



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS DE PACIENTES
CON HEPATOCARCINOMA QUE DEBUTAN CON HIPOGLUCEMIA
COMO SÍNDROME PARANEoplÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) – LIMA, PERÚ ENTRE
ENERO 2000 - DICIEMBRE DE 2018”**

AUTORA: ANA KARLA URIBE RIVERA

ASESOR: Dr. ELOY RUIZ FIGUEROA

**LIMA – PERÚ
2020**

RESUMEN:

La hipoglicemia como síndrome paraneoplásico de hepatocarcinoma es rara. Factores de riesgo para desarrollar esto en hepatocarcinoma son enfermedad metastásica, trombosis de vena porta, alfafetoproteína elevada, gran tamaño tumoral e infección por virus hepatitis B. El único tratamiento que ha demostrado resolver la hipoglicemia en hepatocarcinoma es la cirugía, sea exéresis total o parcial del tumor.

Objetivo: describir las características clínicas y quirúrgicas de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que debutan con cuadro de hipoglucemia.

Diseño de estudio: estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal

Criterios de inclusión: Diagnóstico anatomopatológico de Hepatocarcinoma, hipoglicemia al debut de la enfermedad, ECOG: 0-1.

Plan de análisis: revisión de historias clínicas, ficha de recolección de datos.

Palabras claves: hepatocarcinoma, hipoglicemia, síndrome paraneoplásico.

INTRODUCCION:

La asociación existente entre hipoglucemia y tumores no pancreáticos se encuentra descrita, la hipoglicemia paraneoplásica ocurre por distintos mecanismos, la mayoría de tumores que causan hipoglicemia de origen tumoral de células no aisladas (siglas NICTH) son tumores gastrointestinales, de páncreas, pulmonar, suprarrenales y de ovarios (1). El cuadro de hipoglucemia tumoral de células no aisladas de los islotes (NICTH) es una entidad paraneoplásica rara y descrita del hepatocarcinoma cuando los pacientes presentan estas manifestaciones, su supervivencia disminuye independientemente del tamaño y estadio clínico, la NICTH tiene pronóstico desfavorable y baja supervivencia. Se estima que entre 4 a 27% de los pacientes con hepatocarcinoma tienen síndromes paraneoplásicos asociados (2) otras series mencionan hasta 30% (1).

Existen dos tipos de hipoglicemia descritas en estos pacientes: Tipo A, cuya presentación es leve a moderada, su frecuencia es menor y ocurre en tumores que tienen gran velocidad de crecimiento, tienen baja ponderal (caracterizada por pérdida muscular), una vez producida hipoglucemia, la mortalidad es más alta, pudiendo llegar a sobrevivir menos de dos semanas (2). Tipo B es más frecuente, está relacionado a tumoraciones bien diferenciadas, caracterizadas por su crecimiento lento y progresivo, poco relacionado a pérdida de masa muscular. El cuadro de hipoglicemia aparece entre 2 a 10 meses antes previo a muerte según reportes (3). Representando el 5-13% de estos pacientes y se relaciona al aumento de la secreción de origen tumoral de IGF-2 que es procesado como pro-IGF-2, con pobre metabolismo relacionado a los hepatocitos defectuosos. La pro-IGF-2 defectuosa es más pequeña, por ello, tiene mayor capacidad de atravesar las membranas capilares y estimular más receptores de insulina que el IGF-2 no alterado. Esto ocurre en etapas iniciales y se caracteriza por mayor absorción de glucosa en los tejidos e hipoglucemia persistente que no se corrige pese a manejo médico con terapia convencional (3). Al diagnosticarse, el nivel sérico de IGF2 total puede ser normal, pero las proporciones de Pro-IGF2: IGF2 e IGF2: IGF1 se encuentran elevadas (4). Respecto al control de la hipoglicemia paraneoplásica, la

extirpación quirúrgica sea total o resección de la mayor cantidad de carga tumoral hepática, es el método de elección para su manejo a largo plazo; respecto a otras opciones en casos no operables, la quimioterapia puede reducir efectivamente el volumen del tumor y mejorar el cuadro de hipoglicemia (4). El tratamiento según resultados de Saigal et al (1) en su revisión sistemática actual sugirieron que citorreducción mediante cirugía es más efectiva, especialmente en la hipoglicemia de tipo B, y cuando la extirpación completa del tumor puede lograrse, existe un rango de mortalidad hospitalaria que abarca el 7,1% (5). También existen informes sobre mejoría de la sobrevida a los 6 meses, con el manejo citorreductor después de la inyección de etanol y la quimioembolización transarterial (TEACE). También quimioterapia, radioterapia y embolización selectiva son otras opciones de tratamiento conservador (3-4).

En nuestro país no tenemos estudios sobre este subgrupo de pacientes, se han descrito manejo medico conservador o quirúrgico a nivel internacional, sin embargo, no tenemos cifras en relación a la prevalencia o manejo en nuestra realidad. Al ser una entidad rara, no hay estudios para establecer un estándar de manejo. Según series de casos, se reporta hasta en el 32,75% de nuestra población (9), lo cual sobrepasa las estadísticas internacionales. Se desconoce su prevalencia e incidencia nacional, por lo que es necesario valorar el mejor manejo posible de estos pacientes, identificar este cuadro como debut de hepatocarcinoma (3) y determinar la solución adecuada de este problema.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar las características clínicas y quirúrgicas de pacientes con cáncer hepatocelular que debutan con hipoglucemia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) - Perú entre enero 2000 - diciembre de 2016.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- (1) Determinar la frecuencia de presentación de hipoglicemia en pacientes con hepatocarcinoma.
- (2) Describir las características clínicas, patológicas y quirúrgicas de los pacientes con hepatocarcinoma e hipoglicemia.
- (3) Determinar las comorbilidades más frecuentes asociadas a pacientes con cáncer hepatocelular que debutan con hipoglucemia.
- (4) Describir los tipos de tratamiento quirúrgico en pacientes con hepatocarcinoma e hipoglicemia.
- (5) Describir la frecuencia de resolución de hipoglicemia tras el tratamiento quirúrgico y sobrevida global de los pacientes con esta forma de presentación clínica al debut.

MATERIALES Y MÉTODOS:

a) Diseño de la investigación:

El presente es un estudio tipo descriptivo, retrospectivo y transversal.

b) Población:

Todos los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que debutaron con hipoglicemia entre enero 2000 hasta diciembre 2018.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de Hepatocarcinoma que debuta con hipoglicemia.
- Síntomas de hipoglicemia descritos y constatado en historia clínica.
- Hipoglicemia al debut de la enfermedad utilizando la escala de valoración de hipoglicemia según la Asociación Americana de Hipoglicemia (ADA).
- ECOG Performance Status: 0-1.
- Pacientes que han tenido resecciones hepáticas mayores (hemihepatectomía, trisegmentectomía)

Criterios de exclusión:

- No contar con glicemia de ingreso.
- ECOG performance status > 2.
- Otra neoplasia concomitante.
- Enfermedades mentales.
- Pacientes con antecedente de diabetes mellitus en tratamiento.
- Laparotomía exploratoria con toma de biopsia.

c) Muestra:

Con una población de referencia de 3254 pacientes con neoplasia de origen hepático, 2800 con diagnóstico de hepatocarcinoma y teniendo en cuenta que la frecuencia de este tipo de presentación es rara (según literatura 4%), se utilizó la base de datos de la Unidad Hepato-pancreato-biliar (HPB) del departamento de Abdomen del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para filtrar todos los casos descritos desde enero 2000 hasta diciembre 2018 con este diagnóstico, por lo que la muestra será toda la población que cumpla los criterios de inclusión.

d) Definición operacional de variables:

Variable	Definición	Tipo por su Naturaleza	Indicador	Escala de Medición	Categoría y sus Valores	Modo de verificación
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Cuantitativa	Años	Ordinal	0-11 12-17 18-29 30-59 >/= 60	Historia Clínica
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa	Sexo	Ordinal	Masculino Femenino	Historia Clínica
Síntoma principal	Síntoma de debut en hipoglicemia	Cualitativo	Triada de Whipple	Nominal	1 = Síntomas compatibles con hipoglicemia. 2= No síntomas	Historia clínica

Hipoglicemia de ingreso	Grado de hipoglicemia según escala de ADA	Cualitativa	Mg/dl	Ordinal	1= GRADO 1 2= GRADO 2 3= GRADO 3	Historia Clínica
Alfafeto Proteína (AFP)	Marcador tumoral	Cuantitativa	ng/ml	Nominal	1= NORMAL (<7 ng/ml) 2= ALTERADO (>7 ng/ml)	Historia Clínica
Otros trastornos hidroelectrolíticos (THE) relacionados	Presencia de otras alteraciones HE	Cuantitativa	Valores de electrolitos medidos en sangre	Nominal	1= SI 2= NO	Historia clínica
Infección por virus de hepatitis B (VHB)	Presencia de VHB en estudio serológico	Cualitativa	Valores de referencia medidos en sangre	Nominal	1= SI 2= NO	Historia clínica
Tipo histológico	Diferenciación de las células hepáticas	Cualitativa	Grado de diferenciación	Nominal	1= Diferenciado (G1) 2= Moderadamente diferenciado (G2)	Historia Clínica

					3= Indiferenciado (G3)	
Tratamiento	Método de manejo de cuadro de hipoglicemia	Cualitativa	Médico Quirúrgico	Nominal	1= Manejo medico 2= Manejo quirúrgico	Historia Clínica
Sobrevida global	Sobrevida de paciente desde el diagnostico hasta fallecimiento	Cualitativa	Meses	Ordinal	1= 0 – 6 meses 2= 7 – 12 meses 3= 13 – 18 meses 4= 19 – 24 meses 5= > 24 meses	Historia Clínica
Glicemia post tratamiento	Valores de glicemia según ADA	Cualitativa	Mg/dl	Ordinal	1= Hipoglicemia (< 70mg/dl) 2= Normal (70 – 100 mg/dl) 3= Hiperglicemia (>100mg/dl)	Historia Clínica
Tamaño tumoral	Estadificación del cáncer según su tamaño	Cualitativa	Avance del cáncer en el órgano	Ordinal	T1 T2 T3 T4	Historia Clínica

Tipo de cirugía	Resección del tumor en su totalidad o no	Cualitativa	Tratamiento o quirúrgico	Nominal	<p>1= Márgenes de sección macroscópica y microscópicamente libres de enfermedad (R0)</p> <p>2= Márgenes de pieza operatoria con enfermedad microscópica (R1).</p> <p>3= Tumor macroscópico en lecho quirúrgico. (R2)</p>	Historia Clínica
Tipo de resección	Resección hepática	Cualitativa	Tratamiento o quirúrgico	Nominal	<p>1= Hemihepatectomía derecha</p> <p>2= Hemihepatectomía izquierda.</p> <p>3= Trisegmentectomía derecha</p> <p>4= Trisegmentectomía izquierda.</p> <p>5= Otras resecciones hepáticas.</p>	Historia Clínica

e) Procedimientos y técnicas

Se recolectará a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión de la base de datos de la Unidad Hepato-pancreato-biliar (HPB) del departamento de Abdomen, con confirmación de diagnóstico anatomopatológico de hepatocarcinoma de la base de datos del departamento de patología en INEN durante el periodo del estudio. Por medio de una ficha de recolección de datos, las historias clínicas será evaluadas y recolectadas por la autora, con segunda revisión de filtro de información por el asesor temático

f) *Ética de la Investigación*

Este proyecto de investigación no requiere ser sometido a los Comités de Ética de la UPCH y del INEN, dado a que solo se manejan datos que proceden de las historias clínicas y los nombres de los pacientes se mantendrán en anonimato. La recolección de datos es con fines estrictamente académicos y de investigación. La investigadora declara no tener conflicto de interés alguno. El proyecto será autofinanciado por la autora responsable del mismo.

g) *Plan de análisis:*

Se utilizará ficha de recolección de datos, los cuales será colocados en sistema SPSS para los cálculos: se utilizará Test de Student para variables continuas y Chi Cuadrado para variables cualitativas, con un intervalo de confianza de 95%. La forma en que la información obtenida en esta serie de casos será descrita es en forma de presentación escrita, con tablas de frecuencia y gráficos de barras representando los resultados.

REFERENCIAS:

- (1) Saigal S. A Case of Hepatocellular Carcinoma Associated With Troublesome Hypoglycemia: Management by Cytorreduction Using Percutaneous Ethanol Injection. [Internet]. 1998 [citado 25 abril 2020]: Am J Gastroenterol 93: 1380-1381, 1998.:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9707076/>. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9707076/>
- (2) Sharma M. Refractory Hypoglycemia Presenting as First Manifestation of Advanced Hepatocellular Carcinoma [Internet]. ACG CASE REPORTS JOURNAL: CASE REPORT LIVER 2014 [citado 28 mayo 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/acgcr/Fulltext/2014/10000/Refractory_Hypoglycemia_Presenting_as_First.22.aspx?exportImagesToPpt=true
- (3) S A A van den Berg, and C G Krol. Pro-IGF2-induced hypoglycaemia associated with hepatocellular carcinoma [Internet]. In Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports.2017 [citado 28 mayo 2020]. Disponible en: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2017/1/EDM17-0004.xml>
- (4) J.F. Justin. Ofor E. Tony B. et al. Intractable Fasting Hypoglycemia as a Manifestation of Hepatocellular Carcinoma. [Internet]. Case Reports in Hepatology Volume 2017, Article ID 7465025, 3 pages. Disponible en : <https://www.hindawi.com/journals/cr/hep/2017/7465025/>
- (5) Yeung RT: Hypoglycemia in hepatocellular carcinoma: a review. [Internet]. Hong Kong Med J 3: 297-301, 1997. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11847375/>
- (6) CHEN-YEN TSAI, SHOU-CHU CHOU, HSIEN-TA LIU et al. Persistent hypoglycemia as an early, atypical presentation of hepatocellular carcinoma: A case report and systematic review of the literature. [Internet]. ONCOLOGY LETTERS 8: 1810-1814, 2014. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156172/>
- (7) Shutong Zhou, Lei Jiang, Mingxiao Sun. Recurrent Hypoglycemic Coma as the Initial and Single Clinical Manifestation of Advanced Hepatocellular Carcinoma. [Rev Soc Peru Med Interna] J Gastrointest Canc (2015) 46:64–67.

PRESUPUESTO: dicho estudio será autofinanciado.

Bienes de Consumo	S/.300.00
- Escritorio	S/. 50.00
- Impresión de ficha de datos/otros	S/. 50.00
- Informática	S/. 50.00
- Internet (600hrs)	S/. 150.00
Servicio Consultoría	S/. 400.00
- Estadística	S/. 400.00
TOTAL	S/. 700.00

CRONOGRAMA:

MESES	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	X			
ELABORACION DEL PROYECTO	X			
REVISION DE PROYECTO	X			
FASE DE EJECUCION		X		
REGISTRO DE DATOS			X	
ANALISIS ESTADISTICO			X	
ELABORACION DE INFORME				X
PRESENTACION DE INFORME				X

ANEXO – FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

CARACTERISTICAS CLINICAS:	
○ Sexo:	
○ Edad:	
○ Síntoma inicial:	
○ Grado de glicemia de ingreso:	- Nivel 1: - Nivel 2: - Nivel 3:
○ Valor inicial AFP:	
○ Asociación a otros THE:	
○ Relación con infección VH:	
○ Tratamiento:	
○ Sobrevida:	
○ Glicemia post operatoria:	
CARACTERISTICAS QUIRURGICAS:	
○ Tamaño tumoral:	
○ Estadio clínico:	
○ Tipo de cirugía:	- R0 - R1 - R2
○ Tipo de resección:	