

DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA



TESIS DOCTORAL

NEOPLASIAS HEPÁTICAS. EPIDEMIOLOGÍA. BASES PARA EL DIAGNÓSTICO  
INCRUENTO.

FAYSAL ASKAR

DICIEMBRE, 1.987



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

DON ANTONIO RODRÍGUEZ CUARTERO, DOCTOR EN MEDICINA Y  
PROFESOR TITULAR DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que D. FAYSAL ASKAR, Licenciado en Medicina  
y Cirugía, ha realizado su trabajo de investigación de  
Tesis Doctoral con material procedente del Departamento  
de Medicina y en el Centro de Investigaciones Médicas y  
cuyo título es: "NEOPLASIAS HEPÁTICAS. EPIDEMIOLOGÍA.  
BASES PARA EL DIAGNÓSTICO INCRUENTO."

El estudio ha sido dirigido y revisado por mí,  
considerando puede pasar a ser juzgado por el Tribunal  
que se designe.

Fdo.: Prof. Dr. D. Antonio Rodríguez Cuartero.

Granada - Diciembre 1.987



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

---

DON ROBERTO SAUCEDO SÁNCHEZ. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, PROFESOR ASOCIADO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que D. FAYSAL ASKAR, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado su trabajo de investigación de Tesis Doctoral con material procedente del Departamento de Medicina y en el Centro de Investigaciones Médicas y cuyo título es: "NEOPLASIAS HEPÁTICAS. EPIDEMIOLOGÍA. BASES PARA EL DIAGNÓSTICO INCRUENTO."

El estudio ha sido dirigido y revisado por mí, considerando puede pasar a ser juzgado por el Tribunal que se designe.

Fdo.: Dr. D. Roberto Saucedo Sánchez.

Granada - Diciembre 1.987

Dedicado a

"Los que sufren la marca del dolor,  
su sociedad no tiene fronteras.  
Pertenece a todo el mundo."

ALBERT SCHWEITZER

A ■ is padres  
A ■ is her■anos

إهداء

إِلَى الَّذِينَ مَنَحُونِي ثِقَتَهُمُ الْعَالِيَةَ  
وَأَمَدَّوْنِي بِعِزِّهِمْ وَإِيمَانِهِمْ عَلَى مُوَاصَلَةِ الطَّرِيقِ  
إِلَى ...

وَالِدِي ..

وَالِدَتِي ..

إِخْوَتِي جَمِيعًا ..

كُلِّ مَحَبَّةٍ وَتَقْدِيرٍ وَعِرْفَانٍ بِمَجْمِلٍ لَا يَنْضَبُ

فِيصَلِّ عَسْكَر

**INDICE GENERAL**

## ÍNDICE GENERAL

|  |     |
|--|-----|
| I. <u>INTRODUCCIÓN</u> .....                             | 1   |
| 1.- Neoplasias primarias de hígado .....                 | 4   |
| A. Clasificación .....                                   | 4   |
| B. Frecuencia y distribución etiológica .....            | 6   |
| C. Etiología .....                                       | 8   |
| D. Manifestaciones clínicas .....                        | 24  |
| E. Métodos diagnósticos .....                            | 32  |
| II. <u>PROPÓSITO</u> .....                               | 75  |
| III. <u>MATERIAL</u> .....                               | 78  |
| IV. <u>MÉTODOS</u> .....                                 | 83  |
| V. <u>RESULTADOS</u> .....                               | 86  |
| VI. <u>ESTUDIO ESTADÍSTICO</u> .....                     | 150 |
| VII. <u>COMENTARIOS</u> .....                            | 184 |
| A. Las neoplasias primarias de hígado en<br>España ..... | 186 |
| B. Marcadores del virus de la hepatitis<br>B .....       | 214 |
| C. Enzimas y hepatoma .....                              | 232 |
| 1.- Transaminasas .....                                  | 232 |
| 2.- Coeficiente GOT/GPT .....                            | 233 |
| 3.- Fosfatasa alcalina .....                             | 234 |
| 4.- Gammaglutamil transpeptidasa ....                    | 237 |
| 5.- Correlación GGT/FA .....                             | 239 |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| D. Proteínas y hepatoma .....        | 243 |
| 1.- Proteinograma .....              | 245 |
| 2.- Las inmunoglobulinas .....       | 262 |
| 3.- Alfa-fetoproteína .....          | 266 |
| 4.- Reactantes biológicos proteicos: |     |
| Reacción alfa .....                  | 285 |
| E. Lípidos .....                     | 289 |
| VIII. <u>CONCLUSIONES</u> .....      | 295 |
| IX. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....        | 298 |
| X. <u>FE DE ERRATAS</u> .....        | 286 |

**INDICE DE SIGLAS**

### ÍNDICE DE SIGLAS

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <i>AgAu</i> .....     | <i>Antígeno Australia.</i>                                       |
| <i>A-1-AT</i> .....   | <i>Alfa-1-Antitripsina.</i>                                      |
| <i>A-1-Aq</i> .....   | <i>Alfa-1-Antiquimotripsina.</i>                                 |
| <i>A-2-M</i> .....    | <i>Alfa-2-Macroglobulina.</i>                                    |
| <i>AFP</i> .....      | <i>Alfa-1-Fetoproteína.</i>                                      |
| <i>Anti-HBc</i> ..... | <i>Anticuerpo frente al core.</i>                                |
| <i>Anti-HBe</i> ..... | <i>Anticuerpo frente al AgHBe.</i>                               |
| <i>Anti-HBs</i> ..... | <i>Anticuerpo frente al antígeno<br/>de superficie de la HB.</i> |
| <i>B-2-M</i> .....    | <i>Beta-2-Microglobulina.</i>                                    |
| <i>C3</i> .....       | <i>Complemento (fracción 3).</i>                                 |
| <i>CEA</i> .....      | <i>Antígeno carcinoembrionario.</i>                              |
| <i>CHC</i> .....      | <i>Carcinoma Hepatocelular.</i>                                  |
| <i>CPH</i> .....      | <i>Carcinoma Primario de Hígado.</i>                             |
| <i>FA</i> .....       | <i>Fosfatasa Alcalina.</i>                                       |
| <i>GGT</i> .....      | <i>Gamma-Glutamil Transpeptidasa.</i>                            |
| <i>GOT</i> .....      | <i>Glutámico Oxalacetato Transaminasa.</i>                       |
| <i>GPT</i> .....      | <i>Glutámico Pirúvico Transaminasa.</i>                          |
| <i>HBcAg</i> .....    | <i>Antígeno del core.</i>  |

|                     |   |
|---------------------|---|
| HBsAg .....         | Antígeno de superficie de la Hepatitis B. |
| HBV .....           | Hepatitis vírica B.                       |
| HP .....            | Haptoglobulina.                           |
| LAP .....           | Leucino-Amino Peptidasa.                  |
| LDH .....           | Láctico Deshidrogenasa.                   |
| PCR .....           | Proteína C Reactiva.                      |
| S-N .....           | S-Nucleotidasa.                           |
| mg .....            | Miligramo.                                |
| gr/g.....           | Gramo.                                    |
| ml .....            | Mililitro.                                |
| ng .....            | Nanogramo.                                |
| U.I. ....           | Unidades Internacionales.                 |
| RIA .....           | Radioinmunoensayo.                        |
| HDL-colesterol .... | Colesterol-lipoproteínas A-densidad.      |
| HTLV-III .....      | Virus linfocitos T humanos.               |
| SIDA .....          | Síndrome inmunodeficiencia adquirida.     |
| $\bar{X}$ .....     | Media aritmética.                         |
| DE .....            | Desviación standard.                      |
| EE .....            | Error standard.                           |
| dl .....            | Decilitro.                                |

**ACRADECIMIENTOS**

Un trabajo de investigación que ocupa dos décadas de estudios clínicos, instrumentales, hematológicos, bioquímicos, etc., no puede fundarse en el trabajo de una sola persona, sino en el de un Centro Hospitalario en el que han trabajado y trabajan multitud de personas encaminadas a un mismo fin: "curación de los enfermos". Pero por desgracia, este aspecto, último y fundamental en toda la Medicina, raras veces se consigue en el trabajo motivo de nuestro estudio. En cambio, los procedimientos diagnósticos han sufrido un profundo y considerable cambio, pudiéndose afirmar que en la actualidad, la mayoría de las "neoplasias hepáticas", puede ser diagnosticadas, incluso de forma incruenta.

Conviene antes de entrar directamente en los agradecimientos, hacer un poco de historia.

Soy de nacionalidad siria, pero inmerso en el mundo europeo, y mi formación Universitaria ha sido en este continente: primero en Rumanía y desde hace cinco años en España, mi segunda patria, y Granada, mi casa, en donde encontré maestros, amigos y apoyo incondicional para profundizar en mi formación, lo que ha hecho posible este amplio estudio, no realizado hasta ahora en España.

En el Departamento de Medicina, primero con el Profesor Dr. D. JULIO PELÁEZ REDONDO y desde entonces con el Profesor Dr. D. ANTONIO RODRÍGUEZ CUARTERO, he encontrado una ayuda inestimable, mucho más aún, teniendo

en cuenta el handicap cultural, lingüístico, etc., de una persona que viene de otro país.

El PROF. DR.D. ANTONIO RODRÍGUEZ CUARTERO, me propuso el tema, me orientó en todo, ha trabajado al unísono conmigo, incluso en días festivos y vacaciones, privándose de asueto y lo que es más importante, dándome su ejemplo y amistad.

En los restantes miembros del Departamento de Medicina y de Investigaciones Médicas, encontré una ayuda inestimable especialmente en el PROF.DR.D. JESÚS NÚÑEZ CARRIL, DR. D. FRANCISCO PÉREZ BLANCO y la DRA. D<sup>a</sup>. CRISTINA FERNÁNDEZ GARCÍA. Pero como señalaba al principio, en este trabajo ha colaborado todo el Hospital, muy especialmente los Departamentos de MEDICINA INTERNA, BIOQUÍMICA, MICROBIOLOGÍA, RADIOLOGÍA, MEDICINA FÍSICA, ANATOMÍA PATOLÓGICA, DOCUMENTACIÓN CLÍNICA.

Mención especial merece, por su actuación directa en la elaboración del estudio estadístico, el DR. D. ROBERTO SAUCEDO, quien ocupó muchas horas de estudio en el análisis de este fundamental aspecto, a quien agradezco profundamente su colaboración.

A mis PADRES y HERMANOS: su ayuda y confianza constantes desde mi partida hacia el extranjero, en un momento decisivo de mi vida, han hecho posibles mi desarrollo personal y profesional.

Muy especialmente a mi hermano ZEIN EDDIN gracias a quien llegué a ESPAÑA. En todo momento y circunstancia me sentí unido a él.

Mi especial agradecimiento al DR. FRANCISCO POZO RODRÍGUEZ, que me proporcionó (mientras residía en E.E.U.U.) una buena parte de la bibliografía que recoge esta TESIS.

A la Srta. NIEVES MARISCAL ZAPATA, que mecanografió el manuscrito con absoluta dedicación, paciencia y empeño; siempre atenta a cualquier sugerencia que pudiera redundar en una mejor presentación del trabajo, no regateó ningún esfuerzo.

A mis grandes maestros de la Facultad de Medicina de la Universidad d- TIMISOARA (Rumanía): que contribuyeron dignamente a mi formación Médica:

- PROF. DR. DOC. PETRU RÁDULESCO.
- PROF. DR. D. AUREL MARTIN.
- PROF. DR. DOC. LEONEDA GIORGESCU.
- PROF. DRA. D<sup>a</sup>. MARIA DRAGAN.

Quiero extender mi agradecimiento a todos los que contribuyeron a la realización de esta TESIS DOCTORAL directa o indirectamente.

"IN MEMORIAM"

No quisiera dejar de recordar una vez más la memoria del PROFESOR R.J. MORA LARA (q.e.p.d.), gran servidor a la ciencia y aunque no intervino en esta TESIS, si posibilitó que parte de ella se realizara en el Departamento de Investigaciones Médicas que estuvo bajo su dirección mientras vivió.

## I INTRODUCCION

El cáncer es un proceso que se caracteriza por presentar a lo largo de su crecimiento, continuos cambios en su activa y heterogénea población celular, de tal manera que ciertas clonas celulares son eliminadas o sustituidas por otras que, adaptándose a las influencias externas, confieren al tumor sus características peculiares. La existencia de un período de latencia, que comprende el tiempo desde que el tumor se inicia hasta que se manifiesta, y la importancia práctica de un diagnóstico temprano, hicieron que numerosos investigadores centraran sus esfuerzos en la búsqueda de sustancias, capaces de detectar el tumor en su fase inicial y sirvieran como parámetros útiles en el control de los mismos, cuando se ejerciera sobre ellos una acción terapéutica.

Se calcula que una de cada cuatro personas desarrolla a lo largo de su vida, una neoplasia maligna, la mayoría a partir de los 45-50 años. Por encima de esta edad, aproximadamente uno de cada 150 sujetos asintomáticos, o que no solicitan cuidados médicos, tiene un cáncer que puede ser detectado en uno o dos tercios de los casos; por otra parte, alrededor del 60% de los enfermos con cáncer tienen, en el momento de ser diagnosticado, metástasis a distancia o una invasión local lo suficientemente extensa para dificultar un tratamiento oncológico eficaz. Estos hechos, han impulsado a buscar con ahínco, desde numerosas perspectivas, un procedimiento diagnóstico capaz de separar a los individuos asintomáticos con cáncer de aquellos sin él.

El carcinoma primitivo de hígado (CPH) es una neoplasia poco frecuente en Europa y Norte América, siendo algo mayor en Asia y el África subsahariana.

En España la frecuencia es superior a la del resto de países europeos, con la excepción de Grecia. En estos últimos años, se ha observado un aumento progresivo, probablemente debido a una mayor supervivencia de los sujetos alcohólicos, así como también la existencia de factores víricos y ambientales, fundamentalmente de tipo industrial.

Los tumores hepáticos primitivos han despertado siempre gran interés debido, por un lado, a su presentación peculiar, con grandes variaciones geográficas y por otro a que su producción experimental ha sido bien estudiada y sus hallazgos en gran parte son extrapolables a la patología humana.

Así pues, la terminología de carcinoma hepatocelular y hepatocarcinoma y carcinoma colangiocelular o colangiocarcinoma, debe mantenerse en un sentido puramente descriptivo sin que ello presuponga de modo alguno el origen histogénético de la neoplasia.

## 1. NEOPLASIAS PRIMARIAS DEL HÍGADO.

Los carcinomas constituyen la inmensa mayoría de los tumores primarios del hígado. Son raros otros tumores malignos, tales como las neoplasias no epiteliales originadas de elementos vasculares y de la estroma hepática, SHALLOW (422).

En consecuencia, puesto que en el cuadro clínico, los procedimientos diagnósticos y el tratamiento, son, en gran parte, los mismos que en el caso de los tumores primarios del hígado, se da en casi la mayor consideración de estos aspectos en el carcinoma primario.

### A.-CLASIFICACIÓN:

En la clasificación de los tumores malignos primarios del hígado hay que tener en cuenta tres características:

- Las características etiológicas.
- La disposición celular, y
- La naturaleza del estroma.

En algunos casos existen hallazgos contradictorios en estos tres elementos, por lo que es difícil etiquetarlos.

La siguiente clasificación constituye un intento de esclarecer este problema. STUCKE (453), SHERLOCK (426).

A. Carcinoma.-

- a. Tipo de células hepáticas ("Hepatoma").
- b. Tipo de células de los conductos biliares ("Colangioma").
- c. Tipo utérico o mixto.

B. Sarcoma.-

- a. Hemangioendotelioma ("Angiosarcoma").
- b. Mesenquinoma maligno.
- c. Rabdomiosarcoma.
- d. Leiomiomasarcoma.
- e. Otros sarcomas.

C. Teratoma maligno.

El término de "Hepatoma" se emplea como sinónimo de carcinoma hepatocelular de hígado, y "Colangioma" como sinónimo de carcinoma colangiocelular, distinto de los tumores epiteliales benignos que se han descrito también con estos términos. Para diferenciar éstos de otros tumores benignos de origen celular similar, se han creado para las dos primeras formas las denominaciones de "Carcinoma hepatocelular" y de "Carcinoma colangiocelular".

La clasificación de los sarcomas primitivos del hígado se ha complicado debido a las distintas interpretaciones que se dan a la estructura celular. Muchos de los tumores publicados de tipo sarcomatoso son objeto de discusión, aunque no existe razón alguna para dudar que existen lesiones sarcomatosas primarias del hígado, además de la variedad vascular.

B.- FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.

El carcinoma primario de hígado es notable por su variedad geográfica. La frecuencia con que el cáncer hepático primitivo se encuentra en la autopsia en los Estados Unidos fluctúa según las diversas publicaciones del 0,9 al 0,7% de las autopsias habituales, EDMONSON, HOYME, McDONALD (98, 167, 252). En Francia, se han observado estos tumores en el 2,36% de todas las autopsias, BENHMOU (32); en el 1,35% en Vietnam, JANTSCHER (179); en el 1,35% en Vietnam, JANTSCHER (179); en el 1,6% en la India, REDDY (140); en el 1,7% en Japón MIYAJI (284) y en el 1,55% en Thailandia, VIRANUVATTI (492).

La incidencia necrópsica de carcinoma primario de hígado antes del año 1.957 no parece que haya cambiado en Estados Unidos. Durante los años anteriores a 1.957, la incidencia era solamente del 0,26%, MINICHAM (282). En América del Sur la tasa de incidencia era solamente, antes de 1.957, del 0,41%, BERMAN (36), en comparación con 0,46 a 0,83% después de 1.961, LÓPEZ-CORELLA (246).

La incidencia de la enfermedad ha aumentado claramente en Europa, como viene indicado por el ascenso en la incidencia en el mismo período de 0,13%, BERMAN (36) al 0,57% BRAS (50) en Inglaterra, y del 1%, REDDY (140) al 2,2% SYMEONIDIS (457) en Grecia. Es congruente con esta elevación, la incidencia relativamente alta de 1,37% observada recientemente en Suecia, OHLSSON (314) y la del 0,7% registrada en Dinamarca.

En África, la incidencia necrópsica es del 1,6%, pero entre los nativos del Sur llega a ser del 5,7% STEINER (449).

La frecuencia del carcinoma hepático primitivo (CPH) muestra una gran variabilidad geográfica. La incidencia de CHP entre todos los cánceres humanos es del 1,4% en América y del 1,2% en Europa, siendo del 16,9% en Singapur y del 50,9% en la población Bantú.

El hepatocarcinoma es más frecuente que el colangiocarcinoma. La proporción varía considerablemente de unos países a otros, siendo de 3,8/1 en USA, del 4,3/1 en México, del 9,8/1 en Singapur, del 15,1/1 en Thailandia y del 34,7/1 en Taiwan. En Mozambique e Indochina representa el 50% de todas las neoplasias.

La incidencia no tiene ninguna relación genética ni social, sino que está puramente relacionada con factores ambientales (alimentación, alcohol, hepatitis, parasitosis, etc.), ya que en negros y amarillos que viven en zonas en las que es baja (negros y amarillos de USA) su incidencia es similar a la de la zona blanca. En los blancos su frecuencia es menor en USA y mayor en América Latina y Europa. Dentro de Europa, la mayor incidencia se encuentra en Grecia y España.

En la zona blanca el CHP es raro, afectando predominantemente a pacientes de edades avanzadas, siendo casi siempre una complicación en pacientes cirróticos de larga evolución. Tiende a aparecer de una forma insidiosa y suele llevar a un curso clínico relativamente benigno.

En la raza amarilla y negra africana es un tumor frecuente que afecta a pacientes jóvenes; puede asociarse o no a cirrosis y aparece de forma brusca y aguda, llevando rápidamente un curso fatal.

En USA, comparando dos períodos, se ha observado una disminución de la incidencia de aparición de CPH en estudios necrópsicos, mientras que en Europa en el mismo período se ha notado un incremento (en Inglaterra se ha pasado del 0,13% al 0,57%); en España este incremento ha sido igualmente verificado por diferentes autores CUADRO (LVII).

La frecuencia está relacionada con el nivel de desarrollo de un país, ya que factores como carcinógenos hepáticos (Hepatitis aguda HBsAg positiva, contaminación de los alimentos por aflatoxinas, parasitosis, malnutrición, etc.). Tienden a disminuir en los países de más alto nivel de desarrollo.

### C.-ETIOLOGÍA.

Existen muchos factores que influyen en la génesis del cáncer primitivo del hígado. Entre éstos figuran: La cirrosis, hemocromatosis, infecciones parasitarias, estados carenciales, hepatitis vírica, sífilis, agentes hepatotóxicos, predisposición congénita y hereditaria y traumatismos.

La mayoría de estos factores constituyen en común un insulto o una degeneración de las células hepáticas, con la subsiguiente regeneración.

a) Predisposición hereditaria.-

Aunque se han descrito algunas observaciones de CPH en hermanos de distinto sexo, y en padres e hijos, no se puede atribuir esta asociación a un factor genético determinado, pensándose más bien que está en relación con hábitos nutricionales o ambientales comunes. Sin embargo, KAPLAM Y COLE (193) y HAGSTRON Y BAKER (149) han publicado la observación de carcinomas hepatocelulares primarios en 3 hermanos. LIN (238) ha observado también la coincidencia de esta enfermedad en 2 varones adultos hermanos, en un chico y una chica, y en un padre y su hijo. Tal coincidencia, aunque sugestiva, no prueba que haya una influencia genética operativa. HARVEY (153) ha comunicado cuatro casos en las generaciones de una misma familia con HBsAg +, incriminando la transmisión del virus de la hepatitis como causa del hepatoma; de la misma índole han aportado casos JOHNSON (182) BOSS (47).

b) Factores raciales.-

Son muchos los estudios que han subrayado las diferencias existentes en la incidencia de carcinoma primario del hígado. Los chinos, tanto nativos como emigrantes, presentan una elevada incidencia necrópsica de carcinoma hepático primitivo. Por otra parte, la incidencia necrópsica de esta enfermedad en negros americanos es significativamente más baja que en los nativos africanos. Esta notable diferencia que existe entre éstos dos grupos puede ser indicadora de un factor ambiental (¿dietético?) más que racial, si tenemos en cuenta que los chinos rara vez cambian sus hábitos dietéticos.

c) Déficit en alfa-1-antitripsina.-

RAWLING (366) apuntó la posible asociación entre CHP y déficit parcial de alfa-1-antitripsina, sugiriendo un factor etiológico idéntico. La falta de comprobaciones posteriores deja sin establecer un mecanismo causal común. Queda por definirse si ello constituye algo más que una mera coincidencia. Son pocos los casos de esta curiosa asociación. LIEBERMAN (234), KELLY (199), KRONBORG (214).

d) Hepatitis víricas.-

La incidencia de carcinoma hepático en la cirrosis posthepatitis ha sido subrayada por diversos autores.

GALL encontró que los carcinomas hepáticos, tanto del tipo hepatocelular como de células de las vías biliares, tenían predilección por la cirrosis posthepatitis y postnecrótica y eran raros en el tipo nutricional. A pesar de los múltiples esfuerzos para buscar una relación causal entre virus, hepatitis viral y CHP los resultados que se han obtenido hasta la actualidad no son del todo concluyentes. Han fracasado en distintos países el intento de seguimiento de pacientes con hepatitis viral y la posible aparición de hepatomas. Se ha indicado que el papel de la malnutrición en los africanos provoca una menor resistencia a la infección vírica del hígado, que se considera como un posible carcinógeno. PINA (349).

Diversos estudios demostraron que en los pacientes

con hepatocarcinoma, la incidencia de HBsAg positivo es mayor que en la población general. Esta aseveración, no obstante, es criticada por algunos autores, porque aun considerando que en Taiwan el 80% de los CHP estudiados tenían positivo el antígeno Australia y el grupo control sólo tenían el 15%; en otras zonas de Asia y USA no existe una mayor incidencia de aparición de hepatomas entre un grupo de antígeno Australia positivo y un grupo de control, PINA (349). No hay que olvidar que la hepatitis vírica es poco frecuente en zonas africanas y asiáticas donde mayor prevalencia existe de hepatomas. La incidencia de infección por el virus HB en la población esquimal de Groenlandia es de 10 veces superior (11,50% de portadores de HBsAg) a la observada en el resto de población nativa danesa de la misma edad, MIYAJI (284). Por tanto y hasta ahora, debe juzgarse con reserva la existencia de un componente viral en la etiología de CHP precisándose de ulteriores investigaciones epidemiológicas y ambientales. Es también cierta la posibilidad de que ciertos factores geográficos constituyen un factor de importancia mayor en la determinación de la incidencia de la antigenemia HB. Es, por tanto, difícil en base a la información de que se dispone describir un papel etiológico al HBsAg y hepatoma, MARGOLIUS (257).

En un estudio de SUNG (456), analizando a los familiares de 11 pacientes con carcinoma hepático HBsAg + encuentra que 7 de los padres (63,60%) tenían también el HBsAg + (incluso del mismo subtipo) por lo que abogan por la transmisión vertical.

En el importante estudio cooperativo de OKUDA (326), se recoge la incidencia de 105 familias que detallamos en el siguiente CUADRO.

CUADRO

| <u>Nº MIEMB. FAMIL.</u> | <u>Nº PACIENT. +</u> | <u>%</u> |
|-------------------------|----------------------|----------|
| 0 .....                 | 102 .....            | 68,00    |
| 1 .....                 | 16 .....             | 10,70    |
| 2 .....                 | 13 .....             | 9,70     |
| 3 .....                 | 11 .....             | 7,30     |
| 4 .....                 | 2 .....              | 1,30     |
| 5 .....                 | 4 .....              | 2,70     |
| 6 .....                 | 2 .....              | 1,30     |

e) Cirrosis.-

El hepatocarcinoma se origina en un 60-90% de los casos sobre un hígado previamente cirrótico en contraste con el colangiocarcinoma que suele asentarse sobre un hígado sano.

La incidencia de aparición es mayor en la cirrosis macronodular (posthepática o postnecrótica) que en la micronodular (alcohólica), aunque estudios recientes demuestran que la aparición de CHP es posible sobre un hígado cirrótico de cualquier etiología incluyendo la cirrosis biliar primaria PINA (349).

En áreas geográficas como Suráfrica o el sudeste asiático donde coexisten múltiples factores etiológicos la aparición de hepatoma sobre hígados cirróticos sólo alcan

za un 60%, mientras que en USA es mayor del 70%. Teniendo en cuenta que en estas áreas africanas y asiáticas el tipo de cirrosis que predomina es la macronodular y que en USA y Europa predomina la micronodular, se podría llegar a la conclusión de que la diversa incidencia de CHP en distintos países puede estar relacionada con el tipo de cirrosis que predomina.

Las diferencias en áreas de la frecuencia del CHP en hígados cirróticos se atribuyen principalmente a las variaciones en la rigidez del criterio empleado para diagnosticar la cirrosis. GALL (125) ha encontrado que la presencia de carcinoma hepatocelular fue del 20% en cirrosis postnecrótica, del 13% en la cirrosis post-hepática y sólo el 1% en cirrosis de origen nutricional. Las formas crónicas avanzadas de cirrosis de origen nutricional en los alcohólicos se encuentran asociadas con una mayor frecuencia de cáncer primario que en las formas más agudas o adiposas LEEVY (232).

El mecanismo por el que una cirrosis degenera en CHP no es conocido, apuntándose la posibilidad de que el mismo estímulo que provoca la aparición de nódulos de regeneración pueda tener poder oncogénico.

No todos los casos de cáncer primario se hallan relacionados con la cirrosis como indica el hecho de que el cáncer primitivo es más corriente que la cirrosis en ciertas partes de África, PINA (349).

Además la cirrosis es rara en los niños con carcinoma hepático. En una serie de 100 niños McDOUGAL (252) que murieron después de los 33 meses de edad de cáncer primario de hígado, solamente se encontró la cirrosis en 7 de ellos.

f) Hemocromatosis.-

Existen pruebas de que la hemoeromatosis, trastorno hepático simple, se halla complicada muy a menudo con la aparición de un cáncer primario del hígado. En los últimos años se ha observado un cambio acerca de este aspecto. Existen estudios que indican que la hemoeromatosis está presente en 7,7-22,3 % de CHP, PINA (349), lo que hizo que quizás el hierro fuera el detonador que pusiera en marcha el mecanismo oncogénico. Ahora bien, conviene señalar que en un estudio efectuado en Taiwan, área de gran prevalencia de CHP, de 290 pacientes afectados, ninguno de ellos presentaba hemocromatosis.

Es de interés, respecto a los factores que hacen que la hemocromatosis hepática tienda a desarrollar cáncer hepático, la falta de propensión similar en la degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson) trastorno igualmente crónico que se halla también involucrado a un elemento metálico.

En otros estudios más recientes, se ha señalado la presencia de hemocromatosis en un 7% BERK (34) al 20% WARREN (499) de los casos de carcinoma primario del hígado. Así, los datos de BERK sugerían que la hemocro-

matosis probablemente era el proceso patológico aislado más a menudo complicado por la aparición de carcinoma hepático primario de hígado.

g) Porfirias.-

la porfiria hepática crónica (porfiria cutánea tarda) es una alteración del metabolismo de las porfirinas. Secundario al déficit congénito de la uroporfirinogendescarboxilasa, lo que ocasiona un acúmulo excesivo de uro y hepatocarboxiporfirinas en el hígado, causa de la enfermedad hepática y en la piel, lo que determina lesiones por fotosensibilización.

Es bien conocida la hepatopatía crónica de la porfiria, pero el desarrollo de hepatomas se ha comunicado aisladamente RIMBAUD (374), ENRÍQUEZ DE SALAMANCA (105), etc., pero en los últimos años se han aportado algunas series, sobre todo españolas, muy importantes. Así la de BETANCOR LEÓN (39), que comprende seis casos entre 127 pacientes con porfiria hepática crónica y la de SALATA (404), que aporta trece casos entre 83 pacientes. Proporciones mayores se han señalado en series autópsicas, así del 47,2% por KORDAK (211).

El mecanismo de aparición de hepatomas en la porfiria hepática, es desconocido, pura coincidencia, acción carcinógena de las porfirinas, manifestación paraneoplásica, asociación cirrosis porfírica-hepatoma, aunque la incidencia es mucho mayor que en las cirrosis.

También se han comunicado casos de hepatoma en pacientes con porfiria aguda intermitente LITHNES (119).

h) Sífilis.-

WELLS y LUNDBERG (501), al observar que el 35% de 43 pacientes con hepatoma habían padecido infección luética en el pasado, pensaron que la sífilis debía haber sido instrumental en la producción del carcinoma primario de hígado. No obstante, HIGGISON (159) refutó tal relación, dado que las tasas de incidencia del hepatoma eran semejantes en zonas donde la incidencia de sífilis era bastante diferente. La asociación CHP no ha podido ser demostrada por otros autores.

i) Parasitosis.-

HOU (166a) señaló que en un 15% de los casos de carcinoma primario de hígado estudiados en Hong Kong, eran colangiocarcinomas posiblemente inducidos por infección por CLONORCHIS SINENSIS.

STITNIMANKARN (450) descubrió 42 casos de carcinoma hepático primario con infección por OPISTHORCHIS VIVERRINI observados en Thailandia; de éstos, el 83,3% eran colangiocarcinomas o colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

El carcinoma hepático se ha encontrado en hígados que albergan parásitos de uno u otro tipo, muchos de los cuales eran también cirróticos. Los parásitos que se encuentran más frecuentemente asociados con el cáncer hepático primario son los trematodos (*Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepática*, *Schistosoma japonicum*, *S. mansoni*, *Opisthorchis viverrini*), VIRANUVATTI (492). También en este sentido hay que citar el *Echinococcus granulosus*.

j) Hepatotoxinas.-

Han sido estudiados ampliamente los compuestos químicos carcinógenos para el hígado de los animales de experimentación. Se ha observado que sustancias químicas, tales como los compuestos dimetilaminoazobenzano (mantequilla amarilla) o aminoazotolueno, 2-amino-5-azotolueno y el tetracloruro de carbono, inducen hepatomas en 50-70% de dichos animales. También se ha observado que otros elementos contaminantes o componentes de diversos alimentos, guardan una estrecha relación con la aparición de CPH. Entre ellos cabe destacar la cicasina que se encuentra en la nuez cicael, los alcaloides pirrazolidínicos que contienen senecio y la aflatoxina, que es un metabolito tóxico del *aspergillus flavus*.

Es enorme la lista de carcinógenos químicos utilizados en experimentación animal, sólo muy pocos de ellos pueden ponerse en contacto natural con los seres humanos o generarse en ciertas condiciones que permitan su contacto. De ellos los más importantes son:

j1) Las micotoxinas (aflatoxina, luteoskininas y esterigmatosistena).

j2) Sustancias vegetales (alcaloides de la pirrolidina, sofrole y cicasina).

j3) Hormonas (andrógenos y estrógenos).

j4) Grupo de las nitrosaminas.

j5) Derivados del cloruro de polivinilo.

j6) Thorotrast.

j7) Pesticidas organoclorados.

j8) Bifenilos policlorados.

j9) Solventes.

Pasamos a un estudio más detallado de los principales compuestos hepatotóxicos.

j1) Micotoxinas: Aflatoxinas.

Las aflatoxinas son un grupo de metabolitos producidos por el hongo *aspergillus flavus*, de amplia distribución geográfica, que contaminan frecuentemente a los alimentos, ya sea en fase de producción, de procesamiento o de almacenamiento. Las mejores condiciones para su desarrollo se dan en las zonas tropicales donde existe una alta temperatura y un alto grado de humedad y un bajo nivel higiénico en el manejo de los alimentos. La evaluación retrospectiva y los datos de Kenya, Tailandia y Mozambique, exponen las tasas altas de mortalidad por cáncer hepático y por 100.000 habitantes, y que son 4,2; 6,0; 25,4 respectivamente CYRIL (83).

La aflatoxina B es el más potente carcinógeno conocido en la actualidad. Añadiéndose a la dieta de ratas a dosis diarias de 15-150 partes por billón, es capaz de producir la aparición de hepatoma en un 100% de los animales PINA (349). La aflatoxina es un contaminante muy frecuente de los alimentos en diversas zonas africanas y del sudeste asiático, siendo la prevalencia de CHP en humanos muy alta en estas zonas. Un estudio

realizado en Taipe demostró que 16 de 106 alimentos adquiridos en el mercado estaban contaminados por el *aspergillus flavus*. En Uganda se observó en otro estudio que esta cifra se elevaba a un 40% de todos los productos alimenticios que se consumían en dicho país.

Los cacahuetes, semillas de algodón, habas, maíz, arroz, trigo, cebada, son los alimentos más frecuentemente colonizados por el *aspergillus flavus*.

¡3) Hormonas: Andrógenos y estrógenos.

¡3 a) Andrógenos: La posible influencia de los andrógenos en el carcinoma hepático fue señalada, en primer lugar, por BERNSTEIN (38) en 1.971, ulteriormente se han comunicado algunas series, generalmente en pacientes con aplasia medular (anemia de FANCONI o de otra índole) tratadas con oximetolona, metandienona, enantato de testosterona, etc. JOHNSON (185).

El mecanismo de la acción carcinógena de los andrógenos no es conocido, aunque sí su hepatotoxicidad, RODRÍGU. CUARTERO (387) en el sentido de producir colostasis intrahepática. Experimentalmente se han conseguido reproducir en animales hembras castradas tras inyección de testosterona.

¡3 b) Estrógenos (contraceptivos orales): Numerosos artículos se han publicado en los últimos años, documentando la asociación causal entre contraceptivos orales y tumores hepáticos benignos (hiperplasia nodular focal, adenomas, etc.), pero la relación entre contraceptivos y hepatomas no está definitivamente establecida.

Se han aportado numerosas notas de casos aislados

o series pequeñas en las que se establece posible factor etiopatogénico al concurrir en mujeres jóvenes, siendo la variedad anatomopatológica predominante el hepatocarcinoma fibrolamelar HENDERSON (154).

j4) Nitrosaminas.

Son un grupo de potentes y versátiles agentes carcinogénicos. Las tres principales nitrosaminas volátiles que se encuentran en el medio ambiente son:

- Dimetilitrosamina.
- Dietilnitrosamina.
- N-nitrosopirrolidina.

Siendo todas ellas potentes carcinógenos hepáticos en animales de experimentación. Las nitrosaminas se han encontrado en mayor o menor cantidad al analizar productos alimenticios tratados con nitritos o nitratos. Se ha detectado en el humo del cigarrillo. Se obtienen cifras altas en el bacón ahumado, salchichas, hamburguesas, jamón, mortadela y pescados conservados. También se han hallado en el pescado fresco, siendo de destacar que en pescados de la misma especie presenta dosis más elevada en Hong Kong que en Gran Bretaña.

Hay que resaltar que no todos los productos con nitritos contienen nitrosaminas; se desconoce el por qué de esta variabilidad.

Se ha incrementado la importancia de estas sustancias desde que se sabe que se pueden formar en el tracto gástrico (principalmente en el estómago) a partir de aminas secundarias y terciarias, nitritos, nitratos, gases nitrosos

y agentes nitrosantes. La inducción carcinógena por la ingestión de estos precursores se ha demostrado en experimentación animal.

j5) Derivados del cloruro de polivinilo: Tóxicos industriales.

La exposición ocupacional al CPV se ha demostrado que produce la aparición de angiosarcomas hepáticos en el hombre y su exposición en animales de experimentación (ratas y ratones) reproduce este tumor, PINA (349).

El primero fue comunicado por CREECH ( 80 ). Las manifestaciones clínicas son en los vasos nerviosos y huesos (acrostelosis) y en el hígado en donde producen lesiones inflamatorias agudas y crónicas.

El CPV no es sólo un problema sanitario ocupacional, se ha demostrado la existencia de bajas cantidades en el medio ambiente. Aparte de las cargas industriales de CPV que contaminan el aire y el agua, y la exposición a este carcinógeno es posible en otras áreas, siendo los médicos, especialistas en gastro-enterología unos de los más expuestos a este riesgo, TAMBURRO (461). Se ha utilizado como agente propulsor de aerosoles, en esprays (lacas para el pelo, desodorantes corporales y caseros etc.). Se ha encontrado en cigarros y cigarrillos; puede producirse además al quemar materias orgánicas que contengan cloruros que son materiales muy frecuentes de desecho industrial.

j6) Thorotrast: dióxido de Torio.

Se empleó hace varias décadas, como contraste radiológico, comprobándose, ya entonces, que quedaba almacenado en el organismo a nivel del sistema mononuclear fagocítico (hepático, esplénico, linfático).

Esta sustancia emite, en pequeña cantidad aunque acumulativas, radiaciones alfa y a la larga puede producir granulomas y tumores.

PELÁEZ Y RODRÍGUEZ CUARTERO (341), recogen la serie del portugués SILVA HORTA de 1230 casos de Thorotrastomas en los que se determinaron:

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| - Granulomas focales -----          | 112 casos. |
| - Fibrosis hepáticas -----          | 79 "       |
| - Tumores malignos (globalmente) -- | 112 "      |
| - Hepatomas -----                   | 67 "       |
| - Hemopatías malignas -----         | 67 "       |

j7) Pesticidas organoclorados.

La extensa distribución ambiental de estos agentes que incluyen DDT, dieldrin, heptaclor, hexaclorabenceno, lindame, clordame, y kepon, está bien documentada, WOGAN (506); MUÑOZ y LINSELL (300); OKUDA y MCKAY (324).

Son compuestos extremadamente estables que permanecen en el suelo y eventualmente encuentran su camino a los depósitos grasos del cuerpo de los animales y el hombre. La exposición es principalmente alimentaria pero se añaden

al riesgo, los usos domésticos, industriales y públicos. Mucha de la información de su carcinogenicidad deriva de experimentos en el ratón y es controvertida. En China, se advirtió la asociación entre carcinoma hepatocelular y la bebida de agua de zanjas y charcos estancadas, pero no de pozos profundos y corrientes rápidas, DELONG (90). Se atribuyó a la contaminación con pesticidas organoclorados pero no está probado.

j8) Bifenilos policlorados.

Una situación análoga existe con respecto a estos compuestos. Se ha usado durante más de 40 años. Son carcinógenos para el ratón y se encuentran en alimentos, v.g. pescado, carne, productos lácteos, WOGAN (506); OKUDA and McKAY (324). No existen datos epidemiológicos que permitan la evaluación de su toxicidad potencial en el hombre.

j9) Solventes.

El tetracloruro de carbono es un carcinógeno hepático en la rata, el ratón y el hamster, y el cloroformo en el ratón, OKUDA and McKAY (324). El hombre se expone a los solventes de varias formas, incluyendo su, un tanto insospechada preferencia en los suministros municipales de agua. Las comunicaciones ocasionales de tumores hepáticos, siguiendo a la intoxicación aguda por tetracloruro de carbono son de dudoso significado. Un estudio de cohorte de 500 sujetos expuestos al tricloroetileno no encontró aumento en la mortalidad por cáncer, AXELSON (23).

D.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El carcinoma primario de hígado se presenta de forma predominante en hombres, sea donde fuera que se encuentre la enfermedad. Así la proporción entre hombres y mujeres se ha calculado de la siguiente manera:

TABLA

| <u>PAÍS</u>    | <u>PROPORCIÓN</u> | <u>AUTOR</u>         |
|----------------|-------------------|----------------------|
| Estados Unidos | 5,7:1             | MOSELEY (292a).      |
| Méjico         | 7,3:1             | LÓPEZ-CORELLA (246). |
| Africa         | 3,3:1             | ALPERT (9).          |
| Singapur       | 4,4:1             | CHEN (69 ).          |
| Thailandia     | 5,1:1             | VIRANUVATTI (492).   |
| Taiwan         | 5,6:1             | -                    |

No obstante la edad de aparición en las diferentes partes del mundo varía. La mayoría de los pacientes en Europa y América tienen entre 50 y 70 años de edad, con un promedio de 63 años, EL-DOMEIRI (101).

En las zonas en que la incidencia es mayor, como Africa y Asia, se observan más pacientes a edades más jóvenes. La máxima frecuencia se da entre las edades de 35 y 45 años en Africa, ALPERT (8); entre los 45 y 60 años en Japón y Singapur, ALINA (7); y entre los 30 y 59 años en Thailandia. Los carcinomas primarios hepatocelulares pueden clasificarse con base a las manifestaciones clínicas en tres grupos:

GRUPO I: Tipo puro.

Es el más frecuente hepatoma primario maligno y corresponde al 90,7% de los casos de STEINER (449); al 62,7% de los casos de BERMAN (35); y al 68,1% de los casos de TAKASU (460).

|   |     |
|---|-----|
| - Malestar general -----  | 76% |
| - Anorexia -----  | 73% |
| - Pérdida de peso -----   | 81% |
| - Sensación de repleción abdominal<br>y una sensación de peso opresivo<br>sobre el abdomen superior ----- | 57% |
| - Dolor -----   | 65% |
| - Elevación de la temperatura -----   | 50% |
| - Hepatomegalia -----   | 32% |
| - Elevación del hemidiafragma derecho -----   | 54% |
| - Ascítis e Ictericia -----   | 33% |

GRUPO II: Tipo Febril.

En el 8% de los casos de Berman(36) y el 4% de los de TAKASU (460), los síntomas principales son los escalofríos o la fiebre alta, más de 39° C, sin escalofríos. También los pacientes pueden quejarse de debilidad general, anorexia y dolor en hipocondrio derecho o en costado derecho. La fiebre se atribuye a necrosis central o hemorragia tumoral y no responde a la quimioterapia.

GRUPO III: Tipo Abdomen Agudo.

Por lo común hay una aparición súbita de dolor abdominal intenso, acompañado de vómitos, náuseas,

taquicardia, descenso de la tensión arterial, sudoración fría, palidez y estado de shock. El abdomen está más o menos distendido, por lo general rígido y notablemente doloroso. No hay habitualmente ictericia.

GRUPO IV: Tipo Ictérico.

Es el tipo de hepatoma más difícil de diagnosticar.

GRUPO V: Tipo Metastásico.

Este tipo comprende el 1,5% de los casos de STEINER (449); el 5,3% de los casos de BERMAN (36) y el 4% de los de TAKASU (460).

Los pacientes con este tipo de tumor, presentan un cuadro de tumor costal, vertebral o de la médula espinal, con molestias abdominales o presencia de una masa abdominal palpable. La biopsia del tumor pone de manifiesto la naturaleza y origen del hepatoma hasta entonces inexpresivo.

GRUPO VI: Tipo Oculto.

BERMAN (36), STEINER (449) y TAKASU (460), han comunicado que el 16%, 7,7% y 20% respectivamente de sus casos de cáncer primitivo del hígado eran asintomáticos y se descubrían de forma accidental en la laparotomía o necropsia.

En general, la sintomatología clínica es de instauración insidiosa, pero de rápido desarrollo, dependiendo de la actividad de la cirrosis subyacente, del ritmo del crecimiento del tumor, y de la presencia eventual de la metástasis.

Los síntomas se atribuyen a la malignidad "Per se", que ocasiona el deterioro del estado general, la astenia, el dolor y el aumento de tamaño del hígado, y a la cirrosis coexistente, que es la causa de la ascitis, los edemas y la hemorragia digestiva.

Más infrecuentemente el cáncer hepático primitivo puede presentarse con manifestaciones atípicas:

- Hipocondralgia derecha de instauración brusca, con fiebre y leucocitosis y área hepática intensamente dolorosa a la palpación percusión, evocando una colecistitis aguda o un absceso hepático.

- Dolor abdominal agudo asociado a signos de hemorragia interna, condicionado por un semiperitoneo agudo debido a la ruptura de un nódulo canceroso necrosado.

- Embolismo pulmonar con o sin infarto pulmonar y derrame pleural maligno.

- Síndrome Budd-Chiari, síntomas derivados de metástasis a distancia, pudiendo ser asintomático el tumor hepático primitivo. El hepatocarcinoma puede producir la trombosís de suprahepáticas por dos mecanismos, BARAJAS MARTÍNEZ (28): uno la compresión vascular y otro por invasión del endotelio vascular, éste es el más frecuente y puede afectar tanto a vasos portales como a suprahepáticos.

- Manifestaciones paraneoplásicas diversas, entre las que merecen citarse: la poliglobulia, la hipercalcemia (incluso en ausencia de metástasis hepáticas), la hipoglu-

cemia, la síntesis patológica de porfirina, y por último el síndrome de pubertad precoz que puede aparecer en niños varones con hepatoblastoma. Por último, el cáncer hepatocelular puede permanecer latente, en este caso el cáncer se detectó como consecuencia de investigaciones sistemáticas (dosificación de la AFP, ecografía o gammagrafía) en pacientes cirróticos.

SÍNTOMAS Y SIGNOS EN EL CÁNCER PRIMARIO DEL HÍGADO

| <u>SÍNTOMAS</u>            | <u>KEW(202)</u> |            | <u>NAGASUE(302)</u> |            |
|----------------------------|-----------------|------------|---------------------|------------|
|                            | <u>75 casos</u> |            | <u>100 casos</u>    |            |
|                            | <u>Nº</u>       | <u>(%)</u> | <u>Nº</u>           | <u>(%)</u> |
| Dolor abdominal            | 52              | (69)       | 30                  | (30)       |
| Pérdida de peso            | 53              | (71)       | 6                   | (6)        |
| Astenia, malestar y fatiga | 16              | (21)       | 34                  | (34)       |
| Anorexia                   | 21              | (28)       | -                   | -          |
| Náuseas y vómitos          | 16              | (21)       | -                   | -          |
| Pruritos                   | 6               | (8)        | 1                   | (1)        |

|                              | <u>KFW(202)</u> | <u>NAGASUE (302)</u> |
|------------------------------|-----------------|----------------------|
|                              | <u>75 casos</u> | <u>100 casos</u>     |
| <u>SIGNOS</u>                | <u>Nº (%)</u>   | <u>Nº (%)</u>        |
| Hepatomegalia                | 70 (93)         | 15 (15)              |
| Ascitis                      | 46 (61)         | - -                  |
| Esplenomegalia               | 36 (48)         | - -                  |
| Ictericia Media              | - -             | 8 (8)                |
| Ictericia Moderada           | 25 (33)         | - -                  |
| Ictericia Alta               | 8 (11)          | - -                  |
| Pirexia                      | 18 (24)         | 10 (10)              |
| Signos de hepatoptia crónica | 38 (51)         | - -                  |
| Hemorragia digestiva         | - -             | 4 (4)                |
| Dolencia abdominal           | - -             | 19 (19)              |

SHINAGAWA ET AL (428, JAPON). 51 casos

| <u>SÍNTOMAS</u>   | <u>Nº (%)</u> |
|---|---------------|
| Aumento del volumen abdominal                                     | 7 (13,7)      |
| Malestar general  | 6 (11,8)      |
| Edemas de extremidades inferiores                                 | 3 (5,9)       |
| Ictericia   | 1 (2,0)       |
| Dolor de espalda  | 1 (2,0)       |
| Síntomas debidos a otras afectaciones biliares y génito urinarios | 6 (11,8)      |
| Ningunos  | 32 (62,6)     |

HERNÁNDEZ-GUÍO (156, ESPAÑA) (1974) 50 CASOS

| SÍNTOMAS Y SIGNOS<br>CLÍNICOS | CPH CON CIRROSIS<br>30 CASOS |      | CPH SIN<br>CIRROSIS |    | TOTAL<br>50 CASOS |
|-------------------------------|------------------------------|------|---------------------|----|-------------------|
|                               | Nº                           | %    | Nº                  | %  | %                 |
| Astenia y anorexia            | 21                           | 70   | 19                  | 95 | 80                |
| Pérdida de peso               | 21                           | 70   | 15                  | 75 | 77                |
| Dolor 19                      | 63                           | 15   | 75                  | 68 |                   |
| Ictericia                     | 19                           | 63   | 7                   | 35 | 52                |
| Fiebre                        | 7                            | 23,3 | 12                  | 60 | 38                |
| Hepatomegalia                 | 18                           | 60   | 19                  | 95 | 74                |
| Ascítis                       | 23                           | 77   | 6                   | 30 | 58                |
| Estigmas hepáticos            | 25                           | 83   | 1                   | 5  | 52                |
| Esplenomegalia                | 12                           | 40   | 2                   | 10 | 28                |

DIFERENCIAS ENTRE EL CÁNCER PRIMITIVO DE HÍGADO CON Y SIN CIRROSIS, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

KINGSTON Y ASHRAF (203, ARABIA SAUDÍ) (1985) 62 CASOS

| <i>SIGNOS Y SÍNTOMAS</i>    | <i>Nº</i> | <i>%</i>   |
|-----------------------------|-----------|------------|
| <i>Dolor abdominal</i>      | <i>60</i> | <i>97</i>  |
| <i>Pérdida de peso</i>      | <i>62</i> | <i>100</i> |
| <i>Astenia</i>              | <i>62</i> | <i>100</i> |
| <i>Trastornos hepáticos</i> |           |            |
| <i>previos</i>              | <i>10</i> | <i>16</i>  |
| <i>Hepatomegalia</i>        | <i>59</i> | <i>95</i>  |
| <i>Prurito</i>              | <i>33</i> | <i>53</i>  |
| <i>Astenia</i>              | <i>17</i> | <i>27</i>  |
| <i>Esplenomegalia</i>       | <i>14</i> | <i>23</i>  |

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 62 PACIENTES CON  
HEPATOMA CONFIRMADO CON BIOPSIA.

E.-  
PRUEBAS FUNCIONALES HEPÁTICAS Y OTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Se han propuesto tantas pruebas para el estudio de las funciones y enfermedades del hígado, que su exposición detallada constituye un enorme y a veces, inútil trabajo. En buena parte, aunque empleadas anteriormente, han sido abandonadas o son de uso infrecuente, al no satisfacer las esperanzas que se habían puesto en ellas; algunos de estos procedimientos eran excesivamente complicados para ser empleados en la práctica diaria. La introducción de nuevos métodos para el diagnóstico de algunas enfermedades hepáticas, ha sido informativa e incluso decisiva. La selección y exposición de las pruebas funcionales hepáticas serán más o menos amplias en relación con su importancia, la popularidad de que gozan y su aplicación práctica. Hay que tener en cuenta que no existe una que, aisladamente, pueda proporcionar una información completa acerca de una enfermedad del hígado; por ello es necesario recurrir al empleo de distintas pruebas; unas se aplican para valorar funciones hepáticas que se hallan tan íntimamente relacionadas, que cualquiera de ellas, de forma particular, ha de ser considerada como un reflejo del estado funcional hepático en su totalidad. La positividad de la prueba de una función metabólica específica, no indica que la función en cuestión se halle totalmente alterada; de manera que la selección cuidadosa de las pruebas pertinentes, aumentará la exactitud diagnóstica en las enfermedades hepáticas. Por otra parte, no todas las funciones específicas del hígado se hallan alteradas simultáneamente, o se recuperan al mismo tiempo.

Los parámetros biológicos que se vienen utilizando

para detectar la presencia de un hepatocarcinoma o metástasis hepática son múltiples, destacando la AFP, gamma-GT y GOT, la elevación del índice GOT/GPT, o la dependencia de técnicas sofisticadas como RIA para AFP; por lo que el clínico se ve obligado a recurrir a exploraciones complementarias, costosas y no siempre inocuas, si pretende llegar al diagnóstico temprano del hepatocarcinoma.

Las anomalías bioquímicas más frecuentemente encontradas en los tumores hepáticos malignos, primitivos o secundarios, son: elevación de las fosfatasas alcalinas, así como otras enzimas indicadoras de colostasis (5'nucleotidasa, Gammaglutamiltranspeptidasa), en contraste con una bilirrubinemia normal o débilmente elevada, elevación moderada de las transaminasas, de las globulinas alfa-2 y retención aumentada de la bromosulfalemia (BSF), etc.

## A. PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN EL CÁNCER DE HÍGADO

### 1.- BILIRRUBINA.

La bilirrubina es sólo un producto de la degradación de la hemoglobina y de otras hemoproteínas en el sistema mononuclear fagocítico y se excreta normalmente sólo en la bilis. Aparece en el plasma íntimamente unida a albúmina sérica, circulando a una concentración no superior a 1mg/100ml y confiere al plasma normal el aspecto amarillo. La bilirrubina es transferida rápidamente del plasma al hígado, pero aún se desconoce la especificidad y base de esta selectividad. Una vez dentro de la célula hepática, la bilirrubina se convierte rápidamente en acil-glucuronido ésto hace que el pigmento biliar sea hidrosoluble y un substrato efectivo para un sistema de transporte activo, posiblemente limitador del ritmo responsable de la excreción de bilirrubina conjugada en los canalículos biliares.

Existen tres formas de bilirrubina: la directa, la indirecta y la covalente. Si en presencia de una solución acuosa ocurre rápidamente la unión con el reactivo diazoico, se dice que la reacción es directa; si por el contrario, esta unión se efectúa después de la adición de alcohol, se considera una reacción indirecta. La diferencia consiste en que la bilirrubina que no ha pasado por las células hepáticas proporciona el tipo indirecto de reacción, y la que ha pasado por dichas células da una reacción directa. Los dos tipos de bilirrubina directa o indirecta se llaman también conjugado y no conjugado respectivamente.

Desde el punto de vista clínico, con el método

MALLOY y EVELYN se determinan las cantidades de bilirrubina directa e indirecta. Con dicho método, el valor normal de la bilirrubina sérica total alcanza 1mg/%. Según un estudio estadístico de más de 900 casos de ictericia realizado por GREENE (143), se ha encontrado que en más de 95% de los pacientes, la ictericia era debida a hepatitis, cirrosis, colecistitis o carcinoma. Aproximadamente el 5% de los casos de ictericia observada en la práctica clínica pertenecen a la variedad hemolítica. En la ictericia obstructiva neoplásica, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan niveles de bilirrubina que exceden a los 20mg/%, al paso que en los pacientes con cálculos biliares, estos niveles fluctúan entre 5 y 10 mg/%. Las razones que explican el descenso de la bilirrubina del suero, que a menudo se observa en la obstrucción neoplásica, se debe a una disminución de la formación por el mismo hígado de sustancias relacionadas con la hemoglobina.

La aparición de ictericia obstructiva como primera manifestación clínica de un hepatocarcinoma es extremadamente rara. La obstrucción de la vía biliar se debe en la mayoría de los casos a la invasión de las vías biliares por el tumor. Con menos frecuencia es secundaria a la hemobilia o a la migración de fragmentos tumorales.

En los últimos años se ha descrito una tercera bilirrubina, LAUFF (226), la bilirrubina "delta", en unión covalente con la albúmina y cuya significación clínica se desconoce, WEIS (500).

## MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER HEPÁTICO

### DEFINICIÓN:

Los marcadores tumorales (MT), pueden ser definidos como una serie de sustancias químicas de pequeño peso molecular, generalmente proteínas, glicoproteínas o gangliósidos, dotados o no de actividad biológica, cuyo origen reside en cualquier parte de la célula cuando se transforma, o bien en el organismo sobre el que se asienta el tumor que lo produce, siendo aquéllos el exponente de la "interacción" entre el huésped y el tumor, y reflejando principalmente fenómenos de tipo inmunológico RUIBAL, (394).

### PROPIEDADES:

Los requisitos que debe cumplir un marcador tumoral para ser considerado como tal, son los siguientes:

A. Como índice de riesgo: Deben asociarse a determinados trastornos que pueden, a la larga, malignizarse y a ciertos estados hormonales que se asocian a tumores (próstata, mama).

B. Generales: Deben ser sensibles, específicos, correlacionarse con la masa tumoral en el espacio y en el tiempo, indicar la respuesta terapéutica, no estar influidos por trastornos no malignos, presentar una concentración plasmática estable y ser de fácil determinación.

Así mismo, si existen en condiciones normales, la cooncentración debe ser mucho menor que cuando el cáncer está presente.

### CLASIFICACIÓN:

La primera clasificación de los marcadores tumorales se basó en la relación entre estas sustancias y ciertos estados embrionarios o fisiológicos del organismo adulto, por lo cual aquéllos fueron integrados en los siguientes grupos:

1.- Antígenos Fetales: Se trata de sustancias que en condiciones normales sólo sintetiza el feto.

2.- Antígenos Placentarios: Son producidos, en ausencia de patología, por la placenta.

3.- Hormonas.

4.- Productos exocrinos.

5.- Constituyentes Celulares Normales.

Ultimamente la aparición de los anticuerpos monoclonales ha ampliado notablemente la clasificación de los marcadores, haciendo referencia a los mismos como parámetros específicos de ciertos grados o etapas de maduración de un tumor, de tal modo que la clasificación reciente de los mismos es la siguiente:

1.- Antígenos Específicos Tumorales: Comprende aquéllos antígenos que son producidos únicamente por las células tumorales y no por células o tejidos del organismo en mal estado de diferenciación o desarrollo.

2.- Antígenos de Diferenciación: Ha sido posible conocer su existencia gracias a los anticuerpos monoclonales y pueden ser clasificados en tres grandes subgrupos:

a) Antígenos característicos de células de un origen embriológico común.

b) Antígenos que definen células de un cierto tejido.

c) Antígenos que distinguen células en un cierto estado de diferenciación o maduración dentro de una línea celular.

3.- Antígenos cambiantes y al azar.

4.- Antígenos fetales.

5.- Antígenos comunes.

Los más importantes marcadores en el diagnóstico del cáncer hepático son:

ALFA-FETOPROTEÍNA: (AFP).

CUARTERO PLAZA (82), menciona que diferentes autores (HALBRECHT; KLIBANSKY; BERGSTRAND y CZAR) y de manera independiente, identificaron en el año 1.956 mediante electroforesis experimental de proteínas plasmáticas fetales, una nueva fracción que migraba entre la albúmina y la alfa-1-globulina, y que no estaba presente en el suero materno. Años más tarde fue denominada alfa-fetoproteína (AFP) y demostrada su presencia en fetos de otras especies y en el hombre afectado de carcinoma hepático primario.

En 1.971, mediante radioinmunoanálisis (RIA), técnica de sensibilidad superior a las dos usadas anteriormente,

RUOLAHTI y SEPPALA (395), comprobaron que la síntesis de AFP, no estaba completamente anulada después del nacimiento, como se suponía hasta entonces, y que pequeñas cantidades de esta proteína circularan en la sangre del adulto normal.

La AFP es una glicoproteína cuya movilidad electroforética a Ph 8,6, es intermedia entre la albúmina y está formada por una cadena polipeptídica simple, que sólo contiene del 3 al 4% de hidratos de carbono e indicios de ácido sílico. Es producida en el hígado durante la vida embrionaria y fetal, por un tipo de células aparentemente intermedio entre los hepatocitos pequeños y las células de los colangioloos, que aparecen preferentemente localizadas en la vecindad de los vasos; se produce también en el tracto gastrointestinal y el saco vitelino.

En el adulto sano, las concentraciones de AFP persisten relativamente estables y hace suponer que su síntesis y catabolismo, son regulados por factores análogos a los que mantienen la normal concentración de otros constituyentes de la sangre. MASSEYEFF (263).

Se atribuye a la AFP varias funciones durante la vida embrionaria:

- Protección del embrión frente a hormonas estrogénicas maternas.

- Contribución al proceso de crecimiento y diferenciación celular.

- Inhibición "in vivo" e "in vitro" de la inmunidad humoral y celular.

La dosificación de la AFP es esencial para el diagnóstico del hepatoblastoma y del hepatocarcinoma. La AFP es una proteína presente normalmente en el suero del feto a partir de la sexta semana, alcanzando su máxima concentración en el segundo trimestre, estando normalmente "reprimida" a partir de los 2 años de edad. En el recién nacido la concentración sérica de AFP alcanza cifras de alrededor de 100.000 ng/ml, decreciendo rápidamente a cifras de 1.000-2.000 ng/ml durante el primer mes y de 50 ng/ml a los 3 meses. En consecuencia, la dosificación de la AFP durante este período fetal tiene escasa utilidad diagnóstica. Aproximadamente a los 2 años de edad, la concentración sérica de AFP se estabiliza en cifras similares a las del adulto (inferiores a 10 ng/ml).

Para la determinación de la AFP pueden utilizarse varias técnicas inmunológicas. El grado de sensibilidad difiere de unas a otras, oscilando entre cifras de 1 ng/ml para el radioinmunoensayo y 20.000 ng/ml para la inmunodifusión radial.

La técnica enzimoimmunológica posee también una gran sensibilidad y por tanto es de gran utilidad diagnóstica.

Otras técnicas como la inmunolectro-osmoforesis, aunque menos sensible, pueden ser de gran utilidad como técnicas de Screening.

La concentración sérica de AFP puede estar elevada en condiciones fisiológicas y patológicas.

VALORACIONES FISIOLÓGICAS DE LA AFP (Cuadro II)

1.- En el suero del embrión, mencionada anteriormente.

2.- Gestación: La AFP pasa hacia la circulación materna desde el líquido amniótico y es metabolizada en el hígado; la concentración de AFP en el suero materno aumenta durante el embarazo, alcanzando su máximo pico hacia la 32ª semana de gestación, para caer paulatinamente durante el parto y volver a la concentración normal de 20 a 25 días después.

VALORACIONES PATOLÓGICAS DE LA AFP (Cuadro I)

A. PATOLOGÍA NO TUMORAL

1.- Enfermedades hepáticas: En algunos casos de hepatitis agudas víricas, especialmente cuando se desarrolla una necrosis hepática masiva, y en algunos casos de hepatitis crónicas activas y cirrosis hepática pueden observarse elevaciones moderadas (no superiores habitualmente a 60 ng/ml. y transitorias de la AFP.

2.- Enfermedades no hepáticas: Ocasionalmente se observan concentraciones patológicas de AFP en pacientes afectos de enfermedades cardíacas, hematológicas, infecciosas y en hemodializados, debidas a la afectación hepática que sufren estos enfermos.

3.- Patología del embarazo: Se observan concentraciones elevadas en el suero y/o líquido amniótico, principalmente en malformación de tubo neural, tales como la anencefalia y la espina bífida, siendo su determinación de importancia en el diagnóstico prenatal de

CUADRO (I)

SEMILOGÍA DE LA ALFA-1-FETOPROTEÍNA:

RODRÍGUEZ CUARTERO (385).

1.- Suero:

A.- Ascensos importantes:

- a) hepatoma primario (50-90 %).
- b) Carcinoma de células embrionarias (25-50 %).
- c) Teratomas (25-50%).

B.- Ascensos moderados poco frecuentes:

B1) Fisiológicos:

- Embarazo.

B2) Patológicos:

- Tumores: disembrionomas, carcinomas gástricos, biliares, etc.

- Hepatopatías: Hiperbilirrubinemia neonatal, necrosis hepática masiva, hepatitis viral, hepatitis crónica, hepatitis alcohólica, cirrosis hepática, hemocromatosis, absceso hepático, etc.

- Varios: fibrosis quística del páncreas, bilharziasis, hemorragia masiva, mononucleosis infecciosa, amebiasis invasiva, ataxia telangiectasia,

- Intoxicación por tetracloruro de carbono, inyección de fenobarbital, etc.

CUADRO (I) CONTINUACIÓN  
RODRÍGUEZ CUARTERO (385).

2.- Fluidos biológicos: líquido amniótico:

A.- Ascensos:

- a) Defectos del tubo neuronal (anencefalias, espina bífida, etc.).
- b) "Distress" y muerte fetales.
- c) Incompatibilidad Rh (50% de los casos).
- d) Nefrosis congénita tipo finlandes.
- e) Malformaciones gastro-intestinales:
  - Defectos del cierre de la pared abdominal (onfalocele, laparosquisis).
  - Atresias de vías digestivas (atresia esofágica, páncreas anular, estenosis malformativa duodenal).
  - Síndrome de MECKEL (meningoencefalocele occipital, polidactilia, riñón poliquístico).
- f) Otros (síndrome de TUPNER).

B.- Descensos:

Al no haber feto no hay síntesis de la alfa-1-fetoproteína, así ocurre en:

- a) Mola hialatiforme.
- b) Coriocarcinoma.

las mismas, BROCK (58) y también en otros tipos de patología como el sufrimiento fetal, muerte intrauterina, aborto, toxemia gravídica, hidracnios diabetes y sensibilidad Rh.

4.- Enfermedades congénitas: En la trisomía ataxia telangiectasia y mucoviscidosis se encuentran concentraciones elevadas de AFP, CUARTERO PLAZA (82).

#### B. PATOLÓGIA TUMORAL

1.- Tumores embrionarios: En el hepatoblastoma la concentración sérica de AFP se encuentra más elevada en el 90-100% de los casos, SALA (401); también posee un marcado interés en el diagnóstico y seguimiento evolutivo de las enfermedades después del tratamiento en los tumores de origen embrionario con componente de sico vitelino, especialmente en los teratocarcinomas testiculares, WALDMANN (497), así como los ováricos, retroperitoneales, sacrococigeos y mediastínicos.

2.- Tumores hepáticos: CUARTERO PLAZA (82), observa la presencia de concentraciones patológicas de AFP en el 72,7% de hepatomas no asociados a cirrosis hepática (rango: menor de 2,5 y mayor de 4.000 ng/ml de suero); superando los 100 ng/ml (concentración a partir de la cual existe una alta sospecha de hepatoma) el 54,5% y el 74,1% respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre las concentraciones de ambos grupos.

SALA (401) menciona que en el carcinoma hepatocelular la AFP se encuentra elevada en el 40-80% de los casos siendo habitual encontrar cifras superiores a 500 ng/ml, y alcanzando en ocasiones cifras de alrededor de 100.000 ng/ml. Así pues, el mencionado autor considera cifras superiores a 500 ng/ml muy evocadoras de hepatoma. La AFP puede detectarse elevada mucho antes que el hepatoma, puede ser demostrado por las exploraciones para clínicas instrumentales, constituyendo por ello un buen método de Screening en los pacientes cirróticos. No parece existir correlación entre la concentración sérica de AFP y la sintomatología clínico-biológica, tipo anatómico y dimensiones del tumor.

MOREIRA (290), con la finalidad de conocer el valor de la determinación de AFP en ascitis para el diagnóstico diferencial entre cirrosis y hepatocarcinoma, revisa una serie de 143 pacientes que incluye 84 cirrosis, 31 hepatocarcinomas y 28 ascitis malignas y afirma que los valores séricos de AFP en los cirróticos fue 2,03-2,28 ng/ml y en los hepatocarcinomas 784,8-1.312,5 ng/ml, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ).

La AFP en pacientes cirróticos se considera junto a LDH, PA, alfa-2-globulina y gammaglobulina con valores séricos considerablemente altos como "un índice biológico de alarma" en el cáncer hepático, BARRAO CAMPS (30).

Otro estudio de POVES (358) sobre la alfa fetoproteína en pacientes con ascitis de etiología hepatocarcinomatosa

demuestra que la AFP fue positiva en plasma en el 56% y en líquido sólo en el 38%, resultando que en dos ocasiones era positiva en líquido ascítico y negativa en plasma ocurriendo al contrario en nueve ocasiones.

Estudios más recientes ponen en evidencia las subfracciones de la AFP. TATSUYA (464) estudió dichas subfracciones en 38 pacientes de los cuales 34 tenían hepatoma y otros 4 con diagnóstico de metástasis hepática de origen gástrico. Usando la Concaivalina A (Con A) o lentil lectin (LCH) mediante técnica de contrainmunolectroforesis.

Con el uso de Con A las subfracciones fetales originadas por el hígado han sido nombradas como pico A, siendo positivas en ambas situaciones patológicas de hepatoma primario y metástasis hepática de origen gástrico. La subfracción B ha sido detectada en 7 de 34 pacientes con hepatoma (20,6%) y en 4 casos con metástasis hepática (100%).

Con el uso de LCH, las subfracciones fetales originadas por el hígado (picos A y/o C) han sido comunmente encontrados en todos los casos de hepatoma y metástasis hepáticas, mientras que la subfracción B o pico B era positiva solamente en los casos de cáncer metastásico.

#### ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) fue descubierto por GOLD y FREEDMAN en 1.955, y recibió su nombre por el hecho de que GOLD lo detectó en tumores de colon humano y sus metástasis y lo demostró, así mismo, en los tejidos

embrionarios homólogos, BALLESTA GIMENO (26).

Dichos autores lo presentan como específico de tumores del tracto digestivo. Posteriores estudios, han puesto de manifiesto lo incorrecto de su denominación demostrando la presencia de este antígeno después del nacimiento y en tumores extradigestivos.

Con la puesta en marcha de técnicas de alta sensibilidad como radioinmunoanálisis (RIA) y enzimoimmunoanálisis (EIA), se ha podido detectar CEA en suero de pacientes afectos de tumores de diversas localizaciones e incluso en personas sanas. Así mismo, es posible detectarlo en la mayoría de las secreciones y fluidos corporales. Se trata de macromolécula altamente inmunógena con un contenido en hidratos de carbono superior al 50%, que contiene galactosa, manosa, fucosa, acetilglucosamina y ácido siálico. La porción peptídica es rica en ácido glutámico y aspártico y se ha podido demostrar la secuencia de los 31 aminoácidos de su porción aminoterminal, BALLESTA (26). Tiene una constante de sedimentación de 7,2 S y su PM. es de 200.000 daltons. Sin embargo, se sabe en la actualidad que no es sustancia homogénea, sino que constituye, más bien, una familia heterogénea de moléculas en las que la porción proteica parece constante en preparaciones procedentes de distintos autores.

El CEA tiene una movilidad electroforética betaglobulina y su solubilidad en ácido perclórico 1 M y en sulfato amónico saturado al 50%, así como su altísima estabilidad han sido de gran utilidad para su estudio y caracterización.

Aún no se conoce la función biológica del CEA. Su presencia en diversos tumores y el hecho que su produc-

ción se realice en unas células y no en otras dentro del mismo tumor, hace suponer que no sea un paso esencial para el proceso de malignización.

La aplicación de métodos de alta sensibilidad para la detección de CEA, ha puesto de manifiesto la presencia de este antígeno en la población sana a concentraciones que raramente superan los 5 ng/ml.

Valores séricos elevados han sido comunicados por distintos autores en el suero de pacientes con diversa patología no tumoral: alcoholismo, tabaquismo, pancreatitis, bronquitis, enfermedades inflamatorias del tubo digestivo, etc. Especial mención merecen aquellas enfermedades que cursan con alteración en la metabolización hepática y excreción biliar del CEA.

LURIE y COLS (251), estudiando el comportamiento del CEA en pacientes con obstrucción biliar, comprobaron que las cifras elevadas del marcador descendían a la normalidad en el postoperatorio de los casos solucionados. También en la cirrosis hepática se han demostrado niveles séricos elevados de CEA, SUGARBAKER (455).

La estrecha correlación de CEA demostrada entre masa tumoral y concentración sérica hace que esta prueba sea escasa o de nula utilidad en la lesión en masa del cáncer y por el contrario tenga gran rendimiento en la detección de recidivas en una población de alto riesgo como los pacientes con cáncer extirpado.

Niveles altos de CEA se presentan en varios tipos de cáncer, por ejemplo en el de páncreas, colorectal, aparato genital femenino y mamas. Un especial interés de CEA merece el cáncer colorectal, en el que los niveles

preoperatorios, predijeron las posibilidades de recidiva y supervivencia en estadios B y C de DUKES. Pacientes con CEA preoperatorio elevado y tumor DUKES B presentaron un probabilidad de recidiva a los 5 años de 25% frente al 10% en caso de CEA normal. Los correspondientes porcentajes para tumor DUKES C serían del 50 y 33% según los trabajos de HOLYOKE ( Ad. ). La detección de recidivas en fase precoz, tras la cirugía del cáncer colorectal, es quizás la mayor utilidad de la determinación del CEA en la actualidad. En el cáncer hepático metastásico, la baja sensibilidad de las determinaciones de CEA puede ser mejorada por la realización de otras pruebas complementarias como la gammagrafía hepática para la detección de metástasis de esta localización, la realización de técnicas inmunohistoquímicas, o la determinación conjunta de otros marcadores.

Resumiendo lo anterior, el CEA al que en un principio se le atribuyó una gran especificidad para el carcinoma de colon y de páncreas ha resultado ser un antígeno no oncofetal, presente en mayor o menor frecuencia en múltiples enfermedades tumorales o no tumorales, e incluso en individuos sanos. Su investigación en los tumores hepáticos primitivos carece de valor.

El CEA puede ser de gran utilidad en enfermos con cáncer de diversa localización, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones, BALLESTA (26):

- No reviste la utilidad en programas de detección precoz en la población general.

- Es de utilidad en la detección de portadores dentro de grupos de alto riesgo.

- Es necesario tener en cuenta un criterio cuantitativo de la prueba, dar valor a los niveles por encima de los 20 ng/ml, pues cifras inferiores pueden encontrarse en patología benigna.

- Así mismo, es necesario confirmar estos valores en determinaciones sucesivas.

- La mayor efectividad de la prueba se obtiene al aplicarla a la detección precoz de recidivas, a la detección de metástasis a distancia y a comprobar la eficacia del tratamiento, es decir, al aplicar al aplicar al seguimiento de pacientes con tumor y diagnosticado.

#### FERRITINA.

Ha sido descrita por GRANICK al aislarla del hígado; inicialmente se la consideró como proteína hística de almacenamiento férrico, localizándose fundamentalmente en el hígado, bazo, médula ósea, etc. Mínimas concentraciones se han detectado mediante radioinmunoensayo, en el plasma.

Se trata de glicoproteína en forma de "roseta", cuya parte proteica "apoferritina", de PM 440.000 (formada por 24 subunidades idénticas y simétricas de PM 19.000-21.000) en cuyo centro se encierra un núcleo metálico de átomos de hierro (0,4-500 átomos por molécula).

Se han descrito varias ferritinas, siendo las más importantes la variante H-isoferritina ácida (de heart = corazón) y la L-isoferritina básica (de liver = hígado), incluso se han descrito formas mixtas HL.

Sus funciones más importantes son:

- Vasodepresora.
- Proteína hística de almacenamiento del hierro.
- Factor regulador de la producción de granulocitos y de macrófagos.

La ferritina se produce en exceso en diversas neoplasias; se la considera como un verdadero "marcador tumoral".

Para algunos autores, NAKANO (308), GIANNOULIS (132), la ferritina es un excelente marcador de las neoplasias primarias de hígado, incluso mejor que la alfa-1-fetoproteína.

ANTÍGENO HBs.

En el papel del virus de la hepatitis B en la génesis del cáncer primitivo de hígado, se concibe el profundo interés que suscitó, en 1.970, el trabajo inicial de VOGEL (494), señalando la casi constancia de llevar el antígeno Australia por parte de los negros de Uganda afectados de carcinoma hepatocelular. Posteriormente se ha demostrado en múltiples estudios una impresionante correlación entre la incidencia de hepatoma y la de porta-

dores del virus de la hepatitis B. En estas regiones donde la incidencia anual de CPH alcanza cifras altas, del orden de 30 a 150 por 100.000 habitantes (este es el caso de Mozambique, Senegal, Africa del sur, Taiwan, Vietnam) la presencia crónica de Ag Hbs afecta de un 15 a un 20% de la población general; en cuanto a la incidencia de la Ag HBe por persona, de estas comarcas afectadas de CPH es del orden de 80 a 90%, eso significa en primer lugar y esencialmente, que la casi totalidad de las hepatitis crónicas y cirrosis asociadas en estos países al CPH se deben al virus B. No obstante pueden sugerir en segundo lugar, que la etiología B de las lesiones crónicas lleva más a menudo al hepatoma que las demás etiologías encontradas en otros lugares, sobre todo el alcoholismo.

Otro argumento a favor del papel de la hepatitis B en la etiología del cáncer hepático es que en Europa del Oeste y los Estados Unidos donde la presencia del Ag Hbs afecta a menos del 2% de la población, constituyen las regiones del mundo donde la incidencia anual de CPH es la más baja (del orden del 1 a 3 por 100.000 habitantes).

Otro argumento importante en favor del papel oncógeno del virus HB es que se ha demostrado su capacidad de transformar hepatocitos normales "in vitro", DARNIS (87).

En conclusión, los estudios realizados y las técnicas de hibridación molecular, así como los trabajos clínicos recientes en los alcohólicos afectados de CPH, sugieren el papel, eventualmente determinante, jugado por la integración de ADN viral en el genoma del huésped, en el determinismo de la cancerización. Se asiste sin embargo desde hace un decenio, al desarrollo de otras hipótesis

precisamente planteadas en las regiones de elección de CPH. Se ha demostrado, en efecto, que existen también potentes hepatocarcinógenos en estas regiones y que el virus B podría más bien actuar como cocarcinógeno, siendo el verdadero carcinógeno probablemente la aflatoxina B1 de la que se ha demostrado que su crecimiento en la ración alimentaria de una región dada está directamente relacionado con la frecuencia de CPH en la misma región.

Hoy está plenamente admitido que el genoma de este virus (DNA-VHB) tras dos años de infección mantenida, se fija al DNA de las células invadidas y pasa a formar parte de su estructura, BRECHOT (52). Uno o varios fragmentos del DNA-VHB quedan integrados a varios niveles de los cromosomas hepatocelulares. Cuando ello ocurre las células pueden seguir sintentizando HBs Ag, aún cuando el virus haya desaparecido. Técnicas modernas de hibridación molecular han permitido detectar el DNA-VHB tanto en el tejido tumoral como en el hígado no tumoral de pacientes con CPH. Estos estudios confirman la presencia de DNA-VHB no sólo en CPH con HBs Ag positivo del VHB, SOLIS (443), BRECHOT (53).

#### OTROS MARCADORES TUMORALES DE INTERÉS

Son marcadores tumorales de menor interés diagnóstico que los precedentes y son el resultado de la aplicación de las técnicas modernas como consecuencia del uso de los anticuerpos monoclonales como medio de obtención de nuevos y más específicos marcadores tumorales. Entre ellos merecen destacarse los siguientes:

A. Proteína Placentaria 11.

Recientemente se ha podido observar que esta glicoproteína se comporta como antígeno de transformación en ciertos hepatomas, RUIBAL (393).

El porcentaje de positividad en esta patología es del 19% pero lo más interesante es que los nódulos de regeneración cirróticos nunca la expresan, por lo que su presencia en el tejido hepático indica malignidad.

B. Proteína placentaria 12.

El porcentaje de positividades de esta glicoproteína en los pacientes afectados de hepatomas es del 94%, mientras que es del 50% en los casos de cirrosis, RUIBAL (393). Se trata de una sustancia que no está presente en el hígado adulto normal, pero sí en el fetal, hepatomas y nódulos cirróticos. Parece ser que su interés en la práctica radica en su comparación con la AFP, de tal manera que la positividad histológica para ambas indicaría malignidad.

C. Hemoglobina Fetal.

Estudios recientes señalan su interés como elemento diagnóstico y de seguimiento de ciertos tumores germinales, concretamente con componentes del saco vitelino, siendo su dosificación simultánea con la de AFP necesaria en los pacientes afectados de este tipo de tumores.

D. Gamma-Decarboxil-Protombina.

Es una protrombina anómala sintetizada en el hígado neoplásico. Se caracteriza por una alteración en la carboxilación del ácido gamma-carboxilglutámico, por lo que la administración de vitamina K no corrige la alteración del tiempo de protrombina. LIEBMAN (235) ha demostrado esta anomalía en 69 de 76 pacientes (91%) con carcinoma hepatocelular.

E. Glicoesfingolípidos.

Se trata de unos elementos, componentes fundamentales de las membranas celulares, que modulan el crecimiento de las células.

Recientemente se ha observado, mediante técnicas cromatográficas, importantes alteraciones en la estructura de estos glicoesfingolípidos en el carcinoma hepatocelular OKADA (320).

F. Receptores androgénicos.

Los receptores androgénicos se encuentran en el citosol normal en una concentración de 5-10 mol/mg de proteína, siendo mayor que la que se observa en otras hepatopatías por lo que puede ser utilizada como marcador, NAGASUE (305).

G. Sistema Antioxidante.

un aumento de las formas activadas de oxígeno (peróxido de hidrógeno, superóxido, radical hidroperóxido, etc.) debido a la superproducción y/o dificultad de destrucción determina daño en las estructuras moleculares de las

*células y cuyas consecuencias biológicas son la aparición de mutaciones, alteraciones cromosómicas, etc., es decir, efectos carcinogénicos.*

*CORROCHER (77), ha estudiado la actividad de la catalasa y glutatión peroxidasa y el contenido del glutatión reducido en pacientes con carcinoma hepatocelular, los cuales están considerablemente descendidos en relación con los controles normales. HOMEIDA (166), lo ha confirmado estudiando la eliminación de antipirina (fenazona), índice de la actividad microsomal de diversas enzimas.*

PROTEINOGRAMA Y ELECTROFÉRESIS DE LAS PROTEÍNAS  
EN EL CÁNCER HEPÁTICO

Las determinaciones de las proteínas séricas totales proporcionan valores que fluctúan entre 6,3 y 7,9 g/100 ml, con un promedio aproximado de 7,2 g.

LOEPER, FORESTIER y TONNET ( 142a ), indicaron en 1.920, que en las neoplasias se presenta una hiperproteínea, calificada de paradójica por los autores, con hiperglobulinemia, esta hiperproteínea no ha podido ser confirmada posteriormente, excepto en algunos casos especiales, como el plasmocitoma y algunos sarcomas.

KENNAWAY (142a), en el año 1.923, estudió 104 enfermos, señalando que en los mismos se presenta una hipoalbuminemia con tendencia a la hiperglobulinemia. Por lo que se refiere a las proteínas totales observó una tendencia a la hipoproteínea.

BEIBERT, ATNO y CAMPBELL ( 142a ), observan en 23 enfermos de metástasis hepáticas con ictericia, una hipoalbuminemia, un aumento de las globulinas alfa y una elevación significativa de las globulinas gamma.

PETERS y EISENMAN ( 142a ), en un estudio sobre las variaciones de las proteínas del suero en numerosas enfermedades, investigaron 35 pacientes afectados de varios tipos de neoplasia, la mayoría malignos, señalando que los aumentos de las globulinas son en general directos, excepto principalmente en el plasmocitoma.

La hipoalbuminemia es habitual, aunque destacan que se encuentran raramente, sin que vaya acompañada de síntomas generales de desnutrición.

DESBUQUOIS, BENNAMOU y FAUVERT (92), estudiaron en el año 1.962 una extensa serie de datos de funcionamiento hepático en un grupo de 48 enfermos de carcinomas secundarios de hígado, subdividiéndolos en dos grupos, según presentaran o no ictericia; grupos correspondientes cada uno de ellos a 24 enfermos. Por lo que se refiere al proteinograma, encontraron los siguientes valores promedio y límites, (Cuadro II).

Los datos más significativos son la hipoalbuminemia, el aumento de las globulinas alfa<sub>2</sub> y un ascenso, que puede ser bastante neto, de las gamma.

La hipoalbuminemia intensa posee una gran importancia clínica, y de la misma pueden derivarse deducciones de orden pronóstico. Los valores por debajo de 2,5 gr/100 cm<sup>3</sup> se hallan asociados casi siempre con ascitis y edema, pero las concentraciones por debajo de 2 gr/100cm<sup>3</sup> indican, muy a menudo, la presencia de una grave alteración hepática de carácter irreversible.

La hiperglobulinemia es una de las manifestaciones más corrientes de enfermedad hepática. Este aumento se atribuye a la reacción mesenquimatosa, que provoca mayor grado de fibrosis que de destrucción parenquimatosa del hígado. Los niveles altos de la globulina-gamma sérica se deben a un incremento ostensible en su síntesis. Las cifras más elevadas se observan en la fibrosis. Característicamente el nivel sérico disminuye y sólo se recupera

CUADRO (II)

|             |                      | GLOBULINAS           |                    |                     |                     |                     |
|-------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|             | PROT. TOT.           | ALBÚMINA             | ALFA-1             | ALFA-2              | BETA                | GAMMA-GLOB.         |
| ANICTÉRICOS | 73,70<br>58,10-92,00 | 26,70<br>12,10-42,10 | 6,30<br>2,00-11,80 | 11,30<br>6,20-20,00 | 12,00<br>6,80-12,80 | 17,20<br>10,6-26,80 |
| ICTÉRICOS   | 70,40<br>56,10-92,00 | 25,90<br>13,50-43,10 | 5,60<br>0,80-9,00  | 9,80<br>2,30-17,00  | 16,40<br>8,80-29,00 | 16,40<br>8,80-29,00 |

la cifra normal al cesar la actividad de este proceso patológico. No son infrecuentes los aumentos ligeros de los valores de la globulina gamma sérica en la hepatitis tóxica y vírica y en la ictericia obstructiva de larga duración. Alteraciones análogas se han observado durante la evolución del carcinoma hepático primitivo. No es probable que se halle un nivel normal de globulina gamma sérica en la cirrosis; si ello ocurre, es más probable el diagnóstico de obstrucción biliar extrahepática, degeneración adiposa o carcinomatosa metastásica.

PRUEBAS BASADAS EN LAS DETERMINACIONES  
DE ENZIMAS SÉRICAS

La elevación sérica de las actividades enzimáticas en los estados patológicos no puede explicarse por un solo mecanismo patológico. Múltiples sistemas enzimáticos son conocidos y otros muchos están todavía por definirse. Las enzimas son esenciales para la mayoría de las actividades metabólicas del organismo. Desde un punto de vista teórico, las enzimas pueden comportarse como buenos marcadores tumorales, puesto que reflejan los cambios en el metabolismo que se producen en los tejidos, al instaurarse en ellos un proceso de carcinogénesis.

Los primeros estudios que indicaron posibles diferencias entre la célula neoplásica y sana, fueron realizados por WARBURG (498), comprobó una mayor concentración de ácido láctico en el medio, en las preparaciones de tejido tumoral que en el sano, tanto en presencia como en ausencia del oxígeno; estos datos ponían de manifiesto la existencia

de una mayor actividad de la glicolisis aerobia y anaerobia en el tejido tumoral; estudios posteriores han confirmado este hecho en la mayoría de los tumores, BODANSKY (42), numerosos trabajos, SCHARTZ, WEST y LANGUAD (416, 503, 222), han demostrado el incremento de la actividad sérica de estas enzimas y de otras vías metabólicas en pacientes con cáncer. El uso de estas enzimas como marcadores tumorales presenta sin embargo dos problemas importantes: - Poca sensibilidad en estadios precoces.  
- Baja especificidad.

El estudio de la actividad enzimática en el cáncer puede ser de interés como marcador de masa y/o actividad tumoral y como parámetros útiles en el diagnóstico de metástasis principalmente óseas y hepáticas.

Los enzimas que se emplean clínicamente como medio auxiliar para establecer el diagnóstico de una enfermedad, raramente se hallan completamente limitadas en actividad a un sistema, órgano o enfermedad. La información obtenida por el empleo de una o más enzimas, debe interpretarse conjuntamente con otros hallazgos clínicos y de laboratorio.

#### TRANSAMINASAS:

La transferencia intermolecular de un grupo amino ácido alfa aún constituye un ejemplo de transaminación con la utilización de extractos; se conoce que la transaminación enzimática se halla limitada principalmente a 2 reacciones:

1) L (+) Acido glutámico + ácido oxalacético  $\rightleftharpoons$   
ácido alfa-cetoglutárico + L (+) -- ácido aspártico.

2) L (+) Acido glutámico + ácido pirúvico  $\rightleftharpoons$   
ácido alfa-cetoglutárico + L (+) alanina.

Las enzimas responsables de las reacciones de transaminación se designan de distintos modos. El método generalmente adoptado consiste en nombrar por un término unido por un guión o los productos producidos de la reacción de equilibrio, por ejemplo, transaminasa glutamicooxalacético (GOT) y transaminas glutamicopirúvica (GPT).

En el hombre, la GOT se encuentra en el corazón, hígado, músculos de esqueleto y riñones; progresión decreciente. Se ha demostrado una actividad de la GOT y de la GPT en la sangre total, suero y plasma. El aumento de la actividad de la transaminasa glutamicooxalacética del suero, traduce la falta de especificidad de una actividad enzimática en la enfermedad.

En los tumores hepáticos las transaminasas pueden encontrarse elevadas, aunque en general la elevación es moderada. Este ascenso se debe fundamentalmente a la necrosis de las células hepáticas, SALA (401). Se ha encontrado un aumento de los valores GOT en el carcinoma primitivo y metastásico del hígado, sin embargo, las transaminasas no son consideradas como sensibles indicadores de la neoplasia hepática, ya que existen otros datos de laboratorio y clínicos que, por lo regular, aparecen antes que los valores anormales de las transaminasas; el grado de aumento de la actividad de la GOT que se presenta en el cáncer metastásico del hígado es "aproximadamente" proporcional a la cantidad de células hepáticas lesionadas a consecuencia de la "tumoración". Si la GPT se halla aumentada en el cáncer metastásico del hígado, este valor es de ordinario más bajo que el de GOT, EDWIN (100)

- La LDH (1H,3M) y LDH (4M): se localizan sobre todo en el hígado y músculo esquelético.

La LDH, como otras enzimas glicolíticas, no es específica de la presencia de tumor ya que se puede detectar un aumento de su actividad en patología muscular, cardíaca, esquelética, hepatopatías, anemia perniciosa y lesiones renales agudas. El estudio de las isoenzimas de la LDH es de utilidad para interpretar las posibles causas que motivan su incremento sérico. En las metástasis hepáticas la LDH y/o la LDHS, tienen una distribución en 90% de los casos, mientras que el aumento de la LDH es solamente en 70% de estos casos. En muchos casos, la asociación del aumento de la LDH y sus isoenzimas y LDH con niveles séricos altos de GGT en ratones indica la presencia de las metástasis hepáticas CANAL (62).

#### GAMMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)

La GGT fue conocida anteriormente con el nombre de "Antiglioxilasa" (DAKIN) y "Glutationasa" (BINKLEY); como tal fue descrita en 1.956 por HANES. En España, RODRÍGUEZ CUARTERO y COLS. fueron los primeros que investigaron sobre dicho enzima.

La Gammc-GT, es un glicoproteido con un 20% de contenido en azúcares y muy rica en grupos SH, RODRÍGUEZ CUARTERO (382).

La función de la Gamma-GT no es bien conocida, habiéndose sugerido que interviene en la regulación de los niveles de glutatión en los tejidos y en el transporte de los aminoácidos a través de los túbulos renales y

mucosa intestinal. Este enzima cataliza la transferencia de grupos gamma-glutamil péptidos que actúan como aceptores, resultando, como consecuencia de la reacción nuevos gamma-glutamil péptidos, RODRÍGUEZ CUARTERO (382).

Para que tenga lugar dicha reacción que cataliza la Gamma-GT se necesita un dador de grupos gamma-glutamil que en condiciones fisiológicas es desempeñado por el glutatión que actua como substrato.

GIBINISKI (139), menciona que el PH óptimo de reacción es de 8,25 y que es un fermento estable, conservando su actividad durante diversos períodos de tiempo según la temperatura. Los gamma-glutamil péptidos sobre los que actuan como activadores son muchos:

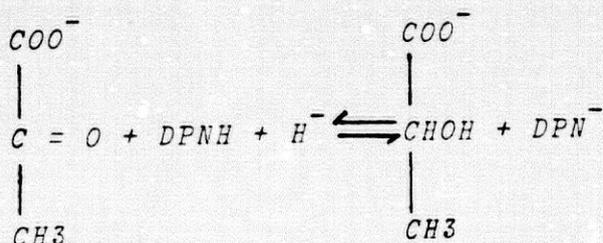
- Glicil-glicina.
- L-cisteína.
- L-citruilina.
- L-metionina.

La L-serina activa la reacción en tampón borato; la D-metionina actúa como inhibidor. La actividad gamma-glutamil transpeptidasa ha sido encontrada en muy diversos órganos tales como: riñón, hígado, páncreas, bazo, tubo digestivo, células de la sangre, etc. Ver (Cuadro III).

JOHN CASTAGAN (64) menciona que entre 48 pacientes con metástasis hepáticas, 29 (60,3%) presentan una elevación de GOT mientras 10 de 48 (20,8%) de otros pacientes sin metástasis hepáticas no tenían ningún ascenso de la GOT, mientras que la GPT presenta cifras anormales de 5 de 42 (11%) de los pacientes con metástasis hepáticas.

### LÁCTICO DESHIDROGENASA (LDH)

Es una óxidoreductasa que interviene en el paso reversible de piruvato o lactato. El nucleótido de la difosfo-piridina (DPNH o DPH) es la coenzima oxidable-reducible.



La LDH se localiza en el citoplasma, siendo los tejidos más ricos el músculo esquelético y cardíaco.

Otras localizaciones son los eritrocitos, plaquetas, leucocitos, bazo, cerebro y pulmón. Han sido descritas cinco isoenzimas de la LDH, formadas por combinación de los monómeros M y H de forma tetramérica.

- La LDH: es la más modal, estando formada por cuatro subunidades H, siendo los tejidos más ricos el corazón, eritrocitos.

- La LDH (2H,2M): se encuentra principalmente en tiroides, ganglios linfáticos, páncreas y suprarenales.

REPARTO DE LA GAMMA-TRANSEPTIDASA EN ÓRGANOS HUMANOS  
RODRÍGUEZ CUARTERO (382).

CUADRO (III)

| <u>ÓRGANOS</u> | <u>UNIDADES</u> |
|----------------|-----------------|
| RIÑÓN _____    | 425             |
| HÍGADO _____   | 6,5             |
| BAZO _____     | 2,7             |
| MÚSCULOS _____ | 2,6             |
| PÁNCREAS _____ | 1,8             |
| PULMONES _____ | 1,8             |
| CEREBRO _____  | 1,7             |
| CORAZÓN _____  | 1,4             |

La Gamma-GT tiene indudable interés en el estudio enzimático de la enfermedad del hígado y vías biliares, páncreas y en el infarto de miocardio.

De acuerdo con la experiencia de RODRÍGUEZ CUARTERO (382), y otros autores que se han ocupado del estudio del enzima en diversos estad. patológicos, y como datos de orientación RODRÍGUEZ CUARTERO (381-382), se pueden resumir las siguientes conclusiones:

A) Hepatitis Agudas.- La Gamma-GT adquiere valores elevados, aunque no tan importantes y significativos como las transaminasas. Tiene indudable interés la determinación en las hepatitis con componente colostático.

B) Ictericias Obstructivas.- la actividad enzimática alcanza valores extremos, muy por encima de los obtenidos

en la hepatitis agudas, lo cual justifica la gran abundancia de Gamma-GT en los canaliculos biliares, desde donde se libera y pasa a la sangre al no poder ser eliminada por vía biliar.

Moderados ascensos ocurren en las colecistitis agudas, litiasis biliar y coledocolitiasis (382).

C) Cirrosis Hepática.- La actividad enzimática presenta un moderado ascenso, aunque hay casos en que la actividad está muy elevada, siendo los ascensos extremos con las cirrosis biliares primarias y secundarias.

D) Hígado de Estasis.- Las modificaciones del ezima son también moderados, aunque mucho más significativos que las que presentan las transaminasas. La significación clínica en el hígado de estasis es similar a los observados con la arginasa y la ornitín-carbamil-transferosas, RODRÍGUEZ CUARTERO (379-380).

E) Enfermedades Pancreáticas.- El páncreas por la riqueza de sus canaliculos en Gamma-GT hace que se modifiquen también sus actividades en las enfermedades pancreáticas agudas, crónicas y tumorales con o sin ictericia. FELGENSON (112), encuentra niveles elevados en las complicaciones hepáticas de la mucoviscidosis.

F) Etilismo y Hepatitis alcohólica.- En el caso del alcoholismo hay una afectación plurivisceral, por lo tanto hay una elevación de la Gamma-GT en los enfermos etílicos.

G) Infarto de Miocardio.- AGOSTINI (3), en numerosos casos de infarto de miocardio sin signos clínicos ni analíticos de ninguna índole encuentra ascenso de la Gamma-GT; este ascenso ocurre tardíamente, dato que justifica que la Gamma-GT no es una enzima de necrosis, como ocurre el la GOT, CPK, aldolosa, LDH u otras enzimas.

RODRÍGUEZ CUARTERO (380), señala que la neoformación capilar en las zonas necrobióticas contribuye grandemente en dichos ascensos, pues los endotelios capilares son muy ricos en el fermento.

H) Procesos Neoplásicos con Metástasis Hepática.- Las primeras referencias sobre el tema se deben a SZCEKLIK y COLS. (459) en 1.961, que en 10 casos de neoplasias hepáticas, distribuidas de la siguiente forma: 3 casos de carcinoma primario de hígado y 7 casos de carcinoma con metástasis en hígado. En todos ellos, la Gamma-GT estaba elevada y señalan los autores que en algunos casos se trataba de enfermos sin ictericia y con normalidad de los restantes enzimas (transaminasas, fosfatasa alcalina, etc.).

KOLTAREK-HAUS (210), indica que la Gamma-GT tiene valores normales en todos los tipos de neoplasias excepto en las de riñón e hígado o cuando los tumores han metastatizado en el hígado, no siendo necesario para el ascenso enzimático que se presenta con ictericia.

RODRÍGUEZ CUARTERO (381,382), menciona que la Gamma-GT, fermento no muy rico en el hígado, pero con la característica de que en las lesiones hepáticas aumenta su actividad no por el mecanismo de necrosis, sino de una forma oscura y que algunos autores explican por:

- Síntesis aumentada y consecuencia del mayor aflujo sanguíneo y que el autor apunta como consecuencia de una neoformación capilar (los endotelios son ricos en la enzima).

- Que se induce por la presencia de noxas que en el caso de las metástasis sería la "masa tumoral", GIBINSKI (134).

Estudios más recientes de OSANAGA (334) demuestran que la Gamma-GT es un test superior a la FA, en el diagnóstico de metástasis hepáticas, 86% contra 50% de sensibilidad con una especificidad de 88% y 96% respectivamente.

KDHAMMOND (197), estudiando las actividades electroforéticas, con celogel, de Gamma-GT en 15 pacientes de sexo masculino y diagnóstico de hepatoma y comparándolos con otros 15 sujetos control, se encuentran dos bandas mayores en el suero de sujetos normales y tres bandas en el suero de los pacientes diagnosticados de hepatoma. La banda adicional observada en sueros de hepatoma era también detectada en el suero de pacientes con otras enfermedades.

La elevación de Gamma-GT en pacientes sin ictericia es muy sugestiva para el diagnóstico de las metástasis hepáticas, CHAIMOFF (67).

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, las elevaciones de Gamma-GT en el cáncer hepático y metastásico son muy sensibles, pero no específicas, por el hecho de que en varias enfermedades hepáticas y extrahepáticas pueden inducir un aumento variable en los niveles de Gamma-GT, (Cuadros V y VI).

CUADRO (VI)

LA EXPLORACIÓN BIOQUÍMICA EN EL HÍGADO METASTÁSICO.  
(% DE POSITIVIDAD). RODRÍGUEZ CUARTERO (377).

|   |                          |      |
|---|--------------------------|------|
| Hiperbilirrubinemia _____                         | FENSTER y KLATSKIH.....  | 50%  |
| Test Cefalina Colesterol _____                    | FENSTER y KLATSKIH.....  | 36%  |
| Test de Timol _____                               | FENSTER y KLATSKIH.....  | 16%  |
| Lacto-deshidrogenasa (LDH) _____                  | KAITO, SATO e ISHLL..... | 97%  |
| Fosfatasa alcalina (APL) _____                    | FENSTER y KLATSKIH.....  | 82%  |
| Fosfatasa alcalina (APL) _____                    | FITZSIMMONS y COLS.....  | 82%  |
| Fosfatasa alcalina (APL) _____                    | GREENE y COLS.....       | 82%  |
| Fosfatasa alcalina (APL) _____                    | MERANZE y COLS.....      | 82%  |
| Fosfatasa alcalina (APL) _____                    | LEEVI y COLS.....        | 40%  |
| Fosfatasa alcalina (APL) _____                    | BERK y COLS.....         | 40%  |
| Leucín-aminopeptidasa (LAP) _____                 | RUTENBURG y COLS.....    | 82%  |
| Glutámico oxalacético<br>transaminasa (GOT) _____ | FENSTER y KLATSKIN.....  | 65%  |
| 5-Nucleotidasa _____                              | SMITH.....               | 100% |

5'NUCLEOTIDASA (5'N)

REIS (369), en el año 1.934 demostró la existencia en tejidos animales y humanos de una fosfatasa específica de los ésteres 5'monofosfórico de los ribósidos purínicos que llamó 5'Nucleotidasa. El interés de su determinación en pacientes con cáncer, se centra en el hallazgo de actividades patológicas en pacientes con hepatocarcinoma o con metástasis hepáticas.

Se han descrito cuatro isoenzimas que pueden separarse por electroforesis en gel de acrilamida. Otra quinta isoenzima fue detectada en el año 1.980 por TSUO (472) en 79% de los pacientes con cáncer primitivo de hígado y en el 88% de los enfermos con metástasis hepáticas.

Los niveles séricos de 5'Nucleotidasa, FA y gamma-GT, han sido analizados preoperatoriamente en 133 pacientes laparotomizados por cáncer colorectal de los cuales 48-64% tenían metástasis hepáticas, en todos ellos había niveles enzimáticos séricos elevados de 5'H, (Cuadro IV).

CUADRO (IV)

Test Enzimático      Pacientes con metástasis hepáticas.

|          | <u>Nº</u> | <u>%</u>    |
|----------|-----------|-------------|
| 5-5-H    | 19/108    | 18(11-27) a |
| FA       | 19/108    | 18(11-27) a |
| Gamma-GT | 19/108    | 10(5-18) a  |

La 5'N gana en especificidad y sensibilidad a la FA (Cuadro IV), en el diagnóstico de las metástasis hepáticas.

ALDOLASA (ALD)

Llamada también fructosa difosfato aldolasa, fue hallada por MEYERHOF y LOHMAN en músculos y extractos de levadura. Se han descrito tres isoenzimas de la ALD en suero y tejidos. La isoenzima A predomina en el músculo la B en el hígado y la C en el cerebro. El peso molecular de ALD es aproximadamente 160.000 daltons, puede ser

disociada en subunidades de 40.000 daltons, por lo que se considera que la ALD sería un tetrámero. La isoenzima A del músculo y la B del hígado estarían formadas por 4 subunidades iguales, MOLINA (287).

Las isoenzimas de la ALD, difieren entre sí por su movilidad electroforética y por su afinidad frente a dos sustratos, la fructosa-1-6-difosfato (FDP) y la fructosa-1-fosfato (F1P). El cociente de la actividad frente a ambos sustratos FDP/F1P es de 50 para la isoenzima A, para la B y 10 para la C. Se han descrito incrementos séricos de aldolasa en numerosos tumores (Cuadro IV).

En los tumores hepáticos primarios SCHAPIRA, ha demostrado la existencia de una aldolasa fetal.

#### LEUCINO AMINOPEPTIDASA

Es una enzima proteolítica capaz de transformar los aminoácidos de las cadenas peptídicas unidas a un grupo amínico terminal.

Descrita por LIDERSTROM-LANG con el nombre de "Erepsi-na" es una enzima de interés en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas y tracto bilio-pancreático, PINEDA (350) y RUTEMBERG (396).

Entre nosotros ha sido estudiada por BALCELLS (25) y RICO IRLES (371, 372, 373).

En neoplasias metastásicas LOWLESAR (212), comprueba en 22 de 26 casos (84.60%), ascensos de la actividad enzimática.

MERICAS (277), en los 9 pacientes que estudia (100%), PINEDA (350) en 36 de 50 pacientes (72%) mientras que sólo ocurrió en 20 con la FA (40%), y MANNING (255) en 22 de 29 pacientes (76%).

Pero la LAP tiene escasa especificidad elevándose en prácticamente todas las enfermedades hepato-biliopancreáticas.

#### OTRAS ENZIMAS

También tienen gran interés diagnóstico en las neoplasias primarias y metastásicas de hígado, las enzimas del ciclo de la urea (arginasa y ornitín-carbamiltransferasa, RODRÍGUEZ CUARTERO (377) y la Beta-glucoronidasa, VÍLCHEZ MEDINA (488), NAGASUE (304).

La fosfohexasa isomerasa tiene interés en el diagnóstico de la enfermedad neoplásica con diseminación metastásica.

CUADRO (VI)

PHI, ALD, LDH en neoplasias de diverso origen.

| AUTOR                           | Nº CASOS | PHI | ALD | LDH |
|---------------------------------|----------|-----|-----|-----|
| WEST (CÁNCER PULMÓN).           | 126      | 72% | 62% | 53% |
| SANTABÁRBARA (C. PULMÓN)<br>MO. | 133      | 61% | -   | -   |
| SANTABÁRBARA (C. PULMÓN)<br>MI. | 157      | 87% | -   | -   |
| ROSE (CÁNCER MAMA).             | 57       | -   | 45% | 60% |
| JEGATHEESAN (C.MAMA).           | 36       | 96% | -   | -   |
| BALLESTA (C.MAMA) MO.           | 250      | 27% | -   | -   |
| BALLESTA (C.MAMA) MI.           | 222      | 81% | -   | -   |
| SCHWATZ (C.GASTROINT.)          | 119      | 70% | 70% | 53% |
| MUNJAL (C.GASTROINT.).          | 31       | 66% | -   | 55% |

En el cuadro recogemos los diversos estudios bioquímicos y enzimáticos. Las pruebas de función hepática son aún inferiores en positivities, FENSTER y KLATSKIN para el test cefalina-colesterol dan una positividad del 36% y para el timol (KUNKELL) del 16%, dado el escaso valor de estas pruebas, RODRÍGUEZ CUARTERO (377) no presta mucha atención a estas pruebas, denotando exclusivamente el grado de disproteinemia.

II PROPOSITO

### PROPÓSITO

Las Neoplasias Primarias de Hígado, constituyen hoy día uno de los problemas etiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos más importantes de la hepatología.

El "hepatoma" es el tumor hepático por excelencia y su frecuencia ha cambiado bruscamente en las últimas décadas en todos los países del mundo. En España, segunda nación europea en orden a la infección por virus de la hepatitis B (tras Grecia, hasta la fecha presente, no se ha realizado ningún estudio completo y aunque hay series extensas en diferentes provincias, no se han analizado en el contexto de la nación española ni tampoco comparativamente con otros países del mundo.

Por otra parte las Neoplasias Primarias de Hígado siguen constituyendo un reto para la sagacidad del clínico ya que las únicas pruebas de certeza son la comparación anatómo-patológica previa biopsia y/o elevaciones extremas de la alfa-1-fetoproteína.

Los restantes medios diagnósticos bioquímicos e instrumentales se analizaron en relación con su sensibilidad y especificidad, estableciendo criterios de acuerdo con la importancia de cada uno de ellos, a fin de analizar la rentabilidad diagnóstica.

Nuestro estudio, por tanto, se orienta específicamente a tres aspectos:

1º.- Estudio en la provincia de Granada y la distribución nacional y mundial.

2º.- Análisis de los principales factores etiopatogénicos, especialmente el virus de la hepatitis B.

3º.- Aportación de los diferentes métodos bioquímicos (enzimas, proteínas, lípidos, etc.) al diagnóstico.

**III MATERIAL.**

MATERIAL

Hemos estudiado en total 221 sujetos distribuidos de la forma siguiente:

1.- Normales: Un grupo de 20 personas de ambos sexos y de espectro de edad comprendido entre los 21 y 73 años.

2.- Enfermos: Distribuidos según se expone a continuación:

a.- Pacientes portadores de neoplasias primarias de hígado: 126 casos. Pertenecen al sexo masculino 89 y al femenino 37, estando su rango de edades comprendido entre 48 años.

b.- Pacientes portadores de metástasis hepáticas: 55 casos. Pertenecen al sexo masculino 27 y al femenino 28, estando su espectro de edad entre 61,4 años.

c.- Pacientes con cirrosis hepática: 20 casos.

El criterio de normalidad se estableció cuando en la exploración clínica y analítica no hubo ningún dato patológico.

El diagnóstico de neoplasia primaria de hígado,

se hizo, siguiendo los criterios mayores y menores (instrumentales y analíticos), que se exponen en la pag. siguiente.

Las metástasis hepáticas fueron diagnosticadas en los casos de existencia de un síndrome clínico "tumoral" hepático con coexistencia de una zona/s frías gammagráficas (o alteración característica en el estudio ecográfico o con tomografía axial) y síndrome bioquímico de colostasis completa o disociada.

Todas estas alteraciones existían en un paciente con neoplasia en otra localización orgánica, siendo el tubo digestivo la zona habitual. Al diagnóstico del tumor primario en unas ocasiones, fue incruento (radiología, endoscopia digestiva, etc.). En la mayoría de los casos (92%) hubo confirmación anatomopatológica de las biopsias y/o piezas operativas.

Las cirrosis hepáticas fueron estudiadas desde el punto de vista clínico, analítico (enzimas de necrosis y colostasis), hemostasia (protrombina, fibrinógeno, etc.), electroforesis de proteínas (inmunoglobulinas), marcadores de la hepatitis A y B. Además de los estudios hematimétricos y bioquímicos elementales. También en la mayoría (18 casos) se estudió la alfa-1-fetoproteína, complemento (C3 y C4), alfa-1-glicoproteína ácida, alfa-1-antitripsina, haptoglobina, transferrina y ceruloplasmina. Estudios con test de imagen se hicieron en todos los casos y confirmación anatomopatológica en 15 casos.

Consideramos como CRITERIOS MAYORES:

1.- Anatomía patológica diagnóstica (bien obtenida por punción a ciegas o mediante biopsia laparoscópica).

2.- Alfa-1-fetoproteína.

- Positiva por inmunodifusión radial, dato que supone ascensos mayores de 2.000 ng/ml.

- Por RIA mayor de 40 ng/ml.

Excluyendo tumores de células germinales para el primero de los casos ( $>$  2.000 ng/ml) o la existencia de alteraciones clínico-analítico e instrumentales sugerentes en los casos menores de 2.000 ng/ml.

3.- Presencia de células atípicas en líquidos ascítico en pacientes con masa ocupante de espacio en hígado.

Consideramos como CRITERIOS MENORES:

1.- Instrumentales:

- Gammagrafía.
- Ecografía.
- TAC.
- Laparoscopia.

2.- Bioquímicos:

- Cociente GOT/GPT mayor de 1.
- Ascenso de enzimas colostasis (FA y GAMMA-GT), excluida colostasis extrahepática.

Ad.- Clínica y evolución sugerente: exclusión de otras patologías.

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA:

- Un sólo criterio mayor.
- Dos criterios menores instrumentales con exclusión de neoplasias en otras localizaciones.
- Un criterio menor instrumental y otro menor bioquímico, excluidos tumores de otro origen.

**IV METODO**

### MÉTODOS

Las proteínas totales se determinaron por el método del biuret de WEICHSELBAUM (Ad.), mediante espectrofotometría en el spectronic 70.

La electroforesis de proteínas en una cubeta de electroforesis de la masa atómica y la lectura se realizó en el auto Scanner Quich Quant II.

Para la determinación de inmunoglobulinas y reactantes biológicos proteicos (alfa-1-glicoproteína ácida y alfa-1-antitripsina), utilizamos un método simple y la suficiente precisión como es la inmunodifusión radial de MANCINI (Ad.), empleando placas M-Partigen y suero humano standar, ambos materiales nos fueron suministrados por la Bherin wenke.

Los sueros problemas, se utilizaron sin diluir para la IgM y alfa-1-fetoproteína ácida, con dilución al 1/2 para la IgA y alfa-1-antitripsina y al 1/10 para la IgG. La lectura del halo de inmunodifusión se realizó a las 48 horas para IgG, IgA, alfa-1-glicoproteína ácida y alfa-1-antitripsina y a las 72 horas para la IgM.

Las concentraciones de estas proteínas se calcularon en una computadora Hispano-Olivetti 101, con programa magnético.

En cada placa se calcula la línea de regresión

de las concentraciones patrones en abscisas frente al cuadrado de los diámetros en ordenadas, resultando una recta con coeficientes de correlación que oscilan siempre, de unas placas a otras, alrededor de 0,59. Se averigua la ecuación de la recta y a partir de ella se calculan los valores de los sueros problemas.

Las transaminasas (GOT y GPT) fueron determinadas mediante una técnica cinética, HENRY (Ad.), según las recomendaciones de la IFCC.

La fosfatasa alcalina según la técnica de BOWERS-Mc COMB (Ad.).

El colesterol y HDL-colesterol mediante los métodos de BURSTEIN (Ad.) y LÓPES-VIRELLA (Ad.), y las beta-lipoproteínas se calcularon indirectamente aplicando la fórmula:  $(\text{Colesterol} - \text{HDL colesterol}) \times 2,63$ .

El HBsAg (Antígeno Australia), se determinó hasta el año 1.982 por la técnica de hemaglutinación inversa (Organon) y desde dicha fecha hasta el presente año, todos los marcadores de la hepatitis B se determinaron por el método ELISA, VANDERVELDE (Ad.).

## V RESULTADOS

CUADRO VII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: DISTRIBUCIÓN POR SEXO

|                      | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> |
|----------------------|-----------------|----------|
| SEXO MASCULINO ..... | 89              | 70,63    |
| SEXO FEMENINO .....  | 37              | 29,37    |
| <hr/>                |                 |          |
| TOTAL .....          | 126             | 100,00   |

CUADRO VIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ANATOMÍA PATOLÓGICA

|                         | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> |
|-------------------------|-----------------|----------|
| HEPATOCARCINOMA .....   | 47              | 84,00    |
| COLANGIOCARCINOMA ..... | 6               | 10,70    |
| HEPATOBLASTOMA .....    | 3               | 5,30     |
| <hr/>                   |                 |          |
| TOTAL .....             | 56              | 100,00   |

CUADRO IX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO:

DISTRIBUCIÓN POR EDADES

| <u>EDADES</u> | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> |
|---------------|-----------------|----------|
| 10-19 -----   | 2               | 1,59     |
| 20-29 -----   | 2               | 1,59     |
| 30-39 -----   | 2               | 1,59     |
| 40-49 -----   | 9               | 7,14     |
| 50-59 -----   | 33              | 26,20    |
| 60-69 -----   | 44              | 34,92    |
| 70-79 -----   | 26              | 20,63    |
| 80-89 -----   | 7               | 5,55     |
| <br>          |                 |          |
| TOTAL -----   | 126             | 100,00   |

CUADRO X

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: AFP (+): DISTRIBUCIÓN  
POR EDADES EN NUESTRO ESTUDIO

| <u>EDAD/AÑOS</u> | <u>Nº DETERMINACIONES</u> | <u>Nº (+)</u> | <u>%</u> |
|------------------|---------------------------|---------------|----------|
| 10-19            | 2                         | 2             | 100,00   |
| 20-29            | 2                         | 2             | 100,00   |
| 30-39            | 2                         | 1             | 50,00    |
| 40-49            | 9                         | 6             | 66,70    |
| 50-59            | 30                        | 15            | 50,00    |
| 60-69            | 35                        | 25            | 71,40    |
| 70-79            | 10                        | 7             | 70,00    |
| 80-89            | 7                         | 5             | 71,40    |

CUADRO XI

DISTRIBUCIÓN ETIOPATOGÉNICA DEL CÁNCER PRIMARIO  
DE HÍGADO PREVIAMENTE SANO

|                              | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> | <u>Nº CAS</u> | <u>%</u> |
|------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|
| ANOVULATORIOS                | ---             | ---      | 2             | 5,71     |
| ASOCIADO A LITIASIS BILIAR   | 1               | 2,86     | 5             | 14,29    |
| ASOCIADO A QUISTE HIDATÍDICO | 1               | 2,86     | 1             | 2,86     |
| SIN NINGÚN FACTOR DETECTABLE | 15              | 42,88    | 10            | 28,54    |

CUADRO XII

DISTRIBUCIÓN ETIOPATOGÉNICA DEL CÁNCER PRIMARIO  
DE HÍGADO PREVIAMENTE SANO

|                              | <u>SEXO MASCULINO</u> |          | <u>SEXO FEMENINO</u> |          |
|------------------------------|-----------------------|----------|----------------------|----------|
|                              | <u>NºCASOS</u>        | <u>%</u> | <u>NºCASOS</u>       | <u>%</u> |
| CIRROSIS ETÍLICA             | 30                    | 33,00    | 1                    | 1,10     |
| CIRROSIS POSTHEPATITIS       | 9                     | 9,90     | 10                   | 11,10    |
| CIRROSIS CRIPTOGÉNICA        | 30                    | 33,00    | 5                    | 5,40     |
| PORTADORES VIRUS HEPATITIS B | 2                     | 2,20     | 3                    | 3,30     |
| HEMOCROMATOSIS               | 1                     | 1,10     | ---                  | ---      |
| PORFIRIA CUTÁNEA TARDA       | ---                   | ---      | ---                  | ---      |
| TÓXICOS INDUSTRIALES         | (?)                   | (?)      | (?)                  | (?)      |
| AFLATOXINAS                  | (?)                   | (?)      | (?)                  | (?)      |
| <hr/>                        |                       |          |                      |          |
| TOTAL                        | 72                    | 79,20    | 19                   | 20,80    |

CUADRO XIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO  
DISTRIBUCIÓN POR AÑOS

| <u>AÑO</u>  | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u>      |
|-------------|-----------------|---------------|
| 1.970 ..... | 1 .....         | 0,79          |
| 1.971 ..... | 2 .....         | 1,59          |
| 1.972 ..... | 1 .....         | 0,79          |
| 1.973 ..... | 3 .....         | 2,38          |
| 1.974 ..... | 2 .....         | 1,59          |
| 1.975 ..... | 2 .....         | 1,59          |
| 1.976 ..... | 8 .....         | 6,34          |
| 1.977 ..... | 9 .....         | 7,14          |
| 1.978 ..... | 11 .....        | 8,73          |
| 1.979 ..... | 9 .....         | 7,14          |
| 1.980 ..... | 13 .....        | 10,32         |
| 1.981 ..... | 10 .....        | 7,94          |
| 1.982 ..... | 9 .....         | 7,14          |
| 1.983 ..... | 14 .....        | 11,11         |
| 1.984 ..... | 11 .....        | 8,73          |
| 1.985 ..... | 7 .....         | 5,55          |
| 1.986 ..... | 14 .....        | 11,11         |
| <br>        |                 |               |
| TOTAL       | <hr/> 126       | <hr/> 100,00% |

CUADRO XIV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg  
CASUÍSTICA PROPIA

|                                   | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> |
|-----------------------------------|-----------------|----------|
| CASOS DETERMINADOS .....          | 65              | 100,00   |
| CASOS POSITIVOS .....             | 25              | 38,40    |
| CASOS NEGATIVOS .....             | 40              | 61,60    |
| HBsAg (+) EN HÍGADO SANO .....    | 2               | 8,00     |
| HBsAg (+) EN HÍGADO CIRRÓTICO ... | 23              | 92,00    |

De las 65 determinaciones de HBsAg, 22 (33,85%) de ellas tienen hechos todos los marcadores de la HB de la forma que reseñamos en el siguiente CUADRO:

CUADRO XV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: HBsAg

CASUÍSTICA PROPIA

|          | <u>Nº (+)</u> | <u>%</u> | <u>Nº (-)</u> | <u>%</u> |
|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| HBsAg    | 10            | 45,50    | 12            | 54,50    |
| ANTI-HBs | 7             | 31,80    | 15            | 68,20    |
| ANTI-HBc | 8             | 36,40    | 14            | 63,60    |
| HBeAg    | 2             | 9,10     | 20            | 90,90    |
| ANTI-HBe | 4             | 18,20    | 18            | 81,80    |

En un sólo caso se han determinado los marcadores de la hepatitis Delta, siendo negativos.

CUADRO XVI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: DISTRIBUCIÓN  
POR EDAD Y SEXO

| <u>Nº CASO</u> | <u>SIGLAS</u> | <u>SEXO</u> | <u>EDAD</u> |
|----------------|---------------|-------------|-------------|
| 1              | J.S.M.        | M           | 52          |
| 2              | E.L.A.        | F           | 78          |
| 3              | C.F.S.        | F           | 59          |
| 4              | A.R.R.        | M           | 67          |
| 5              | G.T.M.        | M           | 70          |
| 6              | J.G.C.        | M           | 72          |
| 7              | M.C.A.        | F           | 53          |
| 8              | C.N.G.        | F           | 66          |
| 9              | M.C.G.        | F           | 42          |
| 10             | J.C.V.        | F           | 75          |
| 11             | A.E.R.        | M           | 60          |
| 12             | C.M.T.        | M           | 66          |
| 13             | A.S.C.        | M           | 72          |
| 14             | A.M.B.        | M           | 68          |
| 15             | F.R.R.        | M           | 50          |
| 16             | C.H.B.        | F           | 55          |
| 17             | J.R.C.        | M           | 60          |
| 18             | M.J.C.        | F           | 57          |
| 19             | J.A.L.        | M           | 66          |
| 20             | A.C.R.        | M           | 65          |
| 21             | E.V.E.        | M           | 54          |
| 22             | A.M.L.        | M           | 56          |
| 23             | F.A.Q.        | M           | 57          |
| 24             | J.E.Q.        | M           | 64          |
| 25             | M.C.D.        | M           | 66          |

CUADRO XVI CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: DISTRIBUCIÓN  
POR EDAD Y SEXO

| <u>Nº CASO</u> | <u>SIGLAS</u> | <u>SEXO</u> | <u>EDAD</u> |
|----------------|---------------|-------------|-------------|
| 26             | D.B.C.        | F           | 58          |
| 27             | A.E.C.        | M           | 69          |
| 28             | F.L.O.        | M           | 53          |
| 29             | J.C.P.        | F           | 60          |
| 30             | J.M.L.        | M           | 64          |
| 31             | A.R.B.        | M           | 62          |
| 32             | J.L.B.        | M           | 49          |
| 33             | E.R.D.        | M           | 56          |
| 34             | A.P.D.        | M           | 57          |
| 35             | M.D.B.        | M           | 56          |
| 36             | F.R.G.        | M           | 56          |
| 37             | J.G.G.        | M           | 58          |
| 38             | E.R.D.        | M           | 56          |
| 39             | G.R.L.        | M           | 57          |
| 40             | C.J.C.        | M           | 39          |
| 41             | J.P.U.        | M           | 58          |
| 42             | A.M.A.        | M           | 72          |
| 43             | R.M.T.        | M           | 83          |
| 44             | F.R.M.        | F           | 71          |
| 45             | V.C.A.        | F           | 71          |
| 46             | J.R.L.        | M           | 64          |
| 47             | F.M.E.        | M           | 67          |
| 48             | D.R.C.        | M           | 60          |
| 49             | J.G.T.        | M           | 49          |
| 50             | R.R.P.        | M           | 68          |

CUADRO XVI CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: DISTRIBUCIÓN  
POR EDAD Y SEXO

| <u>Nº CASO</u> | <u>SIGLAS</u> | <u>SEXO</u> | <u>EDAD</u> |
|----------------|---------------|-------------|-------------|
| 51             | J.P.M.        | M           | 47          |
| 52             | J.C.L.        | M           | 18          |
| 53             | C.H.B.        | F           | 55          |
| 54             | H.M.M.        | M           | 04          |
| 55             | J.M.G.        | M           | 51          |
| 56             | J.C.R.        | M           | 72          |
| 57             | E.C.B.        | F           | 56          |
| 58             | A.R.G.        | M           | 66          |
| 59             | J.M.U.        | M           | 59          |
| 60             | J.F.U.        | M           | 43          |
| 61             | F.P.E.        | M           | 71          |
| 62             | F.M.A.        | M           | 60          |
| 63             | A.G.G.        | M           | 56          |
| 64             | J.M.G.        | M           | 76          |
| 65             | T.M.D.        | M           | 65          |
| 66             | E.T.G.        | M           | 19          |
| 67             | G.V.V.        | F           | 52          |
| 68             | J.M.R.        | F           | 70          |
| 69             | J.E.L.        | F           | 57          |
| 70             | N.C.O.        | M           | 80          |
| 71             | J.V.M.        | M           | 69          |
| 72             | M.M.M.        | M           | 64          |
| 73             | A.C.N.        | M           | 67          |
| 74             | N.M.M.        | M           | 62          |
| 75             | R.M.T.        | F           | 83          |

CUADRO XVI CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: DISTRIBUCIÓN  
POR EDAD Y SEXO

| <u>Nº CASO</u> | <u>SIGLAS</u> | <u>SEXO</u> | <u>EDAD</u> |
|----------------|---------------|-------------|-------------|
| 76             | J.C.S.        | M           | 57          |
| 77             | L.G.C.        | F           | 78          |
| 78             | J.L.T.        | M           | 82          |
| 79             | C.P.P.        | F           | 75          |
| 80             | M.E.Z.        | M           | 73          |
| 81             | F.P.G.        | F           | 56          |
| 82             | E.M.B.        | M           | 74          |
| 83             | A.P.G.        | F           | 62          |
| 84             | J.A.P.        | M           | 42          |
| 85             | F.P.R.        | M           | 75          |
| 86             | E.M.G.        | M           | 80          |
| 87             | P.F.M.        | F           | 80          |
| 88             | J.V.G.        | M           | 60          |
| 89             | A.C.G.        | M           | 68          |
| 90             | R.A.R.        | m           | 66          |
| 91             | M.F.C.        | M           | 70          |
| 92             | P.V.C.        | F           | 69          |
| 93             | J.R.S.        | F           | 46          |
| 94             | B.C.P.        | M           | 58          |
| 95             | J.G.P.        | M           | 66          |
| 96             | M.A.L.        | F           | 68          |
| 97             | A.D.N.        | M           | 37          |
| 98             | S.R.L.        | M           | 71          |
| 99             | A.A.M.        | M           | 46          |
| 100            | S.M.C.        | F           | 65          |

CUADRO XVI CONTINUACIÓN  
NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: DISTRIBUCIÓN  
POR EDAD Y SEXO

| <u>Nº CASO</u> | <u>SIGLAS</u> | <u>SEXO</u> | <u>EDAD</u> |
|----------------|---------------|-------------|-------------|
| 101            | E.F.D.        | M           | 56          |
| 102            | V.B.M.        | M           | 42          |
| 103            | F.M.D.        | F           | 23          |
| 104            | F.R.M.        | M           | 60          |
| 105            | A.S.J.        | M           | 63          |
| 106            | M.B.P.        | F           | 74          |
| 107            | A.A.L.        | M           | 65          |
| 108            | R.A.M.        | M           | 57          |
| 109            | J.S.C.        | M           | 59          |
| 110            | J.R.R.        | M           | 82          |
| 111            | J.L.P.        | M           | 72          |
| 112            | L.G.C.        | F           | 73          |
| 113            | C.H.B.        | F           | 71          |
| 114            | J.G.B.        | M           | 63          |
| 115            | M.M.S.        | F           | 63          |
| 116            | N.Z.V.        | F           | 63          |
| 117            | J.A.L.        | M           | 76          |
| 118            | M.S.C.        | F           | 65          |
| 119            | M.N.E.        | M           | 70          |
| 120            | J.G.O.        | M           | 60          |
| 121            | A.M.M.        | M           | 56          |
| 122            | J.A.M.        | M           | 53          |
| 123            | R.P.F.        | M           | 52          |
| 124            | J.L.C.        | M           | 45          |
| 125            | J.P.M.        | F           | 77          |
| 126            | C.C.A.        | F           | 62          |

CUADRO XVII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ENZIMAS SÉRICAS  
(HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GOT U.I.</u> | <u>GPT U.I.</u> | <u>GOT/GPT</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 1              | 210             | 27              | 7,70           |
| 3              | 69              | 25              | 2,76           |
| 5              | 40              | 20              | 2,00           |
| 9              | 83              | 61              | 1,36           |
| 13             | 217             | 300             | 0,72           |
| 14             | 165             | 44              | 3,75           |
| 15             | 47              | 37              | 1,23           |
| 16             | 164             | 62              | 2,64           |
| 17             | 58              | 60              | 0,96           |
| 18             | 117             | 59              | 1,98           |
| 19             | 112             | 125             | 0,89           |
| 20             | 36              | 34              | 1,05           |
| 21             | 23              | 25              | 0,92           |
| 22             | 144             | 60              | 2,40           |
| 23             | 55              | 42              | 1,30           |
| 24             | 174             | 164             | 1,06           |
| 25             | 139             | 86              | 1,61           |
| 26             | 385             | 210             | 1,83           |
| 28             | 31              | 22              | 1,40           |
| 29             | 133             | 145             | 0,91           |
| 30             | 281             | 192             | 1,46           |
| 31             | 129             | 67              | 1,92           |
| 32             | 110             | 65              | 1,69           |
| 33             | 44              | 33              | 1,33           |
| 35             | 187             | 129             | 1,44           |

CUADRO XVII CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ENZIMAS SÉRICAS

(HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GOT U.I.</u> | <u>GPT U.I.</u> | <u>GOT/GPT</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 36             | 220             | 80              | 2,75           |
| 37             | 95              | 55              | 1,72           |
| 39             | 23              | 11              | 2,09           |
| 41             | 637             | 171             | 3,72           |
| 44             | 152             | 162             | 0,93           |
| 45             | 46              | 34              | 1,35           |
| 46             | 79              | 31              | 2,54           |
| 47             | 63              | 50              | 1,26           |
| 53             | 60              | 38              | 0,57           |
| 54             | 181             | 90              | 1,01           |
| 55             | 160             | 43              | 2,72           |
| 56             | 39              | 31              | 3,25           |
| 58             | 80              | 48              | 1,66           |
| 59             | 39              | 17              | 2,29           |
| 60             | 41              | 50              | 0,82           |
| 61             | 58              | 26              | 2,23           |
| 64             | 114             | 39              | 2,92           |
| 66             | 118             | 26              | 4,53           |
| 67             | 230             | 75              | 3,06           |
| 68             | 59              | 15              | 3,93           |
| 69             | 51              | 32              | 1,59           |
| 70             | 80              | 17              | 4,70           |
| 71             | 72              | 63              | 1,14           |
| 72             | 181             | 90              | 1,96           |

CUADRO XVII CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ENZIMAS SÉPICAS  
(HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GOT U.I.</u> | <u>GPT U.I.</u> | <u>GOT/GPT</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 75             | 133             | 19              | 7,00           |
| 76             | 126             | 50              | 2,54           |
| 78             | 282             | 157             | 2,43           |
| 79             | 22              | 33              | 0,66           |
| 81             | 60              | 280             | 0,21           |
| 82             | 54              | 31              | 1,74           |
| 83             | 230             | 330             | 0,69           |
| 84             | 16              | 14              | 1,14           |
| 85             | 366             | 190             | 1,92           |
| 86             | 52              | 50              | 1,04           |
| 87             | 272             | 251             | 1,08           |
| 91             | 197             | 94              | 2,09           |
| 96             | 262             | 186             | 1,40           |
| 97             | 345             | 230             | 1,50           |
| 98             | 242             | 162             | 1,49           |
| 99             | 137             | 81              | 1,69           |
| 100            | 300             | 74              | 4,05           |
| 101            | 435             | 41              | 10,60          |
| 102            | 47              | 28              | 1,67           |
| 104            | 90              | 135             | 0,66           |
| 105            | 77              | 92              | 2,40           |
| 106            | 39              | 25              | 1,56           |
| 107            | 25              | 11              | 2,27           |
| 108            | 233             | 200             | 1,16           |
| 123            | 56              | 77              | 0,73           |
| 124            | 72              | 87              | 0,83           |

CUADRO XVIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ENZIMAS SÉRICAS  
(HÍGADO PREVIAMENTE SANO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GOT U.I.</u> | <u>GPT U.I.</u> | <u>GOT/GPT</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 2              | 47              | 25              | 1,88           |
| 4              | 52              | 17              | 3,05           |
| 6              | 30              | 35              | 0,85           |
| 7              | 85              | 66              | 1,28           |
| 8              | 18              | 22              | 0,88           |
| 10             | 42              | 36              | 1,16           |
| 12             | 32              | 15              | 2,13           |
| 27             | 52              | 27              | 1,92           |
| 34             | 109             | 78              | 1,39           |
| 38             | 44              | 33              | 1,33           |
| 40             | 119             | 37              | 3,21           |
| 42             | 214             | 128             | 1,67           |
| 43             | 144             | 60              | 2,40           |
| 50             | 105             | 141             | 0,74           |
| 51             | 29              | 17              | 0,70           |
| 52             | 93              | 105             | 1,88           |
| 57             | 57              | 48              | 1,18           |
| 62             | 77              | 63              | 1,22           |
| 63             | 99              | 65              | 1,52           |
| 65             | 167             | 18              | 9,27           |
| 73             | 71              | 31              | 2,29           |
| 74             | 67              | 28              | 2,39           |
| 77             | 80              | 22              | 3,63           |
| 80             | 153             | 350             | 0,43           |
| 88             | 56              | 42              | 1,33           |

CUADROXVIIICONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ENZIMAS SÉRICAS  
(HÍGADO PREVIAMENTE SANO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GOT U.I.</u> | <u>GPT U.I.</u> | <u>GOT/GPT</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 89             | 39              | 16              | 2,43           |
| 90             | 14              | 14              | 1,00           |
| 92             | 178             | 69              | 2,57           |
| 93             | 67              | 38              | 1,76           |
| 94             | 58              | 100             | 0,58           |
| 103            | 36              | 20              | 1,80           |
| 112            | 80              | 22              | 3,63           |
| 115            | 31              | 28              | 1,11           |
| 116            | 116             | 35              | 3,31           |
| 118            | 41              | 17              | 2,41           |
| 122            | 80              | 61              | 1,31           |
| 125            | 26              | 19              | 1,37           |
| 126            | 30              | 45              | 0,80           |

CUADRO XIX

CIRROSIS HEPÁTICA: ESTUDIO ENZIMÁTICO

| <u>Nº CASO</u> | <u>GOT</u> | <u>GPT</u> | <u>F.A.</u> | <u>GGT</u> |
|----------------|------------|------------|-------------|------------|
| 1              | 45         | 23         | 104         | 111        |
| 2              | 217        | 80         | 296         | 253        |
| 3              | 40         | 36         | 71          | 110        |
| 4              | 39         | 15         | 56          | 32         |
| 5              | 90         | 109        | 72          | 56         |
| 6              | 69         | 23         | 196         | 246        |
| 7              | 52         | 53         | 69          | 25         |
| 8              | 82         | 41         | 140         | 35         |
| 9              | 35         | 11         | 110         | 73         |
| 10             | 86         | 37         | 165         | 160        |
| 11             | 75         | 32         | 225         | 48         |
| 12             | 48         | 25         | 52          | 73         |
| 13             | 70         | 38         | 83          | 23         |
| 14             | 102        | 58         | 120         | 75         |
| 15             | 120        | 30         | 118         | 320        |
| 16             | 27         | 18         | 120         | 90         |
| 17             | 83         | 33         | 347         | 176        |
| 18             | 49         | 30         | 80          | 27         |
| 19             | 32         | 28         | 85          | 85         |
| 20             | 49         | 32         | 170         | 27         |

CUADRO XX

BILIRRUBINA EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>BILIRRUBINA DIRECTA</u> | <u>BILIRRUBINA INDIRECTA</u> |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
| 1 .....        | 2,60 .....                 | 2,80                         |
| 2 .....        | 0,90 .....                 | 0,80                         |
| 3 .....        | 0,50 .....                 | 0,20                         |
| 4 .....        | 0,70 .....                 | 0,60                         |
| 5 .....        | 0,30 .....                 | 0,30                         |
| 6 .....        | 1,90 .....                 | 1,20                         |
| 7 .....        | 3,10 .....                 | 5,10                         |
| 8 .....        | 0,30 .....                 | 0,70                         |
| 9 .....        | 7,70 .....                 | 10,40                        |
| 10 .....       | 0,40 .....                 | 0,50                         |
| 11 .....       | 0,60 .....                 | 1,30                         |
| 12 .....       | 0,50 .....                 | 0,80                         |
| 13 .....       | 4,00 .....                 | 2,10                         |
| 14 .....       | 0,60 .....                 | 1,10                         |
| 15 .....       | 0,70 .....                 | 1,00                         |
| 16 .....       | 2,20 .....                 | 0,70                         |
| 17 .....       | 0,40 .....                 | 0,20                         |
| 18 .....       | 0,50 .....                 | 0,20                         |
| 19 .....       | 6,00 .....                 | 2,00                         |
| 20 .....       | 2,40 .....                 | 2,00                         |
| 21 .....       | 0,30 .....                 | 0,80                         |
| 22 .....       | 1,70 .....                 | 1,10                         |
| 23 .....       | 0,90 .....                 | 1,50                         |
| 24 .....       | 1,60 .....                 | 1,20                         |
| 25 .....       | 1,70 .....                 | 1,10                         |

CUADRO XX CONTINUACIÓN

BILIRRUBINA EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>BILIRRUBINA DIRECTA</u> | <u>BILIRRUBINA INDIRECTA</u> |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
| 51 .....       | 0,30 .....                 | 0,40                         |
| 52 .....       | 0,50 .....                 | 0,20                         |
| 53 .....       | 2,20 .....                 | 0,70                         |
| 54 .....       | 3,60 .....                 | 1,30                         |
| 55 .....       | 2,70 .....                 | 0,50                         |
| 56 .....       | 0,40 .....                 | 0,20                         |
| 57 .....       | 1,20 .....                 | 2,00                         |
| 58 .....       | 0,60 .....                 | 0,60                         |
| 59 .....       | 2,50 .....                 | 2,00                         |
| 60 .....       | 1,50 .....                 | 1,00                         |
| 61 .....       | 0,30 .....                 | 1,70                         |
| 62 .....       | 0,90 .....                 | 1,20                         |
| 63 .....       | 2,20 .....                 | 0,90                         |
| 64 .....       | 1,20 .....                 | 0,70                         |
| 65 .....       | 0,60 .....                 | 0,70                         |
| 66 .....       | 0,80 .....                 | 1,10                         |
| 67 .....       | 9,20 .....                 | 5,60                         |
| 68 .....       | 2,60 .....                 | 1,50                         |
| 69 .....       | 1,10 .....                 | 2,50                         |
| 70 .....       | 0,40 .....                 | 0,80                         |
| 71 .....       | 1,10 .....                 | 1,50                         |
| 72 .....       | 3,60 .....                 | 1,30                         |
| 73 .....       | 1,30 .....                 | 0,90                         |
| 74 .....       | 0,30 .....                 | 0,30                         |
| 75 .....       | 1,40 .....                 | 0,90                         |

CUADRO XX CONTINUACIÓN

BILIRRUBINA EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>BILIRRUBINA DIRECTA</u> | <u>BILIRRUBINA INDIRECTA</u> |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
| 76 .....       | 1,10 .....                 | 0,60                         |
| 77 .....       | 1,00 .....                 | 0,80                         |
| 78 .....       | 0,30 .....                 | 0,30                         |
| 79 .....       | 10,70 .....                | 7,80                         |
| 80 .....       | 3,50 .....                 | 0,80                         |
| 81 .....       | 2,10 .....                 | 1,30                         |
| 82 .....       | 2,10 .....                 | 1,20                         |
| 83 .....       | 5,40 .....                 | 5,50                         |
| 84 .....       | 0,80 .....                 | 0,70                         |
| 85 .....       | 9,20 .....                 | 0,40                         |
| 86 .....       | 4,10 .....                 | 1,90                         |
| 87 .....       | 2,20 .....                 | 1,00                         |
| 88 .....       | 3,10 .....                 | 2,50                         |
| 89 .....       | 0,10 .....                 | 0,20                         |
| 90 .....       | 3,40 .....                 | 1,50                         |
| 91 .....       | 4,20 .....                 | 2,80                         |
| 92 .....       | 2,40 .....                 | 1,00                         |
| 93 .....       | 0,60 .....                 | 0,40                         |
| 94 .....       | 2,80 .....                 | 0,80                         |
| 95 .....       | 3,40 .....                 | 0,60                         |
| 96 .....       | 4,00 .....                 | 2,10                         |
| 97 .....       | 5,40 .....                 | 3,20                         |
| 98 .....       | 5,40 .....                 | 3,20                         |
| 99 .....       | 0,70 .....                 | 0,50                         |
| 100.....       | 1,40 .....                 | 0,60                         |

CUADRO XX CONTINUACIÓN

BILIRRUBINA EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>BILIRRUBINA DIRECTA</u> | <u>BILIRRUBINA INDIREC.</u> |
|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| 26 .....       | 5,00 .....                 | 2,20                        |
| 27 .....       | 1,20 .....                 | 0,80                        |
| 28 .....       | 0,50 .....                 | 0,50                        |
| 29 .....       | 0,90 .....                 | 1,70                        |
| 30 .....       | 1,60 .....                 | 0,70                        |
| 31 .....       | 2,10 .....                 | 2,00                        |
| 32 .....       | 4,70 .....                 | 2,30                        |
| 33 .....       | 0,30 .....                 | 0,70                        |
| 34 .....       | 3,10 .....                 | 1,20                        |
| 35 .....       | 0,80 .....                 | 0,80                        |
| 36 .....       | 2,90 .....                 | 1,90                        |
| 37 .....       | 1,00 .....                 | 0,40                        |
| 38 .....       | 0,30 .....                 | 0,70                        |
| 39 .....       | 6,80 .....                 | 4,40                        |
| 40 .....       | 10,70 .....                | 2,30                        |
| 41 .....       | 2,10 .....                 | 1,00                        |
| 42 .....       | 8,70 .....                 | 4,20                        |
| 43 .....       | 1,40 .....                 | 0,90                        |
| 44 .....       | 6,70 .....                 | 6,70                        |
| 45 .....       | 4,00 .....                 | 3,00                        |
| 46 .....       | 11,00 .....                | 6,00                        |
| 47 .....       | 0,90 .....                 | 1,20                        |
| 48 .....       | 1,40 .....                 | 1,10                        |
| 49 .....       | 2,80 .....                 | 0,80                        |
| 50 .....       | 2,60 .....                 | 1,90                        |

CUADRO XX CONTINUACIÓN

BILIRRUBINA EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>BILIRRUBINA DIRECTA</u> | <u>BILIRRUBINA INDIRECTA</u> |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
| 101 .....      | 0,40 .....                 | 0,70                         |
| 102 .....      | 0,50 .....                 | 0,30                         |
| 103 .....      | 0,70 .....                 | 0,30                         |
| 104 .....      | 1,70 .....                 | 0,70                         |
| 105 .....      | 0,50 .....                 | 0,70                         |
| 106 .....      | 1,10 .....                 | 1,70                         |
| 107 .....      | 0,50 .....                 | 0,30                         |
| 108 .....      | 21,00 .....                | 13,00                        |
| 109 .....      | 2,80 .....                 | 1,20                         |
| 110 .....      | 0,70 .....                 | 0,40                         |
| 111 .....      | 1,00 .....                 | 0,80                         |
| 112 .....      | 1,10 .....                 | 0,60                         |
| 113 .....      | 3,50 .....                 | 5,10                         |
| 114 .....      | 2,10 .....                 | 1,60                         |
| 115 .....      | 0,30 .....                 | 0,30                         |
| 116 .....      | 2,10 .....                 | 3,50                         |
| 117 .....      | 1,80 .....                 | 1,30                         |
| 118 .....      | 13,10 .....                | 3,70                         |
| 119 .....      | 0,90 .....                 | 0,80                         |
| 120 .....      | 1,20 .....                 | 1,50                         |
| 121 .....      | 0,80 .....                 | 0,60                         |

CUADRO XXI

CIRROSIS HEPÁTICA Y BILIRRUBINA

| <u>Nº CASO</u> | <u>SIGLAS</u> | <u>SEXO</u> | <u>EDAD</u> | <u>BILI.DIR.</u> | <u>BILI.INDI.</u> |
|----------------|---------------|-------------|-------------|------------------|-------------------|
| 1              | M.R.C.        | M           | 60          | 2,70             | 1,40              |
| 2              | A.S.C.        | M           | 72          | 4,00             | 2,10              |
| 3              | I.G.M.        | M           | 59          | 0,30             | 0,20              |
| 4              | F.R.F.        | M           | 75          | 0,70             | 0,40              |
| 5              | J.R.D.        | M           | 58          | 0,90             | 0,60              |
| 6              | J.V.E.        | F           | 55          | 2,00             | 2,40              |
| 7              | M.C.G.        | F           | 56          | 0,80             | 0,70              |
| 8              | M.A.Z.        | M           | 47          | 2,70             | 2,10              |
| 9              | F.C.E.        | M           | 72          | 0,70             | 0,80              |
| 10             | J.E.C.        | M           | 42          | 3,80             | 2,80              |
| 11             | A.G.R.        | M           | 54          | 5,50             | 1,70              |
| 12             | J.B.M.        | M           | 43          | 0,50             | 0,40              |
| 13             | J.J.P.        | M           | 55          | 1,90             | 1,90              |
| 14             | R.G.F.        | F           | 67          | 1,20             | 1,40              |
| 15             | L.R.B.        | M           | 45          | 1,10             | 4,00              |
| 16             | A.C.P.        | M           | 79          | 1,70             | 0,80              |
| 17             | A.R.G.        | M           | 57          | 2,10             | 1,80              |
| 18             | M.P.H.        | M           | 63          | 0,60             | 0,70              |
| 19             | A.L.N.        | M           | 52          | 1,20             | 1,40              |
| 20             | M.V.A.        | F           | 64          | 1,70             | 2,00              |

CUADRO XXII

GAMMA-GT: NORMALES

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMA-GT U. I.</u> |
|----------------|-----------------------|
| 1 .....        | 4                     |
| 2 .....        | 8                     |
| 3 .....        | 22                    |
| 4 .....        | 24                    |
| 5 .....        | 13                    |
| 6 .....        | 13                    |
| 7 .....        | 21                    |
| 8 .....        | 6                     |
| 9 .....        | 8                     |
| 10 .....       | 6                     |
| 11 .....       | 19                    |
| 12 .....       | 14                    |
| 13 .....       | 16                    |
| 14 .....       | 16                    |
| 15 .....       | 14                    |
| 16 .....       | 18                    |
| 17 .....       | 12                    |
| 18 .....       | 23                    |
| 19 .....       | 11                    |
| 20 .....       | 20                    |

CUADRO XXIII

GAMMA-GT: CIRROSIS HEPÁTICA

| <u>Nº CASO</u> | <u>U.I.</u> |
|----------------|-------------|
| 1 .....        | 39          |
| 2 .....        | 36          |
| 3 .....        | 36          |
| 4 .....        | 34          |
| 5 .....        | 35          |
| 6 .....        | 39          |
| 7 .....        | 23          |
| 8 .....        | 47          |
| 9 .....        | 34          |
| 10 .....       | 10          |
| 11 .....       | 101         |
| 12 .....       | 40          |
| 13 .....       | 89          |
| 14 .....       | 66          |
| 15 .....       | 34          |
| 16 .....       | 74          |
| 17 .....       | 37          |
| 18 .....       | 30          |
| 19 .....       | 71          |
| 20 .....       | 66          |

CUADRO XXIV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ESTUDIO ENZIMÁTICO  
(HÍGADO PREVIAMENTE SANO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMA-GT</u> | <u>F. ALCALINA</u> |
|----------------|-----------------|--------------------|
| 2              | ---             | 350                |
| 27             | ---             | 232                |
| 34             | ---             | 610                |
| 38             | ---             | 153                |
| 43             | ---             | 750                |
| 60             | 151             | 292                |
| 62             | 189             | 450                |
| 63             | 641             | 915                |
| 73             | 458             | 879                |
| 74             | ---             | 260                |
| 77             | ---             | 90                 |
| 80             | 211             | 209                |
| 89             | 52              | 132                |
| 90             | 23              | 150                |
| 92             | 162             | 138                |
| 93             | 426             | 420                |
| 94             | 250             | 24                 |
| 95             | 242             | 242                |
| 103            | 23              | 110                |

CUADRO XXV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ESTUDIO ENZIMÁTICO  
(HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMA-GT</u> | <u>F. ALCALINA</u> |
|----------------|-----------------|--------------------|
| 1              | 90              | 1.890              |
| 13             | 253             | 269                |
| 14             | 158             | 840                |
| 15             | 176             | 165                |
| 17             | ---             | 108                |
| 19             | 621             | 508                |
| 22             | ---             | 750                |
| 23             | 156             | 135                |
| 24             | 222             | 180                |
| 25             | 32              | 146                |
| 32             | 820             | 1.400              |
| 33             | ---             | 153                |
| 36             | 77              | 188                |
| 37             | ---             | 318                |
| 41             | 365             | 1.397              |
| 48             | ---             | 218                |
| 50             | 141             | 1.005              |
| 54             | 297             | 543                |
| 55             | 55              | 145                |
| 61             | 112             | 185                |
| 64             | 55              | 199                |
| 67             | 500             | 1.080              |
| 69             | 59              | 175                |
| 70             | 208             | 272                |
| 71             | 530             | 361                |

CUADRO XXV CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ESTUDIO ENZIMÁTICO  
(HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO)

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMA-GT</u> | <u>F. ALCALINA</u> |
|----------------|-----------------|--------------------|
| 72             | 297             | 297                |
| 75             | 290             | 602                |
| 81             | ---             | 525                |
| 82             | 73              | 140                |
| 83             | 304             | 231                |
| 84             | 381             | 367                |
| 85             | ---             | 170                |
| 86             | 526             | 50                 |
| 91             | 130             | 270                |
| 96             | ---             | 350                |
| 97             | 88              | 150                |
| 98             | 840             | 297                |
| 99             | 278             | 330                |
| 100            | ---             | 300                |
| 101            | ---             | 135                |
| 102            | ---             | 228                |
| 106            | 26              | 102                |
| 107            | ---             | 120                |
| 108            | 200             | 80                 |
| 112            | ---             | 170                |
| 115            | ---             | 270                |
| 119            | 180             | ---                |
| 122            | 187             | 146                |
| 123            | 48              | 79                 |
| 124            | 63              | 133                |
| 125            | 42              | 89                 |
| 126            | 439             | 145                |

CUADRO XXVI

PROTEINOGRAMA EN HEPATOMAS CON HIGADO SANO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA1</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA2</u><br><u>g/dl</u> | <u>BETA</u><br><u>g/dl</u> | <u>GAMMA</u><br><u>g/dl</u> |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 2               | 6,00                 | 2,75                          | 0,25                        | 0,67                        | 0,75                       | 1,54                        |
| 4               | 7,10                 | 2,91                          | 0,50                        | 0,94                        | 1,50                       | 1,78                        |
| 6               | 5,70                 | 2,77                          | 0,11                        | 0,43                        | 0,25                       | 2,05                        |
| 7               | 5,00                 | 1,54                          | 0,38                        | 0,74                        | 1,06                       | 1,28                        |
| 8               | 5,50                 | 2,39                          | 0,53                        | 1,00                        | 0,50                       | 1,11                        |
| 10              | 7,00                 | 3,75                          | 0,27                        | 0,56                        | 0,77                       | 1,63                        |
| 12              | 9,10                 | 4,85                          | 0,23                        | 0,86                        | 0,11                       | 2,39                        |
| 27              | 6,20                 | 3,19                          | 0,27                        | 0,75                        | 0,79                       | 1,17                        |
| 34              | 7,40                 | 3,57                          | 0,46                        | 0,99                        | 0,99                       | 1,63                        |
| 39              | 6,60                 | 3,45                          | 0,36                        | 0,91                        | 0,64                       | 1,42                        |
| 40              | 6,60                 | 3,40                          | 0,29                        | 0,86                        | 0,87                       | 1,13                        |
| 42              | 5,60                 | 2,56                          | 0,20                        | 0,64                        | 0,57                       | 1,61                        |
| 43              | 6,70                 | 2,78                          | 0,40                        | 0,83                        | 0,44                       | 2,23                        |
| 50              | 6,00                 | 4,68                          | 0,19                        | 0,66                        | 0,33                       | 1,94                        |
| 51              | 7,10                 | 3,40                          | 0,48                        | 0,94                        | 0,65                       | 1,60                        |
| 52              | 7,30                 | 3,08                          | 0,27                        | 0,97                        | 1,24                       | 1,44                        |
| 57              | 6,80                 | 1,99                          | 0,51                        | 1,25                        | 1,19                       | 1,83                        |
| 62              | 7,15                 | 4,43                          | 0,38                        | 0,83                        | 0,87                       | 0,64                        |
| 63              | 7,50                 | 3,04                          | 0,29                        | 0,64                        | 1,50                       | 2,48                        |
| 65              | 5,80                 | 2,59                          | 0,17                        | 0,67                        | 0,64                       | 1,69                        |

CUADRO XXVI CONTINUACIÓN

PROTEINOGRAMA EN HEPATOMAS CON HÍGADO SANO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA1</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA2</u><br><u>g/dl</u> | <u>BETA</u><br><u>g/dl</u> | <u>GAMMA</u><br><u>g/dl</u> |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 73              | 7,70                 | 3,88                          | 0,31                        | 0,97                        | 1,13                       | 1,41                        |
| 74              | 6,70                 | 2,42                          | 0,45                        | 1,09                        | 1,22                       | 1,48                        |
| 77              | 7,70                 | 4,50                          | 0,30                        | 0,90                        | 1,20                       | 1,80                        |
| 80              | 7,20                 | 4,31                          | 0,32                        | 0,62                        | 0,90                       | 1,60                        |
| 88              | 6,10                 | 3,09                          | 0,71                        | 0,75                        | 1,46                       | 1,20                        |
| 89              | 6,20                 | 3,46                          | 0,31                        | 0,71                        | 0,85                       | 0,86                        |
| 90              | 7,30                 | 3,00                          | 0,55                        | 1,30                        | 1,28                       | 1,22                        |
| 92              | 6,10                 | 2,56                          | 0,26                        | 0,82                        | 1,18                       | 1,54                        |
| 93              | 6,80                 | 3,14                          | 0,41                        | 0,77                        | 1,08                       | 1,29                        |
| 94              | 6,30                 | 1,86                          | 0,25                        | 0,66                        | 1,23                       | 1,98                        |
| 95              | 7,50                 | 2,55                          | 0,45                        | 1,40                        | 1,40                       | 1,71                        |
| 103             | 6,80                 | 3,34                          | 0,20                        | 1,02                        | 0,47                       | 1,15                        |
| 122             | 6,60                 | 3,50                          | 0,30                        | 0,81                        | 0,60                       | 1,40                        |
| 125             | 5,60                 | 2,25                          | 0,30                        | 0,50                        | 0,56                       | 1,60                        |

CUADRO XXVII

PROTEINOGRAMA EN HEPATOMAS CON HÍGADO ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA1</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA2</u><br><u>g/dl</u> | <u>BETA</u><br><u>g/dl</u> | <u>GAMMA</u><br><u>g/dl</u> |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1               | 7,20                 | 3,35                          | 0,26                        | 0,42                        | 1,32                       | 1,85                        |
| 3               | 7,20                 | 3,15                          | 0,36                        | 0,78                        | 1,03                       | 1,83                        |
| 5               | 6,50                 | 2,30                          | 0,44                        | 1,10                        | 1,20                       | 1,40                        |
| 9               | 5,40                 | 1,79                          | 0,51                        | 0,66                        | 1,06                       | 1,36                        |
| 11              | 6,90                 | 2,29                          | 0,47                        | 0,61                        | 1,36                       | 2,17                        |
| 13              | 7,20                 | 2,30                          | 0,36                        | 0,61                        | 0,43                       | 3,14                        |
| 14              | 6,40                 | 3,32                          | 0,29                        | 0,86                        | 0,76                       | 1,14                        |
| 15              | 7,90                 | 4,67                          | 0,17                        | 0,43                        | 0,87                       | 1,76                        |
| 16              | 7,60                 | 2,98                          | 0,57                        | 1,07                        | 0,91                       | 2,03                        |
| 17              | 6,70                 | 3,19                          | 0,27                        | 0,71                        | 0,84                       | 1,69                        |
| 18              | 6,60                 | 3,56                          | 0,33                        | 0,53                        | 0,80                       | 1,36                        |
| 19              | 7,60                 | 3,42                          | 0,34                        | 1,03                        | 1,38                       | 1,38                        |
| 20              | 8,20                 | 3,80                          | 0,30                        | 0,80                        | 0,60                       | 2,70                        |
| 21              | 7,40                 | 3,74                          | 0,33                        | 0,82                        | 1,02                       | 1,48                        |
| 22              | 7,40                 | 3,14                          | 0,23                        | 0,64                        | 0,61                       | 2,76                        |
| 23              | 6,50                 | 3,27                          | 0,28                        | 0,92                        | 0,60                       | 1,28                        |
| 24              | 7,40                 | 3,45                          | 0,25                        | 0,61                        | 0,89                       | 2,19                        |
| 25              | 6,50                 | 2,92                          | 0,19                        | 0,43                        | 0,67                       | 2,27                        |
| 26              | 5,00                 | 2,10                          | 0,50                        | 0,65                        | 0,75                       | 1,00                        |
| 28              | 8,60                 | 3,13                          | 0,38                        | 0,90                        | 0,73                       | 2,43                        |

CUADRO XXVII CONTINUACIÓN

PROTEINOGRAMA EN HEPATOMAS CON HÍGADO ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u> | <u>ALFA1</u> | <u>ALFA2</u> | <u>BETA</u> | <u>GAMMA</u> |
|-----------------|----------------------|----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|                 |                      | <u>g/dl</u>    | <u>g/dl</u>  | <u>g/dl</u>  | <u>g/dl</u> | <u>g/dl</u>  |
| 29              | 7,50                 | 3,33           | 0,27         | 0,67         | 0,39        | 2,82         |
| 30              | 5,90                 | 3,13           | 0,23         | 0,41         | 0,70        | 1,41         |
| 31              | 6,10                 | 2,80           | 0,30         | 0,50         | 0,70        | 1,80         |
| 32              | 7,80                 | 3,79           | 0,31         | 0,90         | 1,63        | 1,14         |
| 33              | 6,80                 | 3,45           | 0,36         | 0,91         | 0,64        | 1,42         |
| 35              | 5,50                 | 1,40           | 0,27         | 0,68         | 0,75        | 2,35         |
| 36              | 7,00                 | 2,68           | 0,26         | 2,52         | 0,57        | 2,57         |
| 37              | 7,10                 | 2,60           | 0,20         | 0,60         | 0,10        | 3,20         |
| 39              | 7,70                 | 3,76           | 0,17         | 0,85         | 0,83        | 2,94         |
| 41              | 7,30                 | 3,25           | 0,37         | 0,70         | 0,81        | 2,13         |
| 44              | 7,00                 | 2,62           | 0,53         | 1,27         | 0,80        | 2,48         |
| 45              | 7,10                 | 3,67           | 0,17         | 0,48         | 0,38        | 2,38         |
| 46              | 7,30                 | 3,72           | 0,32         | 0,63         | 0,75        | 1,83         |
| 47              | 7,10                 | 3,90           | 0,20         | 0,76         | 0,70        | 1,51         |
| 48              | 5,00                 | 2,05           | 0,27         | 0,57         | 0,59        | 1,59         |
| 49              | 7,50                 | 2,70           | 0,46         | 1,15         | 1,47        | 1,68         |
| 53              | 7,60                 | 3,98           | 0,57         | 1,07         | 0,91        | 2,03         |
| 54              | 6,00                 | 2,13           | 0,36         | 0,65         | 0,92        | 1,94         |
| 55              | 9,10                 | 3,96           | 0,27         | 1,11         | 0,70        | 2,04         |
| 56              | 5,80                 | 2,99           | 0,28         | 0,67         | 0,72        | 1,74         |

CUADRO XXVII CONTINUACIÓN

PROTEINOGRAMA EN HEPATOMAS CON HÍGADO ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA1</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA2</u><br><u>g/dl</u> | <u>BETA</u><br><u>g/dl</u> | <u>GAMMA</u><br><u>g/dl</u> |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 58              | 5,80                 | 2,32                          | 0,35                        | 0,59                        | 0,50                       | 1,58                        |
| 59              | 6,90                 | 3,32                          | 0,30                        | 0,75                        | 0,60                       | 1,89                        |
| 60              | 7,50                 | 3,35                          | 0,32                        | 0,86                        | 0,93                       | 2,05                        |
| 61              | 6,70                 | 3,77                          | 0,36                        | 0,66                        | 1,00                       | 0,91                        |
| 64              | 8,00                 | 3,28                          | 0,25                        | 0,80                        | 0,66                       | 2,92                        |
| 66              | 7,00                 | 2,59                          | 0,42                        | 0,68                        | 1,20                       | 2,07                        |
| 67              | 5,80                 | 1,68                          | 0,40                        | 0,92                        | 1,33                       | 1,45                        |
| 68              | 6,50                 | 2,48                          | 0,48                        | 0,68                        | 0,74                       | 2,11                        |
| 69              | 7,50                 | 3,25                          | 0,26                        | 0,51                        | 0,65                       | 2,89                        |
| 70              | 7,00                 | 2,00                          | 0,36                        | 0,79                        | 1,03                       | 1,93                        |
| 71              | 7,70                 | 4,00                          | 0,19                        | 0,49                        | 1,11                       | 1,23                        |
| 72              | 6,00                 | 2,13                          | 0,36                        | 0,65                        | 0,92                       | 1,94                        |
| 75              | 6,70                 | 2,78                          | 0,40                        | 0,83                        | 0,44                       | 2,23                        |
| 76              | 5,30                 | 2,54                          | 0,41                        | 0,71                        | 0,85                       | 1,23                        |
| 78              | 5,30                 | 1,82                          | 0,35                        | 0,53                        | 0,99                       | 1,92                        |
| 79              | 7,50                 | 4,70                          | 0,48                        | 0,81                        | 0,74                       | 1,26                        |
| 81              | 7,30                 | 3,58                          | 0,21                        | 0,94                        | 0,80                       | 1,66                        |
| 82              | 6,50                 | 2,53                          | 0,31                        | 0,63                        | 1,29                       | 1,74                        |
| 83              | 7,30                 | 3,00                          | 0,41                        | 0,75                        | 0,85                       | 2,18                        |
| 84              | 7,20                 | 2,07                          | 0,45                        | 0,82                        | 0,99                       | 2,08                        |

CUADRO XXVII CONTINUACIÓN

PROTEINOGRAMA EN HEPATOMAS CON HÍGADO ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA1</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA2</u><br><u>g/dl</u> | <u>BETA</u><br><u>g/dl</u> | <u>GAMMA</u><br><u>g/dl</u> |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 85              | 5,50                 | 2,74                          | 0,36                        | 0,71                        | 0,81                       | 0,85                        |
| 86              | 5,40                 | 2,61                          | 0,24                        | 0,89                        | 0,99                       | 0,67                        |
| 87              | 6,10                 | 2,70                          | 0,40                        | 0,70                        | 0,90                       | 1,40                        |
| 91              | 5,60                 | 2,24                          | 0,56                        | 0,72                        | 0,91                       | 1,25                        |
| 96              | 4,90                 | 2,44                          | 0,31                        | 0,34                        | 1,06                       | 0,75                        |
| 97              | 8,90                 | 3,87                          | 0,31                        | 0,89                        | 0,86                       | 2,97                        |
| 98              | 6,80                 | 3,39                          | 0,39                        | 0,77                        | 0,69                       | 1,56                        |
| 99              | 8,60                 | 4,23                          | 0,30                        | 0,71                        | 0,78                       | 2,58                        |
| 100             | 6,30                 | 3,59                          | 0,22                        | 0,65                        | 0,80                       | 1,04                        |
| 101             | 6,60                 | 3,57                          | 0,27                        | 0,88                        | 0,63                       | 1,22                        |
| 102             | 6,50                 | 3,19                          | 0,41                        | 0,87                        | 0,94                       | 1,00                        |
| 104             | 7,30                 | 3,70                          | 0,34                        | 0,99                        | 0,74                       | 1,50                        |
| 105             | 6,70                 | 4,00                          | 0,27                        | 0,80                        | 0,63                       | 1,14                        |
| 106             | 7,70                 | 2,70                          | 0,07                        | 0,33                        | 0,12                       | 4,10                        |
| 107             | 8,20                 | 2,70                          | 0,36                        | 0,78                        | 1,60                       | 2,94                        |
| 108             | 7,00                 | 2,13                          | 0,18                        | 0,62                        | 0,32                       | 3,17                        |
| 123             | 8,70                 | 2,57                          | 0,45                        | 0,72                        | 1,18                       | 3,7                         |
| 124             | 7,40                 | 3,20                          | 0,26                        | 0,50                        | 0,99                       | 2,46                        |
| 126             | 6,40                 | 3,31                          | 0,28                        | 0,61                        | 0,99                       | 1,21                        |

CUADRO XXVIII

PROTEINOGRAMAS NORMALES

| <u>Nº CASO</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA1</u><br><u>g/dl</u> | <u>ALFA2</u><br><u>g/dl</u> | <u>BETA</u><br><u>g/dl</u> | <u>GAMMA</u><br><u>g/dl</u> |
|----------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1              | 7,69                 | 4,35                          | 0,27                        | 0,79                        | 1,06                       | 1,22                        |
| 2              | 7,21                 | 4,77                          | 0,30                        | 0,80                        | 1,02                       | 0,92                        |
| 3              | 7,10                 | 4,63                          | 0,17                        | 0,56                        | 0,87                       | 0,87                        |
| 4              | 8,39                 | 4,99                          | 0,29                        | 0,81                        | 1,15                       | 1,15                        |
| 5              | 7,21                 | 3,99                          | 0,27                        | 0,91                        | 0,92                       | 1,12                        |
| 6              | 7,10                 | 4,63                          | 0,17                        | 0,56                        | 0,87                       | 0,87                        |
| 7              | 6,31                 | 3,57                          | 0,27                        | 0,79                        | 0,68                       | 1,00                        |
| 8              | 7,05                 | 4,08                          | 0,27                        | 0,79                        | 0,69                       | 1,22                        |
| 9              | 6,39                 | 3,77                          | 0,20                        | 0,70                        | 0,78                       | 0,94                        |
| 10             | 7,68                 | 4,04                          | 0,28                        | 0,91                        | 1,15                       | 1,30                        |
| 11             | 6, 1                 | 4,07                          | 0,15                        | 0,57                        | 0,77                       | 1,05                        |
| 12             | 7,16                 | 4,17                          | 0,17                        | 0,61                        | 0,99                       | 1,22                        |
| 13             | 7,40                 | 4,25                          | 0,27                        | 0,70                        | 0,88                       | 1,30                        |
| 14             | 7,52                 | 4,21                          | 0,20                        | 0,78                        | 0,83                       | 1,50                        |
| 15             | 7,51                 | 4,02                          | 0,25                        | 0,94                        | 0,97                       | 1,33                        |
| 16             | 6,67                 | 3,75                          | 0,23                        | 0,81                        | 0,89                       | 0,99                        |
| 17             | 7,20                 | 4,26                          | 0,22                        | 0,85                        | 0,69                       | 1,00                        |
| 18             | 6,00                 | 3,20                          | 0,29                        | 0,82                        | 0,85                       | 0,84                        |
| 19             | 7,13                 | 3,93                          | 0,30                        | 0,80                        | 0,78                       | 1,32                        |
| 20             | 6,99                 | 3,85                          | 0,30                        | 0,57                        | 1,02                       | 1,25                        |

CUADRO XXIX

PROTEINOGRAMA Y CIRROSIS HEPÁTICA

| <u>Nº CASOS</u> | <u>PROT. TOTALES</u> | <u>ALBUMI.</u> | <u>ALFA1</u> | <u>ALFA2</u> | <u>BETA</u> | <u>GAMMA</u> |
|-----------------|----------------------|----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|                 |                      | <u>g/dl</u>    | <u>g/dl</u>  | <u>g/dl</u>  | <u>g/dl</u> | <u>g/dl</u>  |
| 1               | 6,20                 | 3,00           | 0,19         | 0,34         | 0,65        | 1,94         |
| 2               | 7,20                 | 2,30           | 0,36         | 0,61         | 0,71        | 3,14         |
| 3               | 6,40                 | 2,98           | 0,29         | 0,99         | 0,85        | 1,29         |
| 4               | 6,40                 | 2,35           | 0,17         | 0,43         | 0,32        | 3,12         |
| 5               | 8,00                 | 4,13           | 0,18         | 0,68         | 0,02        | 2,19         |
| 6               | 6,40                 | 3,01           | 0,25         | 0,78         | 0,70        | 1,66         |
| 7               | 7,10                 | 3,74           | 0,18         | 0,46         | 0,87        | 1,85         |
| 8               | 7,20                 | 2,11           | 0,22         | 0,37         | 0,70        | 3,80         |
| 9               | 6,50                 | 3,10           | 0,16         | 0,47         | 0,63        | 2,14         |
| 10              | 7,20                 | 3,68           | 0,29         | 0,51         | 1,15        | 1,60         |
| 11              | 8,70                 | 3,59           | 0,29         | 0,42         | 0,42        | 3,99         |
| 12              | 7,00                 | 2,99           | 0,19         | 0,46         | 0,40        | 2,96         |
| 13              | 7,50                 | 2,91           | 0,26         | 0,60         | 0,90        | 2,71         |
| 14              | 7,30                 | 4,29           | 0,16         | 0,48         | 0,40        | 1,95         |
| 15              | 5,60                 | 3,16           | 0,24         | 0,37         | 0,78        | 1,04         |
| 16              | 6,40                 | 2,97           | 0,60         | 0,42         | 0,31        | 2,54         |
| 17              | 8,10                 | 2,85           | 0,30         | 0,77         | 0,98        | 1,99         |
| 18              | 8,60                 | 2,60           | 0,30         | 0,50         | 1,00        | 4,00         |
| 19              | 5,80                 | 3,09           | 0,10         | 0,18         | 0,50        | 1,93         |
| 20              | 8,30                 | 4,40           | 0,18         | 0,28         | 0,44        | 2,24         |

CUADRO XXX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALBÚMINA

EN AFP (+) ALTA

HÍGADO ENFERMO

---

|          |      |
|----------|------|
| 15 ..... | 4,67 |
| 16 ..... | 2,98 |
| 17 ..... | 3,19 |
| 21 ..... | 3,74 |
| 23 ..... | 3,27 |
| 24 ..... | 3,45 |
| 25 ..... | 2,92 |
| 28 ..... | 3,13 |
| 29 ..... | 3,33 |
| 30 ..... | 3,13 |
| 31 ..... | 2,80 |
| 44 ..... | 2,62 |
| 45 ..... | 3,67 |
| 46 ..... | 3,72 |
| 47 ..... | 3,90 |
| 48 ..... | 2,05 |
| 54 ..... | 2,13 |
| 59 ..... | 3,32 |
| 60 ..... | 3,35 |
| 61 ..... | 3,77 |
| 64 ..... | 3,28 |
| 66 ..... | 2,59 |
| 67 ..... | 1,68 |

CUADRO XXX CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALBÚMINA

EN AFP (+) ALTA

HÍGADO ENFERMO

---

|            |      |
|------------|------|
| 69 .....   | 3,25 |
| 70 .....   | 2,00 |
| 71 .....   | 4,00 |
| 72 .....   | 2,13 |
| 75 .....   | 2,78 |
| 76 .....   | 2,54 |
| 78 .....   | 1,82 |
| 82 .....   | 2,53 |
| 83 .....   | 3,00 |
| 84 .....   | 2,07 |
| 85 .....   | 2,74 |
| 86 .....   | 2,61 |
| 87 .....   | 2,70 |
| 96 .....   | 2,44 |
| 97 .....   | 3,27 |
| 99 .....   | 4,23 |
| 104 .....  | 3,70 |
| 105 .....  | 4,00 |
| 106 .....  | 2,70 |
| 107 .....  | 2,70 |
| 108 .....  | 2,13 |
| 123 .....  | 2,57 |
| 124 ... .. | 3,20 |
| 126 .....  | 3,31 |

CUADRO XXXI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALBÚMINA EN

AFP (-)

| <u>HÍGADO ENFERMO</u> | <u>HÍGADO SANO</u> |
|-----------------------|--------------------|
| 1 ..... 3,35          | 2 ..... 2,75       |
| 3 ..... 3,15          | 4 ..... 2,91       |
| 14 ..... 3,32         | 12 ..... 4,85      |
| 18 ..... 3,56         | 40 ..... 3,40      |
| 22 ..... 3,14         | 42 ..... 2,56      |
| 32 ..... 3,79         | 65 ..... 2,59      |
| 35 ..... 1,40         | 103 ..... 3,94     |
| 37 ..... 2,60         | 122 ..... 3,50     |
| 39 ..... 3,76         | 125 ..... 2,25     |
| 41 ..... 3,25         |                    |
| 49 ..... 2,70         |                    |
| 53 ..... 3,98         |                    |
| 68 ..... 2,48         |                    |
| 79 ..... 4,70         |                    |
| 81 ..... 3,58         |                    |
| 91 ..... 2,24         |                    |
| 98 ..... 3,39         |                    |
| 101 ..... 3,57        |                    |

CUADRO XXXII

INMUNOGLOBULINAS EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>IgG</u> | <u>IgA</u> | <u>IgM</u> |
|----------------|------------|------------|------------|
| 2              | 1.460      | 160        | 75         |
| 5              | 2.170      | 135        | 312        |
| 12             | 2.230      | 307        | 107        |
| 14             | 1.956      | 780        | 163        |
| 19             | 1.160      | 393        | 120        |
| 24             | 3.010      | 525        | 255        |
| 25             | 2.860      | 510        | 461        |
| 29             | 3.540      | 487        | 122        |
| 34             | 1.800      | 709        | 178        |
| 35             | 3.700      | 180        | 144        |
| 36             | 3.460      | 417        | 170        |
| 37             | 3.090      | 674        | 799        |
| 40             | 1.440      | 142        | 80         |
| 49             | 1.950      | 664        | 321        |
| 50             | 2.440      | 253        | 543        |
| 57             | 3.210      | 261        | 379        |
| 63             | 2.330      | 694        | 473        |
| 64             | 840        | 421        | 136        |
| 66             | 3.360      | 240        | 135        |
| 69             | 2.854      | 703        | 285        |

CUADRO XXXII CONTINUACIÓN

INMUNOGLOBULINAS EN EL CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

| <u>Nº CASO</u> | <u>IgG</u> | <u>IgA</u> | <u>IgA</u> |
|----------------|------------|------------|------------|
| 70             | 2.880      | 1.230      | 203        |
| 71             | 2.900      | 850        | 476        |
| 72             | 2.700      | 655        | 295        |
| 73             | 1.550      | 551        | 123        |
| 76             | 1.390      | 222        | 98         |
| 79             | 992        | 362        | 612        |
| 80             | 1.040      | 278        | 223        |
| 81             | 1.765      | 453        | 210        |
| 82             | 1.170      | 1.030      | 124        |
| 84             | 2.060      | 460        | 298        |
| 89             | 1.000      | 242        | 88         |
| 97             | 3.510      | 193        | 213        |
| 100            | 1.750      | 369        | 281        |
| 109            | 3.210      | 621        | 379        |
| 114            | 1.010      | 142        | 124        |
| 122            | 1.580      | 312        | 134        |
| 123            | 4.700      | 1.800      | 1.000      |
| 124            | 2.170      | 804        | 211        |
| 125            | 1.630      | 222        | 49         |
| 126            | 1.950      | 420        | 170        |

CUADRO XXXIII

INMUNOGLOBULINAS Y CIRROSIS HEPÁTICA

| <u>Nº CASO</u> | <u>IgG</u> | <u>IgA</u> | <u>IgM</u> |
|----------------|------------|------------|------------|
| 1              | 2.130      | 940        | 149        |
| 2              | 2.100      | 332        | 103        |
| 3              | 1.540      | 227        | 92         |
| 4              | 3.170      | 1.500      | 168        |
| 5              | 1.850      | 295        | 87         |
| 6              | 758        | 265        | 142        |
| 7              | 1.610      | 362        | 48         |
| 8              | 3.360      | 1.530      | 228        |
| 9              | 1.820      | 470        | 65         |
| 10             | 1.120      | 833        | 68         |
| 11             | 2.320      | 392        | 614        |
| 12             | 2.240      | 622        | 152        |
| 13             | 2.400      | 1.010      | 257        |
| 14             | 1.560      | 547        | 265        |
| 15             | 2.650      | 310        | 105        |
| 16             | 3.010      | 970        | 520        |
| 17             | 1.400      | 175        | 46         |
| 18             | 3.100      | 1.020      | 700        |
| 19             | 2.200      | 1.050      | 500        |
| 20             | 2.200      | 1.450      | 190        |

CUADRO XXXIV

INMUNOGLOBULINAS (CONTROLES SANOS)

| <u>Nº CASO</u> | <u>IgG mg/100ml</u> | <u>IgA mg/100ml</u> | <u>IgM mg/100ml</u> |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1              | 1.370               | 160                 | 88                  |
| 2              | 1.112               | 66                  | 99                  |
| 3              | 1.370               | 120                 | 152                 |
| 4              | 1.112               | 238                 | 178                 |
| 5              | 988                 | 181                 | 145                 |
| 6              | 821                 | 195                 | 113                 |
| 7              | 1.290               | 110                 | 95                  |
| 8              | 691                 | 184                 | 95                  |
| 9              | 980                 | 108                 | 126                 |
| 10             | 1.299               | 98                  | 87                  |
| 11             | 932                 | 148                 | 154                 |
| 12             | 932                 | 138                 | 119                 |
| 13             | 1.169               | 148                 | 161                 |
| 14             | 1.128               | 255                 | 147                 |
| 15             | 1.501               | 103                 | 161                 |
| 16             | 1.812               | 289                 | 161                 |
| 17             | 1.029               | 78                  | 75                  |
| 18             | 1.290               | 214                 | 167                 |
| 19             | 1.169               | 225                 | 143                 |
| 20             | 1.342               | 296                 | 120                 |

CUADRO XXXV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO (GLOBALES): ALBÚMINA

|   | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> |
|---|-----------------|----------|
| NORMAL ( $> 3,5$ g/100ml).....          | 30 .....        | 26,55    |
| DESCENSO LIGERO (3-3,5 g/100ml).....    | 31 .....        | 27,43    |
| DESCENSO SEVERO ( $< 3,5$ g/100ml)..... | 52 .....        | 46,02    |
| Nº TOTAL DE CASOS.....                  | 113 .....       | 100,00   |

CUADRO XXXVI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO (H. CIRRÓTICO):

ALBÚMINA

|                                       | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u> |
|---------------------------------------|-----------------|----------|
| NORMAL ( $> 3,5$ g/100ml).....        | 21 .....        | 26,92    |
| DESCENSO LIGERO (3-3,5 g/100ml).....  | 19 .....        | 24,36    |
| DESCENSO SEVERO ( $< 3$ g/100ml)..... | 38 .....        | 48,72    |
| Nº TOTAL DE CASOS.....                | 78 .....        | 100,00   |

CUADRO XXXVII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO (H. SANO): ALBÚMINA

|                                       | <u>Nº CASOS</u> | <u>%</u>      |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|
| NORMAL ( $> 3,5$ g/100ml).....        | 10 .....        | 28,57         |
| DESCENSO LIGERO (3-3,5 g/100ml).....  | 11 .....        | 31,42         |
| DESCENSO SEVERO ( $< 3$ g/100ml)..... | 14 .....        | 40,00         |
| Nº TOTAL DE CASOS.....                | <u>35</u> ..... | <u>100,00</u> |

CUADRO XXXVIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-GLOBULINAS

|                              | <u>Nº CASOS</u>  | <u>%</u>      |
|------------------------------|------------------|---------------|
| ALFA-1 < 0,50 g/100 ml.....  | 103 .....        | 91,15         |
| ALFA -1 > 0,50 g/100 ml..... | 10 .....         | 8,85          |
| TOTAL.....                   | <u>113</u> ..... | <u>100,00</u> |

---

CUADRO XXXIX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-2-GLOBULINAS

|                             |                  |               |
|-----------------------------|------------------|---------------|
| ALFA-2 < 0,70 g/100 ml..... | 47 .....         | 41,60         |
| ALFA-2 0,70-1 g/100 ml..... | 53 .....         | 46,90         |
| ALFA-2 > 1,00 g/100 ml..... | 13 .....         | 11,50         |
| TOTAL.....                  | <u>113</u> ..... | <u>100,00</u> |

CUADRO XL

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: GAMMA-GLOBULINAS

|                                      | Nº CASOS | %      | H. SANO | %     | H. ENFER. | %     |
|--------------------------------------|----------|--------|---------|-------|-----------|-------|
| NORMAL (1-1,50/100ml)                | 32       | 27,40  | 13      | 41,00 | 19        | 59,00 |
| DESCENDIDOS ( 1g/100ml)              | 10       | 9,00   | 3       | 30,00 | 7         | 70,00 |
| MODERADAMENTE ELEVADO(1,51-2g/100ml) | 35       | 31,60  | 14      | 40,00 | 21        | 60,00 |
| MUY ELEVADO ( 2g/100ml)              | 36       | 32,00  | 4       | 11,00 | 32        | 89,00 |
| TOTAL                                | 113      | 100,00 | 34      |       | 79        |       |

CUADRO IXL

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-ANTITRIPSINA

| <u>Nº CASO</u> | <u>NORMALES</u> | <u>CIRRÓTICOS</u> | <u>CHC</u> |
|----------------|-----------------|-------------------|------------|
| 1              | 163             | 293               | 386        |
| 2              | 268             | 206               | 462        |
| 3              | 268             | 343               | 160        |
| 4              | 281             | 253               | 264        |
| 5              | 244             | 424               | 582        |
| 6              | 248             | 248               | 490        |
| 7              | 273             | 295               | 396        |
| 8              | 261             | 233               | 600        |
| 9              | 245             | 207               | 402        |
| 10             | 270             | 316               | 398        |
| 11             | 245             | 394               | 522        |
| 12             | 257             | 380               | 450        |
| 13             | 333             | 248               | 396        |
| 14             | 270             | 240               | 502        |

CUADRO VIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-ANTITRIPSINA

| <u>Nº CASO</u> | <u>NORMALES</u> | <u>CIRRÓTICOS</u> | <u>CHC</u> |
|----------------|-----------------|-------------------|------------|
| 1              | 109             | 46                | 150        |
| 2              | 75              | 219               | 144        |
| 3              | 49              | 40                | 104        |
| 4              | 59              | 39                | 160        |
| 5              | 80              | 50                | 152        |
| 6              | 44              | 92                | 186        |
| 7              | 63              | 66                | 120        |
| 8              | 49              | 75                | 190        |
| 9              | 44              | 71                | 186        |
| 10             | 66              | 46                | 180        |
| 11             | 45              | 38                | 142        |
| 12             | 49              | 85                | 136        |
| 13             | 59              | 74                | 142        |
| 14             | 61              | 75                | 160        |

CUADRO VIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: LÍPIDOS

HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>COLESTEROL</u><br><u>(mg/100ml)</u> | <u>TRIGLICÉRIDOS</u><br><u>(mg/100ml)</u> | <u>BETA-LIPOPROTEÍNAS</u><br><u>(mg/100ml)</u> |
|-----------------|--|---|--|
| 3               | 194                                    | 126                                       | ---  |
| 5               | 166                                    | ---                                       | ---  |
| 9               | 135                                    | 151                                       | 126  |
| 11              | 209                                    | ---                                       | ---  |
| 13              | 137                                    | 157                                       | 318  |
| 14              | 195                                    | 114                                       | 268  |
| 15              | 126                                    | ---                                       | ---  |
| 16              | 223                                    | 170                                       | 483  |
| 17              | 157                                    | ---                                       | ---  |
| 18              | 160                                    | ---                                       | ---  |
| 19              | 190                                    | 101                                       | 300  |
| 20              | 106                                    | ---                                       | ---  |
| 21              | 213                                    | 174                                       | 405  |
| 22              | 194                                    | ---                                       | ---  |
| 23              | 160                                    | 104                                       | ---  |
| 24              | 162                                    | 123                                       | 415  |
| 25              | 210                                    | 51  | 326  |
| 26              | 191                                    | ---                                       | ---  |
| 28              | 158                                    | ---                                       | ---  |
| 29              | 220                                    | ---                                       | ---  |
| 30              | 195                                    | ---                                       | ---  |
| 31              | 370                                    | ---                                       | ---  |
| 32              | 181                                    | 223                                       | 500  |
| 33              | 131                                    | 170                                       | 460  |
| 35              | 173                                    | ---                                       | ---  |

CUADRO VIII CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: LÍPIDOS

HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>COLESTEROL</u> | <u>TRIGLICÉRIDOS</u> | <u>BETA-LIPOPROTEÍNAS</u> |
|-----------------|-------------------|----------------------|---------------------------|
|                 | <u>(mg/100ml)</u> | <u>(mg/100ml)</u>    | <u>(mg/100ml)</u>         |
| 36              | 247               | ---                  | ---                       |
| 37              | 214               | ---                  | ---                       |
| 39              | 215               | 130                  | ---                       |
| 41              | 190               | ---                  | ---                       |
| 44              | 195               | ---                  | ---                       |
| 45              | 257               | ---                  | ---                       |
| 46              | 317               | 184                  | 305                       |
| 49              | 157               | ---                  | ---                       |
| 53              | 225               | 171                  | 297                       |
| 54              | 211               | 245                  | ---                       |
| 55              | 107               | ---                  | ---                       |
| 56              | 181               | 187                  | 376                       |
| 58              | 280               | ---                  | ---                       |
| 59              | 275               | ---                  | ---                       |
| 61              | 371               | 198                  | 896                       |
| 64              | 107               | 96                   | 234                       |
| 66              | 150               | 142                  | 280                       |
| 67              | 600               | ---                  | ---                       |
| 69              | 230               | 115                  | ---                       |
| 70              | 250               | ---                  | ---                       |
| 71              | 211               | ---                  | 649                       |
| 72              | 187               | 129                  | 423                       |
| 75              | 246               | 117                  | ---                       |
| 76              | 240               | ---                  | ---                       |

CUADRO VIII CONTINUACIÓN

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: LÍPIDOS

HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO

| <u>Nº CASOS</u> | <u>COLESTEROL</u><br><u>(mg/100ml)</u> | <u>TRIGLICÉRIDOS</u><br><u>(mg/100ml)</u> | <u>BETA-LIPOPROTEÍNAS</u><br><u>(mg/100ml)</u> |
|-----------------|--|---|--|
| 78              | 176                                    | ---                                       | ---  |
| 79              | 201                                    | --  | 26   |
| 81              | 213                                    | 88  | 155  |
| 82              | 139                                    | 694                                       | ---  |
| 83              | 304                                    | --  | ---  |
| 84              | 190                                    | 117                                       | 315  |
| 85              | 266                                    | 137                                       | 657  |
| 96              | 172                                    | 209                                       | 400  |
| 97              | 270                                    | 198                                       | 562  |
| 98              | 230                                    | 140                                       | ---  |
| 100             | 265                                    | 122                                       | 265  |
| 101             | 160                                    | 102                                       | ---  |
| 102             | 162                                    | 96  | 336  |
| 104             | 271                                    | 95  | 633  |
| 105             | 168                                    | 147                                       | ---  |
| 106             | 187                                    | 66  | ---  |
| 107             | 125                                    | ---                                       | ---  |
| 108             | 197                                    | 99  | ---  |
| 123             | 190                                    | 74  | 400  |
| 124             | 160                                    | 76  | 394  |

CUADRO VII

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 1              | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 2              | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 3              | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 4              | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 5              | P +                | --               | --         | P +                | --                  | --             |
| 6              | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 7              | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 8              | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 9              | P -                | P +              | --         | P +                | --                  | --             |
| 10             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 11             | --                 | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 12             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 13             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 14             | P +                | P +              | --         | P +                | --                  | --             |
| 15             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |

CUADRO VII CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMNAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 16             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 17             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 18             | P +                | P +              | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 19             | P +                | --               | P +        | --                 | --                  | --             |
| 20             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 21             | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 22             | P +                | --               | --         | P +                | --                  | --             |
| 23             | P +                | P +              | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 24             | P +                | P +              | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 25             | P +                | P +              | --         | --                 | P -                 | --             |
| 26             | P -                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 27             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 28             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 29             | P -                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 30             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |

CUADRO VII CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 31             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 32             | P +                | P +              | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 33             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 34             | P +                | --               | P +        | --                 | --                  | --             |
| 35             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 36             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 37             | P -                | --               | P +        | --                 | --                  | --             |
| 38             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 39             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 40             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 41             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 42             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 43             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 44             | --                 | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 45             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |

CUADRO VILCONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAFAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 46             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 47             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 48             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 49             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 50             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 51             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 52             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 53             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 54             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 55             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 56             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 57             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 58             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | P +            |
| 59             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 60             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | P +            |

CUADRO VII CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 61             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 62             | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 63             | P +                | P +              | P +        | --                 | P +                 | --             |
| 64             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 65             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 66             | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | P +            |
| 67             | --                 | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 68             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 69             | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 70             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 71             | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 72             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 73             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 74             | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 75             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |

CUADRO VII CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIAS</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| 76             | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +             |
| 77             | P +                | P +              | --         | --                 | P +                 | P +             |
| 78             | P -                | P +              | P +        | --                 | --                  | --              |
| 79             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --              |
| 80             | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +             |
| 81             | P -                | P +              | P +        | --                 | --                  | --              |
| 82             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +             |
| 83             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --              |
| 84             | P +                | --               | P +        | --                 | --                  | --              |
| 85             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --              |
| 86             | P +                | --               | P +        | --                 | --                  | --              |
| 87             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --              |
| 88             | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +             |
| 89             | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --              |
| 90             | --                 | --               | --         | --                 | P +                 | P +             |

CUADRO VII CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 91             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 92             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | --             |
| 93             | P -                | P -              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 94             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 95             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 96             | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 97             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | P +            |
| 98             | --                 | P +              | --         | --                 | --                  | P +            |
| 99             | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | P +            |
| 100            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 101            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 102            | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 103            | P +                | P +              | P +        | P +                | --                  | P +            |
| 104            | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 105            | P +                | --               | P +        | --                 | --                  | --             |

CUADRO VII CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 106            | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 107            | P +                | --               | P +        | --                 | --                  | P +            |
| 108            | P -                | P -              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 109            | P +                | P +              | --         | --                 | --                  | P +            |
| 110            | P +                | --               | --         | P +                | --                  | P +            |
| 111            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 112            | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 113            | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | P +            |
| 114            | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 115            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 116            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 117            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 118            | --                 | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 119            | P +                | --               | --         | --                 | P +                 | --             |
| 120            | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |

CUADRO VII. CONTINUACIÓN

| <u>Nº CASO</u> | <u>GAMMAGRAFÍA</u> | <u>ECOGRAFÍA</u> | <u>TAC</u> | <u>ANGIOGRAFÍA</u> | <u>LAPAROSCOPIA</u> | <u>BIOPSIA</u> |
|----------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 121            | P +                | --               | --         | --                 | --                  | P +            |
| 122            | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 123            | --                 | P +              | --         | --                 | --                  | --             |
| 124            | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 125            | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |
| 126            | P +                | P +              | P +        | --                 | --                  | --             |

CUADRO VL

ESTUDIOS EXPLORATORIOS: RESULTADOS

| <u>TIPO EXPLORACIÓN</u> | <u>Nº DETERMINACIÓN</u> | <u>Nº (-)</u> | <u>Nº (+)</u> | <u>%</u> |
|-------------------------|-------------------------|---------------|---------------|----------|
| GAMNAGRAFÍA             | 109                     | 8             | 101           | 92,70    |
| ECOGRAFÍA               | 46                      | 2             | 44            | 95,70    |
| TAC                     | 24                      | 0             | 24            | 100,00   |
| ANGIOGRAFÍA             | 6                       | 0             | 6             | 100,00   |
| LAPAROSCOPIA            | 24                      | 1             | 23            | 96,00    |

**VI ESTUDIO ESTADISTICO**

TABLA I

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: GOT

| GOT(U.I.) | (1)   | (2)    | (3)   |
|-----------|-------|--------|-------|
| $\bar{X}$ | 75,90 | 132,40 | 61,00 |
| DE        | 47,80 | 101,70 | 56,60 |
| EE        | 7,90  | 11,70  | 7,70  |
| Nº        | 37    | 76     | 54    |

|     |      |       |
|-----|------|-------|
| 1-2 | P    | 0,001 |
| 1-3 | N.S. |       |
| 2-3 | P    | 0,001 |

- (1). NEOPLASIA PRIMARIA EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.  
(2). NEOPLASIA PRIMARIA EN HÍGADO CIRRÓTICO.  
(3). HÍGADO METASTÁSICO.

Nota: Comentario en página siguiente.

Las actividades medias de GOT en neoplasias primarias implantadas en hígados cirróticos, son más altas que las observadas en neoplasias primarias implantadas en hígado normal, siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas, analizadas por el test KRUSKAL-WALLIS.

Las diferencias entre las actividades medias de GOT en neoplasias primarias implantadas en hígado sano frente a las de GOT en hígado metastásico no fueron estadísticamente significativas.

TABLA II

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: GPT

| GPT (U.I.) | (1)   | (2)   | (3)   |
|------------|-------|-------|-------|
| $\bar{X}$  | 52,60 | 87,30 | 42,10 |
| DE         | 59,50 | 83,30 | 42,70 |
| EE         | 9,80  | 9,80  | 5,80  |
| Nº         | 37    | 76    | 54    |

|     |             |
|-----|-------------|
| 1-2 | $P < 0,05$  |
| 1-3 | N.S.        |
| 2-3 | $P < 0,001$ |

(1). NEOPLASIA PRIMARIA EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(2). NEOPLASIA PRIMARIA EN HÍGADO CIRRÓTICO.

(3). HÍGADO METASTÁSICO.

Nota: Comentario en página siguiente.

Las actividades medias de GPT en neoplasias primarias implantadas en hígados cirróticos, son más elevadas que las implantadas en hígado normal y que las neoplasias metastásicas, siendo las diferencias estadísticamente significativas, analizadas por el test de KRUSKAL-WALLIS.

Las diferencias entre los valores medios de GPT en neoplasias primarias implantadas en hígado sano frente a los valores de GPT en hígado metastásico no fueron estadísticamente significativos.

TABLA III

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: FOSFATASA ALCALINA

| F.A. (U.I.) | (1)    | (2)    | (3)    |
|-------------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$   | 611,90 | 347,00 | 342,50 |
| DE          | 868,40 | 334,20 | 275,30 |
| EE          | 142,80 | 38,60  | 37,50  |
| Nº          | 37     | 75     | 54     |

No hubo diferencias de comportamiento entre neoplasias primarias injertadas en hígado cirrótico y neoplasias metastásicas.

Los valores medios de neoplasias primarias en hígado previamente sano tienen actividades más elevadas que en hígado previamente cirrótico y en las neoplasias metastásicas.

- (1). NEOPLASIA PRIMARIA EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.
- (2). NEOPLASIA PRIMARIA EN HÍGADO CIRRÓTICO.
- (3). HÍGADO METASTÁSICO.

TABLA IV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: GAMMA-GT

| GAMMA-GT (U.I.) | (1)   | (2)    | (3)    | (4)    |
|-----------------|-------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$       | 14,40 | 102,30 | 243,00 | 161,10 |
| DE              | 6,10  | 86,10  | 202,80 | 160,10 |
| EE              | 1,30  | 19,20  | 28,70  | 30,90  |
| Nº              | 20    | 20     | 50     | 27     |

|     |             |
|-----|-------------|
| 1-2 | N.S.        |
| 1-3 | $P < 0,001$ |
| 1-4 | $P < 0,05$  |
| 2-3 | $P < 0,01$  |
| 2-4 | N.S.        |
| 3-4 | N.S.        |

(1). CONTROLES SANOS.

(2). PACIENTES CIRRÓTICOS.

(3). PACIENTES CON NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO.

(4). PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS.

Las cifras medias de gamma-GT en sujetos normales fueron inferiores a las observadas en pacientes cirróticos, en pacientes con neoplasias primarias de hígado y con metástasis hepáticas. Las diferencias no fueron significativas entre normales y cirróticos, pero si en cambio entre normales y neoplasias primarias y metástasis, al nivel que queda recogido en la TABLA ( IV ).

Las cifras medias de gamma-GT fueron significativamente ( $P < 0,01$ ) inferiores en pacientes cirróticos frente a pacientes con neoplasias primarias de hígado.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de gamma-GT en pacientes con metástasis hepáticas y las correspondientes a otras hepatopatías.

El análisis global de los datos fue realizado mediante el test paramétrico de KRUSKAL-WALLIS para varias muestras independientes con varianzas distintas.

Las "T" experimentales de las comparaciones de todos los medios entre sí, fueron penalizadas por el método de BONFERRONI para "n" muestras de diferentes tamaños.

TABLA V

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: F.A. y GAMMA-GT

| <u>ANICTÉRICOS</u> | <u>F.A. (U.I.)</u> | <u>GAMMA-GT (U.I.)</u> |
|--------------------|--------------------|------------------------|
| $\bar{X}$          | 244,40             | 657,00                 |
| DE                 | 299,50             | 571,40                 |
| EE                 | 59,90              | 114,30                 |
| Nº                 | 25                 | 25                     |

1-2 P 0,01

El porcentaje de incremento de la actividad de GAMMA-GT sobre el valor máximo admitido como normal, es cuantitativamente superior a la observada para la F.A. en pacientes con neoplasias primarias de hígado sin ictericia, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,01$ ).

ANICTÉRICOS. BILIRRUBINA DIRECTA INFERIOR A 3mg/dl.

TABLA VI

METÁSTASIS HEPÁTICAS: F.A. Y GAMMA-GT

ESTUDIO ESTADÍSTICO

| <u>ANICTÉRICOS</u> | <u>F.A. (U.I.)</u> | <u>GAMMA-GT (U.I.)</u> |
|--------------------|--------------------|------------------------|
| $\bar{X}$          | 223,10             | 532,40                 |
| DE                 | 210,70             | 706,70                 |
| EE                 | 60,80              | 204,00                 |
| Nº                 | 12                 | 12                     |
| 1-2                |                    | N.S.                   |

Las diferencias observadas entre los porcentajes de incremento sobre sus respectivos valores máximos admitidos de F.A. y gamma-GT, no son estadísticamente significativos ya que de la observación de los distintos casos se deduce que tales diferencias son debidas a los casos extremos en la muestra de la gamma-GT.

ANICTÉRICOS: BILIRRUBINA DIRECTA INFERIOR A 3 mg/dl.

TABLA VII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALBÚMINA

| ALBUMINA (g/dl) | (1)  | (2)  | (3)  |
|-----------------|------|------|------|
| $\bar{X}$       | 4,10 | 3,20 | 3,00 |
| DE              | 3,39 | 0,81 | 0,70 |
| EE              | 0,09 | 0,14 | 0,08 |
| Nº              | 20   | 34   | 79   |

|     |             |
|-----|-------------|
| 1-2 | $P < 0,001$ |
| 1-3 | $P < 0,001$ |
| 2-3 | N.S.        |

(1). CONTROLFS SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO CIRRÓTICO.

Nota: Comentarios en página siguiente.

Las cifras medias de albúmina en sujetos normales fueron cuantitativamente superiores a las observadas en neoplasias con hígado previamente sano así como cirrótico, siendo las diferencias estadísticamente significativas al nivel que queda recogido en la TABLA (VII), analizados por el test de KRUSKAL-WALLIS.

Las "T" experimentales fueron penalizadas por el método de BONFERRONI. No se encontraron diferencias entre las cifras de albúmina en los dos grupos de neoplasias mencionados.

TABLA VIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-GLOBULINAS

| ALFA-1-GLOBULINA (g/dl) | (1)  | (2)  | (3)  |
|-------------------------|------|------|------|
| $\bar{X}$               | 0,24 | 0,34 | 0,33 |
| DE                      | 0,05 | 0,13 | 0,10 |
| EE                      | 0,01 | 0,02 | 0,01 |
| N <sup>o</sup>          | 20   | 34   | 79   |

|     |            |
|-----|------------|
| 1-2 | $P < 0,01$ |
| 1-3 | $P < 0,01$ |
| 2-3 | N.S.       |

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO CIRRÓTICO.

Nota: Comentarios en página siguiente.

Las cifras medias de alfa-1-globulina en sujetos normales fueron superiores a las observadas en hígado previamente sano así como cirrótico, siendo las diferencias estadísticamente significativas al nivel que queda recogido en la TABLA (VIII) analizadas por el método de KRUSKAL-WALLIS.

Las "T" experimentales fueron penalizadas por el método de BONFERRONI. No se encontraron diferencias entre las cifras de alfa-1-globulina en los grupos de neoplasias primarias mencionados.

TABLA IX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-2-GLOBULINAS

| ALFA-2-GLOBULINAS (g/dl) | (1)  | (2)  | (3)  |
|--------------------------|------|------|------|
| $\bar{X}$                | 0,75 | 0,84 | 0,75 |
| DE                       | 0,12 | 0,22 | 0,28 |
| EE                       | 0,03 | 0,04 | 0,03 |
| Nº                       | 20   | 34   | 79   |

|     |      |
|-----|------|
| 1-2 | N.S. |
| 1-3 | N.S. |
| 2-3 | N.S. |

No se encontraron diferencias entre las cifras de ALFA-2-GLOBULINAS en los distintos grupos de sujetos estudiados.

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO CIRRÓTICO.

TABLA X

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: BETA-GLOBULINAS

| BETA-GLOBULINAS (g/dl) (1) | (2)  | (3)  |      |
|----------------------------|------|------|------|
| $\bar{X}$                  | 0,89 | 0,88 | 0,84 |
| DE                         | 0,14 | 0,36 | 0,30 |
| EE                         | 0,03 | 0,06 | 0,03 |
| Nº                         | 20   | 34   | 79   |

|     |      |
|-----|------|
| 1-2 | N.S. |
| 1-3 | N.S. |
| 2-3 | N.S. |

No se encontraron diferencias entre las cifras de BETA-GLOBULINAS en los distintos grupos de sujetos estudiados.

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3) NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO.

TABLA XI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: GAMMA-GLOBULINAS

| GAMMA-GLOBULINAS (g/dl) | (1)  | (2)  | (3)  |
|-------------------------|------|------|------|
| $\bar{y}$               | 1,12 | 1,55 | 1,91 |
| DE                      | 0,19 | 0,40 | 0,70 |
| EE                      | 0,04 | 0,07 | 0,08 |
| Nº                      | 20   | 34   | 79   |

|     |             |
|-----|-------------|
| 1-2 | $P < 0,05$  |
| 1-3 | $P < 0,001$ |
| 2-3 | $P < 0,01$  |

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
CIRRÓTICO.

Nota: Comentario en página siguiente.

Las cifras medias de gamma-globulinas en los sujetos normales, son cuantitativamente diferentes respecto a los dos grupos de pacientes con neoplasias primarias de hígado, siendo así mismo diferentes en ambos grupos de pacientes entre sí.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas al nivel que se recoge en la TABLA ( XI ), y fueron analizadas por el test de KRUSKAL-WALLIS. Las "T" experimentales fueron penalizadas por el método de BONFERRONI.

TABLA XII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: IgG.

| IgG (mg/100ml) | (1)      | (2)      | (3)      |
|----------------|----------|----------|----------|
| $\bar{X}$      | 1.163,50 | 1.809,20 | 2.432,40 |
| DE             | 254,30   | 638,10   | 983,00   |
| EE             | 56,90    | 183,90   | 185,80   |
| Nº             | 20       | 12       | 28       |

|     |             |
|-----|-------------|
| 1-2 | $P < 0,01$  |
| 1-3 | $P < 0,001$ |
| 2-3 | $P < 0,01$  |

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO EN HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO.

Nota: Comentario página siguiente.

Las cifras medias de IgG en sujetos normales fueron cuantitativamente inferiores a las observadas en pacientes con neoplasias implantadas en hígado cirrótico, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas al nivel que queda referido en la TABLA (XII) analizadas por el test no paramétrico de KRUSKAL-WALLIS para varias muestras independientes.

Las "T" experimentales de las comparaciones de todas las medias entre sí, fueron penalizadas por el método de BONFERRONI para "n" muestras diferentes. Así mismo, las cifras del IgG fueron significativamente superiores en pacientes con neoplasias implantadas en hígado cirrótico frente a hígado no cirrótico.

TABLA XIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: IgA

| IgA (mg/100ml) | (1)    | (2)    | (3)    |
|----------------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$      | 166,40 | 344,50 | 562,10 |
| DE             | 66,40  | 196,00 | 360,10 |
| EE             | 14,90  | 56,60  | 68,00  |
| Nº             | 20     | 12     | 28     |

|     |             |
|-----|-------------|
| 1-2 | N.S.        |
| 1-3 | $P < 0,001$ |
| 2-3 | $P < 0,05$  |

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO.

Nota: Comentarios en página siguiente.

Las cifras medias de IgA en sujetos normales fueron cuantitativamente inferiores a las observadas en pacientes con neoplasias implantadas en hígado sano, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En cambio frente a pacientes con neoplasias en hígado cirrótico, las diferencias entre la IgA fueron cuantitativamente muy importantes y además estadísticamente significativas ( $P < 0,001$ ).

Las diferencias entre neoplasias en hígado sano y en hígado cirrótico también fueron importantes y estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ).

El análisis global de los datos fue realizado mediante el test no paramétrico de KRUSKAL-WALLIS para varias muestras independientes con variaciones distintas.

Las "T" experimentales de las comparaciones de todas las medias entre sí, fueron penalizadas por el método de BONFERRONI para "n" muestras de diferente tamaño.

TABLA XIV

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: IgM

| IgM (mg/100ml) | (1)    | (2)    | (3)    |
|----------------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$      | 129,30 | 204,30 | 289,90 |
| DE             | 31,50  | 167,70 | 213,50 |
| EE             | 7,00   | 48,40  | 40,30  |
| Nº             | 20     | 12     | 28     |

|     |            |
|-----|------------|
| 1-2 | N.S.       |
| 1-3 | $P < 0,01$ |
| 2-3 | N.S.       |

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
ENFERMO.

Nota: Comentarios en página siguiente.

Las cifras medias de IgM en sujetos normales frente a pacientes con neoplasias implantadas en hígado sano, son moderadamente inferiores, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. En cambio, frente a pacientes con neoplasias implantadas en hígado cirrótico, son claramente inferiores a las diferencias son estadísticamente significativas ( $P < 0,01$ ).

No encontramos diferencias cuantitativamente importantes entre las cifras medias de IgM en pacientes con neoplasias implantadas en hígado sano e hígado cirrótico.

El análisis global de los datos fue realizado mediante el test no paramétrico de KRUSKAL-WALLIS para varias muestras independientes con variaciones distintas.

Las "T" experimentales de las comparaciones de todas las medias entre sí, fueron penalizadas por el método de BONFERRONI para "n" muestras de diferente tamaño.

TABLA XV

ALBÚMINA Y ALFA-1-FETOPROTEÍNA EN EL HEPATOMA  
ESTUDIO ESTADÍSTICO

|           | (1)  | (2)  |
|-----------|------|------|
| $\bar{x}$ | 3,19 | 3,24 |
| DE        | 0,82 | 0,72 |
| EE        | 0,27 | 0,18 |
| Nº        | 9    | 17   |
|           | 1-2  | N.S. |

Las cifras medias de albúmina en hepatoma con AFP (-) no son cuantitativamente diferentes a las observadas en hepatoma con AFP (+).

(1). ALBÚMINA Y AFP (-).

(2). ALBÚMINA Y AFP (+).

TABLA XVI

CONCENTRACIONES DE ALFA-1-GLOBULINAS EN HEPATOMAS  
CON ALFA-1-FETOPROTEÍNA (+) ELEVADA Y ALFA-1-FETOPRO-  
TEÍNA (-) NORMAL EN EL HEPATOMA

| ALFA-1-GLOBULINA (g/dl) | (1)  | (2)  |
|-------------------------|------|------|
| $\bar{X}$               | 0,32 | 0,34 |
| DE                      | 0,10 | 0,10 |
| EE                      | 0,02 | 0,01 |
| Nº                      | 31   | 64   |
|                         | 1-2  | N.S. |

No se encontraron diferencias cuantitativamente importantes entre los valores medios de alfa-1-globulinas en hepatomas con fetoproteína (-) y fetoproteína (+), por lo que no se realiza el correspondiente estudio estadístico.

TABLA XVII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-ANTITRIPSINA

| ALFA-1-ANTITRIPSINA(mg/dl) | (1)   | (2)    | (3)    |
|----------------------------|-------|--------|--------|
| $\bar{X}$                  | 259   | 298,60 | 429,30 |
| DE                         | 35,60 | 75,70  | 116,70 |
| EE                         | 9,50  | 20,20  | 31,20  |
| Nº                         | 14    | 14     | 14     |

|     |          |
|-----|----------|
| 1-2 | N.S.     |
| 1-3 | P < 0,01 |
| 2-3 | P < 0,01 |

(1). NORMALES.

(2). CIRRÓTICOS.

(3). HEPATOMAS.

Nota: Comentario en página siguiente.

De acuerdo con los datos contenidos en la TABLA ( XVII ), no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de alfa-1-antitripsina, en sujetos normales y en sujetos cirróticos.

En cambio, ambos grupos de pacientes presentan diferencias cuantitativamente importantes y estadísticamente significativas ( $P < 0,001$ ), en sus valores medios de alfa-1-antitripsina, cuando éstos se comparan con los obtenidos en el grupo de pacientes con hepatoma.

El método estadístico empleado fue el de Análisis de la Varianza para el estudio global, y se empleó la distribución "T" de TUKEY para establecer la significación de las comparaciones por parejas.

TABLA XVIII

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: ALFA-1-GLICOPRO-  
TEÍNA ÁCIDA

| ALFA-1-GLICOPROTEÍNA(mg/dl) |      | (1)   | (2)   | (3)    |
|-----------------------------|------|-------|-------|--------|
| ÁCIDA                       |      |       |       |        |
| $\bar{X}$                   |      | 63    | 58,40 | 155,90 |
| DE                          |      | 19,40 | 21,00 | 26,60  |
| EE                          | 5,20 | 5,20  | 5,60  | 7,10   |
| Nº                          |      | 14    | 14    | 14     |

|     |           |
|-----|-----------|
| 1-2 | N.S.      |
| 1-2 | P < 0,01  |
| 2-3 | P < 0,001 |

(1). NORMALES.

(2). CIRRÓTICOS.

(3). HEPATOMAS.

Nota: Comentario en página siguiente.

De acuerdo con los datos contenidos en la TABLA XVIII, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de alfa-1-glicoproteína ácida en sujetos normales y en sujetos cirróticos.

En cambio, ambos grupos de pacientes presentan diferencias cuantitativamente importantes y estadísticamente significativas ( $P < 0,01$ ), en sus valores medios de alfa-1-glicoproteína ácida, cuando se comparan con los obtenidos en el grupo de pacientes con hepatoma.

El método estadístico empleado fue el de Análisis de la varianza para el estudio global y se empleó la distribución "T" de TUKEY para establecer la significación de las comparaciones por parejas.

TABLA XIX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: COLESTEROL

ESTUDIO ESTADÍSTICO

| COLESTEROL (mg/dl) | (1)    | (2)    | (3)    |
|--------------------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$          | 208,00 | 220,50 | 197,30 |
| DE                 | 20,40  | 70,60  | 54,90  |
| EE                 | 4,60   | 15,10  | 7,20   |
| Nº                 | 20     | 22     | 58     |

|     |      |
|-----|------|
| 1-2 | N.S. |
| 1-3 | N.S. |
| 2-3 | N.S. |

No se encontraron diferencias cuantitativamente importantes en las cifras medias de colesterol de los distintos grupos de pacientes estudiados, siendo además dichas diferencias no estadísticamente significativas.

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO.

TABLA XX

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: TRIGLICÉRIDOS  
ESTUDIO ESTADÍSTICO

| TRIGLICÉRIDOS (mg/dl) | (1)    | (2)    | (3)    |
|-----------------------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$             | 118,90 | 142,50 | 151,10 |
| DE                    | 20,30  | 55,20  | 108,70 |
| EE                    | 4,50   | 14,30  | 18,90  |
| Nº                    | 20     | 15     | 33     |

|     |      |
|-----|------|
| 1-2 | N.S. |
| 1-3 | N.S. |
| 2-3 | N.S. |

No se encontraron diferencias estadísticamente importantes entre las cifras medias de triglicéridos de los distintos grupos de pacientes estudiados, siendo además dicha diferencia no estadísticamente significativa.

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE  
ENFERMO.

TABLA XXI

NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO: BETA-LIPOPROTEÍNAS  
ESTUDIO ESTADÍSTICO

| BETA-LIPOPROTEÍNAS | (1)    | (2)    | (3)    |
|--------------------|--------|--------|--------|
| $\bar{X}$          | 388,50 | 468,70 | 407,90 |
| DE                 | 70,40  | 171,00 | 158,90 |
| EE                 | 15,70  | 44,20  | 32,40  |
| Nº                 | 20     | 15     | 24     |

No se encontraron diferencias cuantitativamente importantes entre las cifras medias de beta-lipoproteínas de los distintos grupos de pacientes estudiados, siendo además dicha diferencia no estadísticamente significativa.

(1). CONTROLES SANOS.

(2). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO.

(3). NEOPLASIAS PRIMARIAS EN HÍGADO PREVIAMENTE ENFERMO.

TABLA XXII

ALBÚMINA Y AFP EN HEPATOMA SOBRE CIRROSIS:

ESTUDIO ESTADÍSTICO

---

|           | (1)  | (2)  |
|-----------|------|------|
| $\bar{X}$ | 3,22 | 3,01 |
| DE        | 0,74 | 0,68 |
| EE        | 0,17 | 0,09 |
| Nº        | 18   | 48   |

---

|     |      |
|-----|------|
| 1-2 | N.S. |
|-----|------|

---

Las cifras medias de albúmina en pacientes cirróticos con hepatoma y AFP (+), son inferiores a las observadas en idénticos pacientes con AFP (-). Las diferencias no son estadísticamente significativas.

(1). ALBÚMINA Y AFP (-).

(2). ALBÚMINA Y AFP (+).

# DISTRIBUCION POR EDADES DEL C.H.C.

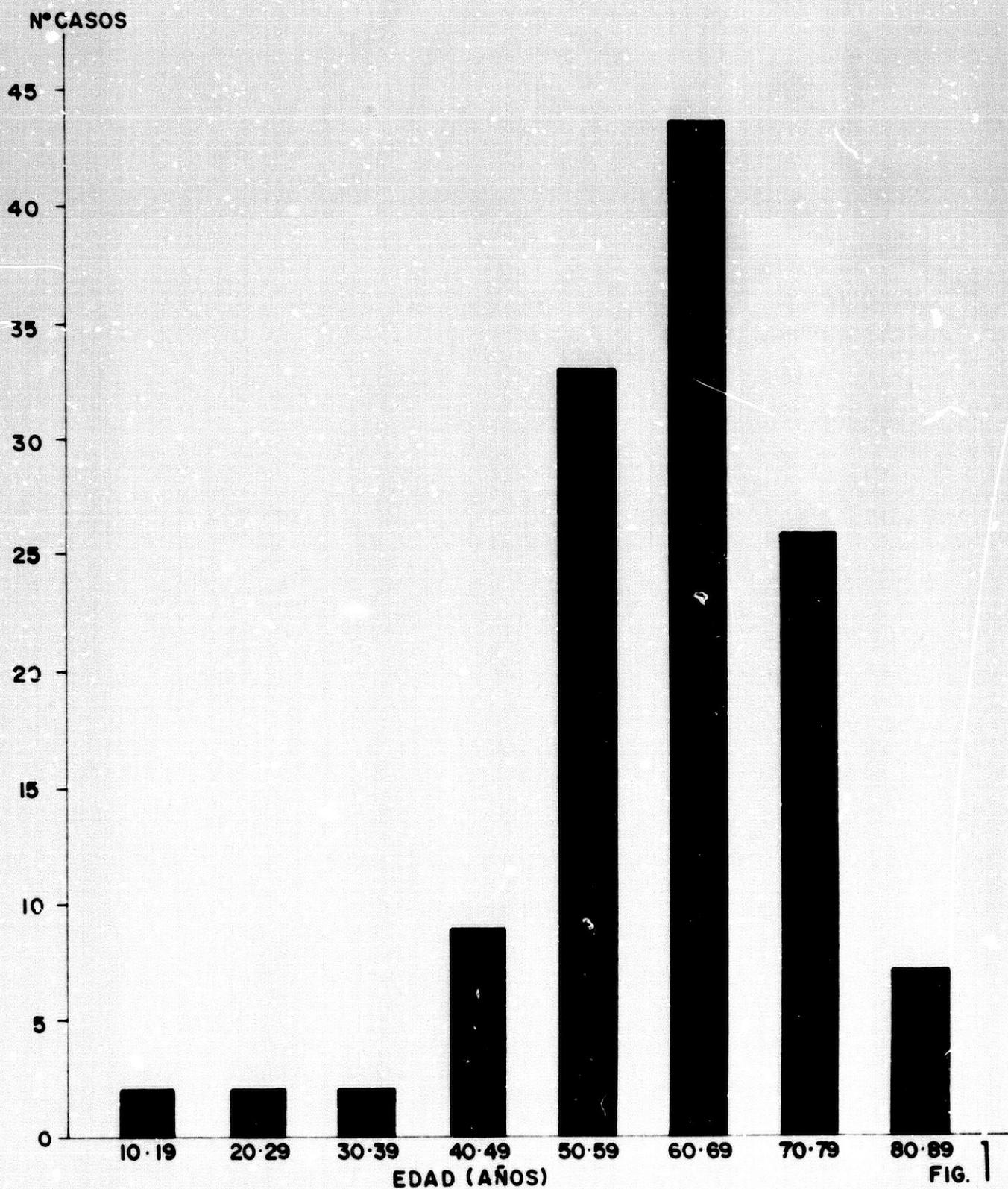


FIG. 1

# SEXO

□ FEMENINO  
■ MASCULINO

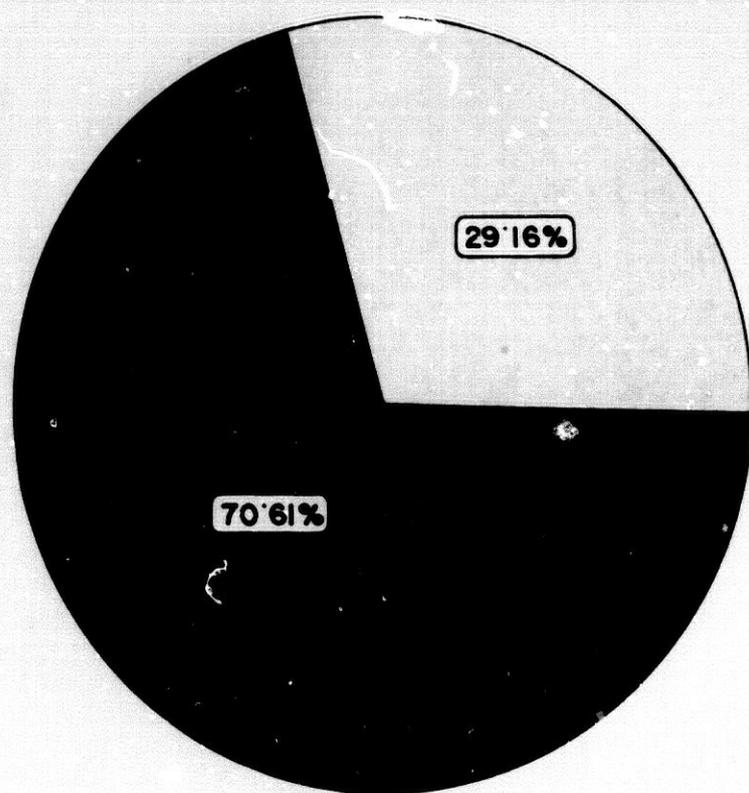


FIG. 2



# ANATOMÍA PATOLÓGICA

□ HEPATOMAS

■ COLANGIOMAS

■ HEPATOBLASTOMAS

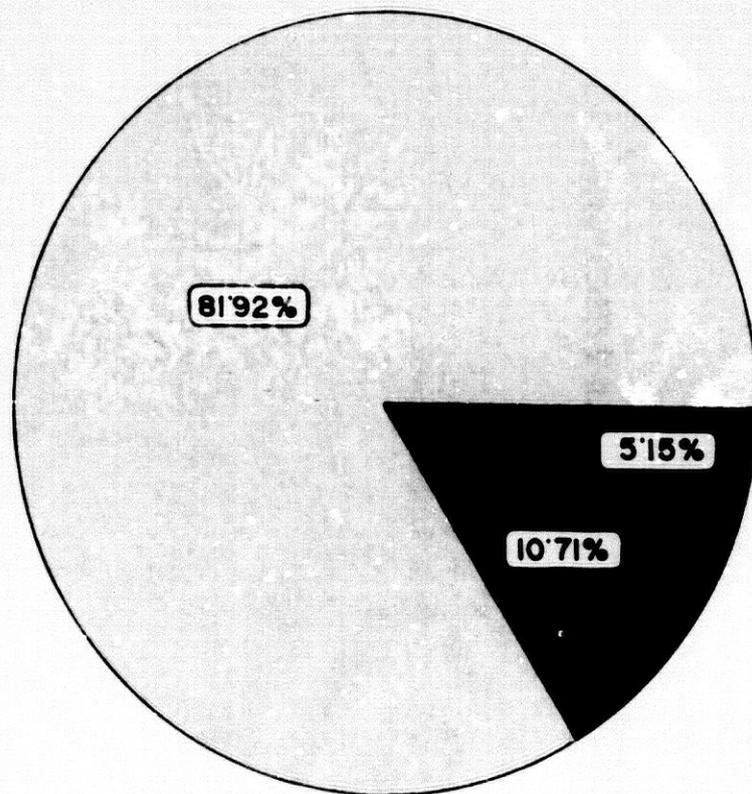


FIG. 4

# CASUÍSTICA ANUAL DEL C.H.C. DEPARTAMENTO MEDICO

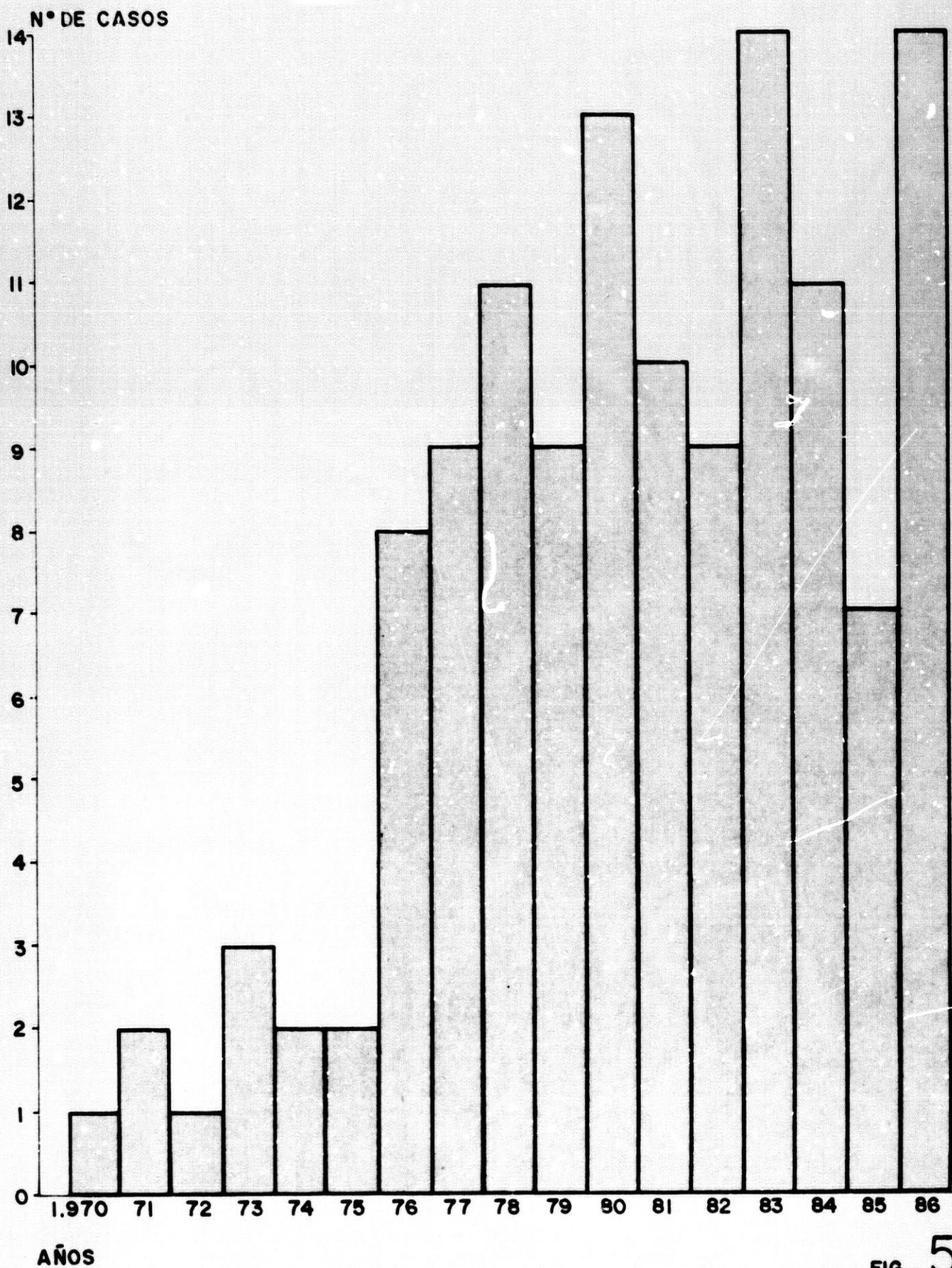


FIG. 5

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y A.F.P. / EDADES

■ α-I.F.P. (NEGATIVA)  
■ α-I.F.P. (POSITIVA)

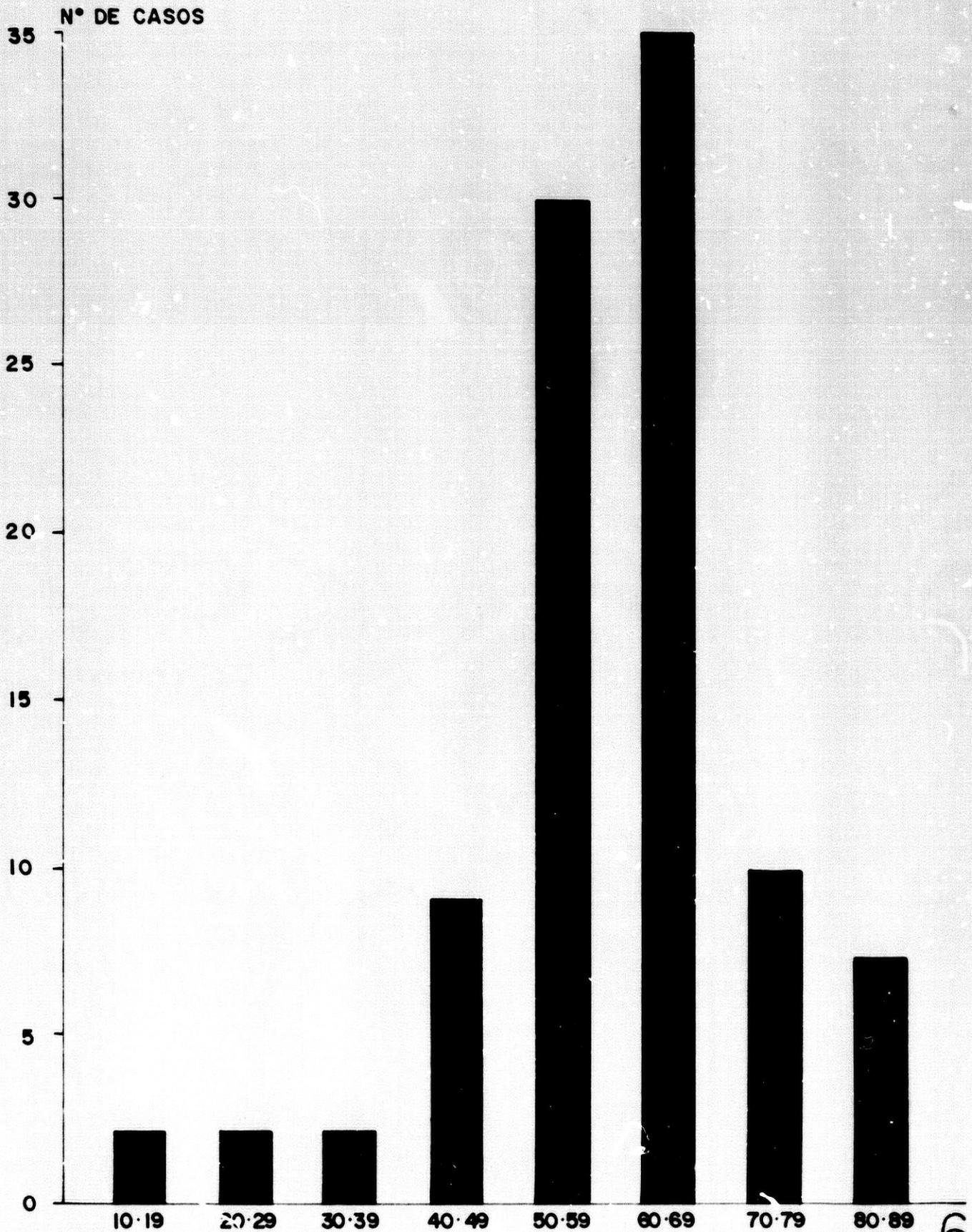


FIG. 6

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y TRANSAMINASAS

- C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO
- C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO
- HÍGADO METÁSTASICO

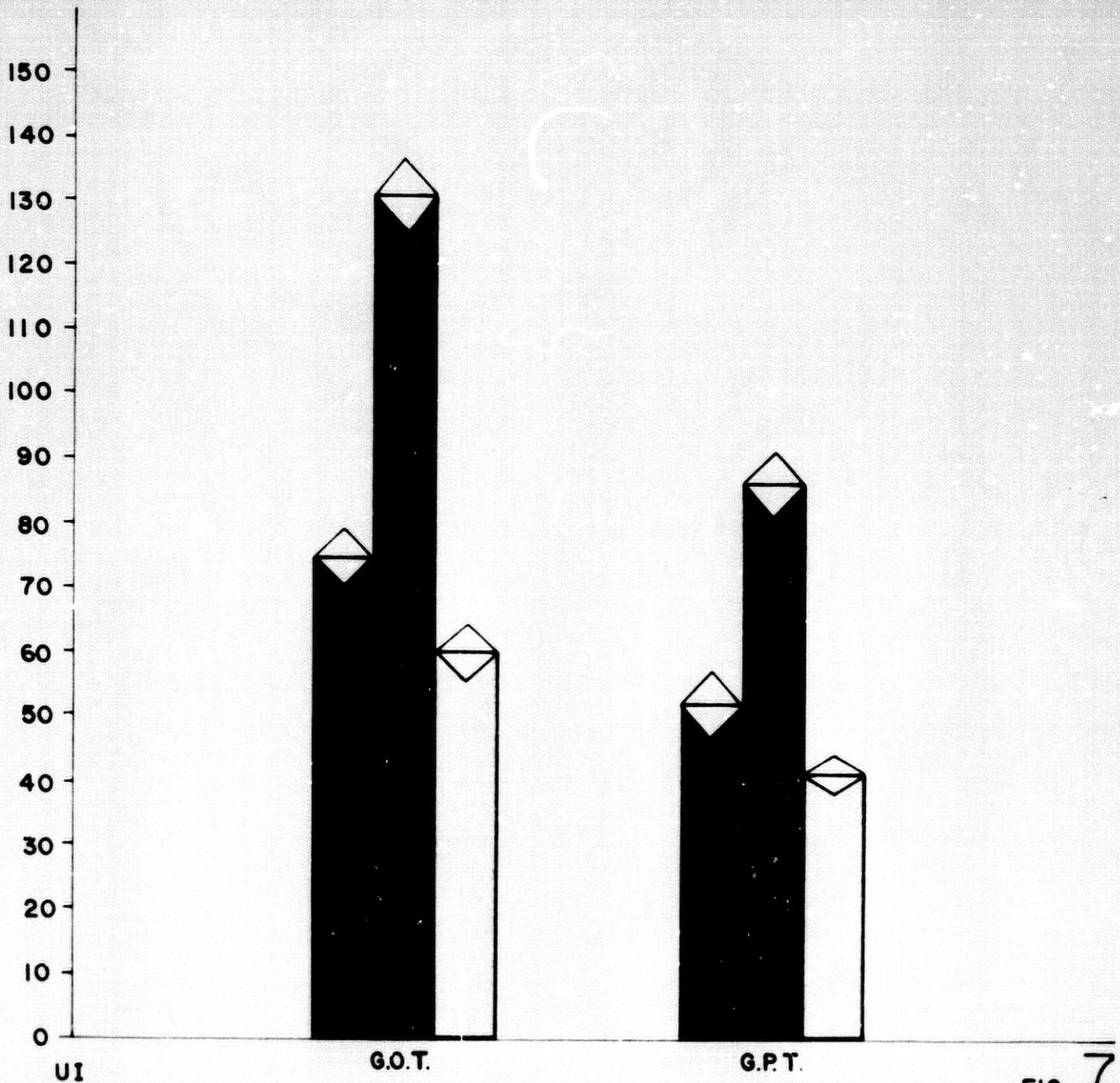
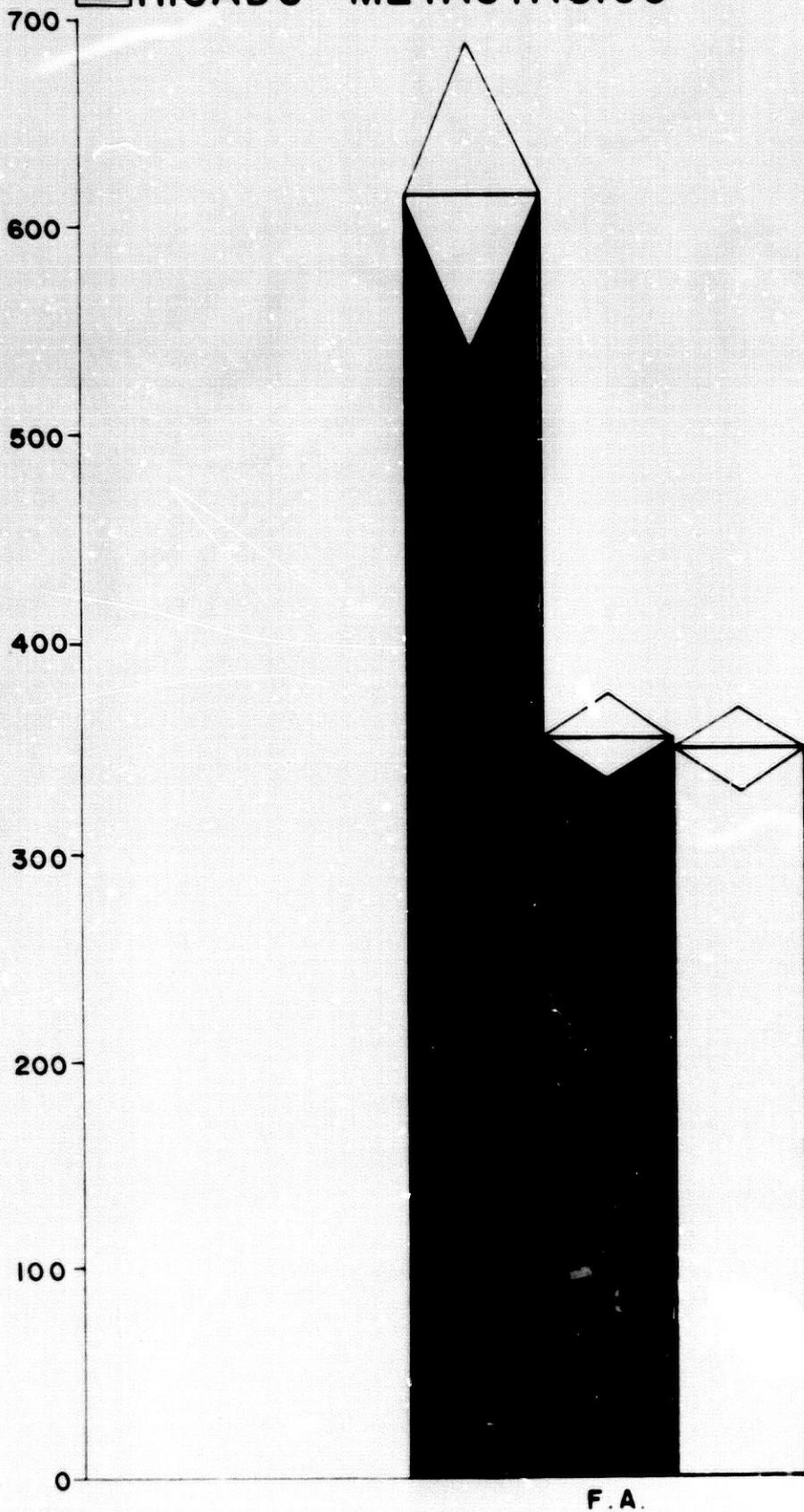


FIG. 7

# NEOPLASIAS PRIMARIAS DE HÍGADO Y FOSFATASA ALCALINA

- C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE SANO
- C.H.C. EN HÍGADO PREVIAMENTE CIRRÓTICO
- HÍGADO METÁSTASICO



UI

F.A.

FIG. 8

# F.A. Y G.G.T EN METÁSTASIS HEPÁTICA Y HEPATOMA PRIMARIO CON B.D. < 3mg.

■ METÁSTASIS HEPÁTICA  
□ HEPATOMA PRIMARIO

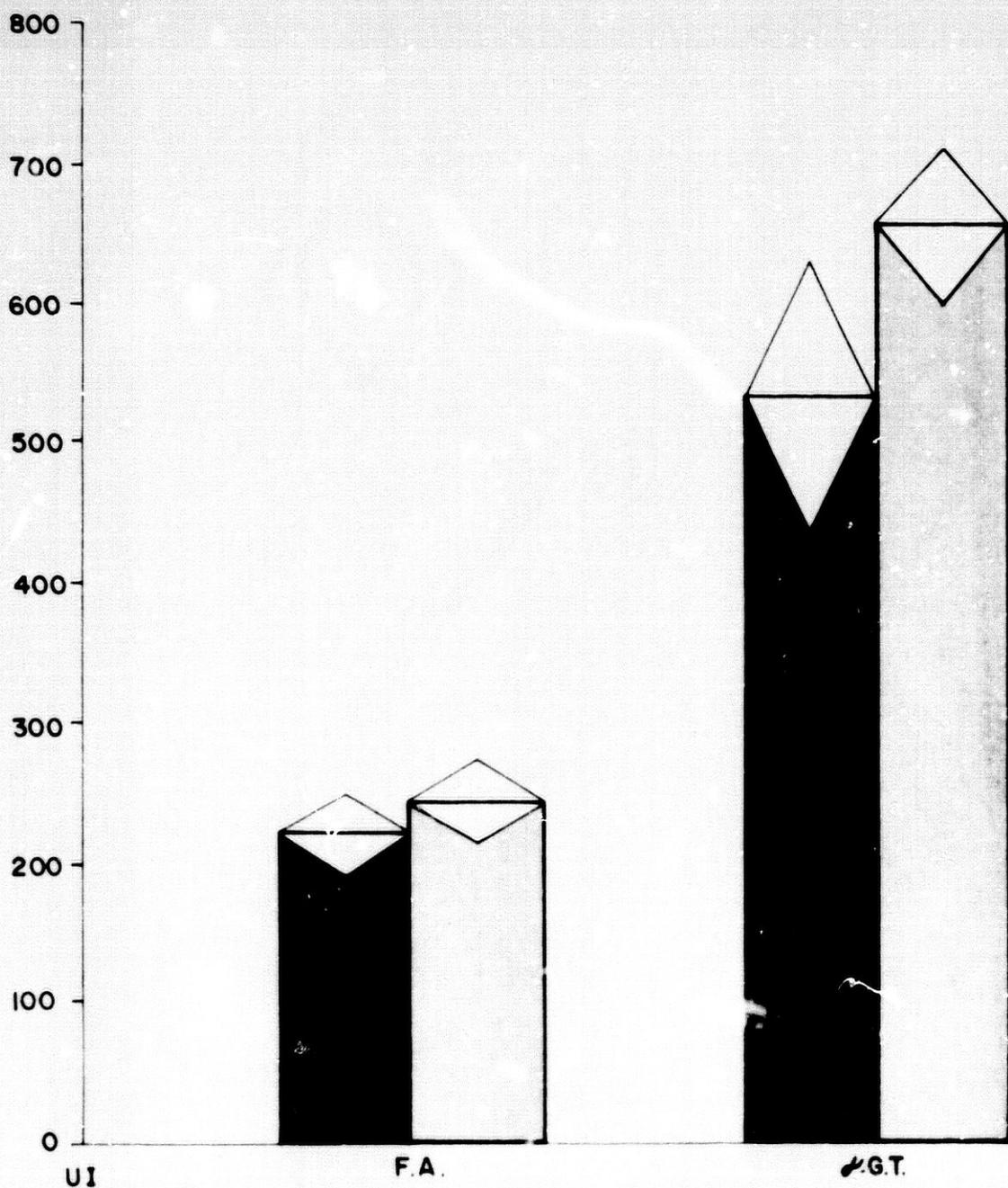


FIG. 9