UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTE "DR. DOMINGO LUCIANI"

# METÁSTASIS HEPÁTICA: LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de
Especialista en Gastroenterología

Alejandro Isaac Rojas Guevara
Allison Vanessa Villafañe Betancourt

Tutor: Antonio José Vidal Rojas

Caracas, Mayo de 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECONOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 16/05/2018

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

*Nosotras, ALLISON VANESSA VILLAFAÑE BETANCOURT Y ALEJANDRO ISAAC ROJAS GUEVARA, autores del trabajo o tesis, METÁSTASIS HEPÁTICA: LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO Presentado para optar: al Título de Especialista en Gastroenterología*

Autorizamos a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial Nº 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

| | |
|---|---|
| X | *Si autorizo* |
| | *Autorizo después de 1 año* |
| | *No autorizo* |
| | *Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo* |
| *Indique:* | |

*Firma autoras*

ALLISON VANESSA VILLAFAÑE BETANCOURT
*C.I. Nº 18.279.985*

*e-mail: audrey1587@gmail.com*

ALEJANDRO ISAAC ROJAS GUEVARA
*C.I. Nº 18.701.210*

*e-mail: drizaaks@gmail.com*

*En Caracas, a los 16 días del mes de mayo de 2018*

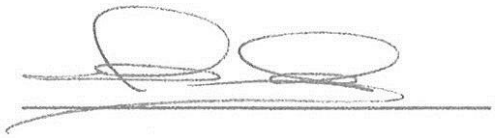
**Nota:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



ANTONIO JOSE VIDAL ROJAS

Tutor



CRISTINA DI GIROLAMO

Directora (E) del Programa de Especialización en Gastroenterología



YURAIMA PATRICIA DE ANDRADE

Coordinadora del Programa de Especialización en Gastroenterología

**DEDICATORIA**

- A Dios Todopoderoso, que me ha guiado por el sendero que ilumina mi vida para lograr esta meta trazada.

- A mis padres Amarilis y Luis Fernando que son el pilar de mi vida, la luz de mi camino y mi principal motivo para seguir adelante.

- A mis tías Amarilis y Ana por brindarme siempre su amor, cariño y su apoyo de manera incondicional, les agradeceré toda mi vida.

- A mis Abuelos Carmen, Adonis, Ana y Francisco (Q.E.P.D), donde quiera que estén les dedico este sueño.

- A mis hermanas Fiorella, Ana Mónica y Verónica por ser mis compañeras de vida, estar siempre conmigo y apoyarme.

- A mi prima Lucía Rondón y a Jean Plaza por ofrecerme su apoyo y compañía cuando más lo necesite.

- A todos aquellos seres queridos que participaron de una u otra forma en la obtención de este logro.

A todos Mil Gracias…….

*Allison Villafañe*

- A mi Dios, que es el mismo Dios de mis padres y guía siempre todos mis pasos.

- A mis padres, Griselda y Francisco, que son mis pilares.

- A mis amados hermanos, Andrés y Abygail.

- A todos aquellos cercanos a mi corazón, que me motivaron y lo siguen haciendo a alcanzar mis metas.

Gracias totales…….

*Alejandro Rojas*

**INDICE DE CONTENIDO**


| | **pág.** |
|---|---|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| MÉTODOS | 23 |
| RESULTADOS | 26 |
| DISCUSIÓN | 27 |
| REFERENCIAS | 31 |
| ANEXOS | 33 |

# *METASTÁSIS HEPÁTICA: LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO*

**Alejandro Isaac Rojas Guevara**, CI: 18701210, Sexo: Masculino, E-mail: drizaaks@gmail.com, Teléfono: 0424-3355655, Dirección: Hospital "Dr. Domingo Luciani". Nivel Académico: 4° Nivel. Programa de Especialización en Gastroenterología.

**Allison Vanessa Villafañe Betancourt**, CI: 18279985, Sexo: Femenino, E-mail: audrey1587@gmail.com, Teléfono: 0414-8384256, Dirección: Hospital "Dr. Domingo Luciani". Nivel Académico: 4° Nivel. Programa de Especialización en Gastroenterología.

**Tutor: Antonio José Vidal Rojas**, CI: 10332248, Sexo: Masculino, E-mail: drantoniovidal@gmail.com, Teléfono: 0416-6132280, Dirección: Hospital "Dr. Domingo Luciani". Nivel Académico: 4° Nivel. Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología.

## RESUMEN

La metástasis hepática representa un estadio avanzado de enfermedad con pronóstico desfavorable a corto plazo, por lo que constituye un problema oncológico significativo y que requiere un manejo multidisciplinario. **Objetivo:** Determinar la localización del tumor primario en pacientes con metástasis hepática. **Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal en los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de metástasis hepática en el servicio de Gastroenterología del Hospital "Dr. Domingo Luciani" de mayo de 2016 a mayo de 2017. **Tratamiento Estadístico:** Se analizaron las variables mediante el cálculo de porcentajes, frecuencias absolutas, media y desviación estándar, se empleó Chi-cuadrado de Pearson considerándose un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo, se utilizó el software estadístico Statistic Packard for Social Sciences (SPSS). **Resultados:** La edad media fue 61,88 años, predominó el sexo masculino (60 %); no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas variables. La principal manifestación clínica fue la pérdida de peso (67,57 %). Los estudios endoscópicos orientaron el primario en un 44,07 %. El tumor primario identificado con más frecuencia fue el estómago con 16,22 % y la histología predominante fue adenocarcinoma (72 %). Se logró identificar tumor primario en el 53,15 % de los casos. **Conclusiones:** la metástasis hepática de primario desconocido fue más frecuente en hombres, con edad media de 61,88 años; la pérdida de peso fue la principal manifestación clínica y el adenocarcinoma la histología más frecuente. Se logró identificar el tumor primario en 53,15 % de los casos y el sitio del primario identificado con mayor frecuencia fue el estómago.

**PALABRAS CLAVE: Tumor primario, metástasis hepática, cáncer de primario desconocido.**

*LIVER METASTASES: LOCALIZATION OF THE PRIMARY TUMOR*


## ABSTRACT

Liver metastasis represents an advanced stage of disease with unfavorable prognosis in the short term, which is why it is a significant oncological problem and requires multidisciplinary management. **Objective:** To determine the location of the primary tumor in patients with hepatic metastasis. **Patients and Methods:** A prospective, descriptive, cross-sectional study was performed in hospitalized patients with the diagnosis of hepatic metastasis in the Gastroenterology service of the "Dr. Domingo Luciani" hospital from May 2016 to May 2017. **Statistical Treatment:** Variables were analyzed by calculating percentages, absolute frequencies, mean and standard deviation; Pearson's Chi-square was used, considering a value of $p < 0.05$ as statistically significant, statistical software Statistic Packard for Social Sciences (SPSS) was used. **Results:** The average age was 61.88 years, the male sex predominated (60 %); no statistically significant association was found between these variables. The main clinical manifestation was weight loss (67.57 %). Endoscopic studies oriented the primary in 44.07 %. The most frequently identified primary tumor was the stomach with 16.22% and the predominant histology was adenocarcinoma (72 %). The primary tumor was identified in 53.15 % of the cases. **Conclusions:** primary metastasis of unknown primary was more frequent in men, with a mean age of 61.88 years; weight loss was the main clinical manifestation and adenocarcinoma the most frequent histology. The primary tumor was identified in 53.15 % of the cases and the site of the primary identified most frequently was the stomach.



**KEY WORDS: Primary tumor, liver metastasis, cancer of unknown primary.**

## INTRODUCCIÓN

El 15 % de los pacientes con cáncer se presentan con metástasis a una primera consulta. El hígado es uno de los blancos más frecuentes para la diseminación metastásica de los tumores. La metástasis hepática se presenta entre el 40 % y el 50 % de los pacientes adultos con neoplasias primarias extra hepáticas, siendo asociada con frecuencia a cáncer diseminado incurable. Entre las razones para la tasa elevada de metástasis hepática está la doble circulación sanguínea del hígado y la presencia de fenestraciones en el endotelio sinusoidal que facilitan la penetración de las células malignas en el parénquima hepático.

Las metástasis son la primera causa de tumores malignos en el hígado y constituyen la segunda localización más frecuente de estas lesiones solo precedida de la localización linfonodal. Representan una fase avanzada y sistémica de la enfermedad neoplásica y solo en casos seleccionados el tratamiento logra un beneficio en términos de supervivencia. Lo habitual es que cuando estas se evidencian, el tumor primario ya es conocido, sin embargo, algunos de los cánceres más frecuentes (gástrico, pancreático, colorrectal y pulmonar, entre otros) pueden aparecer con metástasis hepática entre 20 % y 70 % como forma de presentación al momento del diagnóstico.

### Planteamiento del problema

La metástasis se puede definir como la capacidad que tienen las células malignas de abandonar el tumor primario, migrar e implantarse en los tejidos de un órgano a distancia, proliferando y formando nuevos focos tumorales. La diseminación metastásica está asociada a la infiltración o invasividad tisular local de las células tumorales, caracterizada por su propiedad de penetrar e invadir el tejido normal vecino al tumor.

Los eventos que conducen a la proliferación de células normales en sitios particulares, obedecen señales de control de la proliferación, vinculados la mayoría de las veces a la diferenciación o al fenómeno de la apoptosis, mientras que las células malignas escapan a estos controles, proliferando en los órganos blancos y formando focos secundarios que frecuentemente son múltiples. La diseminación metastásica es un evento clave en la historia natural del cáncer, ya que ella transforma una enfermedad circunscrita y potencialmente

curable por un tratamiento local, en una enfermedad generalizada cuyo tratamiento es sistémico.

El hígado es uno de los órganos más involucrados en la enfermedad metastásica de una variedad de cánceres, en particular los del tracto gastrointestinal. La proporción de pacientes con metástasis hepáticas aumenta con la progresión de la neoplasia. Los tumores metastásicos representan aproximadamente el 98 % de todas las neoplasias malignas hepáticas y se encuentran en casi el 4 % de todas las biopsias hepáticas.

La alta incidencia de metástasis hepáticas se ha atribuido a dos mecanismos. En primer lugar, el doble suministro de sangre del hígado desde el sistema portal y la circulación sistémica y en segundo lugar las características epiteliales hepáticas.

La metástasis hepática representa un estadío avanzado de enfermedad con pronóstico desfavorable a corto plazo, por lo que representa un problema oncológico significativo y que requiere un manejo multidisciplinario. Sin embargo, en algunos casos el tratamiento logra un beneficio en la supervivencia.

De allí la importancia de la identificación del tumor primario para establecer una conducta que permita el éxito en el manejo de estos pacientes.

Debido a un aumento en la tasa de ingresos hospitalarios de pacientes con metástasis hepática se genera un incremento en los costos, estancia hospitalaria y en el presupuesto anual de las instituciones de salud a nivel mundial y nuestro país no se escapa de esta realidad, por lo que en el presente estudio surge la siguiente interrogante: ¿Cual será la localización del tumor primario en pacientes con metástasis hepática ingresados en el servicio de gastroenterología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” de mayo de 2016 a mayo de 2017?

**Justificación e importancia**

La metástasis hepática suele ser un reto a enfrentar por internistas, gastroenterólogos, oncólogos y cirujanos. Existe una alta incidencia de pacientes que son ingresados en el

servicio de gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" con imágenes nodulares hepáticas, que en la mayoría de los casos corresponden a lesiones metastásicas, asociadas a una patología oncológica no conocida, avanzada y de mal pronóstico.

Por tal motivo es de vital importancia establecer protocolos de estudio más organizados, eficientes y oportunos en la búsqueda del tumor primario, lo cual ofrecería una mayor expectativa y calidad de vida a estos pacientes al garantizar un enfoque terapéutico específico.

**Antecedentes**

Mousseau (1991) *et al,* realizó un estudio retrospectivo, encontrando que 91 pacientes (30 %) de una serie de 304 pacientes con cáncer metastásico de sitio primario desconocido tenían metástasis hepática. El hígado fue el único sitio metastásico en 28 casos (31 %) y se asoció con otros sitios en 63 casos (69 %). La mediana de edad fue de 62 años en 61 pacientes varones y 59 años en 30 pacientes de sexo femenino. Treinta pacientes fueron sometidos a una extensa investigación en busca del tumor primario, incluyendo estudios endoscópicos: no encontrándose cáncer primario en estos pacientes. En 61 pacientes, solo se realizaron los estudios de extensión orientados a la sintomatología que presentaban, siendo encontrado el cáncer primario en 11 casos. El tipo histológico fue adenocarcinoma en 71 casos (78 %), indiferenciado en 11 casos (12 %), epidermoide en 5 casos (6 %) y determinado por citología solo en 4 casos. La mediana de supervivencia fue de 4 meses en pacientes con solo metástasis hepática y 5 meses en los otros pacientes, sin embargo, esta diferencia no fue significativa; se evaluaron factores pronósticos como el índice de Karnofsky, la pérdida de peso, los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y lactato deshidrogenasa (LDH) en todo el grupo, los cuales tampoco tuvieron un valor pronóstico significativo. Por el contrario, en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia, la mediana de supervivencia fue mejor (4 meses) en comparación con los pacientes que no la recibieron con mediana de supervivencia de 1 mes, siendo estadísticamente significativo (P = 0,005). [(1)]

Ayoub (1998) *et al,* en Houston, Texas; diseñó un estudio cuyo objetivo fue identificar los factores pronósticos de los tumores primarios desconocidos con metástasis hepática,

determinar los tumores primarios más comunes, evaluar el rendimiento de los estudios diagnósticos específicos y evaluar el impacto de la terapia en la supervivencia. Quinientos pacientes con tumores primarios desconocidos tenían metástasis hepática. Se identificaron tumores primarios generalmente pulmonares, colorrectales y pancreáticos en 135 pacientes (27 %). Los restantes 365 pacientes con tumor primario desconocido con afectación hepática tuvieron una mayor tasa de mortalidad que aquellos sin afectación hepática. Los pacientes con carcinoma neuroendocrino tuvieron una menor tasa de mortalidad que los pacientes sin esta histología, 216 de 365 pacientes con tumor primario desconocido y metástasis hepática recibieron quimioterapia. Aquellos pacientes que no fueron tratados con quimioterapia tuvieron mayor tasa de mortalidad. El efecto de la quimioterapia fue más beneficioso en los pacientes con adenocarcinoma. [(2)]

Hogan (2002) *et al*, elaboró un estudio de metástasis hepática con neoplasia primaria desconocida en Dublín, Irlanda; cuyo objetivo fue identificar las características pronósticas de los pacientes con metástasis hepática y neoplasias primarias desconocidas, así mismo, determinar los tumores primarios comunes, evaluar el valor de las pruebas diagnósticas en la búsqueda de estos tumores y evaluar el impacto de la terapia y el conocimiento del tumor primario en la supervivencia del paciente. Se incluyó 92 pacientes, 88 de los cuales se les realizó biopsia. El espectro histológico incluyó adenocarcinoma en 70, neuroendocrino en cuatro, carcinoma de células escamosas en cuatro, carcinoma de células pequeñas en cuatro, carcinoide en dos, hepatocarcinoma en uno y tres otros. Una extensa investigación identificó una neoplasia primaria en 16/88 pacientes (18 %) incluyendo colorrectal en seis, gástrico en dos, pulmón en cuatro, esofágico en dos, próstata en uno y carcinoide en un paciente. En el grupo de adenocarcinoma los datos de supervivencia estaban disponibles para 62/70 pacientes. 16 de 62 pacientes recibieron tratamiento activo con cirugía, quimioterapia, radioterapia o un protocolo de combinación, 46 de los 62 pacientes recibieron solo cuidados paliativos. La supervivencia media para el grupo de adenocarcinoma en general fue de 49 días. [(3)]

Al-Brahim (2005) *et al*, desarrolló un estudio del valor del examen post mortem en casos de metástasis de origen desconocido con datos retrospectivos de 20 años de un centro de atención terciaria en Ontario, Canadá. Fueron revisados todos los diagnósticos de autopsia de los casos realizados en el Hamilton Health Sciences Center y San José de la Salud de 1980 a 2000.

Cincuenta y tres casos de metástasis de origen desconocido (MOD) fueron identificados, (MOD se definió como un paciente con diagnóstico patológico y / o radiológico de un tumor metastásico para el cual el sitio primario de malignidad era desconocido). Se revisaron las historias clínicas y los diagnósticos macroscópicos y microscópicos de estos casos. Hubo 31 hombres (58,5 %) y 22 mujeres (41,5 %) en el estudio. Su edad media fue de 66 años. Los diagnósticos patológicos en la autopsia fueron: adenocarcinoma (n = 37), carcinoma de células pequeñas (n = 6), carcinoma anaplásico (n = 3) y carcinoma indiferenciado (n = 3). Se identificaron tumores primarios en 27 pacientes (51 %), más comúnmente en el pulmón (n = 8), intestino grueso (n = 6) y páncreas (n = 4). Las tinciones histoquímicas e inmunohistoquímicas fueron útiles para alcanzar el diagnóstico de un tumor primario en 4 de 27 casos. [(4)]

Pouessel (2005) *et al*, efectuó un estudio retrospectivo en Paris, Francia de metástasis hepática de carcinomas de sitio primario desconocido, cuyo objetivo fue describir las estrategias diagnósticas y terapéuticas utilizadas. Los tipos histológicos más frecuentes observados fueron adenocarcinoma, carcinomas indiferenciados, neuroendocrinos y de células escamosas. Las metástasis hepáticas revelaron el cáncer en 66 pacientes y se identificaron los tumores primarios en 32 pacientes. Otros sitios metastásicos implicaron ganglios linfáticos, pulmón y hueso. Se utilizaron tomografías computarizadas de pretratamiento de tórax, abdomen y pelvis para más del 80 % de los pacientes. Se realizaron colonoscopia, gastroscopia y broncoscopia en 58, 56 y 26 % de los pacientes respectivamente. Ciento siete pacientes habían recibido al menos quimioterapia de primera línea. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados fue de aproximadamente 7 meses. [(5)]

Eickhoff (2007) *et al*, analizó la incidencia de metástasis hepática de adenocarcinoma de tumor primario desconocido tras la aplicación de un protocolo estandarizado de pruebas clínicas e inmunohistoquímicas y un seguimiento a largo plazo en Alemania. 44 mujeres y 83 varones, con edad media de 66,8 años, fueron incluidos en el estudio. Se detectaron tumores primarios del hígado en 21 casos y se documentaron tumores no hepatocelulares (metástasis) en 106 pacientes, 82 de estos últimos (77 %) tenían metástasis de un adenocarcinoma. El enfoque diagnóstico adicional se basó en la histología, la inmunohistoquímica y las técnicas de imagen, haciendo posible un diagnóstico completo del tumor primario en 59 casos (72 %).

Así, la incidencia de un adenocarcinoma del hígado de sitio primario desconocido fue de 23 de 127 casos (18 %). [6]

Lazaridis (2008) *et al*, llevó a cabo un análisis retrospectivo de presentación, manejo y pronóstico de los pacientes con metástasis hepática de cáncer primario desconocido referidos a los centros del Grupo de Oncología Cooperativa Helénica en Grecia; determinando las características de presentación clínica, diagnóstico, manejo, resultado y factores pronósticos. Obteniendo como resultado que todos los pacientes en su mayoría varones y con edad media de 65 años fueron sometidos a tomografía computarizada (TC) del abdomen, 71 % a tomografía computarizada torácica, 53 % gastroscopia y 47 % colonoscopia. Los subtipos histológicos más frecuentes encontrados fueron adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado. El hígado fue el único sitio metastásico en el 38 % de los pacientes, mientras que fue acompañado con otros sitios metastásicos en 62 % (el más común: pulmón, hueso y ganglios linfáticos). Cuarenta y siete pacientes recibieron quimioterapia de primera línea (42 a base de platino) y 16 de segunda línea. Se observó una respuesta objetiva en seis pacientes (12 %), la mediana de supervivencia fue de 10 meses. [7]

Senra Armas (2015) *et al*, realizó un estudio cuyo objetivo fue caracterizar pacientes con metástasis hepática como forma de presentación del cáncer, llevándose a cabo en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" en la Habana, Cuba. Se analizó los datos de edad, sexo, manifestaciones clínicas, investigaciones realizadas, localización del tumor primario y diagnóstico histológico. Concluyendo que la metástasis hepática fue más frecuente en varones y en el grupo etario mayor a 60 años; la hepatomegalia constituyó la manifestación clínica principal y el adenocarcinoma la histología más usual. No se logró identificar tumor primario en el 28,3 % de los casos y el sitio primario identificado más frecuente fue páncreas; los ganglios linfáticos y los pulmones fueron los órganos más comúnmente afectados por metástasis coincidentes. [8]

## Marco Teórico

El cáncer puede definirse como una enfermedad en la cual un grupo de células anormales crece incontrolablemente al no tener en cuenta las reglas normales de la división celular. La transformación de las células normales en células cancerosas surge como consecuencia del daño del ADN, dando lugar a células incapaces de controlar su crecimiento y división. Esta división celular incontrolada puede formar masas o tumores visibles en los órganos donde se originan y que se denomina tumor primario. Además, las células cancerosas tienen la capacidad de invadir órganos vecinos a su lugar de origen y la de diseminarse por la sangre o la linfa a zonas distantes y crecer en ellas, originando tumores secundarios que se conocen como metástasis. Los distintos tipos de cáncer se comportan de manera diferente (velocidad de crecimiento, tendencia a la diseminación, respuesta a los tratamientos). El proceso por el cual las mutaciones producidas en el ADN de células sanas llevan a la aparición de células cancerosas se denomina carcinogénesis, siendo de duración variable según el tipo de cáncer, aunque de manera general se puede reconocer cuatro fases bien diferenciadas: 1. Inducción o iniciación: Aparecen las mutaciones del ADN que dotan a la célula de las características propias de la célula cancerosa: división incontrolada, capacidad de invasión local y de diseminación a distancia. 2. Cáncer "in situ": Tumor que no ha iniciado su capacidad invasiva en los tejidos locales. 3. Invasión local: Extensión del tumor primario a las estructuras vecinas, invadiéndolas. Aparición de síntomas. 4. Invasión a distancia o metastatización: las células cancerosas acceden al torrente sanguíneo o linfático diseminándose a órganos a distancia y originando tumores secundarios denominados metástasis. A lo largo de cada una de estas fases las células van acumulando mutaciones que hacen que pierdan sus características, alterando su funcionamiento. Esta es la principal razón por la que, ante la sospecha o diagnóstico inicial de cáncer, es necesaria la realización de una serie de pruebas que nos permitan conocer el tipo de cáncer y su extensión para obtener los datos necesarios que nos aclaren el pronóstico vital de los pacientes. [(9)]

La metástasis se puede definir como la capacidad que tienen las células malignas de abandonar el tumor primario, migrar e implantarse en los tejidos de un órgano a distancia, proliferando y formando nuevos focos tumorales. La diseminación metastásica está asociada a la infiltración o invasividad tisular local de las células tumorales, caracterizada por su

propiedad de penetrar e invadir el tejido normal vecino al tumor; aún cuando es propia de los tumores malignos, ciertas células normales poseen capacidad de abandonar su tejido de origen, como puede observarse en el embrión en el curso de la migración de las células hacia el timo y en los adultos luego de una reacción inmunitaria, donde se manifiesta una migración y proliferación de células linfocíticas en los ganglios. Sin embargo, estos eventos que conducen a la proliferación de células normales en sitios particulares, obedecen a señales de control de la proliferación, vinculados la mayoría de las veces a la diferenciación o al fenómeno de la apoptosis, mientras que las células malignas escapan a estos controles, proliferando en los órganos blancos y formando focos secundarios que frecuentemente son múltiples. La diseminación metastásica es un evento clave en la historia natural del cáncer, ya que ella transforma una enfermedad circunscrita y potencialmente curable por un tratamiento local, en una enfermedad generalizada cuyo tratamiento es sistémico.

En la historia de un cáncer se pueden describir tres fases: a) La fase de crecimiento local, caracterizada por la transformación de una o varias células de un tejido a partir de la selección de un clon que origina el tumor primario. Aquí la noción de clon es relativa, ya que, en el momento de la detección, el tumor es heterogéneo por numerosos caracteres, sin descartar que sea posible encontrar elementos genéticos que prueben el origen común de las células; b) una segunda fase, constituida por la diseminación micrometastásica o migración de células tumorales aisladas o en pequeños grupos, originadas del tumor primario, que pueden permanecer latentes o proliferar y formar metástasis de inmediato, a mediano o corto plazo. La característica de esta fase es la de presentar la dificultad para descubrir las células tumorales aisladas o en micro grupos en órganos que no son siempre los blancos de metástasis, como es el caso de la médula ósea en el cáncer de colon; c) una tercera fase, caracterizada por la proliferación de células tumorales en órganos distantes del tumor primario. Las células tumorales de un foco metastásico pueden migrar y formar nuevos focos, constituyendo una cascada metastásica; estos focos secundarios son formados a partir de células tumorales que hacen suponer que son particulares, ya que han sufrido una fuerte selección, en la que su velocidad de proliferación puede ser diferente a la del tumor primario. Así la proliferación puede ser lenta, ya que los nuevos focos aparecen después de un determinado tiempo de latencia que permite una evolución genética diferente a la del tumor primario; el crecimiento

puede ser rápido y la velocidad de proliferación puede ser tal que lleve a la muerte del paciente en poco tiempo, sin dar tiempo a que el tumor primario alcance un tamaño que se pueda detectar o incluso que pueda haber desaparecido, lo que puede llamarse metástasis sin punto de partida conocido. La diseminación metastásica ocurre esencialmente por dos vías: la sanguínea y la linfática, habiendo preferencias por una u otra vía de acuerdo al órgano y tejido donde se origina el tumor primario. Punto a considerar es la distancia entre los ganglios invadidos y el tumor primario, que distingue clínicamente diferentes potenciales evolutivos en ciertos tipos de cáncer, pero sin dejar de considerar, desde un punto de vista biológico, que la invasión a un ganglio proximal es una metástasis. [(10)]

El hígado es uno de los blancos más frecuentes para la diseminación metastásica de una variedad de cánceres, de mama, pulmón, próstata, cuello uterino y en particular los del tracto gastrointestinal tales como carcinomas colorrectales, neuroendocrinos, pancreáticos, esofágicos y gástricos. La metástasis hepática se presenta en el 40 % a 50 % de los pacientes adultos con neoplasias primarias extra hepáticas, siendo asociada con frecuencia a cáncer diseminado incurable. Entre las razones para la tasa elevada de metástasis hepática está la doble circulación sanguínea del hígado y la presencia de fenestraciones en el endotelio sinusoidal que facilitan la penetración de las células malignas en el parénquima hepático. La proporción de pacientes con metástasis hepáticas aumenta con la progresión de la neoplasia. Los tumores metastásicos representan aproximadamente el 98 % de todas las neoplasias malignas hepáticas y se encuentran en casi el 4 % de todas las biopsias hepáticas. Se desarrollan a partir de tejido epitelial y mesenquimal, pero los tumores epiteliales se propagan con mayor frecuencia al hígado. En una gran serie de 10.736 neoplasias malignas, se informó que el tumor metastásico en el hígado era 41 veces más frecuente que el tumor hepático primario. [(11)]

Las metástasis hepáticas son con frecuencia eventos incurables en los cánceres diseminados. Hace apenas 30 años, estas metástasis eran casi universalmente consideradas incurables. Sin embargo, un progreso significativo en la oncología médica (quimioterapia, terapias biológicas especificas) y los avances en cirugía ahora significa que a largo plazo la supervivencia es a menudo posible; para un número cada vez mayor de pacientes, la cirugía radical oportuna ofrece ahora la posibilidad real de curación. Por lo que una mejor

comprensión de la biología de la metástasis hepática es esencial. Esto es particularmente cierto para eventos tempranos que preceden y son necesarios para la colonización exitosa del hígado, porque su bloqueo puede ofrecer una ventana terapéutica para la prevención de la metástasis. (12)

Varios factores influyen en la incidencia y el patrón de metástasis hepática. Estos incluyen la edad y el sexo del paciente, el sitio primario, el tipo histológico y la duración del tumor. En algunos tipos de tumores, tales como carcinoma de colon, carcinoide y carcinoma hepatocelular (CHC), la metástasis se limita al hígado. La mayoría de los tumores que se metastatizan en el hígado, como los cánceres de mama y de pulmón, se propagan a otros sitios al mismo tiempo. La mayoría de las metástasis hepáticas son múltiples. En el 77 % de los pacientes con metástasis hepática, ambos lóbulos están involucrados; en solo el 10 % de los casos la metástasis es solitaria. Los tumores múltiples a menudo varían en tamaño; este hecho sugiere que la siembra de tumores ocurre en períodos. Las metástasis de crecimiento comprimen el parénquima hepático adyacente, causando atrofia y formando un borde del tejido conectivo. Las metástasis grandes suelen superar su suministro de sangre, causando hipoxia y necrosis en el centro de la lesión. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con metástasis hepática presentan signos clínicos de hepatomegalia o ascitis. (13)

Entre las manifestaciones clínicas que presentan se encuentran alteración del estado general como anorexia, pérdida de peso, en ocasiones fiebre intermitente o continua (necrosis y/o infección tumoral), ictericia o hipertensión portal: son poco frecuentes y debidas, bien a la invasión masiva del hígado, bien a la compresión hiliar o pedicular de la vía biliar principal o de la vena porta por las mismas metástasis hepáticas o por las adenopatías asociadas; dolores epigástricos o de hipocondrio derecho, de irradiación escapular derecha (a menudo continuos, que inhiben la inspiración profunda), excepcionalmente, una insuficiencia hepática fulminante puede revelar una afección hepática masiva por un tumor de crecimiento rápido (leucemias, linfomas, carcinomas anaplásico de células pequeñas). La determinación de la función hepática (aspartato-transaminasa, alanina-aminotransferasa, gamma- glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina) es muy poco útil para el diagnóstico de metástasis hepática, ya que su elevación no se produce hasta que la metástasis ha afectado a un importante porcentaje del parénquima hepático, por lo general, aumento de la gamma- glutamil transpeptidasa y de las

fosfatasas alcalinas. Las transaminasas son normales o poco elevadas, principalmente aspartato-aminotransferasa (ASAT), la bilirrubinemia y el índice de protrombina (TP) son habitualmente normales. Los marcadores tumorales pueden ser útiles si están netamente aumentados y el cáncer primario es conocido, antígeno carcinoembrionario (CEA) en los cánceres colorrectales, CA 19-9 igualmente en los cánceres de estómago, de páncreas, de vías biliares, CA 15-3 en los cánceres de mama, antígenos prostáticos específicos (PSA) en los cánceres de próstata, en los pacientes con metástasis de tumores neuroendocrinos es útil medir los valores de cromogranina A en suero. Por el contrario, su valor diagnóstico es débil cuando se desconoce el cáncer primario. [(14)]

El abordaje de pacientes con metástasis hepática debe realizarse por un equipo multidisciplinario. El diagnóstico y la estadificación de la metástasis hepática requieren técnicas radiológicas que permitan definir la localización y el número de metástasis, relación con estructuras vasculares y la exclusión de enfermedad extra hepática. La imagen hepática de pacientes con cáncer requiere una modalidad que no solo sea altamente sensible en la detección, sino que también proporcione una caracterización fiable de las lesiones y, por tanto, permita la diferenciación de tumores malignos de tumores benignos. La detección precisa y oportuna de metástasis hepática tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas de largo alcance. La imagen del hígado se ha vuelto cada vez más exigente en vista de las mejoras recientes en la resección hepática y la ablación local de metástasis. Se requiere una evaluación precisa del número, tamaño y localización segmentaria de las metástasis para identificar pacientes adecuados para la terapia quirúrgica o intervencionista, para la planificación del tratamiento y para la obtención de imágenes de seguimiento durante la quimioterapia. El diagnóstico radiológico de metástasis hepática implica la detección, caracterización y estadificación tumoral. El conocimiento de los cambios histopatológicos que se producen con las metástasis proporciona el mejor enfoque para la interpretación precisa de la imagen radiológica y, en particular, los radiólogos deben elegir métodos de imagen adecuados basados en este conocimiento. La metástasis hepática necesita ser examinada cuando se confirma una neoplasia extra hepática. Los avances recientes en las técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), el ultrasonido (US), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la PET-TC integrada, han aumentado la capacidad de detectar y

caracterizar lesiones focales del hígado. No hay consenso en la literatura sobre cual es el mejor método de imagen para la detección de metástasis hepática. La naturaleza no invasiva del ultrasonido abdominal y su bajo costo hacen de esta técnica de imagen una herramienta útil en el diagnóstico de metástasis hepática. Sin embargo, dado que el ultrasonido depende del operador, en algunos pacientes ciertas partes del hígado pueden no ser claramente visualizadas. En la práctica diaria de rutina, el US puede ser útil como una técnica de búsqueda inicial en pacientes sintomáticos, pero no juega un papel importante en la detección de metástasis hepática. La TC helicoidal (HCT) es la técnica de elección para el estadio tumoral a nivel abdominal y torácico. En pacientes con contraindicaciones de contraste yodado o de esteatosis hepática grave conocida, la RM con gadolinio es la mejor alternativa diagnóstica. La PET con 18-Fluorodeoxyglucosa (FDG) es otra técnica que se utiliza actualmente en la estadificación, sin embargo, su sensibilidad en la detección de metástasis hepática no es superior a la de HCT. Su uso es más adecuado para la detección y estadificación de las lesiones extra hepáticas metastásicas, aunque su sensibilidad parece ser inferior a la inicialmente pensado. La sensibilidad reportada de los métodos de imagen oscila entre el 57 % y el 100 % para el US, de 36 % a 94 % para la TC, de 86 % a 96 % para la RM y de 86 % a 99 % para PET en un metanálisis publicado en la literatura de medicina nuclear en 2000. En un metanálisis más reciente publicado por Bipat *et al*., los autores informan sensibilidad, por paciente, para HCT (64,7 %), RM (75,8 %) y FDG PET (94,6 %). [15]

La evaluación en tiempo real del US ofrece un método rápido y no invasivo para el cribado de pacientes con sospecha de metástasis hepática. Sin embargo, no es ampliamente utilizado en comparación con otras modalidades de imagen, especialmente para el diagnóstico primario de lesiones hepáticas. El US tiene desventajas relativas, es significativamente más dependiente del operador que los otros métodos de imagen y no muestra partes del hígado en ciertos pacientes. Sin embargo, es muy eficiente en la distinción de pacientes con metástasis hepática difusa que afecta a todo el hígado. Se utiliza transductores de matriz curvo de 3,5 MHz a 5 MHz para detectar metástasis hepáticas mediante la evaluación percutánea transabdominal. Los hallazgos que sugieren metástasis incluyen múltiples lesiones sólidas y la presencia de un halo hipoecoico alrededor de una masa hepática. El US tiene una baja sensibilidad con un falso negativo superior al 50 % y baja especificidad. El US Doppler se ha utilizado para

caracterizar el flujo sanguíneo dentro y alrededor de la metástasis hepática, aunque la adición de estas modalidades a la exploración convencional a escala de grises ofrece poco en términos de detección. Curiosamente, trabajos recientes sugieren que el flujo sanguíneo de la arteria hepática está aumentado en pacientes con enfermedad metastásica. Leen *et al* informan que la relación entre la arteria hepática y el flujo portal, denominada índice de perfusión de Doppler, (DPI) es sensible para determinar la presencia de enfermedad metastásica. Aún más prometedor es el trabajo que sugiere que esta proporción se puede utilizar para identificar a los pacientes con tumores primarios que están en riesgo de desarrollar enfermedad metastásica en las exploraciones de seguimiento. Estos prometedores resultados anticipados esperan el resultado de una mayor investigación científica antes de que puedan incorporarse a la práctica clínica habitual. Se han desarrollado varios agentes inyectables en US y son prometedores para aumentar la sensibilidad del mismo para detectar la enfermedad metastásica. Los agentes mejoran la visualización del flujo sanguíneo dentro o alrededor de las lesiones o mejoran la visualización del parénquima normal. Aunque los agentes de contraste de US son prometedores en cuanto a la detección y caracterización de la enfermedad metastásica, su papel en la evaluación de pacientes con metástasis aguarda los resultados de la investigación científica. Es dudoso que el US con contraste reemplacen la TC y la RM bien realizadas para detectar pacientes con enfermedad metastásica del hígado. [16]

En la práctica, la TC con contraste es el pilar para detectar pacientes con enfermedad metastásica. Las ventajas de la TC incluyen un costo razonable de equipo, amplia disponibilidad, la reproducibilidad del estudio y tiempos de adquisición extremadamente cortos. Las desventajas de la TC incluyen el uso de material de contraste intravenoso (costo, reacciones alérgicas, nefrotoxicidad) y radiación ionizante. La introducción de TC de multidetección (MDCT) ha proporcionado capacidades únicas que son especialmente valiosas para la adquisición de volumen hepático, combinando tiempos cortos de exploración, colimación estrecha y la capacidad de obtener datos en múltiples fases. Estas características resultan en la mejora de la detección de lesiones y la caracterización. Los protocolos técnicos son extremadamente variados, dependiendo de la tecnología disponible. Sin embargo, los requisitos técnicos mínimos para la evaluación de la metástasis hepática deben incluir técnicas helicoidales, un grosor de corte inferior a 5 mm, extensión para incluir tanto la pelvis como el

tórax y un contraste adecuado con medios de contraste no iónicos (2 ml / kg) inyectado de forma endovenosa a una velocidad de 3-5 ml /s. La aparición de metástasis en imágenes depende de una serie de factores, incluyendo histología de lesión, vascularidad y tamaño, así como la presencia de necrosis, fibrosis, calcificación o hemorragia dentro de la masa. En contraste con el parénquima hepático, la metástasis hepática obtiene su suministro de sangre casi exclusivamente de la arteria hepática. Solo las metástasis pequeñas con un diámetro menor de 1,5 cm pueden tener un suministro residual de sangre venosa portal. En general, la vascularidad de las metástasis se clasifica de acuerdo con su comportamiento de contraste en el escaneo de fase arterial dominante. Las metástasis que son hiperdensas al parénquima hepático normal en esta fase se denominan hipervasculares. Las metástasis hipervasculares son menos frecuentes en el hígado que las metástasis hipovasculares y suelen originarse de carcinomas de células renales, carcinoides, carcinomas de células de los islotes pancreáticos, sarcomas, feocromocitomas, melanomas, carcinomas tiroideos, coriocarcinomas y ocasionalmente cáncer de mama. La mejor fase para la detección de metástasis hipervasculares es la fase arterial. Mientras que las metástasis reciben una fuerte intensificación del contraste a través de la arteria hepática, el parénquima del hígado aumenta solo mínimamente en la fase arterial. Las metástasis hipervasculares pequeñas suelen presentarse con realce homogéneo, mientras que las lesiones más grandes parecen heterogéneas o muestran un borde periférico que mejora alrededor de un área central de necrosis.

En la fase venosa portal, la mayoría de las metástasis hipervasculares muestran atenuación isodensa, ya que el tumor todavía recibe algún contraste de la arteria hepática y el parénquima hepático también recibe contraste de la vena porta. Por lo tanto, estas metástasis hipervasculares se vuelven difíciles de detectar durante la fase venosa portal de realce. La mayoría de las metástasis hepáticas son hipovasculares y generalmente se originan de adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, carcinomas de pulmón y de mama. Las metástasis de los carcinomas de células escamosas (cabeza y cuello, esófago, pulmón) también son típicamente hipovasculares. Las metástasis hipovolémicas reciben solo un suministro sanguíneo arterial y portal venoso mínimo debido a la densa celularidad confluente, fibrosis o necrosis. Muestran baja atenuación en comparación con el parénquima hepático normal durante las fases venosas portales y venosas posteriores. Por lo tanto, la detección de

metástasis hipovasculares es más alta durante la fase venosa portal, momento en el que el contraste entre la lesión y el hígado es óptimo. En un estudio la sensibilidad general de la fase venosa portal de la TC helicoidal para la demostración de neoplasias hepáticas fue del 81 % y para las lesiones mayores de 1 cm, el 91 %. La fase venosa portal también tiene la ventaja de demostrar la trombosis venosa portal, diferenciar las neoplasias de los vasos e identificar las várices y shunts. [17].

No hay consenso en la literatura sobre las fases óptimas para la obtención de imágenes de metástasis hepáticas mediante TC. Se ha demostrado que la HCT de doble o triple fase del hígado es útil en la detección de tumores hepáticos hipervasculares. Sin embargo, no se ha establecido una superioridad definitiva para la detección de metástasis hipovasculares. Las lesiones hipovasculares como las metástasis de cáncer colorrectal (CRC) se detectan mejor durante la fase venosa portal; el tiempo de retardo recomendado para detectar estas lesiones es alrededor de 60-70 s después de la inyección de contraste. Aunque la fase arterial no ayuda a representar metástasis hepáticas adicionales no visibles en las imágenes de fase venosa portal, los autores creen que los estudios de metástasis hepática deben incluir una evaluación de fase dual con adquisición de imágenes durante las fases arterial hepática y venosa portal. Esto detectará con precisión la localización segmentaria de los tumores hepáticos, así como la anatomía venosa hepática y portal, que es importante para la planificación quirúrgica. Ocasionalmente, la imagen de fase arterial puede ayudar a detectar el realce periférico en pequeñas metástasis hepáticas sin mejora definitiva en la imagen de fase portal. La imagen en fase arterial también puede ser útil para detectar y caracterizar nódulos hipervasculares benignos como la hiperplasia nodular focal (HNF) o angiomas pequeños que pueden confundirse con metástasis. [18]

La RM se considera la técnica de elección en pacientes con contraindicaciones al contraste yodado, en pacientes con infiltración grasa del hígado y en la detección y caracterización de metástasis hepática pequeñas, especialmente en la distinción de pequeñas metástasis de pequeños quistes y no utiliza radiación ionizante. Los avances técnicos en (RM) hardware y software han permitido la introducción de secuencias de impulsos más rápidas sin artefactos de movimiento que antes presentaban limitaciones a la RM abdominal. Esto es útil para revelar la morfología y la estructura inherente de las lesiones focales del hígado y proporciona

la información esencial para el diagnóstico. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estas características no son suficientes para detectar correctamente y caracterizar los tumores hepáticos. Los agentes de contraste de RM se utilizan actualmente para acentuar las diferencias en la intensidad de la señal entre la lesión hepática y el tejido adyacente. La RM es considerada la modalidad más precisa para la detección y caracterización de la enfermedad hepática focal y difusa. La superioridad de la RM a otras modalidades de imagen para la evaluación del hígado se ha hecho aún más evidente recientemente debido a mejoras sustanciales en los imanes de 1.5T, con una adquisición de imágenes más rápida y de una mejor calidad. Cuando se inyectan agentes de contraste de gadolinio, aumenta la visibilidad de lesiones en hígado. De hecho, la mayoría de los estudios muestran que la RM con o sin contraste intravenoso es ligeramente más sensible que la TC para la detección de enfermedad metastásica. Con los escáneres de RM actuales, ahora es posible adquirir imágenes de excelente calidad de todo el hígado. Este rápido escaneo permite una imagen dinámica del hígado durante una inyección en bolo de contraste, análoga a la obtención de imágenes de fase dual con TC. Las desventajas de la RM incluyen altos costos de equipo, altos costos de mantenimiento, protocolos de imagen complejos y susceptibilidad a artefactos de movimiento por pulsación cardíaca, respiración y peristaltismo intestinal. Los tiempos de los exámenes son considerablemente más largos con la RM que con la TC, lo que aumenta el costo de la RM. Por último, debido a la superioridad de la RM en el sistema nervioso central y el sistema músculo-esquelético, la mayoría de los centros clínicos de resonancia magnética tienen una acumulación sustancial de casos. A pesar de estas desventajas, la RM ha sustituido a la TC para la evaluación de la enfermedad metastásica en algunos centros.

Las metástasis pueden aparecer como masas solitarias, múltiples o confluentes y, en raras ocasiones, pueden aparecer infiltrativas. Las metástasis que derivan su suministro de sangre predominante de las ramas arteriales hepáticas y se intensifican sustancialmente en las imágenes inmediatas postgadolinio se denominan "hipervasculares" y se visualizan mejor durante la fase hepática arterial dominante del realce hepático. Los tumores hipovasculares pueden ser más visibles en las imágenes obtenidas un minuto después del contraste. Además, la mayoría de las metástasis hipovasculares también pueden verse claramente en la fase hepática dominante arterial. La mayor parte de la información diagnóstica se puede derivar de

la fase dominante arterial hepática, con el tiempo correcto verificado observando la mejora del contraste de la vena porta, mientras que las venas hepáticas siguen sin contraste. Las metástasis hipovasculares son las más frecuentes y el adenocarcinoma de colon es la fuente más frecuente de estas metástasis. Las características de imagen de metástasis hepática hipovasculares incluyen señal T2 variable, señal baja en imágenes ponderadas T1 y realce leve a moderado en imágenes post gadolinio. Típicamente, estas lesiones son más llamativas en las secuencias pre y post gadolinio ponderadas con T1, y estas últimas adquisiciones de datos proporcionan máxima sensibilidad y especificidad para la detección y el diagnóstico. Las imágenes de post-gadolinio muestran característicamente un realce temprano leve, más a menudo con un patrón anular, con mejora progresiva de la fase venoso-intersticial, predominando en los márgenes externos. El aumento perilesional del hígado adyacente se observa frecuentemente con metástasis de adenocarcinoma en imágenes inmediatas post gadolinio, más comúnmente con tipos mucinosos del colon, el estómago o el páncreas, usualmente desapareciendo con el tiempo. En las imágenes ponderadas en T2, la anatomía tumoral interna de metástasis colorrectales de tamaño medio-grande tiene una configuración de tipo diana: la intensidad de señal más alta (tipo fluido) está en el centro de la lesión como resultado de la necrosis coagulativa; la intensidad de señal inferior está en una zona ancha fuera del centro debido a la presencia de una reacción desmoplástica que facilita la formación de la matriz tumoral en la que pueden crecer hebras de células tumorales; y una intensidad de señal ligeramente superior está en la zona más externa como resultado de células tumorales más compactas con más vasos y menos desmoplasia. [19]

Las metástasis hipervasculares muestran una intensificación temprana intensa. Pueden ser resultado de tumores neuroendocrinos, incluyendo tumores de células carcinoides e islotes, carcinoma de células renales, melanoma o cáncer de tiroides. El cáncer de mama con más frecuencia da lugar a metástasis hepática, pero las metástasis no son tan sistemáticamente hipervasculares. Las características de imagen pueden variar, pero las metástasis hipervasculares suelen ser marcadamente hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2, y pueden ser quísticas o necróticas. Las metástasis hipervasculares suelen ser de baja señal T1. El mejoramiento post gadolinio es más pronunciado en las imágenes de la fase arterial como un anillo periférico o menos probable, uniforme o heterogéneo. En las imágenes post

gadolinio tardías, la mejora del contraste progresa de una manera centrípeta y se desvanece periféricamente.

El "signo de lavado periférico" es un signo específico, pero insensible tanto para las metástasis como para el hepatocarcinoma. Este signo se refiere a material de contraste que se elimina preferentemente de la periferia de una masa hepática en escaneos tardíos, dando lugar a que la periferia aparezca hipointensa con relación al centro de la lesión. Se cree que está relacionada con el grado de vascularidad tumoral, con aumento de la vascularidad periféricamente (tumor viable) y disminución de la vascularización central (región necrótica o fibrosa).

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagenología en la que el contraste no se basa en propiedades físicas intrínsecas o en la absorción de medios de contraste y el comportamiento vascular como es el caso en la RM o la TC. En su lugar, PET proporciona información única sobre los cambios moleculares y metabólicos asociados con cualquier proceso de la enfermedad y, más específicamente, con el metabolismo tumoral. Como tal, realmente permite “imagenología funcional". La principal sonda molecular utilizada en oncología es un análogo de glucosa marcado con el emisor de positrones 18F-FDG. Esto se basa en el hecho que las células cancerosas tienen un aumento de la tasa de glucólisis, y esta alteración en el metabolismo de la glucosa permite la diferenciación del tumor y el tejido normal mediante el uso de PET. El papel preciso del PET en la obtención de imágenes de metástasis hepática sigue sin estar claro. Aunque su sensibilidad para la representación de metástasis hepática por paciente es muy alta, su sensibilidad por lesión es baja, especialmente para lesiones menores de un centímetro de diámetro. Esta tecnología no es adecuada para la planificación de la resección hepática. En las imágenes de PET, la mayoría de las metástasis hepáticas aparecerán como focos discretos de aumento de la actividad en el hígado. Es importante señalar que el hígado tiene un nivel basal de captación de FDG debido a su contribución al metabolismo de la glucosa.  Por lo tanto, las lesiones grandes, especialmente aquellas con un centro necrótico aparecerán con solo un anillo de mayor actividad. Las lesiones menores de un centímetro de diámetro también raramente demuestran captación. Hay múltiples estudios que demuestran la utilidad de PET y PET /CT en la detección de metástasis hepática. Los primeros estudios fueron muy optimistas con sensibilidades y especificidades de

hasta 88 y 92 %, respectivamente, en la detección de metástasis hepática en comparación con sensibilidades que oscilaban entre el 38 y el 85 % y la especificidad del 97 % para la TC. Sin embargo, estos resultados son controvertidos, ya que estudios más recientes han documentado sensibilidades significativamente más bajas. En un análisis de lesión por lesión utilizando la muestra de hígado resecada para la comparación, la sensibilidad de PET fue de solo el 70 %, con una correlación inversa documentada entre la sensibilidad y el tamaño de la lesión. La incapacidad del PET para representar pequeñas lesiones de menos de 1 cm es una limitación importante. [20]

Una vez identificado el tumor primario, existen medidas de capacidad funcional para evaluar tanto la posibilidad de tratamiento quimioterápico como las consecuencias de este sobre los pacientes. Desde los primeros estudios realizados para comprobar la validez y fiabilidad de la Escala Funcional de Karnofsky ya se reconoció su poder predictor de la supervivencia. La ayuda en la toma de decisiones sobre tratamiento y la predicción de la supervivencia siguen siendo hoy en día las principales utilidades de las medidas de capacidad funcional. Esta escala es la mejor estudiada para la medición de la capacidad funcional en pacientes oncológicos. Sin embargo, se han desarrollado otras escalas con el mismo fin que han alcanzado una gran difusión. El Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) publicó por primera vez el uso de una escala muy sencilla de medición de la capacidad funcional, que podía resultar útil para la toma de decisiones de tratamiento. En esta escala se puntúa de 0 a 5, y su valor más bajo corresponde a un paciente asintomático. Posteriormente esta escala ha demostrado su validez en la estimación de la supervivencia de los pacientes con cáncer avanzado y en estadío terminal. En los últimos años se han publicado también nuevas escalas funcionales diseñadas específicamente para su uso en cuidados paliativos. [21]

**Objetivo general**

1.- Determinar la localización del tumor primario en pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

**Objetivos específicos**

1. Correlacionar el género y grupo etario en los pacientes con diagnóstico de metástasis hepática.
2. Enumerar las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con diagnóstico de metástasis hepática.
3. Establecer los métodos diagnósticos utilizados en la detección del tumor primario.
4. Identificar la histología más frecuente del tumor primario en los pacientes con diagnóstico de metástasis hepática.

**Aspectos Éticos**

Considerando que en el protocolo de estudio de cada paciente será necesaria la realización de estudios endoscópicos e imagenológicos, se les notificó su inclusión en la investigación previa autorización bajo consentimiento informado. Manteniendo la confidencialidad de la información, los datos obtenidos solo se utilizaron con fines docentes, para llevar a cabo el trabajo de investigación. La misma se realizó bajo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la declaración de Helsinki y se cumplió con el anonimato de los pacientes en estudio.

## MÉTODOS

### Tipo de Estudio

Se realizó un estudio clínico prospectivo, descriptivo, de corte transversal.

### Población y Muestra

La población estuvo comprendida por todos los pacientes ingresados con diagnóstico de metástasis hepática en el servicio de gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" en el periodo comprendido de mayo de 2016 a mayo de 2017.

La muestra estuvo constituida por 111 pacientes seleccionados por muestreo intencional no probabilístico.

### Criterios de Inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes ingresados al servicio de gastroenterología con diagnóstico de metástasis hepática con tumor primario no conocido.
- Firmar consentimiento informado para realización de estudios endoscópicos de extensión.

### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo de patología oncológica.
- Presencia de comorbilidades que limiten la realización de estudios diagnósticos de extensión.
- Pacientes que no hayan aceptado participar en el estudio.

**Procedimientos**

Todos los pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" de mayo de 2016 a mayo de 2017 que cumplieron con los criterios de inclusión, se les aplicó un cuestionario realizado por los investigadores, que incluyó las variables en estudio: sexo, edad, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, tumor primario e histología, que constituyó el instrumento de recolección de datos.

**Tratamiento Estadístico**

Una vez recopilado los datos, se procedió a vaciar los mismos en el programa Microsoft Office Excel 2010. Se analizaron las variables cualitativas mediante el cálculo de frecuencias absolutas y porcentajes, media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson considerando un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el software estadístico Statistic Packard for Social Sciences (SPSS) en su versión 20, Epi Info 3.5.4 y JMP.

**Aspectos administrativos**

**Recursos humanos y materiales**

Humanos

Residentes y adjuntos del Servicio de Gastroenterología "Dr. Edgar Quirós Soto" y del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

Materiales

Base de datos (DataSlide) del servicio de Gastroenterología del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

Equipos de ultrasonido marca ALOKA CO., LTD modelo SSD-4000 y endoscópicos marca Olympus Optical CO., LTD en sus modelos CV- 150 y EXERA II CV- 180, del servicio de Gastroenterología del Hospital "Dr. Domingo Luciani".

**Presupuesto de gastos y financiamiento**

Trabajo especial de grado fue autofinanciado.

## RESULTADOS

Se evaluó un total de 111 pacientes en el lapso de estudio que cumplieron con los criterios pertinentes. De los cuales 69 pacientes correspondieron al grupo etario entre los 58 a 77 años representando un 62,16 % y 33 pacientes entre los 38 a 57 años (29,73 %). La correlación del grupo etario con el sexo no tuvo significancia estadística. (Ver tabla 1)

El promedio de edad de los pacientes durante el período de estudio fue de 61, 88 años con una desviación estándar de 9,6. (Ver tabla 2)

El 60 % de los pacientes fueron del sexo masculino y el 40 % del sexo femenino. (Ver tabla 3)

De las manifestaciones clínicas principales con las que se presentaron los pacientes, la pérdida de peso se encontró en 75 pacientes representando un 67,57 %, el dolor abdominal en 62 pacientes (55,86 %), astenia en 51 pacientes (45,95 %) e ictericia en 46 pacientes (41,44 %). (Ver tabla 4)

Respecto a los estudios por imágenes y endoscópicos, el ultrasonido abdominal se realizó en el 100 % de los casos, la endoscopia digestiva superior en 78,38 %, endoscopia digestiva inferior en 33,33 %, tomografía axial computarizada en 31,53 % y resonancia magnética nuclear en 3,60 %. (Ver tabla 5)

En cuanto a la localización del tumor primario se logró identificar el primario en 59 pacientes que corresponde a un 53,15 %, siendo el estómago la localización más frecuente con 18 pacientes (16,22 %) seguido del páncreas con 15 pacientes (13,51 %) y en 52 casos no se logró detectar tumor primario (46,85 %). (Ver tabla 6)

Para el diagnóstico histológico se realizaron 18 biopsias (16,22 %), dentro de las variedades histológicas reportadas el Adenocarcinoma fue la más frecuente en 13 pacientes (72 %) seguido del Carcinoma epidermoide en 3 pacientes (17 %) y Carcinoma neuroendocrino en 2 pacientes (11 %). (Ver tabla 7)

## DISCUSIÓN

El hígado ocupa el segundo lugar después de los ganglios linfáticos como un sitio de diseminación metastásica, entre 30 % y 70 % de pacientes que mueren por cáncer tienen metástasis hepática, y en aproximadamente un 20 a un 30 % de los casos las metástasis hepáticas son la única manifestación de un crecimiento neoplásico secundario.

La edad promedio en la que se presenta la metástasis hepática frecuentemente es en pacientes mayores de 60 años, aunque dependiendo del tumor primario puede presentarse a cualquier edad. En estudios previos como los de Mousseau *et al* la edad promedio de sus pacientes fue de 62 años mientras que Eickhoff *et al* obtuvieron como resultado una edad media de 66,8 años, coincidiendo con nuestro estudio en el que el grupo etario más frecuente correspondió a pacientes entre los 58 a 77 años con un promedio de edad de 61,88 años.

En nuestro estudio el 60 % de la muestra estuvo representada por el sexo masculino, contrastando con estudios anteriores como el de Al- Brahim *et al* donde el 58,5 % de sus pacientes eran hombres y el de Lazaridis *et al* que obtuvieron como resultado que el 63,2 % de sus pacientes correspondían al sexo masculino. Evidenciándose que en la metástasis hepática de primario desconocido hay un claro predominio del sexo masculino en comparación con el sexo femenino, pero que al correlacionar el género con el grupo etario no se evidencia significancia estadística.

Existen pocos estudios precedentes que describan las manifestaciones clínicas que se presentan con más frecuencia en la metástasis hepática como forma de presentación de cáncer, Senra Armas *et al* obtuvieron en su estudio que la principal manifestación clínica con la que se presentaron sus pacientes fue la hepatomegalia en un 66,6 %. Difiriendo de nuestro estudio en el que la principal manifestación clínica de los pacientes estuvo representada por la pérdida de peso con un 67,57 % siendo esta estadísticamente significativa. Pudiendo ser lógico considerarla como la manifestación clínica predominante ya que la mayoría de nuestros pacientes tenían una importante alteración del estado general representado por una condición física (perfomance score) grado 3 según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG).

Respecto a los métodos diagnósticos utilizados en nuestro estudio para la detección del tumor primario, los estudios endoscópicos (endoscopia digestiva superior e inferior) sugirieron el origen de la neoplasia en 26 casos lo que en conjunto representó un 44,07 %, la tomografía axial computarizada de abdomen sugirió el diagnóstico en 24 pacientes correspondiendo a un 40,68 %, el ultrasonido abdominal y la resonancia magnética nuclear sirvieron de orientación en 5 (8,47 %) y 4 (6,78 %) pacientes, respectivamente. Pouessel *et al* en su estudio realizaron estudios tomográficos en más del 80 % de los pacientes, así como colonoscopia y gastroscopia en un 58 y 56 % de los casos. Lazaridis *et al* realizaron tomografía computarizada de abdomen al 100 % de sus pacientes, gastroscopia y colonoscopia en el 53 y 47 % de los casos, respectivamente. Pero, en ninguno de estos estudios se definió en que porcentaje estas pruebas contribuyeron a la localización del tumor primario. A pesar de ser la tomografía axial computarizada el estudio de elección como protocolo de estudio de la metástasis hepática, nuestros resultados discordaron de los estudios previos puesto que los estudios endoscópicos se realizaron en un mayor porcentaje de pacientes, y a su vez orientaron en mayor cuantía el tumor primario, pudiendo deberse a que al estudio se realizó en un servicio de gastroenterología se contó con una mayor disponibilidad de estos métodos diagnósticos.

En cuanto a la localización del tumor primario en pacientes con metástasis hepática, estudios previos como los de Pouessel *et al* diagnosticaron tumor primario en 66 pacientes lo que representó un 55,9 % y Senra Armas *et al* localizaron el sitio primario en 43 de 60 pacientes (71,6 %). En el presente estudio se logró identificar el tumor primario en 59 de 111 pacientes correspondiendo a un 53,15 %. Considerándose aceptable nuestros resultados al compararlo con los estudios anteriores en los que, a pesar de obtener un mayor porcentaje, la cantidad de pacientes estudiados fue menor. Sin embargo, el porcentaje de casos que se clasificó en nuestro estudio como metástasis hepática de primario desconocido fue un 46,85 % siendo elevado al relacionarlo con estudios previos como los de Eickhoff *et al* donde obtuvieron un 28 % de los casos. Por lo que, se hace necesario ampliar el algoritmo diagnóstico para garantizar un mayor rendimiento en la identificación del tumor primario.

Múltiples estudios ubican los sitios más frecuentes de tumor primario en pacientes con metástasis hepática en pulmón, colorrectal y páncreas. Al- Brahim *et al* coinciden con estos resultados identificando más frecuentemente el tumor primario en pulmón con 29,6 %,

colorrectal en un 22,2 % y páncreas con un 14,8 %, Hogan *et al* localizaron tumor primario colorrectal en 37,5 % y pulmonar en 25 % de los casos. Mientras que Senra Armas *et al* determinaron el primario en páncreas con un 15 %, seguido de pulmón y colon con 13,3 %. En nuestro estudio, el sitio más frecuente de tumor primario fue el estómago con un 16,22 % seguido del páncreas con 13,51 % de los casos. Al contrastar los estudios previos con nuestros resultados, coincidimos al obtener como localizaciones más frecuentes de tumor primario las neoplasias del tracto gastrointestinal, aunque diferimos de los mismos al tener un mayor número de casos de cáncer de estómago y no de cáncer colorrectal el cual es una de las neoplasias más frecuentemente asociadas a diseminación metastásica en hígado.

En lo referente a la histología de la metástasis hepática, en el presente estudio la más frecuentemente obtenida fue el adenocarcinoma con 72 % de los casos, seguido de carcinoma epidermoide con 17 % y neuroendocrino 11 %, ocupando estas tres variedades histológicas el 100 % de los casos; concordando con estudios previos descritos en la literatura, como el de Mousseau *et al* donde se obtuvo que el tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma en 78 %, indiferenciado en 12 % y epidermoide en 6 %, el estudio de Pouessel *et al* que reveló el adenocarcinoma como la histología más frecuente con 57,6 %, seguido del carcinoma indiferenciado con el 19,5 %, neuroendocrino con el 13,6 % y Hogan *et al* que identificó adenocarcinoma en 79 % de los casos, neuroendocrino y epidermoide con 4,54 %.

Del análisis de nuestro estudio se concluye que la metástasis hepática con tumor primario desconocido es más frecuente en hombres, con edad media de 62 años. La principal manifestación clínica es la pérdida de peso y la variedad histológica predominante, el adenocarcinoma. Localizándose el tumor primario en el 53,15 % de los casos y los primarios más frecuentes fueron estómago y páncreas. No se identificó el tumor primario en 52 casos.

**AGRADECIMIENTO**

- Al Servicio de Gastroenterología “Dr. Edgar Quirós Soto” del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”
- Al Dr. Antonio José Vidal Rojas, Tutor y Gastroenterólogo Adjunto del Servicio.
- Al Comité de Bioética del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

**REFERENCIAS**


1. Mousseau M, Schaerer R. Hepatic metastasis of unknown primary site. Bull Cancer. 1991; 78(8):725-36.

2. Ayoub JP, Hess KR. Unknown primary tumors metastatic to liver. J Clin Oncol. 1998 Jun;16(6):2105-12

3. Hogan F, Thornton M. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm: survival prognostic indicators and value of extensive investigations. Clin Radiol. 2002; 57: 1073-1077.

4. Al-Brahim N, Ross C. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin-20-year retrospective data from a tertiary care center. Ann Diagn Pathol. 2005 Apr; 9 (2):77-80.

5. Pouessel D, Thezenas S. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. Gastroenterol Clin Biol. 2005; 29: 1224- 1232.

6. Eickhoff A, Spiethoff A. Space-occupying lesions in the liver: incidence of adenocarcinoma metastases of unknown primary site. Dtsch Med Wochenschr. 2007 Feb 23; 132(8):369-74.

7. Lazaridis G, Pentheroudakis G. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2008; 34, 693– 700.

8. Senra Armas L, Andara M. Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer. Rev Cubana Med. 2015; 54(1): 27- 39.

9. Fundación para la excelencia y calidad de la Oncología: Generalidades en oncología/ definición de cáncer [Internet]. 2014 Enero [Citado 2017 septiembre 9]. Available from: https://www.fundacioneco.es/wpcontent/uploads/2014/04/1.generalidades.pdf

10. Arvelo F, Poupon M. Aspectos moleculares y celulares de la metástasis cancerosa. Acta Científica Venezolana. 2001; 52: 304-312.

11. Campani D, Calico M.A. Epidemiology and Pathology of Liver Metastases. Liver Malignancies. Springer, Berlin, Heidelberg. 1999; 2: 169-177.

12. Richard J, Wen G, Harold F. Liver Metastasis: Biology and Clinical Management. Pnina Brodt. Montreal. 2011.

13. Medscape: Liver Metastases Imaging. [Internet]. 2015 Mayo [Citado 2017 septiembre 9]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/369936-overview

14. Pariente A. Métastases hépatiques. Encycl Méd Chir. Paris: Elsevier: 1998.

15. Vauthey Jean, Hoff P. Liver Metastases. Springer-Verlag. London. 2009.

16. Paulson E. Evaluation of the Liver for Metastatic Disease. Semin liver dis. 2001; 21(2): 225-236.

17. Di Carlo I. Noncolorectal, Nonneuroendocrine Liver Metastases. Diagnosis and Current Therapies. Springer International Publishing. Switzerland 2015.

18. Qin X, Xu J. Multidisciplinary Management of Liver Metastases in Colorectal Cancer Early Diagnosis and Treatment. Springer Science + Business Media Dordrecht and People's. Medical Publishing House. Shanghai. 2017.

19. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. 9 ed. Madrid: Elsevier; 2010.

20. Muir C, Cancer of unknown primary site. Cancer. 2005; 75:353.

21. Yates J, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status. Cancer, 1980; 45:2220-2224.

# ANEXOS

**ANEXO 1**

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales
Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”
Servicio de Gastroenterología
Unidad de Estudios Especiales

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS

Se me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a realizar una Endoscopia Digestiva Superior o Gastroscopia y Endoscopia Digestiva Inferior o colonoscopia.

1.- La gastroscopia oral diagnostica es una técnica endoscópica cuyo propósito es la visualización de la pared del tracto digestivo superior (esófago, estómago y duodeno) con la finalidad de poder diagnosticar diferentes enfermedades que afecten este trayecto. El procedimiento, siempre con indicación del médico especialista y sobre todo en determinadas circunstancias puede hacer recomendable o necesaria la sedación o la utilización de anestésico tópico con el fin de disminuir la sensación nauseosa al introducir el endoscopio en la cavidad oral. También se me ha informado de los posibles riesgos de la sedación y de la anestesia tópica. La prueba se realiza, habitualmente, con el paciente en decúbito (acostado sobre su lado izquierdo), y tras la introducción oral del endoscopio (a través de un abrebocas), se visualiza la pared del esófago, estómago y duodeno. En el mismo acto pueden tomarse pequeñas muestras de tejido (biopsia) para su estudio.

2.- La colonoscopía o endoscopía digestiva baja, permite la visión directa desde adentro del recto y colon (intestino grueso). Mediante este estudio se pueden diagnosticar diferentes lesiones, benignas y malignas y tomar pequeñas muestras de tejido (biopsias) para analizar, sin causarle dolor. También pueden realizarse distintos tratamientos, como sacar pólipos (lesiones como verrugas), tratamiento de zonas sangrantes, etc. Es importante que comunique las enfermedades que presenta (cardiovasculares, pulmonares, alergia, diabetes, etc.), si es portador de marcapaso y la medicación que toma habitualmente (aspirina, anticoagulantes como la heparina o warfarina, insulina, antinflamatorios, analgésicos, etc.) que pueden interferir con el estudio. Si tiene positivo el virus de la hepatitis B o C, el HIV o presenta otra infección, comuníquelo. El estudio

consiste en introducir un tubo flexible por el ano y observar el recto y colon. Si es necesario, se le administrará un sedante vía oral (por boca) o por vía intravenosa (en las venas), realizando en algunos casos una anestesia muy suave en presencia de un médico anestesista. A medida que el instrumento se mueve y cuando se insufla aire para ver las paredes del intestino, sentirá cierta molestia abdominal y posiblemente algunos espasmos dolorosos que ceden poco después de finalizar el estudio. La exploración dura entre 10 y 30 minutos.

3.- Comprendo que, a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, como hemorragia, perforación, infección, aspiración, hipotensión, náuseas y vómitos, o excepcionales, como arritmias o parada cardiaca, depresión o parada respiratoria, EVC (Enfermedad Vasculocerebral) y subluxación maxilar, que pueden ser graves y requerir tratamiento médico o quirúrgico, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

4.- El médico me ha indicado la preparación recomendada previamente y me ha advertido la necesidad de avisar de posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia. Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada) puede aumentar la frecuencia de riesgos o complicaciones como: PERFORACION o HEMORRAGIA.

5.- El médico me ha explicado también la existencia de posibles técnicas o procedimientos alternativos.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. En tales condiciones CONSIENTO que se me realice una Gastroscopia y Colonoscopia.

Fdo.: EL MÉDICO
C.I.
_____

Fdo.: EL PACIENTE
C.I.
_____

NOTA: PACIENTE EN MALAS CONDICIONES GENERALES EL CUAL PUEDE FALLECER DURANTE EL PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO, EN VISTA DE SU DESMEJORIA CLÍNICA CONSIENTO COMO REPRESENTANTE LEGAL QUE SE LE REALICE UNA GASTROSCOPIA Y COLONOSCOPIA.

Fdo.: EL REPRESENTANTE LEGAL
C.I.
_____

**ANEXO 2**

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"
Servicio de Gastroenterología
Unidad de Estudios Especiales

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Apellidos y Nombres: _____
Edad: _____años Sexo: M_____ F_____ Historia Clínica: _____

**I.- Manifestaciones Clínicas:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pérdida de Peso: | Sí____ No____ | Dolor Abdominal: | Sí____ No____ |
| Hepatomegalia: | Sí____ No____ | Ascitis: | Sí____ No____ |
| Ictericia: | Sí____ No____ | Astenia: | Sí____ No____ |
| Disfagia: | Sí____ No____ | Fiebre: | Sí____ No____ |
| Hemorragia: | Sí____ No____ | Hematemesis: | _____ |
| Rectorragia: | _____ | Melena: | _____ |

**II.- Métodos Diagnósticos:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ultrasonido Abdominal: | Sí____ No____ | Endoscopia Digestiva Superior: | Sí____ No____ |
| Endoscopia Digestiva Inferior: | Sí____ No____ | Tomografía Axial Computarizada: | Sí____ No____ |
| Resonancia Magnética Nuclear: | Sí____ No____ | Tomografía por Emisión de Positrones: | Sí____ No____ |

**III.- Tumor primario:**

Esófago: Sí____ No____ Estomago: Sí____ No____

Páncreas: Sí____ No____ Vías biliares: Sí____ No____

Papila: Sí____ No____ Colon: Sí____ No____

Recto: Sí____ No____ Desconocido: Sí____ No____

Otros: _____

**IV.- Histología:**

Adenocarcinoma: Sí____ No____ Carcinoma Epidermoide: Sí____ No____
Carcinoma Adenoescamoso: Sí____ No____ Neuroendocrino: Sí____ No____
Adenoma: Sí____ No____; Tubular: _____ Velloso: _____ Tubulovelloso: _____
Linfoma: Sí____ No____
Otros: _____

**ANEXO 3**

**Operacionalización de las variables**

| Objetivo | Dimensiones | Conceptualización | Variables | Tipo de Variables | Indicadores | Sub-indicadores |
|---|---|---|---|---|---|---|
| • Determinar la localización del tumor primario en pacientes con diagnóstico de metástasis hepática en el servicio de gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", mayo de 2016 a mayo de 2017. | Tumor Primario | Es una masa que se origina de la transformación de células normales en células cancerosas que surge como consecuencia del daño del ADN, dando lugar a células incapaces de controlar su crecimiento y división. | -Edad | -Cuantitativa | -Años | |
| | | | -Sexo | -Cualitativa | -Masculino<br>-Femenino | |
| | Metástasis Hepática | Son tumores malignos secundarios de localización hepática. | -Manifestaciones Clínicas | -Cualitativa | -Pérdida de Peso<br>-Hepatomegalia<br>-Ictericia<br>-Dolor Abdominal<br>-Ascitis<br>-Hemorragia<br>-Disfagia<br>-Astenia<br>-Fiebre | -Hematemesis<br>-Rectorragia<br>-Melena |
| | | | -Métodos Diagnósticos | -Cualitativa | -Ultrasonido Abdominal<br>-Endoscopia Digestiva Superior<br>-Endoscopia Digestiva Inferior<br>-Tomografía Axial Computarizada<br>-Resonancia Magnética Nuclear<br>-Tomografía por Emisión de Positrones | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | -Localización del tumor | -Cualitativa | -Esófago<br>-Estómago<br>-Páncreas<br>-Vías biliares<br>-Papila<br>-Colon<br>-Recto<br>-Desconocido<br>-Otros | <br><br><br><br><br><br><br><br>-Ovario<br>-Pulmón<br>-Mama |
| | | | -Histología | -Cualitativa | -Adenocarcinoma<br>-Carcinoma Epidermoide<br>-Carcinoma Adenoescamoso<br>-Neuroendocrino<br>-Adenoma<br><br><br><br>-Linfoma<br>-Otros | <br><br><br><br><br>-Tubular<br>-Velloso<br>-Túbulo-velloso<br><br> |

Fuente: elaborado por los autores

**Tabla 1.** Distribución por edad y sexo de los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Grupo Etario | Sexo | | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|---|---|---|---|---|
| | Masculino | Femenino | | |
| 18 – 37 | 2 | 1 | 3 | 2,70 |
| 38 – 57 | 16 | 17 | 33 | 29,73 |
| 58 – 77 | 46 | 23 | 69 | 62,16 |
| 78 – 97 | 3 | 3 | 6 | 5,41 |
| Total | 67 | 44 | 111 | 100,00 |

$X^2$: 3,41 p: 0,33

**Tabla 2**. Promedio de edad de los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Grupo Etario | Frecuencia (n) | Edad Media (Xi) |
|---|---|---|
| 18 – 37 | 3 | 29,3 |
| 38 – 57 | 33 | 51,4 |
| 58 – 77 | 69 | 66,7 |
| 78 – 97 | 6 | 79,0 |

Promedio de Edad: 61,88. D.E: 9,6

**Tabla 3**. Distribución por sexo de los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Sexo | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Femenino | 44 | 40 |
| Masculino | 67 | 60 |
| Total | 111 | 100 |

**Tabla 4**. Distribución absoluta y porcentual de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Síntomas y Signos | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | P |
|---|---|---|---|
| Pérdida de peso | 75 | 67,57 | 0,001 |
| Dolor abdominal | 62 | 55,86 | 0,762 |
| Astenia | 51 | 45,95 | 0,401 |
| Ictericia | 46 | 41,44 | 0,916 |
| Hepatomegalia | 33 | 29,73 | 0,982 |
| Ascitis | 32 | 28,83 | 0,850 |
| Fiebre | 15 | 13,51 | 0,659 |
| Melena | 13 | 11,71 | 0,994 |
| Hematemesis | 10 | 9,01 | 0,326 |
| Rectorragia | 8 | 7,21 | 0,145 |
| Disfagia | 3 | 2,70 | 0,090 |

**Tabla 5.** Distribución absoluta y porcentual de los principales métodos diagnósticos realizados en la detección del tumor primario en los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Métodos Diagnósticos | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| USA* | 111 | 100,00 |
| EDS** | 87 | 78,38 |
| EDI□ | 37 | 33,33 |
| TAC□□ | 35 | 31,53 |
| RMN§ | 4 | 3,60 |

*Ultrasonido abdominal **Endoscopia digestiva superior □Endoscopia digestiva inferior □□Tomografía axial computarizada §Resonancia magnética nuclear

**Tabla 6.** Distribución absoluta y porcentual de los tumores primarios identificados en los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Tumores Primarios | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Desconocidos | 52 | 46,85 |
| Estómago | 18 | 16,22 |
| Páncreas | 15 | 13,51 |
| Vías Biliares | 9 | 8,11 |
| Hepatocarcinoma | 6 | 5,41 |
| Esófago | 3 | 2,70 |
| Colon | 3 | 2,70 |
| Ovario | 2 | 1,80 |
| Papila | 1 | 0,90 |
| Recto | 1 | 0,90 |
| Próstata | 1 | 0,90 |
| Total | 111 | 100,00 |

**Tabla 7.** Distribución absoluta y porcentual de las variedades histológicas de los pacientes con metástasis hepática ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período mayo de 2016 a mayo de 2017.

| Variedades Histológicas | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|---|---|---|
| Adenocarcinoma | 13 | 72 |
| Carcinoma Epidermoide | 3 | 17 |
| Carcinoma Neuroendocrino | 2 | 11 |
| Total | 18 | 100 |