstico de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016.
Fuente: elaboración propia

Tratamientos

La distribución de los tratamientos llevados a cabo en los pacientes analizados se presenta en la Figura 5.

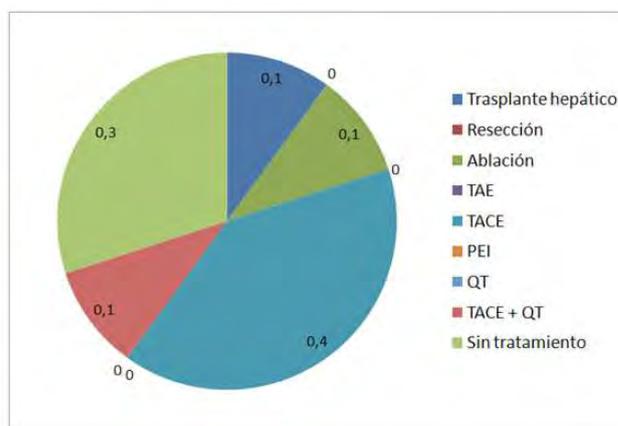


Figura 5. Distribución de tratamientos de hepatocarcinoma en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre los años 2007-2016
Fuente: elaboración propia

Discusión

A partir de los datos obtenidos durante el periodo analizado, se recabaron 20 pacientes con HCC.

La distribución por sexo muestra un predominio del sexo masculino en una relación 5:1 y la distribución por edad una media de presentación de 58 ± 12,7 años. Ambos datos concordantes con los expuestos en la bibliografía⁽³⁾⁽⁴⁾.

En cuanto a la etiología del HCC, el alcohol fue la causa más frecuente dado que se presentó en 14/20 pacientes (FR 0,7). Al analizar la bibliografía, surge que el consumo de alcohol ha dejado de ser la principal causa a nivel mundial y en consecuencia, las infecciones por VHB y VHC han cobrado relevancia situándose dentro de los primeros lugares a nivel internacional. Esta discordancia puede ser explicada por el alto consumo de alcohol que existe en la población uruguaya⁽¹²⁾. El mismo es considerado uno de los actuales problemas sanitarios del país y lograr su descenso es

una meta sanitaria nacional para el año 2020, al igual que sucedió con el tabaco años atrás. Para lograr tal objetivo se han planteado estrategias nacionales que apuntan a disminuir la accesibilidad y disponibilidad de las bebidas alcohólicas, reducir los daños ocasionados por los siniestros de tránsito relacionados con el consumo de alcohol y regularizar su publicidad y venta⁽²⁸⁾.

La segunda etiología encontrada en orden de frecuencia fue la infección por VHC, presente en 3/20 pacientes (FR 0,15). Dicho dato resulta de interés ya que sigue el comportamiento referido a nivel internacional.

Es necesario destacar la poca relevancia de esta etiología en nuestro estudio si lo comparamos con la etiología alcohólica. Creemos que esto puede ser debido, por un lado, a que en Uruguay se desconoce la incidencia real de esta infección (estimándose en 2%)⁽⁷⁾ y, por otro, que aún no ha transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo del HCC por esta causa. Este último argumento surge del análisis de lo que ocurre actualmente en otras regiones, como por ejemplo en América del Norte. En ésta, predomina ampliamente el VHC como etiología del HCC y se considera que tiene relación con el pico de incidencia de infección por este virus, registrado entre los años 1950 y 1970 (generación de los “Baby Boomers”), debido al aumento de las conductas de riesgo en la población, tales como inyección parenteral, uso de drogas intravenosas, transfusiones, entre otras⁽⁶⁾⁽²⁹⁾.

Existe asociación de VHC y alcohol en 1/20 pacientes (FR 0,05) siendo la única asociación encontrada.

En nuestro medio, el aumento de la incidencia del VHC podría estar relacionado con el alto consumo de alcohol. Una posible explicación a esto puede ser la relación existente entre el consumo de alcohol y las conductas de riesgo. Estas últi-

mas se refieren al consumo problemático del alcohol, al consumo concomitante de otras drogas, a la práctica de relaciones sexuales sin protección y a su vinculación con enfermedades de transmisión sexual como el VIH⁽³⁰⁾. Estas prácticas de riesgo podrían favorecer el aumento de la incidencia de VHC. La baja prevalencia obtenida a partir de los datos puede ser debido al bajo número de pacientes. En este caso donde encontramos la combinación de dichas etiologías cabe destacar que el HCC se presentó a una edad temprana, lo que puede ser explicado por la acción oncogénica sinérgica que ejerce la combinación de alcohol e infección por virus de hepatitis, tanto VHC como VHB⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

No se registraron casos de HCC por VHB. Esto puede estar relacionado con los distintos serotipos del VHB con distinto poder oncogénico y con diferente distribución a nivel mundial. Una posible explicación sería que nuestro país se encuentra en una zona geográfica con serotipos de VHB con bajo poder oncogénico. Esto explicaría su baja influencia en el HCC. Otro elemento que podría incidir es el desarrollo de la vacunación de VHB en nuestro medio que en un principio estuvo indicada para varios grupos de riesgo y desde 1999 pasó a integrar el plan de vacunación obligatoria, por lo que la incidencia seguramente sea menor que en otros países, incluidos los de la región.

La presencia de NASH como causa de HCC sólo se detectó en 1/20 pacientes (FR 0,05) lo cual es concordante con los datos internacionales. Si bien la NASH es una enfermedad en aumento, con un incremento entre 2 y 4 veces en las últimas décadas, la baja incidencia como causa de HCC podría explicarse porque aún no ha transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo de dicho carcinoma. Otra explicación podría ser que, el alto consumo de alcohol en nuestro medio, fuese

responsable del mayor número de esteatosis de etiología alcohólica respecto a las esteatosis de etiologías no alcohólicas.

En 1/20 pacientes (FR 0,05) la etiología del HCC fue criptogenética, habiendo llegado a dicha causa luego de descartar las demás. Es de importancia destacar que se trataba de un caso atípico, tanto por su etiología que no responde a las más frecuentes, como por presentarse en una paciente de sexo femenino y de corta edad (25 años).

En el marco de la circunstancia diagnóstica se constató que sólo 6/20 pacientes (FR de 0,30) se encontraban en seguimiento con métodos de screening. En los restantes 14 pacientes (FR de 0,70) el diagnóstico surge en el momento en que se diagnostica la cirrosis, correspondiendo al debut de la misma. Esto demuestra que se sigue diagnosticando tarde, en la mayor cantidad de pacientes, tanto la cirrosis como el HCC. Este problema es multicausal, en lo que compete al paciente, la pertenencia a contextos socioeconómicos vulnerables es un factor de riesgo para la falta de adherencia al sistema de salud, como en el caso de nuestra población de estudio. Asimismo, la estructura del sistema de salud profundiza los problemas de diagnóstico. Esto se da por los largos tiempos de espera para realizarse los estudios, falta de comunicación continua y permanente con el paciente para concretar de manera semestral controles en salud y explicar inadecuadamente al paciente la importancia del screening en el pronóstico de su enfermedad⁽³¹⁾.

En cuanto al estadio BCLC al momento diagnóstico se observó que 8/20 pacientes (FR de 0,4) se encuentran en un estadio A.

Al vincular el estadio con la circunstancia diagnóstica no encontramos una asociación estadísticamente significativa. Este resultado discrepa con la bibliografía, que demuestra que con programas de screening, llevados a cabo correctamente, se

ha visto un diagnóstico en etapas precoces de la enfermedad⁽²⁰⁾⁽³²⁾⁽³³⁾. El fallo en el screening se ha relacionado con tumores más avanzados en hasta un tercio de los pacientes; demostrando la relación del screening con el estadio al diagnóstico⁽³⁴⁾. Esta desigualdad se puede deber al bajo número de pacientes que contamos para el estudio y que la mayoría (14/20) fueron detectados como debut.

En lo que refiere a los tratamientos queda demostrado que en Uruguay y en Salud Pública se encuentran disponibles los mismos recursos terapéuticos que a nivel mundial.

Se vio que el más utilizado es el TACE en 8/20 pacientes (FR de 0,4). Este se utiliza en pacientes en estadios avanzados como tratamiento paliativo y como recurso para poder realizar un trasplante hepático en aquellos pacientes que se encuentran en lista de espera, evitando su progresión y también para lograr un *downstaging* en pacientes que no cumplen con los criterios de Milán⁽¹⁸⁾⁽³⁵⁾.

En dos casos se combinó TACE con Sorafenib. Varios metaanálisis han demostrado que dicha combinación promueve un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad pero es cuestionable su efecto sobre la sobrevida de los pacientes⁽³⁶⁾.

En cuanto a los tratamientos pretendidamente curativos, el trasplante se llevó a cabo en 2/20 pacientes (FR de 0,1). Si bien existe la posibilidad de realizar trasplantes hepáticos en Uruguay, siendo uno de los países de América Latina con mayor tasa de trasplantes per cápita (5,5 por millón de habitantes)⁽³⁷⁾, su aplicación se ve afectada por varios factores. Entre ellos se destaca el diagnóstico en estadios avanzados de la cirrosis y el HCC (colocando al paciente por fuera de los criterios de Milán para trasplante), la baja tasa de donantes, y de la mano con este punto, el avance de la enfermedad mientras se está en la lista de espera.

Dentro de las terapias ablativas la RFA (Radiofrequency Ablation) se utilizó en 2/20 pacientes (FR de 0,1) mientras que el PEI (Percutaneous Ethanol Injection) no se utilizó; lo que concuerda con la bibliografía ya que el uso del PEI ha disminuido gracias a que la RFA ha demostrado mejores resultados y menos morbilidad⁽¹⁹⁾. La RFA, junto al TACE (Transarterial chemoembolization), es de los tratamientos de elección para el downstaging y para disminuir la progresión de la enfermedad en vistas al trasplante⁽¹⁸⁾. No se realizó ninguna resección hepática, esto puede estar relacionado con que los pacientes estudiados presentaron cirrosis y la resección no es de elección en estos casos, ya que se deja parénquima dañado con muy alta probabilidad de transformación maligna y, además, al estar trabajando sobre un hígado que tiene su función alterada, resecando parte del mismo se puede provocar una insuficiencia hepática mayor.

De los pacientes captados, 9/20 fallecieron durante el período analizado (FR de 0,55). La elevada mortalidad se debe principalmente al diagnóstico tardío de esta enfermedad, consecuencia de que en la mayoría de los casos permanece asintomática hasta etapas avanzadas, convirtiéndolos en tumores de pésimo pronóstico. Por esta razón es que se justifica la búsqueda activa en pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC, teniendo como objetivo la captación en estadios precoces de la enfermedad. La evidencia sugiere que se observa un aumento en la supervivencia a 5 años, que va de 0% en pacientes sin seguimiento a un 30-40% en aquellos con screening semestral⁽³³⁾.

Al relacionar el estadio BCLC al diagnóstico con la mortalidad no se halló una relación estadísticamente significativa entre estos dos parámetros, en contraste con la bibliografía que indica que a menor estadio al diagnóstico se cuenta con más posibilidades terapéuticas, incluidas las

pretendidamente curativas⁽³⁸⁾. No haber podido demostrar estadísticamente dicha relación puede deberse al bajo número de pacientes que se analizaron en el trabajo.

Conclusiones

- Sexo preponderante: Masculino.
- Edad prevalente: Rango etario entre 50 y 59 años.
- Etiología más frecuente: Alcohólica.
- Forma de presentación: Debut de la enfermedad.
- Estadio BCLC predominantes: Estadios A y B se presentan con igual frecuencia.
- Tratamiento: Todos son posibles en nuestro medio.
- Mortalidad: Elevada.

Agradecimientos

En primer lugar agradecemos a nuestra tutora Prof. Agda. Dra. Mercedes Perendones Paseyro por el apoyo que recibimos de su parte, quien pese a sus compromisos supo mantenerse presente a lo largo de la elaboración de éste trabajo.

Damos las gracias también a la Dirección del Hospital Pasteur por habernos permitido el desarrollo de nuestra investigación, al personal de archivos médicos del Hospital Pasteur y a Adriana Lazo secretaria de la Clínica Médica 2 del Hospital Pasteur, por su apoyo y colaboración en el procesamiento y análisis de datos.

Por otro lado, se agradece a los docentes del Departamento de metodología científica y Departamento de bioética por la ayuda recibida en la confección del manuscrito y por enriquecer, con sus aportes, la presentación de esta producción.

Referencias

1. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. International agency for research on cancer, WHO. 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/liver-new.asp>
2. Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S. Diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma: puesta a punto del tema del internista. *ArchMed Interna*. 2014;36(2):60–7.
3. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Guía para el diagnóstico, estadiificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *MedClin (Barc)*. 2007;128(19):741–8.
4. Bilbao Aguirre I, Lázaro Fernández JL, CastellsFuste L, Charco Torras R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. *Jano*. 2010;49–59.
5. Botero Toro A, Londono Sanín M, Navas Navas MC. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. *Iatreia*. 2007;20(1):64–73.
6. Farreras P, Valenti Y, Rozman C. *Medicina interna*. 17th ed. Barcelona: Elsevier, 2012. p. 314-319-348
7. Villamil A. En: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado Consenso Argentino de Hepatocarcinoma; 2015 Oct 16 - 17. Asociación Médica Argentina, Av. Santa Fé 1171 – CABA. CABA: AAEEH, 2015.
8. Rodríguez de Lope C, Forner A, Reig M, Briux J. Carcinoma Hepatocelular. In: Montoro M, García Pagán JC, ed. *Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica* [Internet]. 2a ed. Barce: Jarpyo Editores, 2012. p. 973–86.
9. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B [Internet]. OMS centro de prensa. 2017 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
10. Di Bisceglie A. Hepatitis B And Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2009;49(5Suppl):56–60.
11. Colina R, MogdasyMC, Cristina J, Uriarte MR. Caracterización molecular del virus de la hepatitis C en Montevideo-Uruguay. *Rev Médica Uruguaya*. 2002;18:76–82.
12. Organización Panamericana de la Salud. Informe de situación regional sobre el alcohol y la salud en las Américas. Washington DC: OPS; 2015. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7708/9789275318553_esp.pdf
13. Ramírez J, Keuroglan L, Suárez H. VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. (Montevideo) : JND, 2016.
14. Mcglynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *ClinLiverDis*. 2015;19(2):223–38.
15. Botta DC, Perendones DM, Nuñez M, Nieto G, Levratto M, Fuentes L, et al. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Tendencias en Medicina*. 2016;25(49):159-168
16. Schulz PO, Ferreira FG, NascimentoMdf, Vieira A, Ribeiro MA, David AI, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and liver cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):913–8.

17. Parrilla P, Llada García J. Cirugía AEC: Manual de la Asociación Española de Cirujanos. 2a ed. Madrid: Panamericana, 2010. 657-664 p.
18. Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. Med [Internet]. 2016;12(12):683–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.022>
19. Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? World J Exp Med. 2016;6(1):21-36.
20. Ingle PV, Samsudin SZ, Chan PQ, Ng MK, Heng LX, Yap SC, et al. Development and novel therapeutics in hepatocellular carcinoma: a review. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:445–55.
21. Gosalia AJ, Martin P, Jones PD. Advances and Future Directions in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterol Hepatol (N.Y). 2017;13(7):398–410.
22. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10064):56–66.
23. National Cancer Institute. Regorafenib es ahora el primer fármaco aprobado por la FDA para cáncer de hígado en casi una década [Internet]. NCI, 2017 [cited 2017 Oct 2].
24. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Vacunaciones [Internet]. MSP, 2013 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.msp.gub.uy/publicación/programa-nacional-de-vacunaciones>
25. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. J Clin Gastroenterol. 2013;47(Suppl):1–10.
26. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(48):18131–50.
27. Kazelian L. Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer. Rev Argent Cardiol. 2013;81(4):353–7.
28. Falfán Valencia R. MHC: Polimorfismos Genéticos en autoinmunidad. Rev del Inst-Nac Enfermedades Respir. 2004;17(2):126–34.
29. Ministerio de Salud Pública. Objetivos Sanitarios Nacionales 2020 [Internet]. MSP, 2015. Available from: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/ObjetivosSanitarios_web%281%29.pdf
30. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):107–15.
31. Rehm J. The Risks Associated with Alcohol use and Alcoholism. Alcohol Res Heal [Internet]. 2011;34(2):135–43. Available from: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh342/135-143.htm>
32. El-serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? Therap Adv Gastroenterol. 2011;4(1):5–10.
33. Giannini EG, Cucchetti A, Erroi V, Garuti F, Odaldi F, Trevisani F. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: How best to do it? World J Gastroenterol. 2013;19(47):8808–21.
34. Meer S Van, Man RA De, Siersema PD, Erpecum KJ Van. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: Evidence and controversies. World J Gastroenterol. 2013;19(40):6744–56.

35. Singal A, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma at Advanced Stages Among Patients in the HALT-C Trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):425–32.
36. Orlacchio A, Chegai F, Merolla S, Francioso S, Giudice C Del, Tisone G, et al. Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside up-to-seven criteria : Strategies using degradable starch microspheres transcatheter arterial chemo-embolization. *World J Hepatol*. 2015;7(12):1694–700.
37. Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination Therapy of Sorafenib and TACE for UnresectableHCC : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos*. 2014;9(3):1–8.
38. Salvalaggio PR, Caicedo JC, Albuquerque LC De, Contreras A, Garcia VD, Felga GE, et al. Liver Transplantation in Latin America : The state of the art and future trends. *Transplantation* [Internet]. 2014;98(3):241–6. Available from: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2014/08150/Liver_Transplantation_in_Latin_America_The.3.aspx
39. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Emerging Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Mortality. *Hepatology*. 2015;61(1):191–9.