



---

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo



## INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

“Factores de riesgo para cáncer hepático en Hidalgo”

Tesis para obtener el grado de:

Maestra en Salud Pública

Presenta:

Rosa Isela Barrera Cortés

### Director de Tesis

D. en C. T. Eduardo Fernández Martínez

### Comité tutorial

**Codirectora:** Dr. en C. Erika Elizabeth Rodríguez Torres

**Asesores:** Dr. en C. Luis Enrique Soria Jasso

Dr. en C. Mario I. Ortiz Ramírez

Dr. en S.P. Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, agosto de 2019.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
 Instituto de Ciencias de la Salud  
*School of Health Sciences*  
 Área Académica de Medicina  
*Department of Medicine*  
 Maestría en Salud Pública  
*Master in Public Health*

18 OCT 2019




Oficio Núm. ICSa/AAM/MSP/256/2019  
 Asunto: Autorización de Impresión de PPT  
 Pachuca de Soto, Hgo., octubre 14 del 2019


**C. ROSA ISELA BARRERA CORTÉS**  
**ALUMNA DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA**  
*STUDENT OF THE MASTER IN PUBLIC HEALTH*


Comunicamos a usted, que el Comité Tutorial de su Proyecto de Producto Terminal denominado **"Factores de riesgo para Cáncer Hepático en Hidalgo",** considera que ha sido concluido satisfactoriamente, por lo que puede proceder a la impresión de dicho trabajo.

Atentamente  
 "Amor, Orden y Progreso"

  
 MC. Esp. Adrián Moya Escalera  
 Director del Instituto de Ciencias de la Salud  
*Dean of the School of Health Sciences*

  
 MC. Esp. Luis Carlos Romero Quezada  
 Jefe del Área Académica de Medicina  
*Chair of the Department of Medicine*

  
 D. en C.E. Lydia López Pontigo  
 Coordinadora de Posgrado del ICSa  
*Director of Graduate Studies of ICSa*

  
 D. en CSP. Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma  
 Coordinador de la Maestría en Salud Pública  
*Director of Graduate Studies Master in Public Health*

JCR/Amcm\*



Euseo Ramírez Ulloa Núm. 400  
 Col. Doctores  
 Pachuca de Soto, Hidalgo, C.P. 42090  
 Teléfono: (52(771) 71 720 00 - Ext. 2360  
 mra.sanxtpublica@uagh.edu.mx

[www.uagh.edu.mx](http://www.uagh.edu.mx)

Pachuca de Soto, Hgo., Octubre 07 del 2019

**MC.Esp. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA**  
**JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**  
**Presente.**

Los integrantes del Comité Tutorial de la alumna **Rosa Isela Barrera Cortés**, con número de cuenta **165125**, comunicamos a usted que el Proyecto de Producto Terminal denominado **"FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER HEPÁTICO EN HIDALGO"** ha sido concluido y se encuentra en condiciones de continuar el proceso administrativo, para proceder a la autorización de su impresión.

**Atentamente.**  
**"Amor, Orden y Progreso"**

Dr. en C. Tomás Eduardo Fernández Martínez

Director



Dr. en C. Érika Elizabeth Rodríguez Torres

Codirectora



Dr. en C. Luis Enrique Soria Jasso

Asesor Titular



Dr. en C. Mario Isidoro Ortiz Ramírez

Asesor  
Suplente



Dr. en CSP. Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma

Asesor  
Suplente



## **Dedicatorias y Agradecimientos**

*AGRADEZCO a Dios por guiar mi camino y brindarme lo necesario para alcanzar mis metas personales y profesionales.*

*A mis padres Rosa Isela Cortés y Galo Alberto Barrera, es por su esfuerzo, dedicación y amor que hoy soy una profesionista exitosa.*

*A mi esposo Arturo Becerra por ser mi amor y mi compañero en el camino de sueños y aspiraciones.*

*A mi hija Constanza la motivación a cada momento para ser día a día una mejor versión de mí, pero sobre todo una mujer ejemplar e inspiradora para ella, como lo han sido mi madre y mi abuela.*

*A mi hermano Galo por compartir cada sonrisa, cada logro, su buen humor y la pasión por la vida.*

*A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por ser mi lugar de crecimiento profesional y desarrollo integral.*

*Al Dr. T. Eduardo Fernández Martínez, por ser mi guía en la elaboración de esta tesis, toda mi admiración y respeto.*

*A la Dra. Erika Rodríguez Torres por el tiempo y sabiduría dedicados al presente trabajo, así como al cuerpo académico de sistemas dinámicos Dr. Benjamín Itzá, M.en C. Margarita Tetlamatzi y al Dr. Jorge Viveros Rogel.*

*Al Mtro. Enrique Vázquez Mendoza por enseñarme a mirar los datos desde otra perspectiva.*

*A mi comité tutorial por ofrecer su tiempo e interés en mi trabajo.*

*A mis catedráticos por mostrarme que existen visiones distintas de cada fenómeno en salud pública.*

*A mis compañeros, es un verdadero honor haber crecido con extraordinarios profesionales.*

## ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras.....	7
Abreviaturas.....	8
1. Introducción .....	11
2. Fundamento teórico .....	12
2.1 Epidemiología del cáncer hepático.....	13
2.2 Detección temprana de CHC.....	17
2.3 Candidatos a cribado de carcinoma hepatocelular .....	18
2.4 Diagnóstico de carcinoma hepatocelular .....	21
2.5 Evaluación pronóstica .....	24
2.6 Infección crónica por el Virus de Hepatitis B .....	29
2.7 Infección crónica por el Virus de Hepatitis C .....	32
2.8 Alcoholismo.....	32
2.9 Cirugía y trasplante hepático.....	33
3. Justificación .....	34
4. Hipótesis .....	35
4.1 Hipótesis nula .....	35
4.2 Hipótesis alterna .....	36
4. Objetivos.....	36
4.1 Objetivo general.....	36
4.2 Objetivos específicos .....	36
5. Material y método.....	38
5.1 Diseño de estudio .....	38
5.2 <i>Variables</i> .....	40
5.3 Criterios de inclusión .....	43
5.4 Criterios de exclusión .....	43
5.5 Criterios de eliminación.....	44
5.7 Organización y análisis de datos .....	44
5.8 Recursos y logística .....	45
6. Resultados .....	45
7. Discusión .....	60
8. Conclusión .....	67
9. Recomendaciones .....	69
Bibliografía .....	70

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables en ambas bases de datos.....	40
Tabla 2. Variables de base de datos: defunciones, cifras oficiales definitivas 1979-2017 INEGI/SS. ....	41
Tabla 3. Base de datos: egresos hospitalarios reportados por las unidades médicas de la Secretaría de Salud 2000-2016 cifras oficiales definitivas ....	42
Tabla 4. Mortalidad por tumores malignos en México e Hidalgo 2010-2017.....	46
Tabla 5. Tasas de mortalidad por tumor maligno del hígado a nivel nacional desagregadas por estado de 1990 a 2017.....	47
Tabla 6. Comparativo de defunciones México e Hidalgo, 1985-2017. ....	48
Tabla 7. Tendencia lineal de las defunciones por cáncer hepático en residentes del estado de Hidalgo, 1985-2017 y su proyección al año 2030.....	50
Tabla 8. Distribución, según su sexo, de personas con causa de defunción cáncer hepático.....	51
Tabla 9. Tasa de defunciones por tumor maligno de hígado de los municipios con mayor mortalidad en Hidalgo .....	55
Tabla 10. Distribución según sexo, personas con causa de defunción cáncer hepático en municipios con mayor mortalidad por tumor maligno del hígado. .....	56
Tabla 11. Priorización de municipios de Hidalgo, según egresos hospitalarios por tumor maligno de hígado y factores de riesgo seleccionados. ....	57

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Defunciones por cáncer hepático en residentes del estado de Hidalgo, 1985-2017.....	50
Figura 2. Tendencia polinómica según género de personas con causa base de defunción cáncer hepático, 1985-2017. ....	51
Figura 3. Distribución por edad, personas con causa de defunción cáncer hepático. ....	52
Figura 4. Distribución de defunciones por chc, por localidad y frecuencia en el estado de Hidalgo. ....	54
Figura 5. Distribución por edad, defunciones por cáncer hepático en los municipios con mayor mortalidad.....	56

## ABREVIATURAS

- **AASLD.** *American Association for the Study of Liver Diseases.*
- **AFP.** alfa-fetoproteína.
- **CHC.** Carcinoma hepatocelular.
- **Def.** defunciones.
- **EASL.** *European Association for the Study of the Liver.*
- **ENT.** Enfermedades no transmisibles.
- **GBD.** *Global Burden Disease* (clasificación obtenida del estudio epidemiológico observacional más completo a nivel mundial hasta la fecha).
- **Hab.** Habitantes.
- **MELD.** *Model for EndStage Liver Disease* (clasificación)
- **NASH.** Esteatohepatitis no alcohólica
- **Núm. Absolutos:** Cantidad total de defunciones o egresos hospitalarios.
- **OMS.** Organización Mundial de la Salud.
- **SD.** Sin dato.
- **VHB.** Virus de hepatitis B.
- **VHC.** Virus de hepatitis C.
- **VIH.** Virus de Inmunodeficiencia humana.
- **VPH.** Virus de papiloma Humano.



## RESUMEN

En el mundo se ha registrado un incremento en la incidencia del cáncer hepático, lo que ha despertado un gran interés en el estudio de sus aspectos clínicos y epidemiológicos, cerca de medio millón de casos nuevos son diagnosticados por año. En México, es evidente el incremento de defunciones por esta causa, particularmente en el estado de Hidalgo se observa una mortalidad superior a la nacional. **Objetivo:** Desarrollar un análisis descriptivo de los factores de riesgo principales para cáncer hepático en Hidalgo, con un desagregado municipal, y un comparativo con el nivel nacional. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, transversal, y correlacional con fines epidemiológicos, en el que se realizó una revisión de datos de la Dirección General de Información en Salud, utilizando criterios de búsqueda específicos para su análisis. **Resultados:** Mientras en México el cáncer hepático es la tercera causa de muerte por malignidad, junto con el cáncer de mama, en el estado de Hidalgo ocupa el primer lugar; al calcular las tasas de tumor maligno del hígado 1990 a 2017 se observó un ascenso claro en las cifras para Hidalgo, pasando del lugar 21 en 1990 al lugar 10 en 2017. **Conclusiones:** La investigación presente aporta una visión epidemiológica detallada del estado actual del cáncer hepático en la entidad, mediante las proyecciones y tendencias obtenidas; entonces, mediante la regionalización, identificación, y caracterización de municipios clave, se pretende estructurar estrategias de salud pública más direccionadas y efectivas para los años siguientes.

## ABSTRACT

There has been an increase in the incidence of liver cancer in the world, which has aroused a great interest for the study of its clinical and epidemiological aspects, about a half a million of new cases are diagnosed per year. In Mexico, the increase in deaths from this disease is evident, particularly in the state of Hidalgo this cause of mortality is higher than the national average. **Objective:** To develop a descriptive analysis of the main risk factors for liver cancer in Hidalgo, with a municipal disaggregation, and a comparison with the national level. **Material and methods:** This is a descriptive, cross-sectional, and correlational study for epidemiological purposes, in which a review of data from the General Directorate of Health Information was carried out, using specific search criteria for its analysis. **Results:** While in Mexico, liver cancer is the third cause of death due to malignancy, together with breast cancer, in the state of Hidalgo this occupies the first place; indeed, by calculating the rates of malignant liver tumor from 1990 to 2017, there was a clear rise in the figures for Hidalgo, moving from the 21st place in 1990 to 10th place in 2017. **Conclusions:** The present research provides a detailed epidemiological view of the current state of liver cancer in the entity, through the projections and trends obtained; then, it is intended to structure more targeted and effective public health strategies for the following years by applying the regionalization, identification, and characterization of key municipalities.

## 1. INTRODUCCIÓN

El incremento de la incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) registrado en el mundo ha despertado un gran interés, en el estudio de sus aspectos clínicos y epidemiológicos en América Latina (1). El CHC representa más del 90% de las neoplasias primarias de hígado (2). Es el quinto cáncer más común en hombres y el séptimo en mujeres y cerca de medio millón de nuevos casos son diagnosticados por año, además de ser la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. En México, se requieren mayores estudios sobre esta patología en el artículo “Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular en 2014”, en el que se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas para identificar documentos publicados a partir del 2000, se encontró un déficit de investigación al respecto (3,4).

La incidencia del CHC se ha incrementado de manera global en las últimas décadas. Asia y África son las regiones geográficas de mayor prevalencia, mientras que en América y Europa la prevalencia es mucho menor (5). De acuerdo a un estudio realizado en 2 centros de referencia en Venezuela en los que se abordan aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con CHC, se concluyen que la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es la etiología más frecuente de cirrosis hepática en pacientes con CHC, pero la infección por virus de la hepatitis B (VHB) tiene mayor impacto en términos relativos. El diagnóstico se hace en forma tardía (estadios intermedios o avanzados), siendo necesario intensificar medidas de tamizaje en estos pacientes (6).

En México existen publicaciones escasas sobre el tema, sin embargo, de comprobar que en las etiologías principales de CHC son virales se podrán proponer la implementación de estrategias de promoción y prevención del CHC mediante el diagnóstico oportuno de las hepatitis virales y un seguimiento adecuado de pacientes portadores de la misma,

equiparables a las implementadas para el virus de papiloma Humano (VPH). Este estudio servirá para realizar un rastreo epidemiológico que permita determinar los principales factores de riesgo asociados a CHC, con el fin de que en estudios subsecuentes se logre un impacto en la prevención y reducción de la mortalidad en los próximos años.

## **2. FUNDAMENTO TEÓRICO**

## **2.1 Epidemiología del cáncer hepático.**

Dentro de las tipologías que incluye el tumor maligno de hígado, el CHC es la neoplasia maligna primaria de presentación más frecuente en el hígado, y constituye actualmente un problema de salud pública en el mundo, debido a que en algunos países su incidencia se ha duplicado en las últimas cuatro décadas. El CHC es la quinta causa de morbilidad por neoplasia maligna en el mundo, con una incidencia global de más de 560,000 casos nuevos al año. Además, es la tercera causa más importante de mortalidad por cáncer, con aproximadamente un millón de muertes por año en el mundo (1,7).

La incidencia máxima de esta neoplasia se encuentra localizada en el Sudeste Asiático y África Subsahariana. La mayor parte de los casos en esa zona se hallan en relación con el VHB, asociado o no a aflatoxina, y la incidencia excede los 15 casos/100,000 hab/año(8). El sur de Europa, incluyendo España, presenta una incidencia intermedia, de 5-10 casos/100,000 hab/año, y finalmente, el norte de Europa y América tienen la menor incidencia, aproximadamente de 5 casos/100,000 hab/año (9). En ambas zonas desempeñan un papel predominante la infección por VHC (8) y el alcoholismo (10). No obstante, en los últimos años se han evidenciado ciertos cambios epidemiológicos en diversas áreas (11). Así, en países donde la infección crónica por el VHB es la causa principal de CHC, como Taiwán, la incidencia ha descendido debido a la implementación universal de la vacunación contra el VHB (12). Por el contrario, la incidencia de CHC ha aumentado en países como el Reino Unido (13), Canadá (14) y los EE. UU.(15), reflejando probablemente la diseminación de la infección crónica por el VHC. Finalmente, aquellos países en los que la epidemia por VHC apareció más tempranamente, como Japón, la

incidencia ha alcanzado su meseta (11). En España, el VHC constituye en el momento actual el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC, y aunque los datos son heterogéneos, dado que en muchas ocasiones las metástasis hepáticas son registradas como tumores hepáticos primarios, existen evidencias de que la incidencia de CHC ha aumentado en los últimos años(16).

En todas las áreas geográficas el riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa, incrementándose a 3-7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis(17). El riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática y es obvio que la intensidad de la inflamación hepática (relacionada con carga viral o genotipo) es la responsable del proceso crónico de necrosis/regeneración que evoluciona a cirrosis y, por tanto, este es el parámetro que debe utilizarse para establecer la adquisición de riesgo clínicamente significativo (18). En este sentido, una vez instaurada la cirrosis hepática, el riesgo de desarrollo de CHC se mantiene, a pesar de obtener una respuesta viral persistente tras tratamiento, posiblemente debido al daño estructural y molecular que ya presenta el hígado a pesar de la eliminación de la infección (17). Por tanto, cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática debe considerarse un factor de riesgo para CHC.

En los últimos años se ha demostrado que la diabetes mellitus (19) y otros factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad o la dislipidemia (15) se asocian a incremento de muerte relacionada con CHC, al igual que el tabaquismo (7). El consumo de café disminuye el riesgo (20), mientras que los suplementos vitamínicos, la soja o elementos de la medicina alternativa no tienen ninguna

eficacia preventiva. Estudios preliminares muestran que el uso prolongado de metformina en pacientes diabéticos (21) o de propranolol en pacientes infectados por el VHC (22) podría asociarse a un descenso de la incidencia de CHC.

Por último, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes afectos de infección crónica por VHB y/o VHC parece condicionar una progresión de la enfermedad hepática más rápida (13) y en los últimos años se han obtenido datos indicando que la incidencia del CHC podría estar aumentando en los pacientes coinfectados (21).

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse evitando la adquisición de factores de riesgo. La vacuna contra el VHB ha demostrado su eficiencia (12), mientras que la infección por VHC, la ingesta de aflatoxina (23), el consumo de alcohol, o el síndrome metabólico pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a mejorar las condiciones socio-sanitarias de los ciudadanos y promoción de hábitos de vida saludables.

Si el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis mediante la administración de tratamiento antiviral (10) y el abandono de los hábitos que implican un incremento en el riesgo. Varios estudios han demostrado que la replicación del VHB incrementa el riesgo de CHC (24), por lo que el tratamiento antiviral debería traducirse en la disminución de la progresión de la enfermedad hepática y por tanto reducir el desarrollo de CHC a largo plazo(25). Respecto al uso de interferón en la infección por el VHC, si el tratamiento antiviral no logra erradicar la infección viral o inhibir de forma persistente la replicación viral, éste no será capaz de evitar de forma eficaz la evolución a cirrosis con riesgo de CHC (26).

La disponibilidad en la actualidad de un tratamiento eficaz contra el VHC probablemente determinará una disminución sustancial de la incidencia del CHC en nuestro país en los próximos años. Por tanto, la prevención primaria del CHC es la medida más eficaz.

Recomendaciones:

1.- La vacunación universal contra el VHB reduce la incidencia de CHC.

2.- En pacientes con hepatitis crónica, los tratamientos antivirales están recomendados ya que han demostrado ser capaces de prevenir la evolución a cirrosis y, por tanto, prevenir el desarrollo de CHC (27).

3.- Una vez establecida la lesión hepática oncogénica (cirrosis o incluso sin alcanzar la cirrosis en pacientes con infección por el VHB), la eliminación del agente etiológico disminuye, pero no elimina, el riesgo de aparición de CHC (28).

En México, las complicaciones de la cirrosis son la tercera causa de muerte en adultos de sexo masculino. En años recientes el CHC ha incrementado su incidencia global. Entre las patologías principales que causan cirrosis están la infección viral por hepatitis B y/o C y el alcoholismo; igualmente, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se considera ahora como una emergente e importante etiología de cirrosis y CHC (5).

En investigaciones mexicanas el alcoholismo y la infección crónica del virus de la hepatitis C (VHC) fueron las causas más frecuentes de enfermedad hepática, la tercera causa identificada fue la EHNA (29).



## 2.2 Detección temprana de CHC

El cribado en oncología se define como la realización de un test de forma repetida con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada a la neoplasia (30). Actualmente, el desarrollo de CHC supone una de las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis (31).

Teniendo en cuenta que la única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática (3,32) y dado que esta opción es únicamente factible si se efectúa cribado de la población en riesgo, se recomienda explorar periódicamente a los pacientes con cirrosis mediante ecografía (US) abdominal. Estudios diversos de cohortes (21) y estudios de coste-eficacia (27) refuerzan la utilidad de establecer seguimiento mediante US cada 6 meses. Sin embargo, el beneficio de las técnicas de cribado debería ser evaluado mediante estudios prospectivos y aleatorizados ya que los estudios no controlados están afectados de diferentes sesgos (30). Al momento, se dispone de un único estudio prospectivo y aleatorizado efectuado en China. Éste incluyó a 18,816 pacientes con infección crónica por VHB y los aleatorizó a recibir cribado mediante ecografía cada 6 meses mediante US abdominal y determinación de alfa-fetoproteína (AFP) cada 6 meses versus no cribado. A pesar de la baja adherencia (< 60%), la supervivencia de los pacientes incluidos en el programa de cribado fue del 66% a un año, del 53% a 3 años y del 46% a 5 años versus 31, 7 y 0%, respectivamente, en pacientes sin cribado(16). La eficacia del programa se relacionó con la capacidad de la US, mientras que la determinación de AFP no fue eficiente (29).

La realización de un nuevo ensayo clínico de validación en países desarrollados no es viable; por ello, la US es parte de la evaluación rutinaria de los pacientes afectos de hepatopatía crónica y la percepción de beneficio del cribado por parte de los facultativos y los pacientes impide el reclutamiento (33).

Con toda la evidencia disponible, existe un consenso generalizado en recomendar la inclusión de los pacientes cirróticos que fueran a ser tratados en caso de ser diagnosticados de CHC en programas de cribado periódico. En general, deben considerarse para cribado los pacientes cirróticos en clase funcional Child-Pugh A y B. Los pacientes en clase B avanzada y C o con descompensaciones no identificadas por la clasificación Child-Pugh o por “Model for End Stage Liver Disease” (MELD) que condicionan mal pronóstico vital (encefalopatía hepática recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, malnutrición, etc.) deben evaluarse para trasplante hepático (34). En ellos la detección de CHC no cambiará la indicación de trasplante, a menos que se excedan los criterios de inclusión en lista de espera y el CHC constituya una contraindicación para el trasplante. Dado que en estos pacientes el trasplante se debe considerar por insuficiencia hepática con mal pronóstico a corto plazo, la detección de CHC y su posible tratamiento no tendrá impacto clínicamente significativo en la supervivencia. Por tanto, en este subgrupo de pacientes no es necesario efectuar cribado para detección precoz si el trasplante no es factible.

### **2.3 Candidatos a cribado de carcinoma hepatocelular**

Dado que el principal factor de riesgo de CHC es la presencia de cirrosis, deben considerarse candidatos a cribado todos los pacientes con cirrosis

independientemente de la etiología. En pacientes afectados de hepatopatía crónica por VHC con cirrosis establecida, la obtención de respuesta viral persistente tras tratamiento no elimina el riesgo de desarrollar CHC (8). Por tanto, en estos pacientes también se debería recomendar cribado de CHC. En pacientes con hepatitis crónica por VHB, el cribado se considera coste-eficaz si el riesgo de CHC es superior a 0.2%/año. En este escenario son necesarios los modelos coste-beneficio para valorar la indicación de cribado.

La incidencia de CHC en adultos asiáticos o africanos con infección activa por VHB, con o sin historia familiar de CHC, excede claramente este punto de corte, mientras que la incidencia de CHC oscila del 0.1-0.4%/año en pacientes occidentales (27). La carga viral también se asocia a un aumento del riesgo de CHC; en pacientes asiáticos, niveles de ADN del VHB superiores a 10,000 copias/mL se asocian a un riesgo de CHC superior al 0.2 (35). Respecto al VHC, estudios recientes de EE. UU. y Japón evidencian que existe riesgo de desarrollar CHC en pacientes con fibrosis en ausencia de cirrosis. Dado que la transición desde fibrosis avanzada a cirrosis no puede definirse correctamente, existe acuerdo para ofrecer cribado de CHC a esta población.

La elastografía hepática parece ser una herramienta útil capaz de estratificar a pacientes con diferente riesgo de desarrollar CHC; esta herramienta permite determinar de forma no invasiva la presencia de fibrosis avanzada, estando los valores más elevados asociados a la presencia de hipertensión portal, y, por tanto, identificar a aquellos pacientes con riesgo elevado de desarrollar CHC en los que el cribado sería coste-eficaz. No obstante, mientras que valores altos de elastografía indican cirrosis e hipertensión portal, la distinción entre fibrosis avanzada y cirrosis

hepática sin hipertensión portal debe validarse. Recientemente, se ha sugerido que es posible estratificar el riesgo mediante estudios genéticos y que esta información se podría asociar a los parámetros clínicos anteriormente discutidos.

En el caso de la cirrosis biliar primaria, se ha establecido una incidencia de 3.4 casos/1,000 pacientes/año y los principales factores predictivos de desarrollo de CHC son la ausencia de respuesta bioquímica tras tratamiento médico y la presencia de un estadio iv de la enfermedad (21). Por último, existe información escasa respecto al riesgo de CHC en pacientes afectados de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), particularmente en aquellos que aún no han desarrollado cirrosis, por lo que no es posible realizar ninguna recomendación de cribado en esta población (36). A pesar de que no existen valores del porcentaje de pacientes con NASH que desarrollan CHC, probablemente aquellos que ya han desarrollado una cirrosis deberían ser considerados para cribado (10).

El mismo concepto se aplica a hemocromatosis hereditaria y otras entidades que evolucionan a cirrosis.

Recomendaciones:

4.- Los pacientes afectados con cirrosis hepática deben ser considerados para participar en programas de cribado.

5.- La técnica de cribado más adecuada es la ecografía abdominal realizada por personal experto.

6.- No se recomienda el uso de AFP como técnica de cribado (37).

7.- La ecografía abdominal de cribado se debe realizar cada 6 meses. El intervalo de cribado no necesita ser acortado en pacientes con mayor riesgo de desarrollar CHC.

#### **2.4 Diagnóstico de carcinoma hepatocelular**

En un paciente afectado con cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante US sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm (33). Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente. Para registrar el patrón dinámico como específico de CHC debe detectarse hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en la fase venosa portal y/o de equilibrio (38) lo que coincide con la primera propuesta de diagnóstico no invasivo del CHC mediante técnicas de imagen realizadas en la conferencia de consenso de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) celebrada en 2000 en Barcelona (39). De acuerdo con estos nuevos criterios, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de CHC si un nódulo > 1 cm en un hígado afecto de hepatopatía crónica muestra captación de contraste intensa en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa en una técnica de imagen dinámica (resonancia magnética, RM, o tomografía computarizada, TC, con contraste). Finalmente, en el caso de nódulos < 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna (33) y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores.

En el caso de pacientes sin cirrosis establecida y/o ausencia de enfermedad hepática crónica por infección por VHB, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente.

Recientemente, el *American College of Radiology* (ACR, Colegio Americano de Radiólogos) ha propuesto un sistema para la estandarización de la realización, recogida de datos, e interpretación de los exámenes de TC y RM hepáticas en pacientes en riesgo de desarrollar CHC. Este sistema, conocido como *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS), fue publicado online en 2011 y actualizado en 2014 (32).

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen, en un número relevante de casos es preciso llevar a cabo una punción del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de CHC.

Algunos autores han alertado sobre el riesgo de diseminación local (*seeding*) tras punción de estos nódulos. Sin embargo, la incidencia de esta complicación es muy baja, inferior al 0.1% (26) y siempre se debe valorar este riesgo frente a la posibilidad de aplicar tratamientos invasivos ante lesiones falsamente diagnosticadas de CHC por pruebas de imagen no concluyentes. Existe controversia sobre la recomendación de realizar biopsias para confirmación diagnóstica con la finalidad de obtener material histológico que permita evaluar marcadores moleculares diferentes. Aunque es indiscutible la necesidad de obtener muestras para poder avanzar en el conocimiento de las vías moleculares asociadas al CHC, dado que las técnicas radiológicas permiten confirmar el diagnóstico de CHC en un número de pacientes relevante, la obtención sistemática de biopsias debería realizarse en el contexto de un proyecto de investigación con el consentimiento informado del paciente y la aceptación por parte de los comités éticos de cada centro (41).

Finalmente, el uso de AFP como herramienta diagnóstica presenta un rendimiento muy bajo. Neoplasias diversas como el colangiocarcinoma o metástasis de origen gastrointestinal pueden presentar elevaciones de AFP. Por tanto, a pesar de encontrar unos

niveles elevados de AFP de cualquier magnitud (37), si la masa hepática no presenta un patrón vascular específico por imagen, se debe realizar una biopsia confirmatoria.

Recomendaciones:

8.- Los nódulos < 1 cm detectados mediante ecografía de cribado deben ser seguidos mediante una ecografía cada 3-6 meses. Si tras 2 años no se detecta crecimiento, se debe volver al cribado habitual cada 6 meses.

9.- Los nódulos > 1 cm detectados mediante ecografía en pacientes cirróticos pueden ser diagnosticados de CHC sin necesidad de obtener una confirmación histológica si presentan una captación de contraste en fase arterial seguido de lavado en fases venosas en una técnica de imagen (TC y RM dinámicas).

10.- Si el patrón vascular no es específico de CHC se debe recomendar una punción diagnóstica del nódulo.

11.- Si el análisis patológico es negativo, no se puede descartar el diagnóstico de CHC. Se debe valorar la realización de una nueva punción diagnóstica o seguimiento estrecho de la lesión.

12.- En el caso de pacientes sin cirrosis establecida, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesaria la realización de una punción para obtener el diagnóstico.

13.- La determinación de AFP no es útil para el diagnóstico de CHC.

## 2.5 Evaluación pronóstica

Una vez obtenido el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica. Con ello es posible informar al paciente y a los familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar su respuesta. El pronóstico de los tumores sólidos depende fundamentalmente del estadio tumoral (42).

Sin embargo, dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática, y que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del CHC, es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral.

En la última década han aparecido múltiples sistemas de estadificación que tienen en cuenta factores asociados a la extensión tumoral y a la función hepática (32). Lamentablemente, la mayoría de ellos no tienen en cuenta la presencia de síntomas o evalúan la extensión tumoral de forma imprecisa. El único que vincula estadificación con tratamiento y que además ha sido validado externamente es el sistema *Barcelona-Clinic-Liver Cancer* (BCLC). Desde su publicación original en 1999, el sistema se ha ido perfeccionando hasta su última versión en 2016. Por su reconocida capacidad predictiva y su utilidad en el proceso de decisión de tratamiento ha sido el sistema recomendado por la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), la *World Gastroenterology Organisation* y la *European Society of Medical Oncology*, así como por diferentes paneles de expertos involucrados en el manejo del CHC (43).



### **2.5.1 Intervalo de exploración**

Los datos referentes a velocidad de crecimiento tumoral y progresión hasta un tamaño detectable por técnicas de imagen son limitados. estudios coste-eficacia muestran que el intervalo de 6 meses es más coste eficaz respecto otras alternativas. Por lo tanto, con la evidencia científica actual se considera que el intervalo recomendado debe ser 6 meses (32).

Para el diagnóstico precoz de un tumor sea efectivo y pueda impactar en la supervivencia de los pacientes se debe definir la población de riesgo a la que debe ir dirigido el estudio, planificar el tipo/s de exploración diagnóstica y el intervalo de tiempo entre cada prueba.

*Población de Riesgo:* la indicación para participar en un programa de seguimiento intencionado para diagnóstico temprano de CHC está determinado por el nivel de riesgo de padecer este tumor. En este sentido, serán candidatos aquellos pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología (vírica, abuso de alcohol, hemocromatosis, autoinmune, etc.), cuyo estado general permita un tratamiento en caso de encontrar una lesión focal hepática maligna (32).

Otros grupos de riesgo candidatos a participar en programa de detección precoz son aquellos pacientes con hepatitis crónica por VHB con gran replicación y aquellos en que hay antecedentes de CHC en la familia o con coexistencia de VIH. Finalmente, no existen datos, de momento, sobre la idoneidad de incluir los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, ya que se desconoce en parte la historia natural de la enfermedad y la incidencia real de CHC (36).

2. Técnicas de cribado: la exploración de cribado para la detección precoz en fase asintomática del CHC debe realizarse con una técnica de bajo coste, sensibilidad aceptable, fácil aplicación, repetible, disponible, y sin riesgos asociados. Estos requisitos permiten realizar programas de seguimiento a un coste adecuado para los años de vida ganados y aceptables para la población diana. Fundamentalmente, los test que se realizan se dividen en dos grupos: serológicos (marcadores tumorales) y técnicas de imagen.

1) Pruebas serológicas: uno de los marcadores tumorales más usados para cribado de CHC ha sido la AFP, generalmente asociada a la ecografía. Los niveles plasmáticos de este marcador son proporcionales al tamaño y estadio evolutivo del tumor, de tal manera que sólo el 10% de los enfermos con un tumor inferior a 5 cm presentan niveles plasmáticos superiores a 100 ng/mL, hecho que limita su uso en la detección precoz de la enfermedad.

2) Técnicas de imagen: las técnicas de imagen disponibles que se podrían utilizar en el seguimiento son la ecografía, la TC y la RM. Sin embargo, la TC realizada de forma pautada cada varios meses y a lo largo de un periodo largo de tiempo causaría una elevada irradiación de los pacientes y sería caro considerando el costo/beneficio (29). Por otra parte, la RM tiene una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del CHC de pequeño tamaño, pero debido a su coste y disponibilidad, debe reservarse para confirmación diagnóstica y estadificación una vez la lesión ya se ha detectado por ultrasonidos. En cambio, la ecografía es la técnica menos invasiva, por lo que se puede repetir periódicamente sin ningún riesgo para el paciente y puede tener elevada sensibilidad (60–80%) y especificidad (45–96%) en el diagnóstico del CHC si se utilizan buenos equipos ultrasonográficos y las personas que realizan la exploración están entrenadas en este tipo de estudio y patología (33). Por tanto, la ecografía es la técnica de cribado de elección. En alteraciones difusas del parénquima hepático será fácilmente detectable un nódulo bien definido, diferente del resto del parénquima, mientras que en el hígado muy nodular

existirán tantas imágenes correspondientes a nódulos de regeneración que un nuevo nódulo puede pasar desapercibido.

El objetivo fundamental de los programas de detección precoz es identificar lesiones en fase inicial, preferiblemente cuando el CHC es menor de 2 cm, ya que existe una probabilidad alta de que la lesión esté localizada y no haya producido invasión vascular (29), por lo que es potencialmente posible la curación del paciente tras tratamiento.

El CHC en fase inicial suele ser único, si bien en cerca del 20% de los casos puede ser multinodular por la aparición simultánea de varios focos de tumor. Los tumores pequeños son predominantemente hipoecoicos, pero la presencia de grasa hace que sean hiperecogénicos en algunos casos.

Intervalo entre las pruebas: se desconoce cuál es el intervalo ideal entre cada test. Este intervalo se determina según la rapidez de crecimiento del tumor. El tiempo de duplicación del CHC no está bien establecido, aunque algunos estudios indican que está alrededor de los 2–4 meses.

Las diferentes sociedades científicas han aceptado que el intervalo recomendado debe ser de 6 meses (44).

Las recomendaciones de los expertos son: el seguimiento de los pacientes con riesgo de padecer un CHC debe efectuarse mediante ecografía cada 6 meses. No debe emplearse la AFP para el cribado. Diagnóstico de CHC cuando en el transcurso del seguimiento de un paciente de riesgo se detecta un nódulo hepático, es preciso llegar a un diagnóstico concluyente de dicha lesión. Antes del año 2000, la confirmación diagnóstica del CHC debía realizarse mediante su estudio anatomopatológico. Los riesgos y, fundamentalmente, las

limitaciones de la punción-biopsia hepática con aguja fina (PBHAF) llevaron a la búsqueda de otros posibles métodos diagnósticos alternativos (38).

Con el fin de optimizar la estrategia diagnóstica, se basa en la realización de técnicas de imagen dinámicas (US con contraste, TC multifásica, RM dinámica). La secuencia de las pruebas viene determinada por el tamaño del nódulo a estudiar:

1. Lesión  $\geq$  2 cm de diámetro: se puede establecer el diagnóstico concluyente de CHC si alguna de las técnicas de imagen descritas muestra el patrón vascular característico de CHC. En caso contrario se recomienda la obtención de una biopsia.

2. Lesión de 1–2 cm de diámetro: con la finalidad de evitar lecturas controvertidas, se exige la demostración del patrón vascular característico de forma coincidente mediante 2 técnicas de imagen. En caso contrario, debe realizarse una biopsia.

3. Lesiones  $<$  1 cm: en la mayoría de los casos son lesiones benignas que no crecen o bien desaparecen durante el seguimiento. Además, su correcta caracterización mediante técnicas de imagen o biopsia es en muchas ocasiones imposible. Por tanto, ante la detección de un nódulo infracentrímetro se recomienda un control estrecho mediante ecografía con un intervalo de 3–4 meses. Si la lesión permanece estable al cabo de 18–24 meses, se puede volver al seguimiento estándar cada 6 meses mediante US. En caso de crecimiento, se actuará de acuerdo al tamaño que haya alcanzado el tumor.

Es interesante destacar que un pequeño porcentaje de nódulos de CHC de tamaño inferior a 20 mm son hipovasculares en la fase arterial de los estudios dinámicos de imagen, probablemente por el desarrollo insuficiente de una red arterial de vasos neoformados. Por ello, con los criterios de diagnóstico no invasivos, únicamente se podrán diagnosticar aquellos CHC que hayan desarrollado una completa neoangiogénesis, hecho que en

muchas ocasiones no ocurre en lesiones por debajo de 2 cm de tamaño. Por tanto, la biopsia tiene un rol importante en el diagnóstico precoz del CHC.

Con la finalidad de aumentar el rendimiento diagnóstico de la punción-biopsia, se ha propuesto el uso de técnicas inmunohistoquímicas o de genética molecular; sin embargo, la utilidad de estas propuestas deberá ser validada en la práctica clínica. Por tanto, una biopsia negativa no descarta la posibilidad de CHC y se debe considerar la realización de una nueva biopsia o un seguimiento estrecho de la lesión. (29)

Otro avance importante en el campo del diagnóstico por imagen del CHC ha sido el desarrollo de la ecografía con contraste. Esta técnica permite caracterizar las lesiones nodulares detectadas mediante ecografía y constituye un complemento ideal para confirmar los hallazgos obtenidos mediante RM/TC. Sin embargo, deben realizarse algunas consideraciones referentes a las diferentes técnicas de imagen que se utilizan para establecer el diagnóstico (44).

En primer lugar, debe tenerse en cuenta que los contrastes ecográficos que actualmente se utilizan son puramente intravasculares, a diferencia de los contrastes empleados en la TC y RM que pueden pasar al espacio intersticial. Esto puede condicionar resultados discordantes en el aspecto de algunas lesiones hepáticas estudiadas mediante ecografía con contraste o la TC/RM (29).

## **2.6 Infección Crónica por el Virus de Hepatitis B**

La infección crónica por VHB continúa siendo el factor de riesgo principal a nivel global para CHC y representa el 50% de todos los casos a nivel mundial. Aproximadamente 5% de la población mundial se encuentra crónicamente infectada por VHB (350-400 millones),

75% de los infectados se encuentran en Asia, mientras que en países occidentales la prevalencia es baja (0.3-1.5%) (45).

En México se describió que desde 1976 la seroprevalencia del VHB se ha mantenido baja y estable. Lo anterior podría deberse, en primer lugar, a las limitaciones de sensibilidad y especificidad de las pruebas inmunológicas que se han utilizado hasta la fecha y, segundo, a que no se ha logrado un control real de los factores de riesgo en la población.

Se tienen evidencias de que en México predomina el genotipo H del VHB, a diferencia de otras regiones del mundo. La variabilidad genética del VHB genotipo H podría ser la causa que explicara la poca sensibilidad y especificidad de las pruebas inmunológicas utilizadas hasta la fecha. Ya que éstas se han diseñado, al igual que la vacuna contra el VHB, con base en los genotipos D y A, (45) los cuales no son los que más prevalecen en nuestro país. En relación con el segundo punto, se sabe que en México, a diferencia de otras partes del mundo, la transmisión del VHB se debe a la exposición de las personas a fluidos biológicos y material quirúrgico contaminado en quirófanos y consultorios dentales, así como a las relaciones sexuales sin protección (15). Por lo tanto, una sensibilidad limitada de las pruebas inmunológicas de diagnóstico y una falta de control de los factores de riesgo podrían explicar la aparente -baja y estable prevalencia- del VHB desde 1976 hasta la fecha. Asimismo, habría que investigar la respuesta inmunológica del paciente mexicano al VHB genotipo H, con el objeto de determinar si el paciente infectado resuelve la infección más fácilmente con el genotipo H que con otros genotipos que predominan en diferentes regiones del mundo.

Otro aspecto importante a considerar es la utilidad de la detección de los genotipos virales con el objeto de evaluar el progreso y severidad de la infección, así como la respuesta al tratamiento. Una característica de la infección con el VHB es que existe heterogeneidad en la distribución geográfica de los genotipos del virus a nivel mundial (45). De manera que, mientras los genotipos B y C están mayormente confinados al continente asiático, el A y D a Europa y Estados Unidos, y el F a Centro y Sudamérica, los genotipos H y G se han identificado predominantemente en México. El papel de los genotipos del VHB en la progresión de la infección no ha sido totalmente esclarecido. Sin embargo, se acepta que los genotipos A y D del VHB se asocian con bajo riesgo a desarrollar complicaciones por la infección, mientras que los B, C y F están estrechamente asociados con alto riesgo a desarrollar CHC (21). El papel del genotipo H, prevalente en México, y su asociación con la progresión de la infección no ha sido evaluado (45).

Debe realizarse escrutinio y vigilancia para CHC en todos los pacientes con hepatitis B con HBsAg (+). El escrutinio y vigilancia para HCC cobra mayor importancia en los grupos con VHB y cofactores asociados que incluyen: edad mayor de 40 años, historia familiar de CHC, paciente con cirrosis, y carga viral alta. El escrutinio y vigilancia para pacientes con hepatitis crónica viral B, debe realizarse cada 6 a 12 meses. La vigilancia debe continuar en el paciente con hepatitis crónica B, aunque el tratamiento antiviral logre la seroconversión anti-HBe o la remisión de la inflamación / actividad.(46)

## **2.7 Infección Crónica por el Virus de Hepatitis C**

La infección por el VHC incrementa 15-20 veces el riesgo de presentar CHC, y se presenta en 1-3% de los pacientes infectados crónicamente por el VHC. Es la segunda causa más común de CHC, con el 20% de casos a nivel mundial. En EE. UU. y países occidentales, la infección por el VHC es la causa principal de cirrosis y, en consecuencia, el factor principal de riesgo asociado a desarrollo de CHC (15).

En el desarrollo de HCC en pacientes con hepatitis crónica viral C intervienen múltiples factores como: edad al momento de infección, género masculino, gravedad de la enfermedad, ingesta de alcohol y co-infección por otros virus (VHB, VIH). El tratamiento exitoso (Respuesta Viral Sostenida, RVS) de la infección crónica por VHC podría disminuir el riesgo de desarrollo de HCC; sin embargo, se requieren estudios prospectivos de mayor duración para confirmarlo. En el paciente con hepatitis viral C crónica y fibrosis avanzada (F3 de Metavir) se recomienda el escrutinio para HCC debido a que la evolución a cirrosis puede pasar desapercibida (variabilidad de biopsia, rapidez de progresión). El paciente con hepatitis C y cirrosis que haya alcanzado la eliminación del virus RVS con el tratamiento, debe continuar la vigilancia para HCC (8).

## **2.8 Alcoholismo**

El consumo excesivo de alcohol (60-80 g/día en hombres y 30-40 g/día en mujeres, de manera crónica), tiene una influencia en el desarrollo de cirrosis y cáncer hepático. La esteatosis hepática está presente en la gran mayoría de los tomadores; sin embargo, sólo un tercio de ellos desarrolla actividad necroinflamatoria significativa (esteatohepatitis) y fibrosis. De éstos, un 10%



progresan a cirrosis y finalmente 1-2% desarrollarán CHC, anualmente (20). Los estudios realizados en pacientes con cirrosis por alcohol confirman el papel etiopatogénico del mismo en CHC y por lo tanto deben ser incluidos en programas de escrutinio. (18)

## **2.9 Cirugía y trasplante hepático**

En los pacientes con lesión única (menor de 5 cm), no cirróticos o cirróticos en Child A, con bilirrubina normal y sin evidencia de hipertensión portal clínicamente significativa debe considerarse el tratamiento quirúrgico. En los pacientes que presentan hasta 3 lesiones, cada una menor de 3 cm, con buen estado de desempeño y en BCLC temprano, debe considerarse el trasplante hepático. En caso de que el trasplante sea no sea factible o el tiempo de espera sea prolongo (>6 meses) debe considerarse la terapia ablativa. (34)

La quimioterapia adyuvante pre o post resección quirúrgica de la lesión no ha demostrado contundentemente su utilidad. Hasta el momento, su uso no se recomienda. En pacientes con nódulo solitario <5 cm y hepatopatía descompensada o con enfermedad multifocal temprana (hasta tres lesiones, ninguna mayor de 3 cm) el trasplante hepático es la mejor opción. Los agentes como el tamoxifeno, los antiandrógenos, y el ocreótido no han demostrado ser útiles en el tratamiento del CHC. Otros fármacos potencialmente útiles como timosina requieren más estudios clínicos controlados (44).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente miles de hidalguenses padecen los efectos del cáncer y, específicamente, del CHC que se posiciona como la segunda causa de muerte por malignidad en la entidad, convirtiéndose así en un problema importante de salud pública en la región, no solo por la cantidad de muertes causadas, sino también porque los servicios de salud existentes se encuentran rebasados en capacidad e infraestructura originando una limitante para los pacientes afectados al no tener

acceso a una atención oportuna y eficaz, lo que contribuye a una disminución importante en la calidad y la esperanza de vida.

En Hidalgo, el crecimiento porcentual de las defunciones por tumor maligno de hígado asciende al 152% de 1990 a 2013, cifra que contrasta con el 97.5% del país en el mismo periodo, mientras que en el estado casi se duplicó la tasa de mortalidad pasando de 3.1 a 6.1 defunciones por cada 100 mil habitantes en estos 23 años, para México solo se incrementó 1.6 puntos de tasa.

La investigación presente contribuye haciendo un análisis de los factores de riesgo principales para CHC en Hidalgo, logrando que instituciones formadoras como la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo sugieran como aporte a los Servicios de Salud hidalguenses una herramienta eficaz para la regionalización, priorización, y direccionamiento de las políticas públicas que impacten y se sustenten en evidencias para la prevención de esta neoplasia de gran relevancia estatal y nuestro sistema de salud.

#### **4. HIPÓTESIS**

##### **4.1 Hipótesis nula**

H0. No existen relaciones estadísticamente significativas entre las defunciones por cáncer hepático y los egresos hospitalarios por cirrosis hepática, enfermedad alcohólica del hígado y hepatitis viral crónica, en personas residentes del estado de Hidalgo (desagregación municipal).

## **4.2 Hipótesis alterna**

H1. Existen relaciones estadísticamente significativas entre las defunciones por cáncer hepático y los egresos hospitalarios por cirrosis hepática, enfermedad alcohólica del hígado y hepatitis viral crónica, en personas residentes del estado de Hidalgo (desagregación municipal).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Desarrollar un análisis descriptivo de los factores de riesgo principales para cáncer hepático en Hidalgo con un desagregado municipal y un comparativo con el nivel nacional.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- i. Determinar el peso relativo de las defunciones, las tasas de mortalidad por tumores malignos en Hidalgo y el lugar que ocupa la mortalidad por esta

causa, a nivel nacional, estatal y en población de los municipios del estado de Hidalgo.

- ii. Analizar el aumento en la tasa de mortalidad por cáncer hepático sucedido en México e Hidalgo desde 1990 hasta 2017 de acuerdo con las cifras de la Dirección General de Información en Salud.
- iii. Identificar las principales causas de muerte por tumores malignos en Hidalgo y compararlas con la mortalidad nacional.
- iv. Calcular proyecciones al 2030 para visualizar el incremento de defunciones por cáncer hepático.
- v. Describir las tasas de mortalidad por tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas en población de los municipios del estado de Hidalgo.
- vi. Realizar una tabla de priorización municipal con base en las tasas de egresos hospitalarios por tumor maligno del hígado y las principales afecciones consideradas como factores de riesgo.
- vii. Calcular las correlaciones de los egresos hospitalarios por tumor de hígado con los egresos por cirrosis hepática, enfermedad alcohólica del hígado y hepatitis viral crónica, por municipio.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 Diseño de estudio**

Descriptivo, transversal y correlacional.

Se llevó a cabo una revisión de las bases de datos de la Dirección General de Información en Salud:

- Defunciones, cifras oficiales definitivas 1979-2017 INEGI/SS.
- Egresos hospitalarios reportados por las unidades médicas de la Secretaría de Salud 2000-2016 cifras oficiales definitivas.
- Consejo Nacional de Población y Censo de Población y Vivienda versión 2010 (Proyecciones de la población de México 1990-2030).

- Consejo Nacional de Población (Proyecciones de la población municipal de México 2010-2018).

De las bases se obtuvieron las cifras correspondientes a las variables de estudio (descritas en la sección de variables) utilizando en todos los casos la clasificación *Global Burden Disease* (GBD).

El análisis de defunciones y egresos hospitalarios se basó en las patologías que de acuerdo a la bibliografía actual son consideradas como factores del riesgo de mayor peso para el desarrollo de neoplasia de hígado.

Se calcularon las tasas de mortalidad general, mortalidad anual desde 1990 hasta 2013, tasa de mortalidad por género y grupo de edad, casos de defunciones en los diversos municipios del estado y comparación en la tasa de mortalidad del estado de Hidalgo con la del resto de los estados de la República Mexicana.

Proyecciones de las defunciones con causa básica: tumor maligno de hígado, registradas en el sistema de la Dirección General de Información en Salud en un periodo de tiempo de 32 años, de 1985 a 2017, se utilizaron modelos funcionales de tendencias de datos en el que se determinó que existe una asociación positiva entre el tiempo y las defunciones por cáncer hepático, corroborándose la comparación de las cifras reales con las proyectadas mediante el cálculo de la *t* de Student.

### **Fórmulas de correlación.**

Para establecer el grado de conectividad de los egresos hospitalarios por cáncer hepático y las distintas patologías consideradas como causas del mismo, en el estudio presente se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

El coeficiente de correlación de Pearson es un índice que determina el grado de correlación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas.

En el caso de que se esté estudiando la correlación entre 2 variables aleatorias “x” e “y” sobre una población estadística, el coeficiente de correlación se simboliza con la letra  $\rho_{X,Y}$ , teniendo la fórmula siguiente:

$$\rho_{X,Y} = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y} = \frac{E[(X - \mu_x) - (Y - \mu_y)]}{\sigma_x \sigma_y}$$

Dónde:

$\sigma_{xy}$  es la covarianza de (X,Y)

$\sigma_x$  es la desviación estándar de la variable X

$\sigma_y$  es la desviación estándar de la variable Y

Usualmente, esta prueba requiere que los datos sigan una distribución normal; sin embargo, si la muestra es  $n > 30$  en cada grupo,  $n$  es una cantidad de datos, se puede decir que la aproximación a la normal será buena, esto es consecuencia del teorema de límite central.

Esta prueba se realizó en el programa GraphPad Prism (versión 8.2.0, GraphPad Software, Cal., EE. UU.)

## **5.2 Variables**

### **Tabla 1. Variables en ambas bases de datos.**



VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Lugar de residencia	Se refiere a la entidad federativa de residencia habitual del paciente o del fallecido (según la base de datos utilizada) , desagregada hasta el nivel municipal.	Entidad Municipio
Sexo	Es la característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres y mujeres.	Masculino Femenino No especificado
Edad	Indica la edad del fallecido. La variable se seccionó para su descripción en grupos de menores de 40 años, de 40 a 59 y de 60 y más años .	<40 años 40-59 años 60 años y más

**Tabla 2. Variables de base de datos: Defunciones, cifras oficiales definitivas 1979-2017 INEGI/SS.**

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Defunciones por Tumor maligno del hígado (cuantitativa)	Corresponde a la causa de muerte clasificada de acuerdo a la <i>Global Burden Disease</i> (GBD) Enfermedades no transmisibles/ Tumor maligno de Hígado.	Categorías de la variable: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10). <b>C220</b> Carcinoma de células hepáticas <b>C221</b> Carcinoma de vías biliares intrahepáticas <b>C222</b> Hepatoblastoma <b>C223</b> Angiosarcoma del hígado <b>C224</b> Otros sarcomas del hígado <b>C227</b> Otros carcinomas especificados del hígado <b>C229</b> Tumor maligno del hígado, no especificado
Defunciones por Cirrosis Hepática (cuantitativa)	Corresponde a la causa de muerte clasificada de acuerdo a la <i>Global Burden Disease</i> (GBD) Enfermedades no transmisibles: Enfermedades digestivas Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Se categorizó la variable de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10), de 1979 a 1997 se utilizó la 9a clasificación de enfermedades, y que a partir de 1998 se ha utilizado la 10a. <b>K74</b> Fibrosis y cirrosis del hígado

Defunciones por Enfermedad Alcohólica del Hígado (cuantitativa)	Corresponde a la causa de muerte clasificada de acuerdo a la Global Burden Disease (GBD) Enfermedades no transmisibles: Enfermedades digestivas Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Se categorizó la variable de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10), de 1979 a 1997 se utilizó la 9a clasificación de enfermedades, y que a partir de 1998 se ha utilizado la 10a. <b>K70</b> Enfermedad alcohólica del hígado
Defunciones por Hepatitis viral crónica (cuantitativa)	Corresponde a la causa de muerte clasificada de acuerdo a la Global Burden Disease (GBD) Enfermedades infecciosas y parasitarias/ 07.Hepatitis . a.Hepatitis B b.Hepatitis C c.Otras hepatitis virales	Se categorizó la variable de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10), de 1979 a 1997 se utilizó la 9a clasificación de enfermedades, y que a partir de 1998 se ha utilizado la 10a. <b>B18</b> Hepatitis viral crónica
Fecha de defunción	Fecha de defunción es el mes y año en el que ocurrió la defunción	Se analizarán datos de nivel nacional desde 1980 a 2016 y de nivel municipal de 2010 a 2016

**Tabla 3. Base de datos: Egresos hospitalarios reportados por las unidades médicas de la Secretaría de Salud 2000-2016 cifras oficiales definitivas**

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL
Egresos hospitalarios por Tumor maligno del hígado (cuantitativa)	Se refiere a la enfermedad que motivó la atención del paciente clasificada de acuerdo a la Global <i>Burden Disease</i> (GBD) Enfermedades no transmisibles/ Tumor maligno de Hígado.	Categorías de la variable: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10). <b>C220</b> Carcinoma de células hepáticas <b>C221</b> Carcinoma de vías biliares intrahepáticas <b>C222</b> Hepatoblastoma <b>C223</b> Angiosarcoma del hígado <b>C224</b> Otros sarcomas del hígado <b>C227</b> Otros carcinomas especificados del hígado <b>C229</b> Tumor maligno del hígado, no especificado
Egresos hospitalarios por Cirrosis Hepática (cuantitativa)	Se refiere a la enfermedad que motivó la atención del paciente clasificada de acuerdo a la Global Burden Disease (GBD) Enfermedades no transmisibles: Enfermedades digestivas Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Se categorizó la variable de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10), de 1979 a 1997 se utilizó la 9a clasificación de enfermedades, y que a partir de 1998 se ha utilizado la 10a. <b>K74</b> Fibrosis y cirrosis del hígado

Egresos hospitalarios por Enfermedad Alcohólica del Hígado (cuantitativa)	Se refiere a la enfermedad que motivó la atención del paciente clasificada de acuerdo a la Global Burden Disease (GBD) Enfermedades no transmisibles: Enfermedades digestivas Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Se categorizó la variable de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10), de 1979 a 1997 se utilizó la 9a clasificación de enfermedades, y que a partir de1998 se ha utilizado la 10a. <b>K70</b> Enfermedad alcohólica del hígado
Egresos hospitalarios por Hepatitis viral crónica (cuantitativa)	Se refiere a la enfermedad que motivó la atención del paciente clasificada de acuerdo a la Global Burden Disease (GBD) Enfermedades infecciosas y parasitarias/ 07.Hepatitis . a.Hepatitis b.Hepatitis c.Otras hepatitis virales	Se categorizó la variable de acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión (CIE-10), de 1979 a 1997 se utilizó la 9a clasificación de enfermedades, y que a partir de1998 se ha utilizado la 10a. <b>B18</b> Hepatitis viral crónica
Año del egreso	Indica el año en el que el paciente salió de un servicio del hospital, hecho que implica desocupar una cama censable.	Se analizaron datos de nivel nacional desde 1980 a 2016 y de nivel municipal de 2010 a 2016

### 5.3 Criterios de inclusión

- Municipios del estado de Hidalgo en los que se reportan residentes cuya causa básica de defunción corresponde a tumor maligno de hígado.
- Municipios del estado de Hidalgo en los que se reportan egresos hospitalarios de unidades de la Secretaría de Salud de Hidalgo por afecciones hepáticas.

### 5.4 Criterios de exclusión

- Para el análisis de datos a nivel nacional se excluyeron registros de defunciones y egresos hospitalarios que especifican lugar de residencia en un país distinto a México o que se reporte como no especificado.

- Para análisis de datos a nivel estatal se excluyeron registros de defunciones y egresos hospitalarios que especifican lugar de residencia en una entidad distinta a Hidalgo o que se reporte como no especificado.

### **5.5 Criterios de eliminación**

- Ninguno

### **5.7 Organización y análisis de datos**

El análisis descriptivo de los datos se realizó a través de las siguientes pruebas estadísticas:

- Determinación de peso relativo y tasa de mortalidad (nacional y estatal), enumerando respectivamente el lugar que ocupa cada tumor como causa de muerte por neoplasia maligna.
- Cálculo de tasas de defunciones simples y acumuladas para comparar la mortalidad del estado de Hidalgo con respecto a la de los demás estados de la República Mexicana y con la tasa de mortalidad en el país por tumor maligno de hígado, considerando el periodo de tiempo comprendido de 1990 a 2017, utilizando las proyecciones de población de México 1990-2030, generadas por la Secretaría General del Consejo Nacional de Población (CONAPO).
- Cálculo de tasas de defunciones simples y acumuladas para comparar la mortalidad de los 84 municipios de Hidalgo entre sí, considerando el periodo de tiempo comprendido de 2010 a 2017, utilizando las proyecciones de la población municipal de México 2010-2030 generadas por la Secretaría General del Consejo Nacional de Población (CONAPO).

- Con base en lo anterior, se consideró la importancia de estudiar las tasas de mortalidad municipal por cáncer hepático, y realizar un mapeo para identificar los municipios con mayor focalización de la patología en estudio, para ello se utilizaron las proyecciones de la población municipal de México 2010-2017.

### **5.8 Recursos y logística**

Se utilizaron las bases de datos de la dirección General de Información en Salud, se elaboraron figuras y tablas en Excel y un análisis de correlación mediante el programa GraphPad Prism (versión 8.2.0, GraphPad Software, Ca, U.S.A).

## **6. RESULTADOS**

En el estudio presente se comenzó por calcular el peso relativo de las defunciones, tasas de mortalidad por tumores malignos en Hidalgo y el lugar que ocupa la mortalidad a nivel nacional y estatal, a partir de las cifras de defunciones por los tumores malignos de acuerdo a la clasificación de la GBD.

La Tabla 4 justifica de forma simple y clara la razón por la que el tumor maligno de hígado es un problema de salud pública a nivel nacional, y principalmente en el ámbito estatal, ya que mientras en México es la tercera causa de muerte por malignidad junto con el cáncer de mama, en el estado de Hidalgo ocupa el primer lugar, debido a que su peso relativo con respecto a las demás neoplasias es 2.1% mayor y además 0.9 puntos de tasa más alto para la entidad, en comparación con lo registrado en el resto del país.

En 8 años más de 47 mil mexicanos perdieron la vida a causa del cáncer hepático, 1,335 eran Hidalguenses (2.84% del total) de los cuales el 50.5% fueron mujeres, 156 de ellas menores de 60 años; al mismo tiempo que 665 hombres residentes del estado fallecieron siendo mayormente afectados las personas mayores de 60 años en ambos sexos representaban más del 70%.

**Tabla 4. Mortalidad por tumores malignos en México e Hidalgo 2010-2017.**

Causa	Defunciones México	Peso Relativo (%)	Lugar Nacional	Tasa*	Defunciones Hidalgo	Peso Relativo (%)	Lugar Estatal	Tasa*
Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	54179	8.9	1	5.7	774	5.8	7	3.4
Tumor maligno de la próstata	49292	8.1	2	5.2	1042	7.8	3	4.6
Tumor maligno del hígado	47856	7.8	3	5.0	1335	9.9	1	5.9
Tumor maligno de la mama	47399	7.8	3	5.0	845	6.3	5	3.7
Tumor maligno del estómago	46679	7.6	4	4.9	1101	8.2	2	4.9
Tumor maligno del colon y recto	41976	6.9	5	4.4	854	6.4	4	3.8
Leucemia	34243	5.6	6	3.6	811	6.0	6	3.6
Linfomas y mieloma múltiple	32299	5.3	7	3.4	681	5.1	8	3.0
Tumor maligno del páncreas	31767	5.2	8	3.3	621	4.6	9	2.8
Tumor maligno del cuello del útero	31644	5.2	9	3.3	535	4.0	10	2.4
Tumor maligno del ovario	17808	2.9	10	1.9	392	2.9	11	1.7
Melanoma y otros tumores malignos de la piel	12717	2.1	11	1.3	304	2.3	13	1.3

Tumor maligno de la boca y orofaringe	9071	1.5	12	1.0	237	1.8	14	1.0
Tumor maligno de la vejiga	8360	1.4	13	0.9	140	1.0	15	0.6
Tumor maligno del esófago	8247	1.3	14	0.9	345	2.6	12	1.5
Tumor maligno del cuerpo del útero	7453	1.2	15	0.8	115	0.9	16	0.5
Otros tumores malignos	130188	21.3	NA	13.7	3298	24.6	NA	14.6
<b>Total</b>	<b>611178</b>	<b>100</b>		<b>64.2</b>	<b>13430</b>	<b>100</b>		<b>59.4841</b>

Al calcular las tasas de tumor maligno del hígado a nivel nacional desagregadas por estado de 1990 a 2017, se observó un ascenso claro en las cifras para Hidalgo, pasando de ser el lugar 21 en 1990 al lugar 10 en 2017, se destaca que en 2005 Hidalgo ocupó el sexto lugar en México, y que a partir de ese año se encuentra entre los 10 primeros lugares (Tabla 5).

**Tabla 5. Tasas de mortalidad por Tumor maligno del hígado a nivel nacional desagregadas por estado de 1990 a 2017.**

Entidad de Residencia	1990	L	1995	L	2000	L	2005	L	2010	L	2015	L	2017	L	1990-2017
Aguascalientes	2.91	23	1.95	29	3.67	21	2.64	30	3.01	29	3.18	27	2.5	31	2.66
Baja California	3.17	19	2.85	25	2.59	30	3.16	27	3.1	26	4.53	19	3.77	26	3.25
Baja California Sur	1.18	32	1.5	31	1.93	32	2.56	31	1.85	32	2.75	31	2.35	32	2.45
Campeche	2.35	26	4.92	5	4.14	14	4.43	13	4.42	16	7.16	2	5.45	13	4.38
Chiapas	3.59	14	4.42	8	4.54	8	4.99	8	5.79	7	6.43	7	6.24	7	5.24
Chihuahua	3.99	9	4.01	11	3.92	17	3.67	20	2.61	30	3.18	28	4.63	15	4.07
Coahuila	3.89	11	3.96	12	3.76	18	4.25	15	4.31	19	5.2	14	3.66	27	3.18
Colima	4.02	8	3.09	22	4.36	10	3.37	26	5.62	8	4.15	20	4.01	23	3.49
Distrito Federal	3.59	15	4.53	6	5.02	6	5.72	4	5.94	5	6.54	5	6.72	5	5.27
Durango	3.82	13	3.38	20	4.21	13	3.51	24	3.05	27	3.91	22	3.06	30	2.94
Guanajuato	2.25	28	2.93	24	3.15	25	2.81	29	3.45	25	3.63	25	3.96	24	3.42
Guerrero	1.99	29	2.76	26	3.22	24	3.39	25	4.94	12	4.82	16	3.83	25	3.34
<b>Hidalgo</b>	<b>3.08</b>	<b>21</b>	<b>3.64</b>	<b>16</b>	<b>3.10</b>	<b>27</b>	<b>5.51</b>	<b>6</b>	<b>5.39</b>	<b>9</b>	<b>6.43</b>	<b>8</b>	<b>6.01</b>	<b>10</b>	<b>4.82</b>
Jalisco	3.56	16	4.1	9	3.68	20	3.65	22	3.82	22	3.72	24	3.51	28	3.09
México	2.25	27	2.42	27	3.15	26	3.6	23	3.48	24	3.57	26	4.12	20	3.73
Michoacán	3.42	18	3.37	21	3.99	16	4.13	16	4.48	15	5.05	15	4.1	21	3.72
Morelos	4.22	5	4.09	10	4.21	12	4.04	17	4.66	13	5.73	12	6.11	8	5.14
Nayarit	5.87	2	7.43	2	7.15	2	6.72	2	5.23	10	5.56	13	5.52	12	4.54
Nuevo León	3.46	17	3.4	19	4.00	15	4.27	14	4.32	18	4.58	18	4.7	14	4.17
Oaxaca	2.47	25	3.65	15	4.36	9	4.85	9	5.82	6	6.68	4	7.61	3	5.93

Puebla	3.03	<sup>22</sup>	3.08	<sup>23</sup>	3.56	<sup>22</sup>	4.8	<sup>10</sup>	4.6	<sup>14</sup>	6.12	<sup>10</sup>	5.67	<sup>11</sup>	4.65
Querétaro de Arteaga	1.2	<sup>31</sup>	1.85	<sup>30</sup>	2.70	<sup>28</sup>	3.66	<sup>21</sup>	3.03	<sup>28</sup>	3.09	<sup>29</sup>	4.56	<sup>16</sup>	4.05
Quintana Roo	1.74	<sup>30</sup>	1.2	<sup>32</sup>	2.02	<sup>31</sup>	2.82	<sup>28</sup>	2.29	<sup>31</sup>	2.86	<sup>30</sup>	3.42	<sup>29</sup>	3.02
San Luis Potosí	3.13	<sup>20</sup>	3.84	<sup>13</sup>	4.81	<sup>7</sup>	5.53	<sup>5</sup>	6.15	<sup>4</sup>	6.14	<sup>9</sup>	6.71	<sup>6</sup>	5.25
Sinaloa	4.11	<sup>6</sup>	3.48	<sup>18</sup>	5.04	<sup>5</sup>	4.72	<sup>11</sup>	3.96	<sup>21</sup>	3.99	<sup>21</sup>	4.48	<sup>17</sup>	4.04
Sonora	3.98	<sup>10</sup>	3.76	<sup>14</sup>	3.41	<sup>23</sup>	3.8	<sup>19</sup>	4	<sup>20</sup>	3.82	<sup>23</sup>	4.05	<sup>22</sup>	3.52
Tabasco	3.85	<sup>12</sup>	4.52	<sup>7</sup>	4.25	<sup>11</sup>	4.53	<sup>12</sup>	5.15	<sup>11</sup>	5.91	<sup>11</sup>	7.28	<sup>4</sup>	5.62
Tamaulipas	5.5	<sup>3</sup>	5.63	<sup>4</sup>	5.52	<sup>4</sup>	5.27	<sup>7</sup>	7.32	<sup>2</sup>	6.43	<sup>6</sup>	6.02	<sup>9</sup>	5.09
Tlaxcala	2.69	<sup>24</sup>	2.19	<sup>28</sup>	2.67	<sup>29</sup>	2.00	<sup>32</sup>	3.54	<sup>23</sup>	4.62	<sup>17</sup>	4.26	<sup>19</sup>	3.94
Veracruz Llave	4.34	<sup>4</sup>	5.85	<sup>3</sup>	6.73	<sup>3</sup>	8.29	<sup>1</sup>	8.56	<sup>1</sup>	10.08	<sup>1</sup>	9.26	<sup>1</sup>	7.44
Yucatán	6.23	<sup>1</sup>	8.57	<sup>1</sup>	7.26	<sup>1</sup>	6.49	<sup>3</sup>	6.36	<sup>3</sup>	7.13	<sup>3</sup>	7.96	<sup>2</sup>	7.17
Zacatecas	4.05	<sup>7</sup>	3.57	<sup>17</sup>	3.74	<sup>19</sup>	3.97	<sup>18</sup>	4.37	<sup>17</sup>	5.33	<sup>14</sup>	4.37	<sup>18</sup>	4.01
<b>Total general</b>	<b>3.35</b>		<b>3.8</b>		<b>4.14</b>		<b>4.52</b>		<b>4.72</b>		<b>5.21</b>		<b>5.2</b>		<b>4.25</b>

\*L, hace referencia al lugar que ocupa cada estado en mortalidad por tumor maligno de hígado.

Si tomamos en cuenta la a tasa acumulada de defunciones 2010-2017, periodo considerado para el resto del análisis de mortalidad, Hidalgo ocupa el noveno lugar nacional en mortalidad por cáncer hepático, solo por debajo de Veracruz, Yucatán, Oaxaca, San Luis Potosí, Chiapas, Tamaulipas, Distrito Federal y Tabasco.

En la tabla 6, se muestra un comparativo de las defunciones, crecimiento porcentual, y mortalidad entre México e Hidalgo en el periodo de 1985 a 2017, en el que se destaca un incremento en las defunciones de 177.9% y de 321.4%, respectivamente; también, se observan tasas de mortalidad más elevadas que las nacionales a partir del año 2005.

**Tabla 6. Comparativo de defunciones México e Hidalgo, 1985-2017.**

Año	México			Hidalgo		
	Defunciones (núm. absolutos)	Crecimiento porcentual (%)	Mortalidad (def. /100 00 hab.)	Defunciones (núm. absolutos)	Crecimiento porcentual (%)	Mortalidad (def. /100,000 hab.)
1985	2312	0.00	*SD	42	0.00	*SD
1990	2916	26.12	3.35	68	61.90	3.08
1995	3587	55.15	3.80	84	100.00	3.64

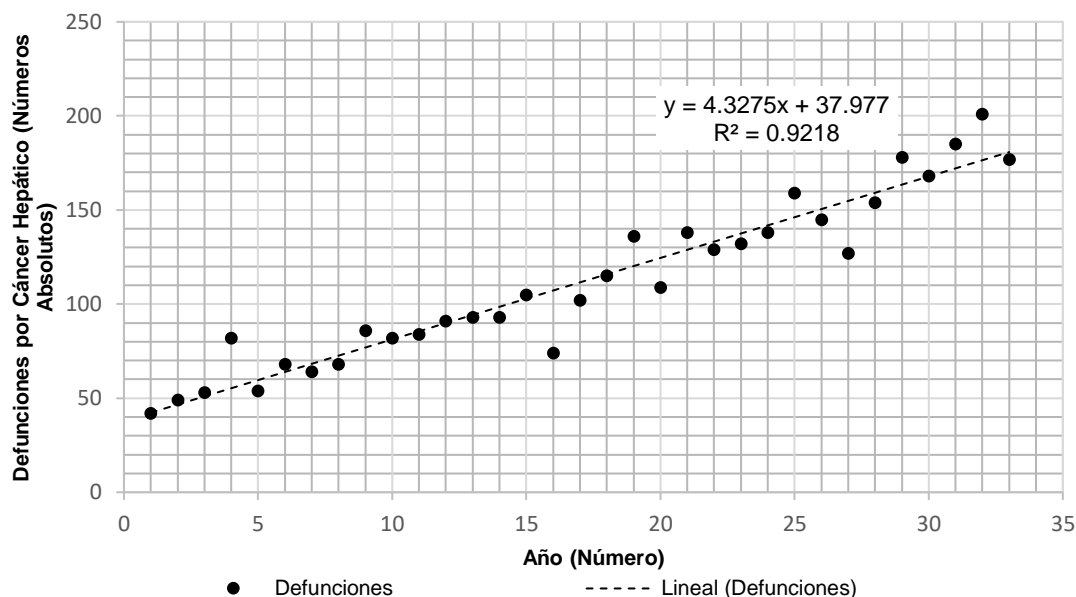


<b>2000</b>	4177	80.67	4.14	74	76.19	3.10
<b>2005</b>	4845	109.56	4.52	138	228.57	5.51
<b>2010</b>	5396	133.39	4.72	145	245.24	5.39
<b>2015</b>	6309	172.88	5.21	185	340.48	5.60
<b>2017</b>	6427	177.98	5.10	177	321.43	5.90

\*Se tienen las cifras de población a partir de 1990, por lo tanto, no fue posible calcular la tasa de mortalidad 1985.

Se consideró relevante efectuar proyecciones de las defunciones con causa básica: tumor maligno de hígado, registradas en el sistema de la Dirección General de Información en Salud en un periodo de tiempo de 33 años, de 1985 a 2017. La Figura 1, muestra un análisis de los fallecimientos en Hidalgo mediante modelos funcionales de tendencias de datos en el que se determinó que existe una asociación positiva entre el tiempo y las defunciones por cáncer hepático ( $R^2 = 0.92$ , es decir, el 92% de los datos se ajustan al modelo), lo que se traduce un incremento evidente en los decesos por la causa estudiada, corroborándose la veracidad de la misma mediante la comparación de las cifras reales con las proyectadas calculando una *t* de Student ( $P = 0.99$ ) que demuestra son

estadísticamente similares, por lo tanto existe una proyección adecuada.



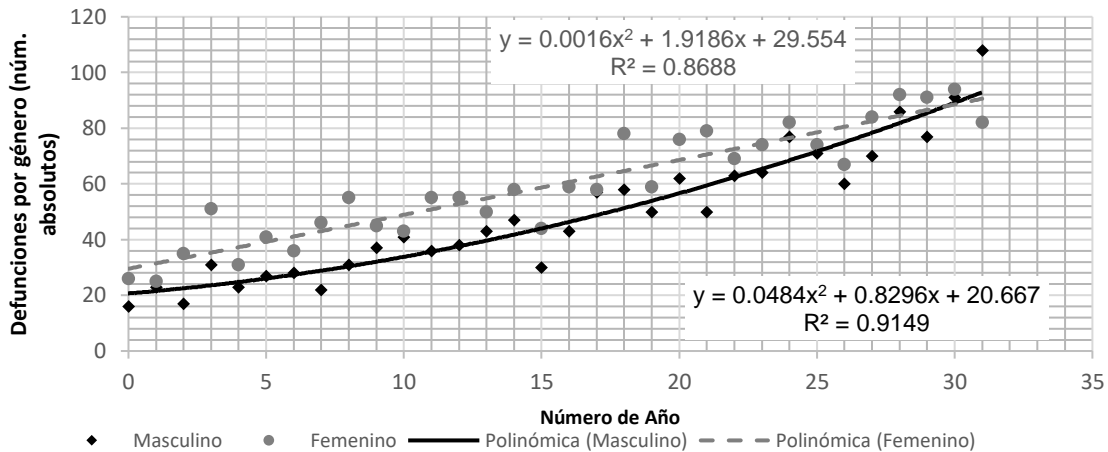
**Figura 1. Defunciones por cáncer hepático en residentes del estado de Hidalgo, 1985-2017.**

Con base en el modelo anterior, se realizó una proyección a 21 años, la cual indica que, de seguir la tendencia lineal de incremento de casos, se proyecta que para el año 2030 aumenten de 177 registradas en 2017 a 237 defunciones proyectadas para 2030 (un aumento del 134%) (Tabla 7).

**Tabla 7. Tendencia lineal de las defunciones por cáncer hepático en residentes del estado de Hidalgo, 1985-2017 y su proyección al año 2030.**

Número de año	1	5	10	15	20	25	30	35	40	41	42	43	44	45	46
Año	1985	1989	1994	1999	2004	2009	2014	2019	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Defunciones	42	54	82	105	109	159	168	189	211						
Proyección										215	220	224	228	233	237

En la Figura 2 se evidencia la tendencia al ascenso del número de defunciones en hombres ( $R^2 = 0.9149$ ) y mujeres ( $R^2 = 0.8688$ ) a través de un periodo de tiempo de 1985 a 2017, lo que proyecta un incremento de casos para hombres y mujeres mediante la utilización de un modelo de tendencia polinómica.



**Figura 2. Tendencia polinómica según género de personas con causa base de defunción cáncer hepático, 1985-2017.**

De igual forma se observa un mayor número de decesos en el género femenino, sin embargo, si comparamos los datos mediante el cálculo de tasas de mortalidad, como se hace en la tabla 8, las diferencias son menos notorias. En los últimos 3 años las defunciones en hombres por cáncer hepático fueron mas, aunque las tasas de mortalidad por sexo son semejantes.

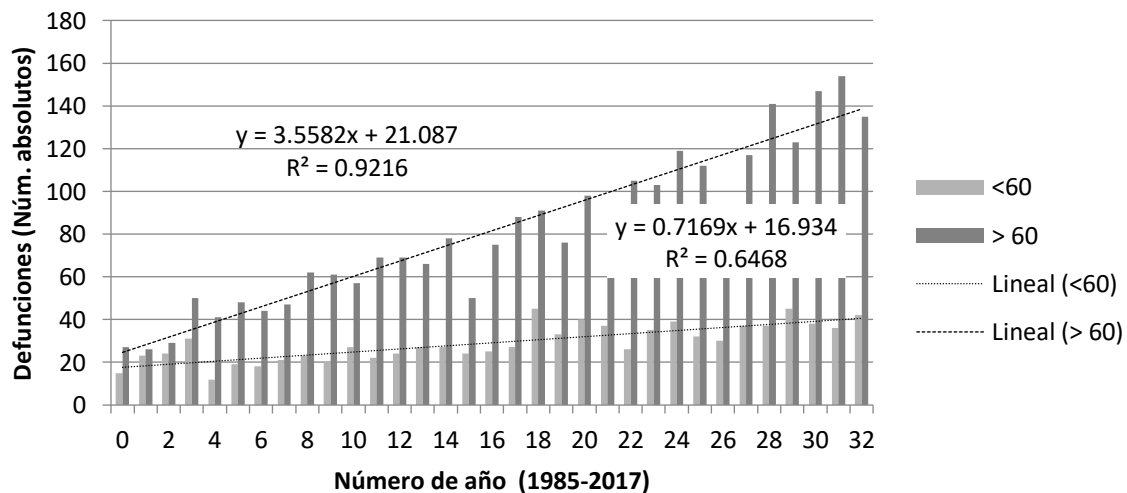
**Tabla 8. Distribución, según su sexo, de personas con causa de defunción cáncer hepático.**

Año Defunción	1985	1989	1994	1999	2004	2009	2014	2015	2016	2017
---------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

<b>Número de año</b>	1	5	10	15	20	25	30	31	32	33
<b>Masculino</b>	16	23	37	47	50	77	77	91	108	93
<b>Femenino</b>	26	31	45	58	59	82	91	94	82	84
<b>Mortalidad sexo masculino</b>	SD*	SD*	3.3	4.1	4.2	6.0	5.6	6.5	8.0	6.5
<b>Mortalidad sexo femenino</b>	SD*	SD*	3.9	4.8	4.6	6.0	6.2	6.3	5.4	6.5

\*SD: Se tienen las cifras de población a partir de 1990, por lo tanto, no fue posible calcular la tasa de mortalidad por sexo de 1989 y 1985.

En la figura 3 se observa la distribución por edades defunciones con causa básica cáncer hepático, para cada grupo de edad, a los cuales se le agregó la línea de tendencia exponencial, en la que se observa que el grupo de mayor de 60 años es el que más incremento presenta a lo largo del tiempo.

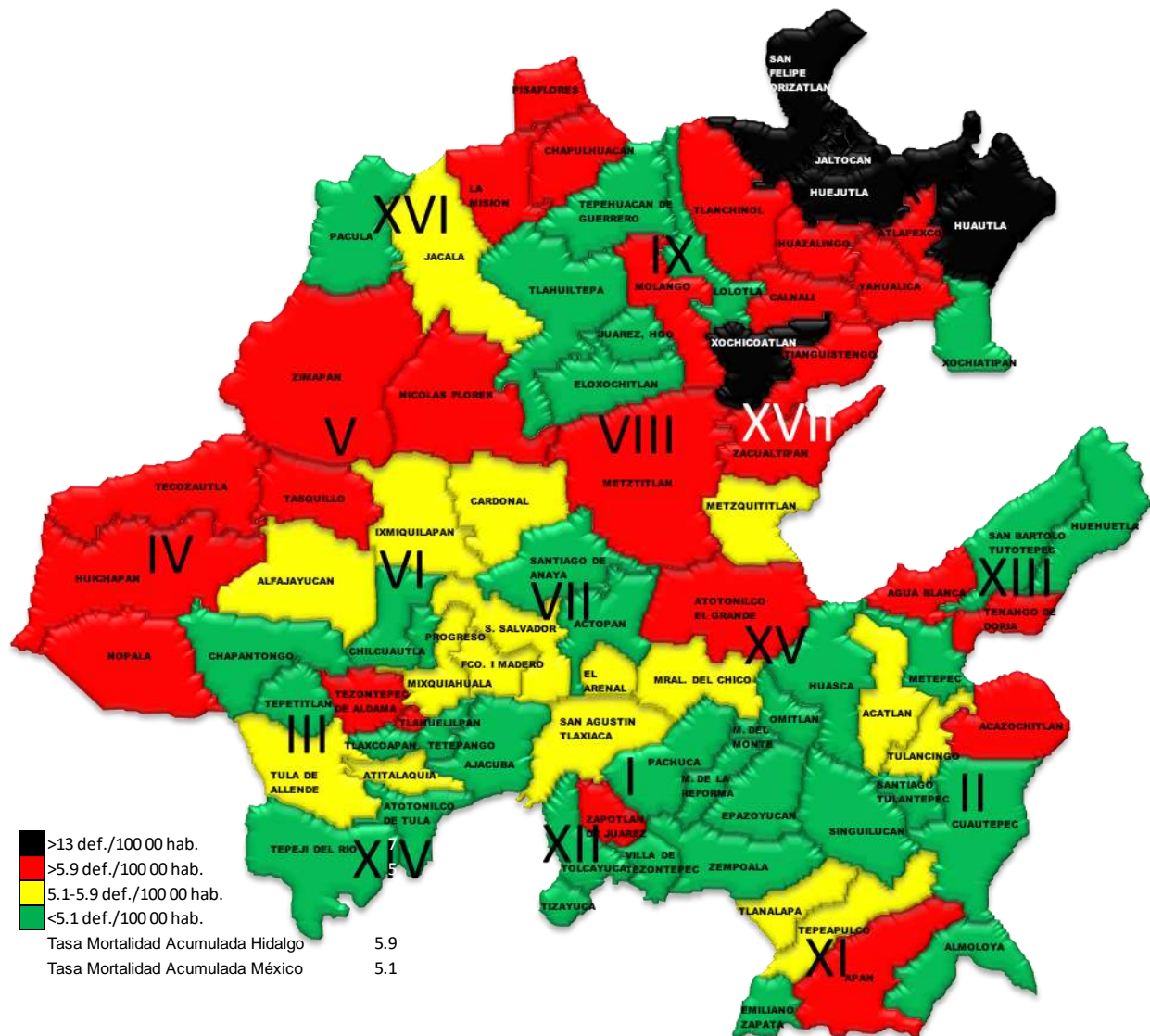


**Figura 3. Distribución por edad, personas con causa de defunción cáncer hepático.**

Con base en lo descrito en párrafos previos es evidente la problemática que se tiene en la entidad debido a la mortalidad por cáncer hepático, por lo que se consideró importante visualizar el desagregado de mortalidad por municipio utilizando datos de 2010 a 2017. La figura 4 muestra un mapa del estado de Hidalgo, en el cual se señala la semaforización de municipios considerando la tasa de mortalidad, de la siguiente forma:

- En verde observamos a los municipios con tasa de mortalidad por cáncer hepático inferior a la nacional.
- En amarillo los municipios con tasa de mortalidad entre 5.1 y 5.9 (correspondiente a la mortalidad por cáncer hepático nacional y estatal, respectivamente).
- El color rojo corresponde a los municipios que se encuentran por encima de la mortalidad estatal.
- Finalmente, en negro se tiñeron aquellos municipios que sobresalen del resto.

- i. Por ejemplo Xochicoatlán (18.5 def. /100,000 hab.) que presentó una mortalidad más de 3.5 veces mayor a la del país o San Felipe Orizatlán (14.6 def. /100,000 hab.), Jaltocán (14.5 def. /100,000 hab.), Huejutla de Reyes (14.0 def. /100,000 hab.) y Huautla (13.3 def. /100,000 hab.) que muestran una tasa de mortalidad 2.5 veces mayor a la nacional.



**Figura 4. Distribución de defunciones por CHC, por municipio y frecuencia en el estado de Hidalgo.**

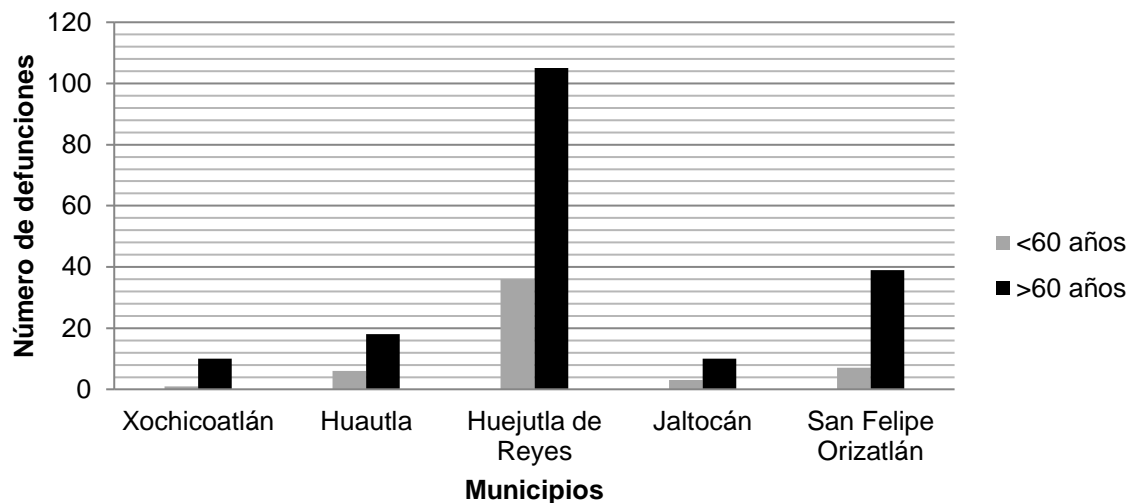
El municipio con mayor número de residentes fallecidos es Huejutla (con 144 decesos) que ocupa el cuarto lugar; sin embargo, el primer lugar en mortalidad lo ocupa Xochicoatlán que, a pesar de ser uno de los lugares con menor densidad poblacional, en 2014 presentó una tasa de defunciones por cáncer hepático de 40.4

por cada 100 mil habitantes, más de 8 veces la reportada el mismo año para México (Tabla 9).

**Tabla 9. Tasa de defunciones por tumor maligno de hígado de los municipios con mayor mortalidad en Hidalgo**

	Xochicoatlán	San Felipe Orizatlan	Jaltocán	Huejutla De Reyes	Huautla	Hidalgo
<b>2010</b>	13.6	10.1	18.2	13.7	13.2	5.4
<b>2011</b>	13.6	17.8	27.2	8.0	22.1	4.7
<b>2012</b>	0.0	12.8	36.1	16.8	8.9	5.6
<b>2013</b>	27.0	10.2	9.0	12.0	8.9	6.3
<b>2014</b>	40.4	12.8	0.0	16.6	8.9	5.9
<b>2015</b>	26.8	10.2	17.7	20.4	8.9	6.4
<b>2016</b>	26.7	25.3	0.0	14.8	17.9	6.9
<b>2017</b>	0.0	17.6	8.7	9.3	17.8	6.0

Respecto a la edad de fallecimiento, San Felipe Orizatlán reportó las defunciones de varones de 23 y 33 años, y en Huejutla murió la mujer más joven a los 39 años; sin embargo, como en el resto del estado, los mayores de 60 años son los que registran las cifras más elevadas de defunción, como se muestra en la Figura 5.



**Figura 5. Distribución por edad, defunciones por cáncer hepático en los municipios con mayor mortalidad.**

En relación al sexo, los registros muestran que en 3 de los municipios donde se focaliza la mortalidad tienen en su mayoría defunciones en el sexo masculino (tabla 10).

**Tabla 10. Distribución según sexo, personas con causa de defunción cáncer hepático en municipios con mayor mortalidad por tumor maligno del hígado.**

Municipio	Femenino	%	Masculino	%	Total
<i>Xochicoatlán</i>	7	63.64	4	36.36	11
Huautla	11	45.83	13	54.17	24
Huejutla de reyes	59	41.84	82	58.16	141
<i>Jaltocán</i>	9	69.23	4	30.77	13
San Felipe Orizatlan	20	43.48	26	56.52	46

Posterior al análisis de defunciones se organizaron y calcularon las tasas de egresos hospitalarios correspondientes a unidades de servicios de salud en México de 2010 a 2015, que hubiesen atendido residentes del estado de Hidalgo con



diagnóstico de hepatitis viral crónica, cáncer hepático, enfermedad alcohólica del hígado, fibrosis y cirrosis del hígado. La tabla 11 muestra en color negro, las tasas que ocupan los 10 primeros lugares en el estado, en rojo las que estuvieran por encima de la tasa estatal y en verde las que se sitúan igual a por debajo de las cifras de la entidad.

**Tabla 11. Priorización de municipios de Hidalgo, según egresos hospitalarios por tumor maligno de Hígado y factores de riesgo seleccionados.**

Municipio	Hepatitis viral crónica	Cáncer hepático	Enfermedad alcohólica del hígado	Fibrosis y cirrosis del hígado
Acatlán	0.0	4.91	115.28	17.17
Acaxochitlán	0.0	8.15	59.99	9.63
Actopan	0.0	1.80	39.64	7.21
Agua blanca de Iturbide	0.0	4.59	82.68	13.78
Ajacuba	0.0	2.54	43.16	2.54
Alfajayucan	0.0	2.81	90.08	1.41
Almoloya	0.0	0.00	55.02	16.51
Apan	0.0	3.85	32.33	10.78
Arenal, el	1.6	1.61	40.19	4.82
Atitalaquia	0.0	1.85	38.78	7.39
Atlapexco	0.0	6.86	17.15	10.29
Atotonilco el grande	0.0	9.48	115.86	0.00
Atotonilco de Tula	0.0	3.20	17.59	0.00
Calnali	0.0	7.76	18.12	18.12
Cardonal	1.5	7.32	77.63	8.79
Cuautepec de Hinojosa	0.0	2.15	37.07	6.45
Chapantongo	2.0	1.98	103.11	0.00
Chapulhuacán	0.0	12.94	31.43	5.55
Chilcuautila	0.0	26.36	66.68	6.20
Eloxochitlán	0.0	0.00	65.79	0.00
Emiliano zapata	0.0	2.96	26.65	0.00
Epazoyucan	0.0	2.45	76.05	0.00
Francisco I. Madero	0.0	1.94	33.95	7.76
Huasca de Ocampo	0.0	5.40	75.66	3.60
Huautla	0.0	14.96	23.50	12.82

Huazalingo	0.0	18.68	14.94	18.68
Huehuetla	0.0	0.00	16.51	5.50
Huejutla de reyes	0.0	10.64	14.63	11.97
Huichapan	0.0	3.85	106.02	1.28
Ixmiquilpan	0.3	3.74	58.65	4.03
Jacala de ledezma	0.0	3.04	88.20	7.10
Jaltocan	0.0	3.95	19.75	7.90
Juarez Hidalgo	0.0	0.00	21.55	0.00
Lolotla	0.0	3.63	18.16	7.26
Metepec	0.0	8.70	56.52	0.00
San Agustín Metzquitlan	0.0	0.00	86.54	9.62
Metztitlan	0.0	4.27	126.04	2.14
Mineral del chico	0.0	2.81	101.32	0.00
Mineral del monte	0.0	0.00	54.14	0.00
La Misión	0.0	7.58	31.83	0.00
Mixquiahuala de Juárez	0.0	7.13	27.10	6.42
Molango de escamilla	0.0	14.09	38.75	3.52
Nicolás flores	0.0	9.30	111.63	0.00
Nopala de Villagrán	0.0	26.20	45.50	0.00
Omitlan de Juárez	0.0	3.02	66.47	0.00
San Felipe Orizatlan	0.0	4.76	15.86	9.52
Pacula	0.0	5.33	122.60	0.00
Pachuca de Soto	0.1	4.01	34.07	0.20
Pisaflores	0.0	21.08	38.65	14.05
Progreso de obregón	0.0	18.53	19.85	5.29
Mineral de la Reforma	0.0	2.45	30.04	0.00
San Agustín Tlaxiaca	0.0	0.00	63.54	5.21
San Bartolo Tutotepec	0.0	6.18	30.89	5.15
San salvador	0.0	2.41	49.81	8.84
Santiago de Anaya	0.0	1.44	40.22	8.62
Santiago Tulantepec	0.0	1.09	35.84	9.77
Singuilucan	0.0	0.00	54.34	0.00
Tasquillo	1.4	1.45	137.36	4.34
Tecozautla	0.5	1.08	113.01	1.08
Tenango de doria	1.3	1.26	18.88	6.29
Tepeapulco	1.1	3.44	33.23	14.90
Tepehuacan de Guerrero	0.0	5.73	7.16	5.73
Tepeji del rio de Ocampo	0.5	2.56	33.22	3.58
Tepetitlán	0.0	3.59	50.27	3.59
Tetepango	0.0	3.26	35.91	19.59
Villa de Tezontepec	0.0	0.00	50.34	3.60
Tezontepec de Aldama	0.6	3.17	27.93	7.62
Tianguistengo	0.0	0.00	35.03	0.00
Tizayuca	1.3	3.37	20.21	0.00
Tlahuelilpan	0.0	1.76	43.98	10.55
Tlahuiltepa	0.0	3.95	55.36	11.86
Tlanalapa	0.0	5.78	40.44	11.55
Tlanchinol	0.0	6.96	6.26	1.39

Tlaxcoapan	1.2	1.24	41.08	2.49
Tolcayuca	0.0	0.00	85.70	0.00
Tula de allende	0.0	6.95	60.24	6.62
Tulancingo de bravo	0.3	1.75	39.98	8.25
Xochiatipan	0.0	7.59	15.19	15.19
Xochicoatlan	0.0	0.00	28.06	9.35
Yahualica	0.0	2.20	6.61	6.61
Zacualtipán de Ángeles	0.0	9.09	54.56	0.00
Zapotlan de Juárez	0.0	4.32	32.40	0.00
Zempoala	0.0	1.21	48.25	1.21
Zimapán	0.0	4.57	65.52	0.76
No Especificado	4.6	97.12	447.65	67.53
<b>Tasas del estado de Hidalgo</b>	<b>0.3</b>	<b>5.25</b>	<b>47.04</b>	<b>5.29</b>

Posteriormente se estudió la relación que existe entre los de egresos hospitalarios por cáncer hepático considerando el municipio de residencia, comparados con los que presentan como causa base de internamiento las patologías que de acuerdo a la bibliografía actual se reportan como factores del riesgo de mayor peso para el desarrollo de neoplasia de hígado: hepatitis viral crónica, enfermedad alcohólica del hígado, y cirrosis hepática utilizando en todos los casos la clasificación GBD.

Puesto que las neoplasias del hígado tienen causas diversas, interesa saber si existe relación entre las tasas de egresos hospitalarios por cáncer hepático y las de enfermedad alcohólica del hígado, hepatitis viral crónica, y fibrosis y cirrosis del hígado.

Para esto se realizó la prueba de correlación de Pearson, considerando solo a los municipios que tuvieron una tasa de egresos hospitalarios por cáncer hepático con valor de la media más 1 desviación estándar. Mostrándose una correlación positiva significativa entre la tasa de egresos hospitalarios por cáncer hepático y las

tasas de egresos hospitalarios por enfermedad alcohólica del hígado ( $R^2 = 0.4934$ ,  $P < 0.03$ ), en un periodo de 15 años.

## 7. DISCUSIÓN

“La protección de la población frente a los riesgos que entrañan las enfermedades no transmisibles (ENT) es una función esencial de salud pública que debe ejecutarse a través de los ministerios de salud...Al igual que las intervenciones de salud pública que pueden guiar, cambiar, o limitar las elecciones, las prácticas institucionales y de la sociedad en torno a los productos que se comercializan y promueven, también pueden influir en las opciones al alcance del público” (47).

Dicho lo anterior, corresponde a la salud pública proteger a la población de las ENT, que las últimas décadas han cobrado mayor relevancia, en este sentido el trabajo realizado desencadena una serie de conocimientos que buscan ser el precedente de acciones en salud pública que impacten a la población Hidalguense y que se repliquen en el resto de los municipios del país que comparten esta problemática.

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8.8 millones de defunciones. El cáncer hepático constituye la segunda causa de muerte por neoplasia en el mundo (48). Es causa importante de morbilidad y mortalidad en México, debido a que es está dentro de

los primeros 5 lugares muerte por tumores malignos, situación consistente con el tercer lugar reportado en el análisis de certificados de defunción oficiales en México 2000 - 2006, donde se informa un incremento nacional del 14% en la mortalidad por CHC (4.16 defunciones por 100,000 habitantes en el año 2000 vs. 4.74 en el 2005) (5).

Las proyecciones que se desarrollaron en el trabajo presente, respecto a la mortalidad por las causas estudiadas dejan ver la relevancia de fortalecer las estrategias en salud para cambiar el curso del cáncer hepático en nuestro país, dado que no se encontraron precedentes sobre un trabajo de proyección de las tendencias de cáncer hepático; sin embargo, se sabe que al igual que las ENT, el día de hoy es un problema en ascenso (49) y el disminuir las muertes por estas causas es uno de los objetivos planteados por la OMS a los países.

En Hidalgo la neoplasia de hígado ocupa el primer lugar de mortalidad por malignidad, por lo que la identificación y caracterización de los municipios del estado de acuerdo a cifras analizadas en este estudio muestra un mejor conocimiento de la situación actual de esta enfermedad. En la población estudiada se identificó que las tasas de mortalidad más elevadas están en el grupo de edad mayor de 60 años, dato similar a los reportado por el “Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular” (44), donde reportan que el CHC se presenta principalmente en la sexta década de la vida. Por otra parte, en la misma publicación se hace referencia a que la relación entre el sexo femenino: masculino parece ser igual ( $22/24 = 91.6\%$ ). Sin embargo, en el presente análisis de los datos estatales se identificaron tasas más altas de mortalidad en mujeres, mientras que en el análisis de los municipios con mayor problemática por esta patología se mostró en

3 de ellos una prevalencia de defunciones mayor para el sexo masculino. Sin embargo, reportes epidemiológicos internacionales, determinan que esta relación hombre: mujer ha venido a igualarse durante esta década, pero posiblemente se incremente en la población femenina en el futuro (50).

Se tiene certidumbre científica de que la infección crónica por VHB y VHC (48), así como reportes que relacionan la cirrosis hepática (1), y la enfermedad hepática por alcoholismo (51) son factores de riesgo para desarrollar cáncer hepático.

Existe evidencia de mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades relacionadas con el alcohol debido a la frecuencia de algunas variantes genéticas que codifican enzimas involucradas en el metabolismo del alcohol en población mexicana (52).

Además de los datos de mortalidad, se realizó un análisis de egresos hospitalarios para residentes del estado de Hidalgo, los cuales, representan un indicador grueso de la morbilidad, ya que, por una parte, puede estar referido a la demanda y, por otra parte, al estado de la oferta de los servicios de salud, sin embargo, dan cuenta del grado de uso de los servicios hospitalarios de alta complejidad por parte de los beneficiarios y beneficiarias para la resolución de los problemas sanitarios más relevantes, por consiguiente, desde una perspectiva sanitaria, permiten tener una aproximación del perfil de la morbilidad de las personas. Dicho lo anterior, se utilizó una prueba de correlación de Pearson, la cual mostró una correlación positiva entre la tasa de egresos hospitalarios por cáncer hepático y las tasas de egresos hospitalarios por enfermedad alcohólica del hígado ( $R^2 = 0.4639$ ,  $P < 0.0001$ ) en un periodo de 15 años, y a pesar de que la R es

relativamente baja, el valor de P demuestra que la correlación es positiva y real. Para el análisis anterior se incluyeron los egresos hospitalarios que no especifican el municipio de residencia de los pacientes, pero si el estado de residencia, por lo cual se eliminó del reporte de resultados ya que en los objetivos del trabajo se plantea el análisis por municipio, sin embargo, de tener información precisa al respecto el análisis realizado aportaría información valiosa a nivel municipal.

Respecto análisis de los egresos hospitalarios por cirrosis hepática, hepatitis viral crónica y enfermedad alcohólica del hígado y los ocasionados por cáncer hepático en los párrafos siguientes se describe cada uno de estos factores de riesgo.

Se identificó un incremento claro en los egresos hospitalarios por cirrosis hepática, aseveración similar a la descrita por Fajardo González y cols. quienes reportaron que la cirrosis tiene un índice de incidencia alto y prevalencia, fundamentalmente por el consumo elevado de alcohol y las infecciones virales que pueden asociarse (53).

En la infección por virus de la hepatitis C (HVC), se observa un incremento en el número de egresos hospitalarios por esta causa, lo que coincide con lo descrito por Valdespino (54), ya que una causa posible del incremento en la demanda de atenciones brindadas a la población, es el aumento en la infección crónica por virus de hepatitis C lo cual es compatible con los resultados de su encuesta con base poblacional de hepatitis C que indica que en México se ha incrementado la cantidad de personas infectadas en los últimos años.

A nivel mundial, la enfermedad alcohólica del hígado es un factor de riesgo conocido, es de gran importancia esta situación, pues de acuerdo a la Encuesta

Nacional de Salud y Nutrición 2012 el consumo de alcohol en México se ha incrementado, al mismo tiempo que la edad de inicio para el consumo ha disminuido (55), lo anterior aunado a los estudios que describieron una de las causas más prevalentes de hepatopatía crónica es el consumo de alcohol (56), que apoyaría los datos sobre el incremento en los registros de enfermedad alcohólica del hígado y la correlación encontrada entre los egresos hospitalarios por enfermedad hepática alcohólica y cáncer hepático.

En Hidalgo no se cuenta con datos de prevalencia de alcoholismo por municipio para consulta, sin embargo, sería importante generar un registro que permita identificar la magnitud del problema para que con base a ello se den políticas adecuadas para frenar el consumo en la población en general y sobre todo en menores de edad.

La prevención eficaz de la muerte por cáncer hepático debe conseguirse evitando la adquisición de factores de riesgo. La vacunación ha demostrado su eficiencia al disminuir los casos de hepatitis viral crónica por el virus de hepatitis B (12), mientras que la infección por VHC y el consumo de alcohol pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a mejorar las condiciones sociosanitarias de los ciudadanos y promoción de hábitos de vida saludables. Si el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis mediante la administración de tratamiento antiviral y el abandono de los hábitos que implican riesgo aumentado.

Por otra parte, se identificó que los municipios con un mayor problema en cuanto a mortalidad por cáncer hepático presentan indicadores elevados de pobreza (57), dispersión poblacional, alto índice de marginación y un índice elevado



de población indígena (40% y más, según datos de la Dirección General de Información en Salud, 2017), factores que evidencian que los programas preventivos en salud no han impactado en estos municipios y que resaltan el fracaso social que representa que a pesar de innumerables estrategias para mejorar los indicadores de pobreza en México aún se sigue localizando en los mismos municipios causando estragos en la salud de quienes continúan siendo marginados, de acuerdo a lo publicado en el documento “Enfermedades no transmisibles en las Américas” por la OPS en 2011, Los grupos social y económicamente marginados tienen mayor probabilidad de vivir en ambientes en donde las políticas para hacer frente a las ENT todavía no han sido establecidas—donde hay poca protección contra riesgos ambientales, pocos espacios abiertos para promover el ejercicio hecho con regularidad, poca restricción de las ventas de tabaco y alcohol, así como escasez de alimentos saludables disponibles como fundamento de una dieta nutritiva. Por estas razones, las poblaciones vulnerables tienen mayor probabilidad de estar expuestas a los factores de riesgo ambientales y modificables asociados con las ENT—como los cancerígenos ambientales, altas tasas de obesidad, bajos niveles de actividad física, consumo de alimentos con alto contenido de sal, azúcar y grasas trans, así como altas tasas de consumo de tabaco y alcohol—.

Cabe señalar que este es un estudio donde se describen las características clínicas y epidemiológicas de la población hidalguense enfocadas a cáncer hepático y sus principales factores de riesgo, y que los datos encontrados coinciden en su mayoría con lo reportado en la bibliografía internacional.

El objeto de estudio de esta tesis fue la población municipal, contrario a lo que más frecuente se estudia con relación en investigaciones de diversas patologías en los que el objeto de estudio son las personas.

El tener un mayor conocimiento con base poblacional de esta patología impulsa a establecer medidas preventivas y políticas estatales y nacionales dirigidas con un enfoque de riesgo municipal que contribuyan a disminuir la prevalencia de esta enfermedad y minimizar sus consecuencias reduciendo así costos económicos y sociales derivados, lo cual coincide con lo publicado por la OMS en 2018, donde se enuncia que entre el 30 y el 50% de los cánceres se pueden evitar. Si se tiene una regionalización de un problema, es posible reducir los factores de riesgo modificables, mediante la aplicación de estrategias preventivas de base científica direccionadas y fortalecidas mediante la prevención y la detección precoz de la enfermedad y el tratamiento de los pacientes. Con la certidumbre de que, si se detectan a tiempo y se tratan adecuadamente, las posibilidades de recuperación para muchos tipos de cáncer son excelentes.

Uno de los fines de la OMS y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer en colaboración con otras organizaciones que forman parte del Equipo de Tareas Interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles, es el elaborar normas e instrumentos para orientar la planificación y la ejecución de las intervenciones de prevención, diagnóstico temprano, tratamiento, cuidados paliativos y atención a los supervivientes a la enfermedad, por lo que se sugiere que los datos de este trabajo apuntan a ser una herramienta estratégica en el rubro y replicable al análisis de las ENT.

## **8. CONCLUSIONES**

El valor agregado de esta investigación es su aportación de información actualizada, con la finalidad de brindar una visión epidemiológica del estado actual del cáncer hepático en la entidad, calcular las tendencias, y facilitar las acciones en materia de salud pública para los años siguientes. Se puede emplear como una herramienta útil para identificar un problema de salud, regionalizarlo y con base a las causas establecer estrategias de prevención en salud pública para disminuir los factores de riesgo previamente fundamentados científicamente en la población de estudio.

En el estado de Hidalgo el tumor maligno de hígado ocupa el primer lugar de muertes por cáncer, que comparado con el nivel nacional tiene un crecimiento porcentual 142.7% mayor (321.43% para la entidad, y 177.98% en el país); registrando mortalidad estatal de 5.9 defunciones por cada 100 mil habitantes (0.9 puntos por encima del país), el análisis realizado muestra un ascenso claro en las defunciones, situándose entre los primeros 10 estados con mayor mortalidad por esta causa básica de 2006 a 2017.

El estudio de los fallecimientos reportados de 1985 a 2017 en Hidalgo permitió realizar modelos funcionales de tendencias de datos que determinaron el claro incremento de las defunciones por tumor maligno de hígado, se calculó que para el año 2030 en Hidalgo, aumenten de 177 registradas en 2017 a 237 defunciones proyectadas para 2030.

Se obtuvieron las tasas acumuladas de mortalidad por tumor maligno del hígado de 2010 a 2017 de los 84 municipios del estado de Hidalgo, identificando a Xochicoatlán, San Felipe Orizatlán, Jaltocán, Huejutla de Reyes, y Huautla como los municipios con mayor mortalidad, el municipio con mayor número de residentes fallecidos es Huejutla (con 144 decesos) que ocupa el cuarto lugar, sin embargo el primer lugar en mortalidad lo ocupa Xochicoatlán que a pesar de ser uno de los lugares con menor densidad poblacional, en 2014 presentó una tasa de defunciones por cáncer hepático de 40.4 por cada 100 mil habitantes, más de 8 veces la reportada el mismo año para México.

Se realizó una tabla de priorización municipal con base en la tasa de egresos hospitalarios por tumor maligno del hígado y las afecciones hepáticas consideradas como factor de riesgo.

El análisis de correlación de Pearson mostró que los municipios con tasas de egresos hospitalarios por cáncer hepático altas, también presentan más egresos hospitalarios por enfermedad alcohólica del hígado.

## **9. RECOMENDACIONES**

Sería importante promover estudios futuros donde se analicen las características de los pacientes con CHC en unidades médicas del estado.

Generar registros de alcoholismo a nivel municipal.

Desarrollar programas preventivos direccionados a los municipios con mayor afección de cáncer hepático, cirrosis, enfermedad alcohólica del hígado, y hepatitis viral crónica.

Una vez focalizado el problema informar y proporcionar a la población atenciones oportunas para el diagnóstico temprano del cáncer hepático.

La información disponible para evaluar la prevalencia/incidencia del cáncer en nuestro país es difícil de interpretar, ya que, si bien disponemos de reportes relacionados con la mortalidad, la información actualizada relativa a la morbilidad es limitada (número de casos nuevos y prevalencia).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña M. Guías diagnósticas 2013. *Oncol* [Internet]. 2013;111:1–4.  
Available from:  
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:4+2013#1>
2. Castells Fusté L. Virus de la hepatitis B y carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2019 Aug 18];29(Supplement 1):86–92. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570506751810>
3. Gómez Santos G, Aldana G. Carcinoma hepatocelular. Tratamiento multimodal. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 18];23(1):67–74. Available from:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572008000100008&lng=e&nrm=iso&tlng=](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572008000100008&lng=e&nrm=iso&tlng=)
4. Chiquete Anaya E, Sánchez Orozco LV, Panduro Cerda A. Virus de la Hepatitis C. *Investig en Salud*. 2005;VII(s1):19–25.
5. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol*. 2008;7(3):226–9.
6. Domínguez M, Guzmán A, Bastardo MA, Martínez E, Carreiro M, León R. Aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con carcinoma hepatocelular en dos centros de referencia en Venezuela. *Gen* [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 19];67(2):66–70. Available from:  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032013000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032013000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es)

7. Cancela Rivas G, Domínguez Gordillo AA, Domínguez Rojas V, González Navarro A. Cáncer de hígado en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid análisis de supervivencia. Universidad Complutense de Madrid; 2011.
8. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Mar 5;158(5\_Part\_1):329–37. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005>
9. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jul 1;48(1):137–45. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22312>
10. Seitz HK, Mueller S, Hellerbrand C, Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr* [Internet]. 2015;4(3):147–51. Available from: <http://hbsn.amegroups.com/article/view/5289>
11. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2019 Aug 18];37(6):806–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827802002970>
12. Chang M, Chen C, Lai M, Hsu H, Wu T, Kong M, et al. Universal hepatitis B

vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New Englang J Med.* 1997;336(26):1855–9.

13. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2019 Aug 18];142(6):1264-1273.e1. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851200220X>
14. ElSaadany S, Tepper M, Mao Y, Semenciw R, Giulivi A. An Epidemiologic Study of Hepatocellular Carcinoma in Canada. *Can J Public Heal / Rev Can Sante'e Publique* [Internet]. 2002;93(6):443–6. Available from:  
<http://www.jstor.org/stable/41993562>
15. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, et al. Population-Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(8):1314–21. Available from:  
[https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/08000/Population\\_Attributable\\_Fractions\\_of\\_Risk\\_Factors.18.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/08000/Population_Attributable_Fractions_of_Risk_Factors.18.aspx)
16. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016 Jun 3 [cited 2019 Aug 18];146(11):511.e1-511.e22. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775316000634?via%3Dihub>



17. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529–38.
18. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Castañón-Santillán M del C, Arámbula-Chávez M, Martínez-Aguilar G. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS, Durango. *Gac Med Mex*. 2002;138(4):325–30.
19. Beltrán Jara AE, Neciosup Puican E. Factores de riesgo para cirrosis hepática en la población adulta de la Red Asistencial EsSalud Lambayeque. *Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 2011;4(2):77–83. Available from:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4060363>
20. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Aug 18];40(4):578–84. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827804000716>
21. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2019 Aug 18];127(5):S35–50. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508504015938>
22. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Publica Mex* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 19];49(Suplemento 3):s395–403. Available

from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342007000900011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000900011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

23. Uribe-Yunda DF, Navas M-C. Mecanismos moleculares involucrados en la mutagenicidad inducida por aflatoxina B1. *Rev Ciencias la Salud* [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 18];10(3):403–19. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1692-72732012000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732012000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=)
24. Botero Toro A, Londoño Sanin M, Nava N M-C. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. *Iatreia* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 19];20(1):64–73. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932007000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932007000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
25. Poma PA. HEPATITIS VIRAL C. *An la Fac Med* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 19];72(4):277–90. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832011000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
26. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon- $\alpha$  is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* [Internet]. 2007 Mar 1;45(3):579–87. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.21492>
27. Rojas JH. Asociación de las incidencias de hepatoma, las cirrosis y la hepatitis B en Cali. *Biomédica* [Internet]. 2000 Aug 18;20(4):283–8. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84320403>

28. García Luján C, Martínez Romero A, Vásquez Arroyo J, Maldonado Cabrera A. Enfermedades de transmisión sexual: estado actual en el caso del virus de la hepatitis B y C. *Quim Viva*. 2008;3:172–85.
29. Esquivel MU, García Sáenz de Sicilia M, Chávez Tapia N, Román Sandoval J de J. Carcinoma hepatocelular. *Resvista Gastroenterol México*. 2010;75(S2):168–76.
30. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009 Feb 28 [cited 2019 Aug 18];132(7):272–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775308002467>
31. Castellanos Fernández MI, López Díaz Y, Sánchez Rodríguez YA, Lazo Del Vallin S, Hernández Perera JC. Particularidades del carcinoma hepatocelular en los pacientes con cirrosis hepática. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 19];50(1):57–69. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232011000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
32. Vilana R, Forner A, García Á, Ayuso C, Bru C. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, staging, and treatment strategy. *Radiol (English Ed)* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2019 Aug 18];52(5):385–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S217351071070029X>
33. Yu H, Khalili K, Jang H, Kim Kyoung T, Atri M. Ultrasonido con contraste de masas hepáticas. *Rev Argentina Radiol* [Internet]. 2009;73(2):169–76. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/3825/382538474006.pdf>
34. Gala-López B, Gómez-Gutiérrez M, Fernández-Sellés C, Arnal-Monreal F,

- Copo-Jorge JA, González-Castillo F. El tratamiento del carcinoma hepatocelular en la era del transplante. *Cir y Cir Acad Mex Cir AC*. 2010;78(537):410–7.
35. Ferenci P, Fried M, Lebreque D, Bruix J, Sherman M, Omata M, et al. Carcino hepatocelular (CHC): una perspectiva mundial. *Organización Global de la Gastroenterología*; 2009. 15 p.
36. Caballería Rovira L, Torán Montserrat P, Auladell Llorens MA, Pera Blanco G. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. *Atención Primaria* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2019 Aug 18];40(8):419–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656708720778>
37. Arango Barrientos M, Naranjo Sierra S, Ocampo Aristizábal LA, Muñoz Maya OG, Zuleta Tobón JJ, Hoyos Duque SI, et al. Alpha-fetoprotein and gamma-glutamyltransferase in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2019 Aug 18];25(1):39–43. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572010000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572010000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
38. López Panqueva RDP. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015;30(2):232–42.
39. 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* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2019 Aug 18];35(3):421–30. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827801001301>

40. Barrientos MA, Sierra SN, Aristizábal LAO, Maya OGM, Tobón JJZ, Navas MCN, et al. Alpha-fetoprotein and gamma-glutamyltransferase in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25(1):39–43.
41. Ortiz Polo I. La quimioembolización transarterial en el tratamiento del carcinoma hepatocelular estadio intermedio. Estudio de los factores predictivos de supervivencia. Universitat de València; 2014.
42. Ribes J, Clèries R, Borràs J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980–1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004;16(9):865–72. Available from: [https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2004/09000/Time\\_trends\\_in\\_incidence\\_and\\_mortality\\_for\\_chronic.9.aspx](https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2004/09000/Time_trends_in_incidence_and_mortality_for_chronic.9.aspx)
43. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jun 3;146(11):511.e1-511.e22.
44. González Huevo MS, Sánchez Ávila JF. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2019 Aug 18];79(4):250–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037509061400086X?via%3Dihub>
45. Martínez Méndez DK, Barboza L, Hernández Valles RC. Genotipos de

- hepatitis B: importancia clínica. Rev la Soc Venez Microbiol [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 19];27(1):349–63. Available from:  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562007000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562007000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
46. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees: A 20-Year Follow-up Study. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2009 Oct 7;101(19):1348–55. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp288>
47. OPS OMS. Factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles en la Región de las Américas: Consideraciones para fortalecer la capacidad regulatoria. In 2015. p. 112.
48. OMS. Cáncer [Internet]. OMS. 2018 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
49. Córdova-villalobos JÁ, Esp M, Barrigueté-meléndez JA, Esp M, Lara-esqueda A, Esp M, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México : sinopsis epidemiológica y prevención integral. Salud Publica Mex. 2008;50(5):419–27.
50. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2019 Aug 18];42:S206–14. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865810605075>
51. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer [Internet]. 2010 Dec 15;127(12):2893–917. Available from:

<https://doi.org/10.1002/ijc.25516>

52. Roman S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: Genetic and environmental factors. Vol. 19, World Journal of Gastroenterology. 2013. p. 7972–82.
53. Fajardo González MH, Arce Nuñez M, Medina Garrido Y, Esteva Carral L, Osorio Pagola MF. Comportamiento de la cirrosis hepática en el hospital “Arnaldo Milián Castro” de julio de 2007 a marzo de 2009: un problema sociomédico. MediSur [Internet]. 2010;8(4):40–8. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2010000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2010000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
54. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? Salud Publica Mex [Internet]. 2007;49(Suplemento 3):s395–403. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342007000900011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000900011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
55. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2013. Resultados por entidad federativa. Hidalgo. 2012.
56. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2019 Aug 18];127(5):S87–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508504015999>
57. CONEVAL. Pobreza municipal [Internet]. [cited 2019 Aug 30]. Available from: [https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Hidalgo/Paginas/pob\\_municipal.aspx](https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Hidalgo/Paginas/pob_municipal.aspx)