



UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER HEPATOCELULAR Y GRUPO SANGUÍNEO ABO: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

PAULA FABIOLA MÉNDEZ IBAÑEZ

ASESOR:

Dr. JOSÉ CABALLERO AL VARADO

TRUJILLO – PERÚ

2018

MIEMBROS DEL JURADO:

**DR.
PRESIDENTE**

**DR.
SECRETARIO**

**DR.
VOCAL**

**DR.
ASESOR**

DEDICATORIA

*Quiero dedicar este trabajo a mis padres,
por ser mi inspiración y motor
para seguir en este largo trayecto, por acompañarme siempre
en cada uno de los momentos más importantes de mi existencia,
por todo lo mucho que me han dado en esta vida,
por aquellos sabios consejos que sirvieron de derrotero
Y por todo su amor, confianza y apoyo.*

Paula Méndez Ibañez

AGRADECIMIENTOS

*A Dios, porque que me da un día más de vida y salud
para alcanzar todo lo que me he propuesto en la vida.*

*A mi asesor de tesis, por su guía,
su tiempo y consejo para hacer posible este trabajo*

*A mis maestros docentes, de mi Universidad, alma mater
por su apoyo al brindarme los conocimientos,
que han servido para alcanzar mis metas como profesional médico*

Paula Méndez Ibañez

INDICE

	<i>Página</i>
PÁGINAS PRELIMINARES.....	02
RESUMEN.....	06
ABSTRACT.....	07
INTRODUCCIÓN.....	08
PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS.....	43

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si existe asociación entre el carcinoma hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO en pacientes atendidos en los Hospitales Belén, Hospital Víctor Lazarte Echeagaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio casos y controles poblacional; el proceso de selección fue realizado bajo los criterios de inclusión y exclusión, teniendo como total de registrados a 1151 pacientes, pero por motivos de depuración, desaparecidos y repetidos sólo se consideraron 249 casos y 315 controles.

RESULTADOS: En relación a la distribución de pacientes según grupo sanguíneo "O" y grupos de estudio; de los pacientes con Cáncer Hepatocelular (CHC) el 53.01 % tienen el grupo sanguíneo "O" con un ORc 0,28; IC 95% [0,19-0,41]; y el 35,74% tienen el grupo sanguíneo "A" con un ORc 4,06; IC 95% [2,65-6,21], ambos con un $p= 0,001$. También se realizó el análisis univariado de variables clínicas generales, resultando significativas el género masculino con un ORc 1,49; IC 95% [1,07-2,08] ($p < 0,05$) y el antecedente familiar de CHC ($p < 0,001$). Las variables como el VHB (50,48%), VHC (22,22%), alcoholismo (22,54%), Diabetes Mellitus (35,24%) y otros (23,17%) no resultaron ser significativas encontrándose en mayor número en los controles.

CONCLUSIONES: Existe asociación entre el grupo sanguíneo ABO y cáncer hepatocelular, teniendo el grupo sanguíneo "A" cuatro veces más riesgo. Las variables con mayor significancia fueron el género masculino y antecedente familiar de cáncer hepatocelular.

PALABRAS CLAVES: Cáncer Hepatocelular, grupo sanguíneo, grupo sanguíneo ABO; factor de riesgo.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine if there is an association between hepatocellular carcinoma and the ABO blood group in patients treated at the Hospitales Belén, Hospital Víctor Lazarte Echegaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo during the period from January 2005 to December 2015

MATERIAL AND METHODS: A population-based case-control study was conducted; the selection process was carried out under the inclusion and exclusion criteria, having as a total of 1151 patients registered, of which, for reasons such as depuration, missing and repeated, only recorded data were recorded in the clinical records of 249 and 315 for the cases and controls respectively.

RESULTS: In relation to the distribution of patients according to blood group "O" and study groups; of the patients with Hepatocellular Cancer (HCC) 53.01% have the blood group "O" with a ORc IC 95% 0.28 [0.19-0.41]; and 35.74% have blood group "A" with an ORc IC 95% 4.06 [2.65-6.21], both with $p = 0.001$. It was also done; the univariate analysis of the general characteristics of the study showed that the variables with the greatest significance ($p < 0.05$) were the male gender with an ORc CI 95% 1.49 [1.07-2.08] and a family history of CHC with a $p = 0.001$. The variables such as HBV (50.48%), HCV (22.22%), alcoholism (22.54%), Diabetes Mellitus (35.24%) and others (23.17%) were not found to be significant. greater number in the controls.

CONCLUSIONS: There is an association between the ABO blood group and hepatocellular cancer, with the blood group "A" four times more risk. The variables with the greatest significance were the male gender and family history of hepatocellular cancer.

KEYWORDS: Hepatocellular cancer; blood groups; ABO blood grouping; risk factor.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer hepatocelular (CHC) constituye la tercera causa más frecuente de muertes relacionadas a esta condición a nivel mundial y es el sexto cáncer más frecuente del sistema gastrointestinal (1–4). El carcinoma hepatocelular, sigue incrementando su incidencia en varias regiones de todo el mundo y se asocia con pobre supervivencia global (5). La proporción de mortalidad e incidencia es 0,95, lo que demuestra el mal pronóstico de éste cáncer (6). Las tasas más altas de incidencia se registran en los países del sudeste de Asia y África subsahariana, donde la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es altamente endémica; los países del sur de Europa y América del Sur tienen tasas de incidencia media-alta y baja respectivamente; Perú tiene la incidencia más alta de CHC (7,8).

El cáncer hepatocelular es un tumor maligno primario de células epiteliales del hígado. Se extiende de un tumor bien diferenciado con células epiteliales indistinguibles de los hepatocitos normales a una neoplasia pobremente diferenciada. Las células pueden ser células uniformes o marcadamente pleomórficas, o de forma gigante (9,10). Varios sistemas de clasificación han sido diseñados para estratificar esta patología y ayudar en la determinación del pronóstico y tratamiento; estos sistemas utilizan diferentes variables como el número de tumores, extensión y localización, severidad de la disfunción hepática, y el rendimiento de estado del paciente (11).

Dentro de éstos sistemas se describe la clasificación Tumor-nódulo-metástasis (TNM) el cual ha sido y sigue siendo un método que se utiliza ampliamente para todos los tumores sólidos; la clasificación de Okuda fue la primera en incorporar las características del tumor y la gravedad de la disfunción hepática, actualmente tiene una menor capacidad predictiva porque los tumores se identifican en tamaños mucho más pequeños y los tratamientos locales son potencialmente curativos; el Programa Italiano del cáncer hepatocelular es un buen indicador de resultado a largo plazo después de la resección curativa; la estadificación integrada de Japón incorpora las características del tumor de la clasificación TNM y la severidad de la enfermedad hepática subyacente mediante el score Child-Turcotte-Pugh (CTP); el sistema de clasificación de la Clínica Barcelona para cáncer hepatocelular (BCLC) va desde un estadio de cáncer muy precoz hasta un estadio terminal, ésta fue la primera en enlazar la estratificación con las recomendaciones terapéuticas correspondientes, e incorporando el concepto de que la adición del estado funcional del paciente aumenta el poder discriminatorio de los sistemas de pronóstico; y por último el esquema de clasificación de pronóstico de Hong Kong por estadios del cáncer de hígado (HKLC) (12,13).

El incremento del CHC está relacionado con diversos factores de riesgo como la cirrosis, considerándose el factor de riesgo independiente más importante, la infección del VHB y VHC constituyen el 80-90 % de todos los casos en el mundo; la exposición al consumo de alcohol, tabaco y aflatoxina (14-16). Además, existen factores metabólicos como la Diabetes Mellitus (DM) que

contribuyen en la hepatocarcinogénesis, ocasionado por el estado de hiperinsulinemia, generación de radicales libres por la inflamación crónica y estrés oxidativo que cumplen un rol significativo en la progresión de la enfermedad (17). Otros factores de riesgo son la edad avanzada, el sexo masculino y la carga genética que lleva a un aumento de 3 veces el riesgo para cáncer hepatocelular en personas con parientes de primer grado (18-20). Se han reportado asociaciones entre el grupo sanguíneo ABO y el cáncer hepatocelular (CHC) en diversos estudios epidemiológicos; donde se observó una relación positiva entre los antígenos AB y diversos cánceres gastrointestinales, teniendo como principal el cáncer hepatocelular (21).

El grupo sanguíneo ABO es uno de los más importantes sistemas sanguíneos humanos, definido por restos de carbohidratos que aparecen en la superficie de los glóbulos rojos; el gen ABO es heredado del complejo HLA localizado en el cromosoma 9q34 determinando el tipo de sangre de la persona mediante la codificación de tres glicosiltransferasas. Además, son altamente expresados en la superficie de muchas células epiteliales, incluyendo gastrointestinales, broncopulmonares y urogenitales (22-24).

El grupo sanguíneo ABO se ha relacionado con el riesgo y la supervivencia de varios tumores malignos, encontrándose riesgo aumentado de padecer cáncer de hígado, ovario y gástrico en personas con grupo sanguíneo A, por el contrario, reduciendo el riesgo de cáncer de páncreas en personas con grupo sanguíneo O (25-28).

Esto se debe a polimorfismos de un solo nucleótido en el locus ABO asociado con niveles séricos de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM -1) que intervienen en crear un ambiente favorable para el cáncer hepatocelular. El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina pleiotrópica envuelta en diversas patologías e induce la expresión de la E- selectina quien se encuentra aumentada y pone de manifiesta la posibilidad de que la inflamación crónica está relacionada significativamente con la iniciación del tumor y las metástasis (29,30).

Lavarone et al (Italia, 2016); realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si existe una asociación con el cáncer hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO, por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 194 individuos con cáncer hepatocelular comparado con 215 cirróticos descompensados sin cáncer hepatocelular, encontrando una prevalencia del grupo sanguíneo O en pacientes con CHC y cirrosis del 35% y 44% respectivamente ($p= 0.046$) (31).

Li et al (China, 2012); desarrollaron un estudio con el objetivo de observar la asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el CHC en pacientes con hepatitis B crónica; por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo en el que se incluyó un total de 6 275 pacientes con infección del VHB crónica, de los cuales 1 105 eran pacientes con CHC y 5 170 pacientes sin cáncer, encontrando que los pacientes con grupo sanguíneo A tuvieron un ORa = 1.39

para el CHC; ajustando la edad, sexo, diabetes mellitus tipo 2, cirrosis, antígeno E de la hepatitis B (32).

Shim et al (Korea, 2015); investigaron la asociación entre el genotipo ABO, especialmente el grupo A y el riesgo de CHC en pacientes coreanos; para lo cual realizaron un estudio de casos y controles, incluyendo a 1 538 pacientes con CHC recién diagnosticados y 1 305 personas de población general seleccionadas al azar, encontrando que el riesgo de CHC en el genotipo AA fue significativamente mayor que en OO (ORa = 1,773; IC 95% = 1,161 - 2,705). El riesgo en el grupo sanguíneo A también fue mayor que en el grupo sanguíneo O (ORa = 1,448; IC 95% = 1,005 - 1,897). No se encontraron diferencias significativas para los genotipos AA, BO, BB y AB, o grupo sanguíneo B y AB (33).

Hsiao et al (Taiwán, 2015); investigaron la asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el riesgo de cáncer en la población taiwanesa; para lo cual realizaron un estudio prospectivo, haciendo seguimiento a 3180 hombres y 3124 mujeres con edades iniciales que van desde 20 a 65 años por 27 años, la información del grupo de sangre se obtuvo de la inscripción en la tarjeta de identidad, la información de la incidencia de cáncer se confirmó mediante la revisión del Registro Nacional del Cáncer. Los cocientes de riesgos (CR) para los cánceres según los grupos sanguíneos ABO se calcularon utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox con ajuste multivariante, encontrando que el riesgo de cáncer total fue 1,66 para el grupo sanguíneo AB en los hombres y

1,28 para el grupo A en sangre en las mujeres, en comparación al grupo sanguíneo O de su respectivo género. Esta asociación positiva se observó principalmente en los cánceres por cáncer de pulmón y el cáncer gastrointestinal en los hombres, así como el cáncer de hígado y el cáncer gastrointestinal en las mujeres; con un IC de 95% (21).

Justificación

De acuerdo a las investigaciones presentadas, la distribución geográfica y las características genéticas influyen en la prevalencia de muchas enfermedades como el cáncer hepatocelular (CHC); una de las características genéticas que tienen distribuciones variables en el mundo es el grupo sanguíneo ABO; varias investigaciones han sido realizadas en países del mundo en los que la prevalencia de este cáncer es elevada, sin embargo en América Latina, la literatura es escasa, además la mayor prevalencia de cáncer de hígado primario se observa en Perú. Por lo anterior conocer la distribución del CHC en función al grupo sanguíneo puede ayudarnos a establecer grupos de riesgo e intervenir precozmente de manera preventiva.

El presente trabajo de investigación adicionalmente tiene valor teórico en el contexto de la investigación transnacional, porque quedará documentado para próximos estudios que deseen profundizar sobre la asociación del cáncer

hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO favoreciendo un mejor conocimiento de la relación y ser fuente de referencia para futuras investigaciones.

Planteamiento del problema

¿Existe asociación entre el carcinoma hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO en pacientes atendidos en los Hospitales Belén, Hospital Víctor Lazarte Echegaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015?

Hipótesis:

Hipótesis Nula:

H₀: No existe asociación entre el carcinoma hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO en pacientes atendidos en los Hospitales Belén, Hospital Víctor Lazarte Echegaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015.

Hipótesis Alternativa:

H₁: Si existe asociación entre el carcinoma hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO en pacientes atendidos en los Hospitales Belén, Hospital Víctor Lazarte Echegaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015.

Objetivos:**General:**

Determinar si existe asociación entre el carcinoma hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO en pacientes atendidos en los Hospitales Belén, Hospital Víctor Lazarte Echegaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015

Específicos:

1. Identificar la proporción de los diferentes tipos de grupos sanguíneos según el sistema ABO en los pacientes con carcinoma hepatocelular.
2. Identificar la proporción de los diferentes tipos de grupos sanguíneos según el sistema ABO en los pacientes con cirrosis hepática.
3. Comparar la proporción de los diferentes tipos de grupos sanguíneos según el sistema ABO en los pacientes con carcinoma hepatocelular y con cirrosis hepática.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIALES Y MÉTODOS

Población diana: Todos los pacientes que fueron atendidos y hospitalizados en el departamento de Gastroenterología o Cirugía Oncológica.

Población de estudio: Pacientes que cumplieron con los criterios de selección del Hospital Belén de Trujillo, Hospital Víctor Lazarte Echeagaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

Casos:

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer hepatocelular.

Controles:

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática.

Criterios de Exclusión

- Sin una historia u otra evidencia de cáncer diferente de CHC.

MUESTRA:**Tipo de muestreo:**

No fue necesario, este estudio fue poblacional.

Tamaño de la muestra:

Por la naturaleza del estudio no se requirió aplicar fórmula para el cálculo de la muestra, dado que este es un estudio de casos y controles poblacional (35-36).

Diseño de estudio:

Este estudio correspondió a un estudio observacional analítico de casos y controles poblacional (34).

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	INDICE
DEPENDIENTE				
CHC	Categórica	Nominal	HC	si/no
INDEPENDIENTE				
Grupo sanguíneo ABO	Categórica	Nominal	HC	si/no
Covariables				
Edad	Numérica – Discontinua	De razón	HC	años
Sexo	Categórica	Nominal	HC	M / F
Etiología C, etc.	Categórica	Nominal	HC	VHB, Alcoholismo,
Ant. Familiar CHC	Categórica	Nominal	HC	si/no
DM 2	Categórica	Nominal	HC	si/no
Score Child Pugh	Numérica – Discontinua	De razón	HC	5 - 15

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Carcinoma Hepatocelular: El cáncer hepatocelular es un tumor maligno primario de células epiteliales del hígado. Se extiende de un tumor bien diferenciado con células epiteliales indistinguibles de los hepatocitos normales a una neoplasia pobremente diferenciada (9-10).

Grupo sanguíneo ABO: El grupo sanguíneo ABO es uno de los más importantes sistemas sanguíneos humanos, definido por restos de carbohidratos que aparecen en la superficie de los glóbulos rojos (22-24).

2. PROCEDIMIENTO

Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, que acudieron a los hospitales donde se realizó el estudio (HBT, IREN, HVLE) durante el periodo de estudio comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015.

1. Para la realización de la presente investigación primero se presentó a la Escuela de Medicina y al Comité de Ética de la Universidad para obtener los permisos correspondientes, una vez obtenidas las resoluciones de ejecución del proyecto, se acudió a los hospitales para continuar con los permisos.
2. Para obtener la información requerida en la presente investigación se realizó coordinaciones con las autoridades correspondientes de los hospitales mencionados, por tanto, se hizo la redacción y presentación de solicitud donde se pidió el permiso para el desarrollo del estudio y la revisión de las historias clínicas de los pacientes estudiados que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo entre enero del 2005 a diciembre del 2015.

3. Una vez obtenido el permiso, se llevó el documento a los departamentos correspondientes (donde se encuentre la base de datos) para obtener el acceso a las fuentes informativas (Historias Clínicas).
4. Se aplicó como técnica de recolección de datos la Observación Indirecta ya que se recurrió a una fuente secundaria; que consiste en tomar los datos ya registrados por otra persona (médico o personal de la salud) en las historias de los pacientes (37).
5. Los datos de los pacientes se recogieron en una hoja de recolección de datos (ANEXO 01).

Hoja de recolección de datos.

La hoja de recolección de datos constó de dos partes la primera recolectó datos sobre los factores de riesgo para cáncer hepatocelular como el sexo, la edad, infección por VHB o VHC, alcoholismo, antecedente de cáncer hepatocelular y Diabetes Mellitus tipo 2.

Para la variable grupo sanguíneo ABO se incluyó el tipo de grupo y factor Rh; todos estos datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes asignados según los criterios de selección.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Los datos fueron ingresados en una base de datos procesados usando el paquete SPSS versión 23, en un equipo marca HP Windows 7 Core i5, con elaboración de cuadros según la valoración y los objetivos planteados dentro de la investigación para las respectivas conclusiones.

El registro de datos que están consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 23.0.

Estadística Descriptiva:

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y en las medidas de dispersión la desviación estándar, el rango. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2), Test exacto de Fisher para variables categóricas y la prueba t de student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

La magnitud del riesgo se cuantificó por medio del Odds Ratio (OR), el cual se evaluó a través de un análisis univariado para obtener el OR crudo y luego el OR ajustado a través de la regresión logística.

ASPECTOS ÉTICOS:

El presente proyecto se realizó respetando los lineamientos de la Declaración de Helsinki II, la cual fue promulgada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964, y cuya última revisión se llevó a cabo el 19 de octubre de 2013 en Brasil, dicha declaración detalla las recomendaciones que guían a las entidades de investigación biomédica que involucra a los seres humanos; la investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables. Por ello se considera la confidencialidad y anonimato: protegiendo la información que permita identificar a los participantes, es decir, se omitirá el nombre de los pacientes en el instrumento de recolección de datos de las historias clínicas (38).

No se realizó consentimiento informado porque no se aplicó algún tratamiento o experimentación durante el proceso de recolección de datos que podrían poner en peligro la integridad de la persona.

En la realización de nuestro proyecto tuvimos presente además la Ley General de Salud N° 26842, promulgada por el Congreso de la república Peruana el 9 de julio de 1997 y publicada el 20 de julio de 1997 en Lima. Se tomó en cuenta el Art. 117 ya que los datos estadísticos obtenidos de la asociación entre cáncer hepatocelular y grupo sanguíneo ABO, podrán ser brindados a las autoridades de salud en caso de que estos se requieran para realizar proyectos de mayor envergadura (39).

También nos basamos en el Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú aprobado por el consejo nacional del Colegio Médico del Perú del periodo 2007, el cual orienta la conducta de los médicos hacia el bien, busca lo correcto, además regula los deberes de los médicos. Según el artículo 43 todo médico que realiza investigación en humanos debe contar con la aprobación de un comité de ética debidamente acreditado, en éste caso solicitaremos la aprobación del comité de la Facultad de Medicina y del Departamento de Investigación de la “Universidad Privada Antenor Orrego”, además de la dirección de los Hospitales mencionados, quienes verificarán las consideraciones éticas propuestas para esta investigación (40).

III. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, y retrospectivo de casos y controles poblacional, el proceso de selección fue realizado bajo los criterios de inclusión y exclusión ya antes expuestos, correspondientes a los pacientes del Hospital Belén de Trujillo, Hospital Víctor Lazarte Echegaray e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2015, teniendo como total de registrados a 1151 pacientes, excluyendo las historias clínicas desaparecidas y repetidas, nos quedamos con 249 casos de cáncer hepatocelular que constituyeron los casos y 315 controles quienes tuvieron cirrosis hepática.

La tabla 1 muestra que se tuvo un total de 249 casos y 315 controles; el análisis univariado de las características generales del estudio mostró que las variables con mayor significancia ($p < 0,05$) fueron el género masculino con un ORc IC 95% 1,49 [1,07-2,08] y antecedente familiar de CHC con un $p = 0,001$. Las variables como el VHB (50,48%), VHC (22,22%), alcoholismo (22,54%), Diabetes Mellitus (35,24%) y otros (23,17%) no resultaron ser significativas encontrándose en mayor número en los controles.

El gráfico 1 muestra la distribución de pacientes según grupo sanguíneo y grupos de estudio; el grupo sanguíneo "O" obtuvo con cáncer a 132 pacientes y no cáncer a 252 pacientes, por el contrario, el grupo sanguíneo "A" obtuvo con

cáncer y no cáncer a 89 y 38 pacientes respectivamente; ambos con un $X^2 = 53,54$; $p < 0,001$.

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes según grupo sanguíneo "O" y grupos de estudio; de los pacientes con Cáncer Hepatocelular (CHC) el 53.01 % tienen el grupo sanguíneo "O" con un ORc IC 95% 0,28 [0,19-0,41]; y el 35,74% tienen el grupo sanguíneo "A" con un ORc IC 95% 4,06 [2,65-6,21]], ambos con un $p = 0,001$.

La tabla 3 muestra los factores asociados a Cáncer Hepatocelular (CHC) luego de realizar el análisis multivariado a través de la regresión logística, fueron el género masculino y grupo sanguíneo "A" como factores de riesgo y el grupo sanguíneo "O" como factor protector.

TABLA 1

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS GENERALES
Y GRUPOS DE ESTUDIO**

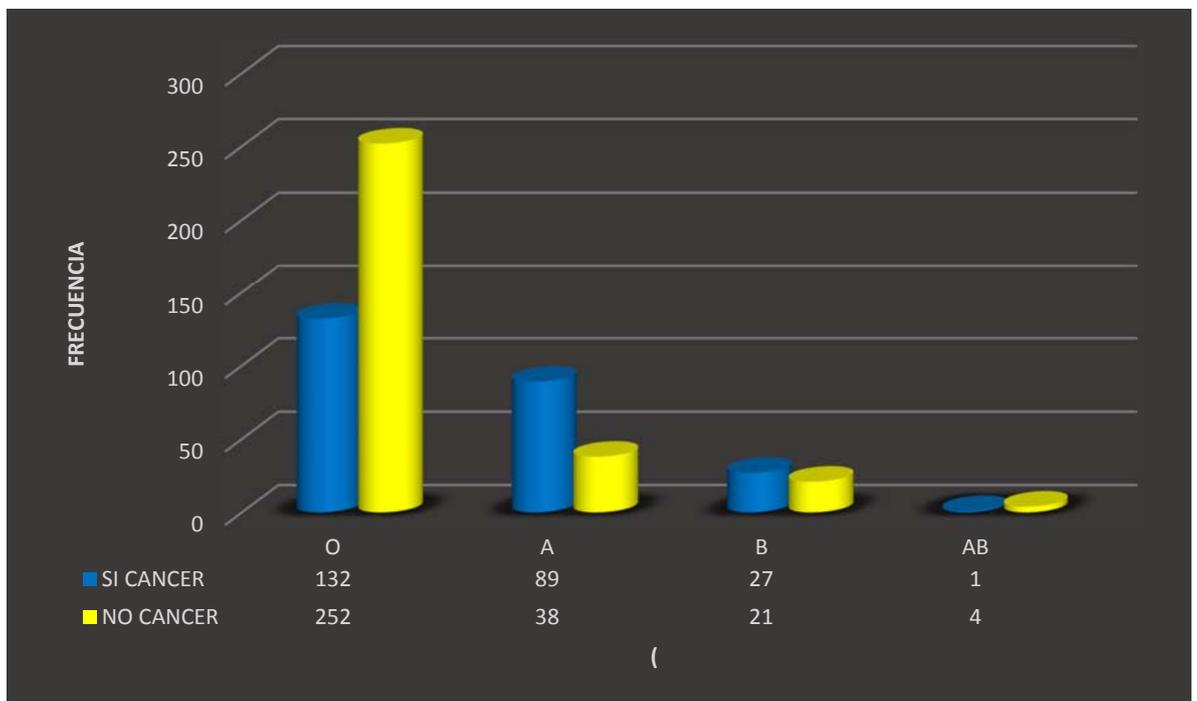
ESTUDIO MULTICENTRICO

2005 – 2015

Características generales	Grupo de estudio		ORc IC 95%	Valor p
	Casos (n = 249)	Controles (n = 315)		
Edad (años)	65,28 ± 15,49	64,93 ± 13,37	NA	0,771
Género (M/T)	133 (53,41%)	137 (43,49%)	1,49 [1,07- 2,08]	0,019
VHB (SI/T)	114 (45,78%)	159 (50,48%)	0,83 [0,59- 1,16]	0,268
VHC (SI/T)	65 (26,10%)	70 (22,22%)	1,24 [0,84- 1,82]	0,283
Alcoholismo (SI/T)	52 (20,88%)	71 (22,54%)	0,91 [0,61- 1,36]	0,636
Otros (SI/T)	65 (26,10%)	73 (23,17%)	1,17 [0,80- 1,72]	0,422
Antecedentes familiares de NM (SI/T)	20 (8,03%)	0 (0%)	NA	0,001
Diabetes mellitus (SI/T)	89 (35,74%)	111 (35,24%)	1,02 [0,72- 1,45]	0,901

* = t student; Chi cuadrado; T=total

GRAFICO 1
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRUPO SANGUINEO Y GRUPOS
DE ESTUDIO
ESTUDIO MULTICENTRICO
2005 – 2015



$X^2 = 53,54; p < 0,001$

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRUPO SANGUINEO “O” Y

GRUPOS DE ESTUDIO

ESTUDIO MULTICENTRICO

2005 – 2015

Grupo sanguíneo	Grupo de estudio		ORc IC 95%	Valor p
	Casos (n = 249)	Controles (n = 315)		
O (SI/T)	132 (53,01%)	252 (80,00%)	0,28 [0,19-0,41]	0,001
A (SI/T)	89 (35,74%)	38 (12,06%)	4,06 [2,65-6,21]	0,001
B (SI/T)	27 (10,84%)	21 (6,67%)	1,70 [0,94-3,09]	0,078
AB (SI/T)	1 (0,40%)	4 (1,27%)	0,31 [0,04-2,82]	0,275

X²

TABLA 3

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE VARIABLES INDEPENDIENTES Y GRADO DE ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE CANCER HEPATOCELULAR

ESTUDIO MULTICENTRICO

2005 – 2015

	B	Wald	Sig.	ORa	IC 95%
GENERO	-0,404	5,111	0,024	0,667	0,470 - 0,948
GRUPO "O"	-0,767	6,678	0,010	0,464	0,259 - 0,831
GRUPO "A"	0,732	4,681	0,030	2,079	1,071 - 4,033

IV. DISCUSIÓN

El cáncer hepatocelular (CHC) constituye la tercera causa más común de muertes relacionadas a esta condición a nivel mundial y es el sexto cáncer más frecuente del sistema gastrointestinal (4). La gran mayoría de esta carga de cáncer se concentró en países en vías de desarrollo, teniendo una alta incidencia y mortalidad con un 84% y 83%, respectivamente (41). El grupo sanguíneo ABO es uno de los más importantes sistemas sanguíneos humanos, altamente expresado en una gran cantidad de células humanas y tejidos incluyendo epitelios, plaquetas, endotelios vasculares (25, 27), motivo por el cual se encuentra relacionado con el riesgo y supervivencia de varios tumores malignos teniendo como principales al cáncer hepatocelular, ovario y gástrico; además de patologías benignas como enfermedades cardiovasculares, neurológicas y preeclampsia (42). Nuestro trabajo de investigación tuvo como finalidad conocer la distribución del cáncer hepatocelular (CHC) en función al grupo sanguíneo teniendo en cuenta la variabilidad genética que existe en el mundo (43, 44); y la correlación entre el tipo de sangre y el resultado oncológico del cáncer hepatocelular (CHC) que no se ha investigado hasta el momento en nuestro país. Nuestros resultados son consistentes con estudios previos en pacientes con cáncer de páncreas, ovario, gástrico y de vejiga; indicando una asociación entre el cáncer hepatocelular y grupo sanguíneo ABO (45).

En nuestro estudio se encontró asociación entre el cáncer hepatocelular y grupo sanguíneo "A", en relación a esto; Shim et al (Korea, 2015); investigaron la asociación entre el genotipo ABO, especialmente el grupo A y el riesgo de CHC en pacientes coreanos; para lo cual realizaron un estudio de casos y controles, encontrando que el riesgo de CHC en el genotipo AA fue significativamente mayor que en OO (ORa = 1,773; IC 95% = 1,161 - 2,705). El riesgo en el grupo sanguíneo A también fue mayor que en el grupo sanguíneo O (ORa = 1,448; IC 95% = 1,005 - 1,897) (33); un trabajo similar realizado por Wu et al (China, 2016); donde evaluaron el papel pronóstico del grupo sanguíneo ABO en 691 pacientes con cáncer hepatocelular(HCC) después de la hepatectomía en el cual se generó un nomograma de pronóstico para predecir la supervivencia general (SG) a 3 y 5 años, demostrando que hubo diferencias significativas en la SG entre pacientes con grupos sanguíneos O y A [riesgo relativo (HR) = 1.416; IC del 95%, 1.101-1.820; P = 0.007], grupo sanguíneo B (HR = 1.736, IC 95%, 1.333-2.262, P <0.001), grupo sanguíneo AB (HR = 1.739, IC 95%, 1.210-2.499, P = 0.003) y no O grupos sanguíneos (HR = 1.485; IC 95%, 1.204-1.830; P <0.001), donde el grupo sanguíneo A y AB tenían peor pronóstico de supervivencia; estos resultados concuerdan con nuestros hallazgos sobre la existencia de una asociación entre el cáncer hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO, explicado por la existencia de polimorfismos en el locus ABO asociado con niveles séricos de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM -1) que intervienen en crear un ambiente favorable para el cáncer hepatocelular (45).

Este estudio además realizó un análisis univariado de las características generales del estudio donde se mostró que las variables con mayor significancia para la aparición de cáncer hepatocelular fueron el género masculino y antecedente familiar de CHC, por el contrario los pacientes con grupo sanguíneo "O" se presentan como factor protector para este cáncer; y en relación a esto, Hsiao et al (Taiwan,2015); investigaron la asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el riesgo de cáncer en la población taiwanesa; los cocientes de riesgos (CR) para los cánceres según los grupos sanguíneos ABO se calcularon utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox con ajuste multivariante, encontrando que el riesgo de cáncer total fue 1,66 para el grupo sanguíneo AB en los hombres y 1,28 para el grupo A en sangre en las mujeres, en comparación al grupo sanguíneo O de su respectivo género (21). Una explicación a esto es porque los factores genéticos humanos, polimorfismos del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el gen del factor de crecimiento epidérmico (EGF) han sido asociados con el riesgo de cáncer hepatocelular (CHC) (32). Además, en el análisis univariado, los resultados de las variables como el VHB, VHC, alcoholismo y Diabetes Mellitus no resultaron ser significativas encontrándose en mayor número en los controles que en los casos.

Hubo limitaciones para el presente estudio, con respecto a los permisos o en su defecto en la falta de historias clínicas, para lo cual se hizo entrevistas entre el equipo investigador y las autoridades explicándoles la intención de la investigación; si bien es cierto no se utilizó tamaño de muestra, por ser un estudio población, se tomó a toda la población, por lo cual no creemos afecte en nuestros resultados, siendo éstos representativos,

Además, se recomienda promover la participación de los profesionales de las especialidades donde se observa con mayor frecuencia este tipo de cáncer, con el fin de aumentar el conocimiento respecto a éste tema y ayudar así a la población en riesgo para un diagnóstico precoz.

Por lo expuesto, se concluye que, si existe asociación entre el grupo sanguíneo ABO y cáncer hepatocelular, sobretodo en pacientes con grupo sanguíneo "A", género masculino y antecedente de cáncer hepatocelular.

En resumen, hemos demostrado que existe asociación entre el cáncer hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO; siendo mayor el riesgo en pacientes con grupo sanguíneo "A", género masculino y antecedente familiar de cáncer hepatocelular. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y dilucidar los mecanismos subyacentes.

V. CONCLUSIONES

1. El grupo sanguíneo "A" tiene cuatro veces más riesgo de cáncer hepatocelular.
2. Las variables con mayor significancia fueron el género masculino y antecedente familiar de cáncer hepatocelular.
3. El grupo sanguíneo "O" es factor protector para la aparición de cáncer hepatocelular.

VI. RECOMENDACIONES

Realizar mayores estudios que deseen profundizar sobre la asociación del cáncer hepatocelular y el grupo sanguíneo ABO favoreciendo un mejor conocimiento de la relación y ser fuente de referencia para futuras investigaciones.

Promover la participación de los profesionales de las especialidades donde se observa con mayor frecuencia este tipo de cáncer, con el fin de aumentar el conocimiento respecto a éste tema y ayudar así a la población en riesgo para un diagnóstico precoz.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 31 de marzo de 2012;379(9822):1245-55.
2. Semela D, Heim M. [Hepatocellular carcinoma]. *Ther Umsch Rev Thérapeutique.* abril de 2011;68(4):213-7.
3. Zhang S, Yue M, Shu R, Cheng H, Hu P. Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* abril de 2016;21(2):307-11.
4. Chow PK, Choo SP, Wang ML, et al. National Cancer Centre Singapore Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2016; 5:97–106
5. Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am.* julio de 2009;93(4):885-900, viii.
6. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer.* 1 de October de 2016;139(7):1534-45.
7. Nordenstedt H, White DL, Hashem B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(3): S206–S214

8. Bertani S, Pineau P, Loli S, et al. An Atypical Age-Specific Pattern of Hepatocellular Carcinoma in Peru: A Threat for Andean Populations. *PLOS ONE*.2013; 8(6):e67756
9. López RP. Malignant Hepatic Neoplasms: Part 1 Hepatocellular carcinoma: the roles of liver biopsies and immunohistochemical studies and other important issues. *Colombian Journal of Gastroenterology*.2015; 30 (2)
10. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, et al.Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014 November 21; 20(43): 15955-15964
11. Yamakado K, Hirota S.Sub-classification of intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinomas.*World Journal of Gastroenterology*. 2015 of October 7; 21(37): 10604-10608
12. Addissie BD, Roberts LR.Classification and Staging of Hepatocellular Carcinoma.*Clinic Liver Disease*.2015: 277–294
13. Yang T, Lau WY, Zhang H,et al.Grey zone in the Barcelona Clinic Liver Cancer Classification for hepatocellular carcinoma: Surgeons' perspective.*World Journal of Gastroenterology*. 2015 of July 21; 21(27): 8256-8261.
14. Chiang CH, Lu CW, Han HC, et al. The Relationship pf Giabetes and Smoking Status to Hepatocellular Carcinoma Mortality. *Medicine*, 2016; 95(6)

15. Niu J, Lin Y, Guo Z. The Epidemiological Investigation on the Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*.2016; 95(6)
16. Fan JH, Wan JB, Jiang Y, et al. Attributable Causes of Liver Cancer Mortality and Incidence in China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(12): 7251-7256
17. Wang YG, Wang P, Wang B, et al. Diabetes Mellitus and Poorer Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014; 9(5):e95485
18. Cucchetti A, Sposito C, Pinna AD, et al. Effect of age on survival in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma. *BJS*. 2016; 103: e93–e99
19. Turati F, Edefonti V, Bossetti C, et al. Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case–control studies. *Annals of Oncology Advance Access published*. 2013; 00:1-6
20. Turati F, Edefonti V, Talamini R, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012;55:1416-1425
21. Hsiao LT, Liu NJ, You SL, et al. ABO blood group and the risk of cancer among middle-aged people in Taiwan. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2015; 11: e31–e36
22. Gates MA, Xu M, Chen WY, et al. ABO blood group and breast cancer incidence and survival. *Int J Cancer*. 1 de Mayo del 2012; 130(9): 2129–2137

23. Cid J, Lozano M, Klein HG, et al. Matching for the D antigen in haematopoietic progenitor cell transplantation: definition and clinical outcomes. *Blood Transfus*, 2014; 12: 301-306
24. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus*. 2015:0164-15
25. Zhou J, Yang LC, He ZY, et al. Prognostic Impact of ABO Blood Group on the Survival in Patients with Ovarian Cancer, *Journal of Cancer*. 2015; 6(10): 970-975
26. Yang X, Huang Y, Feng JF. Is there an association between ABO blood group and overall survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma? *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(8):2214-2218
27. Fukumoto K, Taniguchi T, Usami N, et al. The ABO Blood Group is an Independent Prognostic Factor in Patients with Resected Non-small Cell Lung Cancer. *Journal Epidemiology*. 2015;25(2):110-116
28. Risch HA, Lu L, Wang J, et al. ABO Blood Group and Risk of Pancreatic Cancer: A Study in Shanghai and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2013; 177(12): 1326-1337
29. Barbalic M, Dupuis J, Dehghan A, et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in Sp- selectin and Sicam-1 levels. *Human Molecular Genetics*. 2010; 19:1863-1872

30. Cao X, Wen ZS, Sun YJ, et al. Prognostic value of ABO blood group in patients with surgically resected colon cancer. *British Journal of Cancer.*(2014)111,174–180
31. Iavarone M, Delta C, Pelucchi C, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in relation to ABO blood type. *Digestive and Liver Disease.*2016; 48: 94-96
32. Li Q, Yu CH, Yu JH, et al. ABO blood group and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *PLoS ONE.* 2012; 7:e29928
33. Shim HJ, Lee R, Shin MH, et al. Association between ABO Genotype and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Korean. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.*2015; 16(7):2771-2775
34. Pita Fernández, S. Tipos de estudios epidemiológicos. *Epidemiología Clínica,* 1995: 25-47.
35. Pita Fernandez S. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria:* 1996 (3) 138-14.
36. Camacho Sandoval J. Tamaño de Muestra en estudios clínicos. *AMC* 2008(1)20-21.
37. Torres M. Métodos de recolección de datos para una Investigación. Universidad Rafael Landívar. Facultad de Ingeniería. Boletín Electrónico No. 03

38. 64° Asamblea General. Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial, Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: Brasil: 2013.
39. Congreso de la República. Ley General de Salud. Perú: Lima 1997. Pag 25, Art 117.
40. Colegio Médico del Perú, Consejo Nacional. Código de Ética y Deontología. Perú: Lima 2007. Pag, 16.Art 43.
http://www.cmp.org.pe/doc_norm/codigo_etica_cmp_OCT-2007.pdf
41. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. Hepatic Medicine: Evidence and Research 2012:4
42. Franchini¹ M, Mengoli C, Lippi G. Relationship between ABO blood group and pregnancy complications: a systematic literature analysis. Blood Transfus 2016; 14: 441-8
43. Anwar¹ B, Kaleem¹ F, Moazzam¹ A. Distribution of Blood Groups in Population of Lehtrar Road Islamabad. Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIMDC); 2013:2(1):13-16
44. Franchini¹ M, Lippi G. The intriguing relationship between the ABO blood group, cardiovascular disease, and cancer. BMC Medicine; 2015:13:7

45. Wu T , Ma X, Wang G,et al. ABO blood type correlates with survival in hepatocellular carcinoma following hepatectomy. Scientific RepoRts. 2016: 7: 4412

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER HEPATOCELULAR Y GRUPO SANGUÍNEO ABO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Casos ()

Controles ()

Nº Historia Clínica:

1. Edad: años
2. Sexo: (M) (F)
3. Etiología:
 - VHB ()
 - VHC ()
 - Alcoholismo ()
 - Múltiple ()
 - Otros ()
4. Antecedente familiar de CHC (SI) (NO)
5. Diabetes Mellitus tipo 2 (SI) (NO)
6. Score de Child Pugh al momento del diagnóstico:
7. Grupo sanguíneo: (O) (A) (B) (AB)
8. Factor Rh: (+) (-)