UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISION DE ESTUDIOS DE POTSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A.“DR. CARLOS ARVELO”

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS

Trabajo Especial de grado que se presenta para optar por el Título de Especialista en Gastroenterología

Bravo Petruzzi Mayra Vanessa
De Sousa Rincón Mercedes del Carmen

Tutor: Beatriz Pernalete

Caracas, Noviembre 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **MAYRA VANESSA BRAVO PETRUZZI** Cedula de identidad N°18.047.728 bajo el título "**INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS",** a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA – HMCA** , dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 02 de noviembre de 2017 a las 10.00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta se hizo en Salón de Reuniones del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad metodológica y aporte científico.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 02 días del mes de Noviembre del año 2017, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Beatriz Pernalete.

Oscar Pérez Monsalve / C.I. 5023878
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

Cesar Louis Pérez / C.I. 6822504
Hospital Universitario de Caracas

Beatriz Pernalete De Veitia / C.I. 4387141
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
Tutor(a)

MVBP/MDSR 02/11/2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **MERCEDES DEL CARMEN DE SOUSA RINCÓN** Cédula de identidad N°17.543.385 bajo el título **"INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS",** a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA – HMCA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 02 de noviembre de 2017 a las 10.00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta se hizo en Salón de Reuniones del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo , mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad metodológica y aporte científico.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 02 días del mes de Noviembre del año 2017, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Beatriz Pernalete.

Oscar Pérez Monsalve / C.I. 5023878
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo

Cesar Louis Pérez / C.I. 6822504
Hospital Universitario de Caracas

Beatriz Pernalete De Veitia / C.I. 4387141
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
Tutor(a)

MVBP/MDSR 02/11/2017

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADEMICO

EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, **BATRIZ PERNALETE P** portador (a) de la Cédula de identidad N° V- 4.387.141, tutor del trabajo: **INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS,** realizado por el (los) estudiante (es) **MERCEDES DE SOUSA RINCÓN Y MAYRA BRAVO PETRUZZI**

Certifico que este trabajo es la **Versión definitiva.** Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Firma del profesor

En Caracas a los 08 días del mes de noviembre de 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADEMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANISTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

Fecha: 08/11/2017

AUTORIZACION PARA LA DIFUSION ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORALDE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Nosotros, Mayra Vanessa Bravo Petruzzi y Mercedes del Carmen De Sousa Rincón, autores del trabajo: **INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS,** presentado para optar por **TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA,** autorizo 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, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre derecho de autor, articulo 18, 23 y 42 (Gaceta oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993)

✓	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo a difundir solo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma (s) autor (es)

C.I. N° 18.047.728

e-mail: mayrabravo86@hotmail.com

C. I. N° 17.543.385

desousamercedes@gmail.com

En Caracas, a los 08 días del mes de noviembre de 2017

Beatriz Pernalete

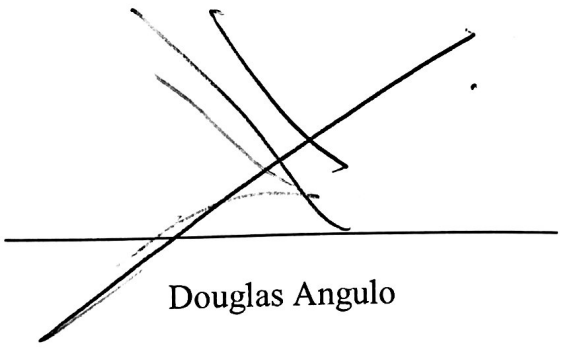
Tutor académico

Guillermo Pérez

Director del Curso de Especialización

Sylvia Benítez

Coordinador del Curso de Especialización



Douglas Angulo

Tutor metodológico

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS

Bravo Petruzzi Mayra Vanessa. C.I: 18.047.728 Sexo: Femenino. E-mail: mayrabravo86@hotmail.com Telf: 0424-3704480. Dirección: Hospital Central de las F.F.A.A. "Dr. Carlos Arvelo". Especialización en Gastroenterología.

De Sousa Rincón Mercedes del Carmen, C.I. 17.543.385. Sexo: Femenino. E-mail: desousamercedes@gmail.com. Telf: 0424- 6880838. Dirección: Hospital Central de las F.F.A.A. "Dr. Carlos Arvelo". Especialización en Gastroenterología.

Tutor: Beatriz Pernalete, C.I.: 4.387.141 Sexo: Femenino, E-Mail: beatrizpernalete@gmail.com. Telf; 0414-2322916. Dirección: Hospital Central de las F.F.A.A. "Dr. Carlos Arvelo". Especialista en Gastroenterología - Hepatología

RESUMEN

El área hepatobilio-pancreática es una zona anatómica y funcional que involucra hígado, páncreas, vesícula, vías biliares y duodeno. Dado que en los últimos años se ha incrementado el volumen de pacientes con lesiones malignas en esta zona en nuestro centro quisimos evaluar la incidencia de tumores de páncreas, colangiocarcinoma, y tumor de papila y su posible relación con la infección por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC). Para ello se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y transversal. La población se encontraba constituida por pacientes del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". La muestra evaluada fue de 47 pacientes. Se evidenció que un 64% de los pacientes estudiados con cáncer de páncreas; seguidos de 23% con colangiocarcinoma, 8% con tumor de papila, y 5% con tumor de vesícula; de los cuales **,** cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión. Resultados: el 51% del sexo masculino y el 49% del sexo femenino. Se evidenció que el 64% de los pacientes estudiados presentaron tumores pancreáticos, 23% colangiocarcinoma, 8% tumor de papila y 5% tumor de vesícula. Conclusión: El tumor de papila fue la lesión asociada con mayor frecuencia la presencia de VHB en un 50% de los casos y VHC en un 25% de los casos, seguido del colangiocarcinoma, con una prevalencia de 18% para cada uno de los virus, y el tumor de páncreas en un 24% de los casos con VHB.

Palabras Claves**:** Tumores Biliopancreáticos, Virus de Hepatitis B (VHB), Virus de Hepatitis C (VHC), Tumores Pancreáticos, Colangiocarcinoma, Tumor de Papila, Tumor de Vesícula.

ABSTRACT

The hepatobiliary-pancreatic area is an anatomical and functional area involving the liver, pancreas, gallbladder, bile ducts and duodenum. Since the volume of patients with malignant lesions in this area in our center has increased in recent years, we wanted to evaluate the incidence of pancreatic, cholangiocarcinoma, and ampullar tumors and their possible relationship with hepatitis B virus infection (HBV) and hepatitis C virus (HCV). A descriptive, prospective and cross-sectional study was carried out. The population was constituted by patients of the Militar Hospital "Dr. Carlos Arvelo ". The sample evaluated was 47 patients. It was evidenced that 64% of patients studied with pancreatic cancer; Followed by 23% with cholangiocarcinoma, 8% with ampullar tumor, and 5% with gallbladder tumor; Of which, meeting the inclusion and exclusion criteria. Results: 51% of males and 49% of females. It was evidenced that 64% of the patients studied presented pancreatic tumors, 23% cholangiocarcinoma, 8% papilla tumor and 5% gallbladder Cancer. Conclusion: The ampullar tumor was the most frequently associated lesion of HBV in 50% of cases and HCV in 25% of cases, followed by cholangiocarcinoma, with a prevalence of 18% for each virus , And pancreatic tumor in 24% of cases with HBV.

Key Words: Biliopancreatic Tumors, Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV), Pancreatic Tumors, Cholangiocarcinoma, ampullar Tumor, gallbladder Tumor.

INTRODUCCION

El área hepato-bilio-pancreática hace referencia a una zona anatómica y funcional que involucra al hígado, páncreas, vesícula biliar y vías biliares así como al duodeno. Se trata de una zona vital para el normal funcionamiento del organismo, de anatomía compleja y, a veces, de difícil evaluación anatómica por radiología y endoscopia, por lo que las patologías tanto benignas como malignas son dificultosas de diagnosticar y tratar.

Durante los últimos años, la mortalidad por tumores malignos que afectan esta zona, como colangiocarcinoma intra y extrahepático, tumor de vesícula, de páncreas y de papila ha mostrado un claro patrón ascendente en los países en vías de desarrollo ya que habitualmente son asintomáticos o con sintomatología inespecífica, a pesar de las diversas acciones que se llevan a cabo en torno a la prevención. Se trata de neoplasias con mal pronóstico en parte por un diagnóstico tardío ya que son silentes en estadios iniciales.

Por su parte, el progreso de las pruebas de imagen (tomografía computarizada multicorte, colangioresonancia, tomografía computarizada con emisión de positrones -PET TC-, ecoendoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) ha contribuido de forma decisiva en la detección más temprana de estos tumores, cambiando así el pronóstico de los mismos. Durante la última década, se han hecho progresos sustanciales para definir los cambios morfológicos y eventos genéticos clave en la carcinogénesis, sin embargo, todavía no está claro qué factores gatillo la desencadenan. Fisiopatológicamente existen una serie de condiciones modificables y no modificables que contribuyen a la aparición y desarrollo de estas entidades tales como la edad, el sexo, raza, etnia, u otras condiciones genéticas raras, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes, cirrosis, infecciones parasitarias, infecciones virales (virus de hepatitis B y C), entre otros.

Planteamiento y delimitación del problema

La infección por el virus de hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC) es un importante problema mundial de salud pública, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La prevalencia de la infección por estos virus varía ampliamente entre las diferentes partes del mundo [(1)].

En Venezuela, según el Anuario Estadístico del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2013 se encontró una tasa de prevalencia de 3.33 x 100.000 habitantes para Hepatitis B y 1x100.000 habitantes para Hepatitis C [(2)]

El VHB y VHC se consideran hepatotropos y se asoció de forma significativa con las enfermedades crónicas del hígado en fase terminal, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC) y el colangiocarcinoma. Sin embargo, la hepatitis es un proceso infeccioso sistémico y el VHB o el VHC puede viajar a través del torrente sanguíneo y depositarse en tejido diferente al hepático [(1)].

Anatómicamente el hígado no solo está relacionado con el árbol biliar, la vesícula y el páncreas sino que también comparte irrigación, lo que puede hacer de estos órganos otro blanco para los virus de la hepatitis. Según estudios realizados se ha detectado el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (Ags VHB) en el jugo pancreático puro y la bilis. Este hallazgo muestra evidencia de la replicación del VHB en células pancreáticas y el daño concurrente a las células exocrinas y endocrinas con una respuesta inflamatoria. La posibilidad de que la hepatitis viral puede llevar a daño pancreático fue respaldada por los resultados de los niveles de enzimas pancreáticas elevadas en un porcentaje importante de pacientes con infección por VHB aguda o crónica y la infección por el VHC [(1)]

Otros estudios demuestran que la infección por VHB y VHC puede estar asociada con el colangiocarcinoma tanto intra (CCI) como extrahepático (CCE), que es importante no solamente en materia de salud pública, sino también para prevención de enfermedades. Sin embargo, los resultados que asocian VHB o VHC con estas neoplasias siguen siendo controvertidos ya que se estima como factor de riesgo poco consolidado [(4)].

Las investigaciones realizadas consideran que las características clínico-patológicas de los pacientes con CCI con infección por VHB y los que no la tienen varían en cuanto a la influencia de la infección crónica por dichos virus en su tasa de supervivencia. El análisis mostró que las siguientes variables fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin infección por VHB: El género, aspartato aminotransferasa (AST), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno de carbohidrato 19-9 (Ca 19-9), la inflamación del tejido hepático, la presencia de cirrosis, hepatolitiasis, formación de la cápsula tumoral, diferenciación tumoral,

metástasis linfática y la tinción inmunohistoquímica positiva de CK19. Pacientes con CCI e infección por VHB deben distinguirse de los que no la tienen, ya que tienen características clínico-patológicos, factores pronósticos y los resultados después de la resección quirúrgica desfavorables, según estudios realizado. La etiología y la carcinogénesis de CCI siguen sin estar claros [(5)].

En lo que respecta a los tumores de papila y de vesícula no se cuentan con estudios que consideren relevante la presencia o ausencia de infección por VHB y VHC, sin embargo se cree que dada la contigüidad de estos órganos es válido considerar su participación en la aparición de estas patologías.

En vista de lo antes expuesto surge la siguiente interrogante:
¿Existe relación entre la infección por VHB Y VHC con tumores biliopancreáticos en los pacientes del servicio de gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" en el período comprendido Noviembre 2013 hasta noviembre 2014?

Justificación e importancia

Los tumores malignos de la vía biliar representan un grupo de enfermedades con un impacto devastador en los pacientes, por lo tanto son considerados como entidades tumorales muy difíciles de tratar en todo el mundo, caracterizados por ser agresivos con pronóstico en general sombrío y una tasa de incidencia igual a la de mortalidad, especialmente el cáncer de páncreas, que sigue siendo área de continua investigación [(6)].

La etiología de estos tumores no es clara, solo se dispone de estudios referentes a factores de riesgo como es el caso de quiste de colédoco y vesícula, colangitis esclerosante primaria, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis hepática, pancreatitis crónica así como también infecciones por VHB y VHC, pero estas situaciones son todavía controvertidas. Estos virus son considerados como hepatotropos y una de las principales causas de CHC, así como factor clínico importante para predecir invasión tumoral y evolución clínica de esos pacientes. Sin embargo, se sabe poco sobre el papel de dichas infecciones en otros tumores malignos [(6)].

La literatura internacional publicada solo expone la relación entre infección por VHB y VHC con el riesgo de cáncer de páncreas y colangiocarcinoma. No se cuenta con estudios que involucren estos virus con tumores de vesícula biliar y papila. Por otro lado no se disponen de estudios a nivel nacional referentes al tema.

Por lo tanto, es crucial identificar otros factores de riesgo que pueden influir en la aparición de estas neoplasias, para así desarrollar programas de detección como estrategias de intervención temprana y monitoreo. Establecer si estos virus son responsables refuerza la necesidad de diagnosticar y tratar la infección viral. La comprensión de los mecanismos precisos por los que causan el cáncer tiene el potencial de revelar los objetivos para nuevas terapias y direccionar conductas futuras.

Antecedentes

Diversos autores han estudiado la relación que existe entre estas entidades virales (VHB/VHC) con el cáncer de páncreas y colangiocarcinoma, no así con el tumor de vesícula y de papila. En la literatura internacional consultada, las últimas publicaciones disponibles se encuentra realizada por Hassan M y colaboradores en el 2008 donde concluyen que la exposición pasada al VHB puede estar asociada con el desarrollo del cáncer de páncreas y que es necesario continuar con las investigaciones en este tema, lo que puede ofrecer importantes conocimientos sobre la etiología del cáncer de páncreas y así poder prevenir la reactivación del VHB en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo quimioterapia[(1)].

Al año siguiente Uchenna H y colaboradores, realizan un estudio prospectivo de cohorte con la finalidad de establecer la relación entre la infección por VHB y el cáncer de páncreas, Existe la hipótesis de que el VHB puede infectar y replicarse en las células pancreáticas humanas y jugar algún papel en la oncogénesis de esta lesión. Sin embargo, la relación entre la infección crónica con VHB y el desarrollo de cáncer de páncreas no se ha evaluado en grandes estudios epidemiológicos hasta hace poco. En esta investigación se tomaron en cuenta variables como**:** Antígeno de superficie (AgsVHB), antígeno e (AgeVHB), carga viral, edad y sexo, estableciendo como conclusión que el VHB representa un riesgo bien establecido de carcinoma hepatocelular (CHC), y se ha visto que dicha infección crónica puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas [(7)].

En este mismo orden de ideas, El-Serang H y colaboradores en su estudio publicado en el 2010, sugiere que la infección por VHC confirió un riesgo dos veces más elevado de CCI, no siendo así para CCE [8].

Siguiendo la misma línea de investigación, Min li y colaboradores en el 2012 publicaron un metanálisis y revisión sistemática donde demuestran que el VHB se asocia con un mayor riesgo de CC, sobre todo para la CCI. Se necesita más investigación para centrarse en el mecanismo por el cual el VHB puede estar implicado en dicha patogénesis [9].

Por otro lado, Ralphs y colaboradores en el 2013 realizan una revisión sobre el papel de los virus (VHB/VHC) en la aparición de colangiocarcinomas, centrándose en la evidencia epidemiológica disponible y los posible mecanismo patogénicos involucrados. Por ser área de constante investigación, se han asociado mecanismos similares a la hepatocarcinogénesis, campo ampliamente estudiado, debido a las similitudes clínicas del colangiocarcinoma y CHC, esto promueve teorías sobre un origen y patogénesis en común [10].

En relación al cáncer de vesícula biliar en el 2014 Raiver H, y Eldon S. presentan una revisión epidemiológica de esta entidad, encontrando llamativas disparidades geográficas y étnicas. La edad, el sexo femenino, anomalías congénitas del tracto biliar, y una predisposición genética representan importantes factores de riesgo que son inmutables. Existen otros desencadenantes descritos como por ejemplo la colelitiasis, la inflamación crónica de las vías biliares y las infecciones parasitarias; en la actualidad no se dispone de evidencia relacionada a infecciones virales, específicamente VHB y VHC, con cáncer de vesícula biliar [32].

En lo que respecta a cáncer de papila, en el 2015 Panzeri y colaboradores publican una revisión sobre el manejo de las neoplasias ampulares, las cuales representan sólo el 0,5% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. Mencionan que una de las posibles causas de neoplasia en esta área se debe principalmente a la transición del epitelio pancreatobiliar al epitelio intestinal, y que dichas aéreas son inestables debido a la continua noxa química y mecánica. El diagnóstico puede ser difícil y en la actualidad se pueden considerar diferentes modalidades diagnósticas, incluyendo técnicas de imágenes de alta resolución, endoscopia y ultrasonido endoscópico (EUS). No existen pautas específicas para su diagnóstico y por lo general, las neoplasias ampulares se incorporan en las directrices de neoplasias de vías biliares

y páncreas [11]. No hay reportes de estudios que vinculen causas virales como factor de riesgo para el desarrollo de dicha neoplasia.

Marco Teórico

Los tumores del confluente bilio-pancreático corresponden a tumores malignos que se originan en uno de los conductos que llevan la bilis desde el hígado hasta el intestino delgado. Son lesiones de baja incidencia en la población venezolana. La relación hombre mujer (H: M) es de 1,5: 1. Son más comunes en adultos mayores, con una mayor incidencia en la octava década [12].

Los tumores benignos de las vías biliares son extremadamente raros y apenas tienen relevancia clínica. Los tumores malignos son relativamente infrecuentes en nuestro medio, aunque se ha evidenciado que está aumentando su incidencia, posiblemente porque se estén aplicando métodos diagnósticos más precisos gracias a las nuevas tecnologías de imagen. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (90%) seguido a distancia del cistoadenocarcinoma. El sarcoma derivado de las capas fibromusculares es excepcional [13].

Para una mejor comprensión del comportamiento clínico y de las actitudes terapéuticas, los tumores del árbol biliar se clasifican topográficamente en: carcinoma de vesícula biliar, de la ampolla de Vater y de la vía biliar principal, y ésta última dividida en tres tercios: los cánceres proximales de la vía biliar afectan al tercio superior, es decir, a la convergencia de los conductos biliares derecho e izquierdo con el conducto hepático común, justo hasta la inserción aparente del conducto cístico; los del tercio medio comprende el colédoco hasta la entrada del páncreas y; los del tercio distal o del colédoco intrapancreático. Los tumores periampulares son difíciles de clasificar con precisión y de diferenciar su origen primario en la ampolla, en la vía biliar, en el páncreas o en el duodeno, por lo que no es infrecuente denominarles tumores del confluente duodeno- bilio-pancreático [13].

Las manifestaciones clínicas de estos tumores del árbol biliopancreático son similares (ictericia, dolor abdominal, pérdida de peso), así como las técnicas de imagen que se emplean para su diagnóstico y estadificación: ecografía abdominal, Tomografía Computarizada (TC), ecoendoscopia, colangio-Resonancia Magnética (RM). Al igual que en el cáncer de páncreas,

el papel de la Colangio-pancreatografia retrograda endoscópica (CPRE) es únicamente terapéutico [13].

Los tumores ampulares corresponden a aquellos ubicados en la unión de los segmentos terminales del conducto pancreático y colédoco. Son poco frecuentes, constituyendo menos del 1% de los tumores del tracto digestivo. Tienen una mayor incidencia en la 8va década de la vida y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Estos tumores tienen una especial relevancia clínica, por lo que es fundamental realizar un diagnóstico precoz, estadificación apropiada y tratamiento correcto [13].

La duodenoscopia y CPRE son los principales procedimientos diagnósticos para estos tumores, y son de elección para diagnosticar ampulomas de pequeño tamaño. La CPRE presenta una sensibilidad para detectar malignidad del 69%, que se incrementa al 77% si las biopsias endoscópicas se realizan tras la esfinterotomía. [14]

Los tumores biliopancreáticos que son potencialmente susceptibles de resección local incluyen tumores proximales de la vía biliar (tumores Klatskin), tumores del conducto colédoco y los tumores derivados de la papila de Vater [11].

Con respecto al cáncer de la vesícula es un tumor de alta malignidad, que infiltra precozmente los tejidos vecinos y que tiene un porcentaje alto de mortalidad salvo cuando es encontrado como carcinoma in situ, en el cual no hay invasión del estroma, siendo estos casos hallazgos de anatomía patológica en vesículas extirpadas por otros procesos. Este tumor es bastante raro, (3% a 4% de los carcinomas del aparato digestivo) representa un 85 a 90% de todos los tumores primarios de la vesícula. Tiene una tasa de mortalidad muy alta con una tasa de supervivencia a 5 años tan bajo como 12%. El sexo femenino se afecta con una frecuencia 3 a 4 veces mayor que los hombres y su incidencia aumenta con la edad; las tres cuartas partes de los pacientes tienen más de 60 años [14].

Algunos científicos han encontrado que varios factores de riesgo hacen que una persona sea más propensa a padecer cáncer de vesícula biliar. Muchos de estos factores de riesgo están asociados de alguna manera a inflamación crónica en la vesícula biliar: cálculos biliares, vesícula biliar "de porcelana", sexo femenino, obesidad, edad avanzada, antecedentes

familiares , grupo étnico y geografía, quistes de colédoco, anomalías de los conductos biliares, pólipos en la vesícula biliar, colangitis esclerosante primaria [15].

La tomografía computarizada es el método más sensible para estudiar los casos en que se sospeche de carcinoma de vesícula biliar. El ultrasonido endoscópico es una técnica diagnóstica de uso muy frecuente en la patología del árbol bilio-pancreático, contribuyendo especialmente al diagnóstico y estadificación de las neoplasias biliares [15].

Otro de los tumores del árbol biliar está representado por el colangiocarcinoma que es un tumor maligno originado en el epitelio de los conductos biliares intra o extrahepáticos. Descrito por primera vez por Durand-Fardel en 1840. Los datos de incidencia de base poblacional en colangiocarcinoma (CC) son escasos. La mayoría de los registros de cáncer combinan casos de CC con otras enfermedades malignas hepatobiliares, tales como el cáncer hepatocelular (CHC) y el cáncer de la vesícula biliar [16].

Anatómicamente distinguimos el colangiocarcinoma intrahepático (20% a 25%), el perihiliar (50% a 60%), el extrahepático distal (20% a 25%) y el multifocal (5%) [16].

La etiología del colangiocarcinoma no está definida. Sin embargo, algunos procesos patológicos serían predisponentes. Entre ellos están la colangitis esclerosante primaria, la litiasis intrahepática, la enfermedad de Caroli y malformaciones como la atresia de vía biliar y los quistes de colédoco. También existe asociación con tóxicos cancerígenos de origen industrial como dioxinas, nitrosaminas y asbesto. Además, se le asocia a infestación crónica de la vía biliar con parásitos endémicos del sudeste asiático como *Clonorchís sinensis* y O*pisthorchis viverrin.* La infección crónica con S*almonella typhi* sería otro factor predisponente. Es dudoso que la colelitiasis y la colecistectomía previa predispongan al desarrollo de colangiocarcinoma. Otros posibles factores de riesgo, menos consolidadas incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el VHC y VHB, la cirrosis, la diabetes, la obesidad, el alcohol, el tabaquismo y los polimorfismos genéticos. En los estudios que utilizaron la distinción entre la CCI y CCE algunos posibles factores de riesgo parecen tener efecto diferencial en CC dependiendo del sitio. Por lo tanto, el uso coherente de clasificación más refinada permitiría una mejor comprensión de los factores de riesgo de CC [16].

El colangiocarcinoma intrahepático (CCI), una neoplasia altamente maligna que se origina a partir de la vía biliar intrahepática, es el segundo cáncer de hígado más común en todo el mundo. Es difícil de diagnosticar en una etapa temprana, y la terapia adyuvante no quirúrgico eficaz no se ha desarrollado [17].

La incidencia de la infección por VHB es significativamente mayor en los pacientes de CCI que en aquellos sin cáncer (48,6% *vs* 6,6%) y la infección crónica por VHB es el más importante factor de riesgo [18].

El pronóstico de los pacientes con CCI es más pobre que la de los pacientes con CHC, debido principalmente a la participación linfática, invasión periductal, mala encapsulación, o la dificultad del diagnóstico precoz. Estas características son más prominentes en los pacientes con CCI sin AgsVHB que en aquellos con seropositividad, lo que indica que los pacientes con CCI con infección por VHB tienen un pronóstico más favorable que los que no tienen la infección por VHB. Dada una mayor incidencia de invasión microvascular, pobre diferenciación tumoral y la función del hígado en pacientes seropositivos CCI- AgsVHB en comparación con los pacientes seronegativos CCI-HBsAg. La verdadera diferencia en el pronóstico todavía no está claro [17].

El alto nivel de fosfatasa alcalina preoperatoria, la lesión microscópica satélite, el tamaño del tumor mayor de 5 cm de diámetro, la metástasis en los ganglios linfáticos, y la invasión vascular fueron los factores de mal pronóstico para la tasa de supervivencia de los pacientes con CCI con infección por el VHB, mientras que la γ-GT preoperatoria alta o niveles de CA19-9, hepatolitiasis, lesión satélite microscópica de los ganglios linfáticos y las metástasis extrahepáticas son los factores de mal pronóstico para la tasa de supervivencia de las personas sin infección por el VHB [17]

El CP es una de las entidades tumorales más difíciles en todo el mundo, caracterizado por ser una enfermedad muy agresiva con el pronóstico en general deprimente y una tasa de incidencia que equivale a la tasa de mortalidad. El CP representa la octava causa de muerte por cáncer en todo el mundo que representan el 4% de todos los cánceres, con aproximadamente 266.669 muertes, de los 278.684 nuevos casos en 2008 para ambos sexos, y representa la cuarta causa de muerte relacionada en los EE.UU y la Unión Europea, tanto en

hombres como en mujeres. El tiempo de supervivencia de 5 años para la enfermedad local es de 24.1%, el 9% para el regional, el 2% de la enfermedad a distancia y la supervivencia global para el paciente promedio alcanza sólo el 6%. Las causas exactas de la CP no se conocen, pero algunos factores como el sexo, edad, raza / origen étnico parecen estar asociados [1-19].

En cuanto al diagnóstico la ecografía es útil para detectar tumores de más de 2 cm, así como la presencia de adenopatías, metástasis, ascitis y dilataciones del conducto biliar pancreático. La imagen del tumor es hipoecogenica, homogénea y de límites bien definidos.

Dentro de los hallazgos que permiten inferir que el VHB tiene participación en la oncogénesis pancreática se encuentran: (1) Detección de HBsAg en jugo pancreático en pacientes con infección aguda y crónica por VHB, siendo análogo a la detección de HBsAg en la bilis como consecuencia de la replicación viral en el hígado; (2) Detección de HBsAg y antígeno central del VHB en el citoplasma de las células acinares del páncreas; (3) Confirmación de la integración del ADN-VHB en el tejido pancreático y metástasis pancreáticas en el hígado en pacientes con infección por el VHB; (4) Reinfección y recurrencia del VHB después del trasplante hepático, lo que puede respaldar la presencia de reservorios extrahepáticos del virus.

En esta misma línea de investigación, según observaciones clínicas se ha visto deterioro de la función exocrina pancreática en pacientes con infección viral crónica, notándose elevación de los niveles séricos y urinarios de enzimas pancreáticas en pacientes con infección crónica por VHB, por lo que la evidencia de que la pancreatitis aguda puede ser una manifestación extrahepática o una complicación de hepatitis [1].

El VHC es un agente causal de las enfermedades hepáticas. Aproximadamente el 3% de la población mundial está infectada. Aunque los hepatocitos son el principal sitio de replicación, varios informes han demostrado que el VHC y cirrosis relacionada con él pueden ser factores de riesgo para el colangiocarcinoma intrahepático (CCI), sin embargo, el mecanismo por el cual induce su formación es en gran parte desconocido, se cree que participa la proteína del núcleo de VHC (VHC-c) la cual consta de 192 aminoácidos y modula múltiples procesos celulares, incluyendo la oncogénesis, esta es una de tres proteínas estructurales codificadas por el genoma del virus [20].

Durante la infección, hay una variedad de efectos que incluyen la modificación del metabolismo de lípidos del huésped, la respuesta inmune, mitocondrial y la función retículoendoplásmica que conduce a estrés oxidativo, que influye en las vías de señalización celular del huésped, implicados en el ciclo celular y la apoptosis. Varias de estas vías también están implicadas en CHC relacionada con el VHC, lo que sugiere un papel para el VHC-c en la hepatocarcinogénesis [20-21].

Los investigadores en China han informado recientemente un papel potencial para el VHC-c en la patogénesis del colangiocarcinoma intrahepático. Se observó que el tejido en el CCI que expresaba VHC-c parecía tener una proliferación alterada en el perfil de la apoptosis en comparación con el tejido que no expresaba dicha proteína (VHC-c). VHC-c también parece influir en los cambios epigenéticos. Las líneas celulares afectadas de CCI con el VHC-c muestran niveles alterados de metiltransferasas correspondientes con la expresión reducida del gen supresor de tumor de RASSF1A y alteraciones en la expresión de micro-ARN, que contribuyen a la progresión del tumor [28].

La incertidumbre persiste sobre si el VHC provoca cánceres distintos del CHC, incluyendo CCI, que es cada vez más común, o CCE. Varios estudios de casos y controles han registrado una prevalencia del VHC entre las personas con CCI tan alto como 36%, con una odds ratio de entre 2 y 17 años, pero poco o ningún aumento en el riesgo de CCE. Sin embargo, estos estudios tenían limitaciones que impidieron llegar a conclusiones definitivas. La fibrosis, un signo de daño hepático, es una característica predominante de trastorno hepatobiliar. [17]

En este mismo orden de ideas, la infección por VHB infecta específicamente hepatocitos, y recientemente se ha considerado un factor de riesgo para CCI. VHB X (HBX) es una proteína de 16 kDa que se ha implicado en la mejora de la replicación viral, la muerte celular, el metabolismo de lípidos, regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la modificación epigenética. HBX se expresa con frecuencia en los tejidos que rodean al tumor y puede estar implicado en la formación de la CCI [18].

La prevalencia de hepatitis B varía en todo el mundo, va desde menos de 0,5% en los países occidentales y el 7% y el 25% en Asia oriental y los países de África. Esta infección es un enorme problema de salud pública, especialmente en China. Se estima que hay 257 millones

de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B (definidas como positivas al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B). Según la OMS en América, en 2015, el porcentaje de personas con hepatitis B era del 0,7%.

Varios estudios informaron resultados contradictorios con respecto a la asociación entre la infección por el VHB y el riesgo de cáncer de páncreas posterior [1-3].

Infecciones por virus de la hepatitis B y C constituyen un importante problema de salud en América Latina, estimándose aproximadamente 400.000 casos nuevos de hepatitis B al año y 10 millones de personas infectadas con hepatitis C. En general, el genotipo 1 del VHC es el más frecuente en el Caribe y en América del Sur y Central [20-23].

La infección por el Virus de hepatitis B y C apoya la hipótesis de que la permisividad de estas células extrahepáticas para la replicación viral también podría inducir la respuesta inflamatoria crónica, por lo tanto, finalmente, la promoción del desarrollo del tumor. La observación proporciona cierta plausibilidad biológica a la idea de que la persistencia de larga duración de la infección viral podría de hecho replicarse en el páncreas. De hecho, VHB y VHC son virus oncogénicos, y ambos son capaces de integrar el ARN viral o ADN en el genoma de las células infectadas. La integración del ADN puede jugar un papel clave en la regulación del ciclo celular, la inducción de la carcinogénesis asociada con la infección por VHB. [20]

Estudios realizados sugieren que VHB y HCV pueden también desempeñar un papel en los CCE. Para probar la hipótesis de VHB, se analizó la relación entre la infección por VHB / VHC con riesgos de cáncer del tracto biliar y cálculos biliares en un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en Shanghái, China, donde resultó que la prevalencia de la infección por VHC en esta población fue baja (2%). En Shanghái, el área endémica para la infección crónica por VHB, se asoció con un riesgo 2,4 veces mayor de CCE [9].

El VHC es un fuerte factor de riesgo para el CCI. En al menos un estudio, el ARN del VHC se ha detectado en el tejido de la CCI, que apoya aún más el papel potencial de la infección por VHC en la patogénesis de colangiocarcinoma. La evidencia preliminar indica que la proteína núcleo del VHC puede promover la proliferación de células de colangiocarcinoma

hiliar e inhibir la apoptosis. Puede ser que los efectos son indirectos, así, como el VHC daña el hígado causando cirrosis, y de ese modo el aumenta del riesgo de CCI [15].

Se ha demostrado que la invasión vascular o pobre diferenciación del tumor no representa un factor pronóstico negativo para los pacientes con CCI y de la tasa de supervivencia global de estos pacientes. La hipótesis es que existe diferencia entre el CCI con y sin infección por VHB. El CCI con la infección por el VHB se asocia con invasión vascular y más pobre diferenciación. Aunque la infección por VHB es un factor pronóstico favorable para la supervivencia, esto puede reducir la influencia de la invasión vascular o la diferenciación del tumor en la supervivencia global. La invasión vascular y la mala diferenciación fueron factores independientes negativos pronósticos en el CCI con la infección por el VHB y en CCI sin infección por el VHB, respectivamente[24].

Objetivos de la Investigación

Objetivo General:

Evaluar la incidencia de Hepatitis B y C en pacientes con tumores biliopancreáticos.

Objetivos Específicos:

1. Identificar la infección por virus de hepatitis B y C en pacientes con tumores biliopancreáticos
2. Clasificar en orden de frecuencia los tumores biliopancreáticos.
3. Correlacionar la infección de virus de hepatitis B y C con presencia de tumores de páncreas, colangiocarcinoma, y tumor de papila.

Aspectos éticos

Entre las bases legales sobre las cuela es se fundamentara el presente estudio están:

1. La declaración de los derechos humanos de la Organización de las Naciones Unidas, del año 1948 sobre las cuales se sustentará acuerdos basados en la salud como un derecho fundamental de todo ser humano, independientemente de sus condiciones biológicas, sociales y políticas.
2. El código de Núremberg, de 1946, que destaca la importancia del consentimiento informado, la realización de estudios, estos en beneficio del paciente, tomando las medidas adecuadas

para la protección del paciente y la existencia de disponibilidad tanto del investigador como del paciente de finalizar la investigación en cualquier momento.

3. La declaración de Helsinki 1964, revisada en Tokio en 1975 y en Venecia en 1983, que establece los requisitos para la investigación científica en humanos.
4. El código de bioética y bioseguridad del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas, CONICIT, aprobadas en 1982, en México, relacionado con las normas internacionales para la investigación biomédica en humanos
5. En Venezuela, el artículo 83 de la constitución 1999, que consagra el derecho a la salud como un derecho social fundamental, que debe cumplirse a cabalidad para todos los ciudadanos, siguiendo las directrices de los convenios y tratados internacionales que hayan sido ratificados por la república; hace referencia a la responsabilidad del estados de gestionar un sistema público de carácter intersectorial, descentralizado y participativo, regido por principios de gratuidad, universalidad, integridad, equidad, integración social y solidaridad que sirvan de base para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades, (Artículo 84).

   Se evidencia la importancia de la realización de estudios como el presente, que permitirá identificar los pacientes con infecciones por VHB Y VHC, y relacionarlos con la presencia de tumores biliopancreáticos.

6. La Ley del Ejercicio de la Medicina 1982, señala que el médico debe actuar respetando las normas de probidad y justicia, por lo que atenderá a sus pacientes sin ningún tipo de discriminación. Hace mención a la investigación en seres humanos, ratificando que cualquier procedimiento que se realice debe ser en beneficio del paciente, bajo el libre consentimiento informado.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

El estudio será de prospectivo, descriptivo de corte transversal.

Población y Muestra

La población serán pacientes hospitalizados a cargo del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", con diagnóstico de tumor de páncreas, tumor de vesícula, colangiocarcinoma y tumor de papila, que cumplan con criterios de inclusión y exclusión en el período desde Noviembre 2013 hasta noviembre 2014.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes tanto del sexo masculino y femenino.
3. Pacientes con diagnóstico de tumos de páncreas, colangiocarcinoma, tumor de papila, tumor de vesícula.

Criterios de Exclusión

1. Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
2. Pacientes fumadores activos
3. Pacientes con carcinoma hepatocelular

Procedimientos

El protocolo de estudio fue evaluado por el Comité de Ética de la institución.

A todos los pacientes hospitalizados se les evaluó de manera integral, por aparatos y sistemas con un examen físico de rutina. Se analizó la capacidad funcional de cada paciente de acuerdo a la Escala de Karnofsky, parámetros de laboratorio (realizados en la institución) y paraclínicos pertinentes, tales como:

a) Ultrasonido abdominal: con énfasis en el área hepática, pancreática y vías bilio-. Pancreáticas.
b) Marcadores tumorales: Ca 19-9, AFP
c) Marcadores virales: Anti VHC, Ags VHB, Anti-core, Anti- HBs.
d) Tomografía axial computarizada abdomino pélvica con contraste oral y EV.
e) Colangiopancreatografia retrograda endoscópica, si tenía indicación de la misma.

De acuerdo al área biliopancreática afectada, se solicitó:

a) Ultrasonido endoscópico

b) Resonancia magnética abdominal con efecto colangiográfico

Los datos obtenidos fueron registrados en el instrumento de recolección diseñado para tal fin (Ver Anexo N° 1).

Tratamiento Estadístico

El método estadístico a utilizar es: curva normal modificada, para muestras con $n \geq 30$. Prueba t de Student: a un nivel de significación $p \leq 0,05$. A los resultados se les practicará la prueba Chi cuadrado, con un nivel de confianza del 95% y tres grados de libertad.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos Humanos

a) Investigadores.
b) Tutor.
c) Asesor metodológico.
d) Especialistas y Fellowship en vías biliares del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
e) Especialistas en Radiología del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
f) Personal de enfermería del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
g) Bioanalistas del laboratorio de Inmunología y Alergología del Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo".
h) Bioanalistas del laboratorio de Endocrinología del Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo".

Materiales Físicos

a) Equipo de ultrasonido.
b) Material de laboratorio y centrífuga.
c) Equipo de tomografía.
d) Hojas blancas.
e) Lapiceros.

f) Computadora.
g) Impresora.
h) Área de hospitalización del Servicio de Gastroenterología.
i) Equipo de fluoroscopia.
j) Torre de endoscopia Olympus CV – 150. Salida de Señal de Vídeo, Señales Y/C, RGB, VB8 compuesta y XGA; permite salida simultánea. **Iluminación** Lámpara A: Lámpara de halógeno de 150 W, Lámpara B: (MD-151: JCM 15-150FP, USHIO). Duración de la Lámpara Aprox. 50 horas de uso contínuo. Cuando se usa de forma intermitente, la duración de la lámpara puede variar un poco. **Alimentación de Aire** Bomba tipo diafragma, Flujo de Aire "Bajo", "Alto", "Parar" ; suministro de energía Voltaje PAL: 220-240 VCA, NTSC: 100-120 VCA.
k) Duodenoscopios:

- TJF- 150 , sistema óptico con campo de visión de 100°, profundidad visual 5-60mm , extremo distal con diámetro exterior de 13.2 mm, tubo de inserción diámetro exterior de 12.5mm, longitud de trabajo de 1,240mm ; longitud total de 1550mm – canal de instrumento diámetro interior: 04.2mm. Rangos de doblado: 120° arriba / 90° abajo / 110° izquierda / 90° derecha.
- JF- 140F sistema óptico con campo de visión 100° y profundidad visual 5 – 60mm, extremo distal diámetro exterior 12.0mm. Tubo de inserción diámetro exterior 11.0mm. Sección de doblado 210° arriba / 90° abajo / 90° izquierda / 110° derecha. Longitud de trabajo 1.235mm, longitud total 1530mm. Canal de instrumento diámetro interior 04.2mm, mínima distancia visible 10mm desde el extremo distal.

Recursos Financieros

Todos los gastos serán financiados por los autores de la investigación.

RESULTADOS

La muestra se constituyó por un total de cuarenta y siete (47) pacientes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Las características basales con promedio de 70 ± 20 años, de los cuales veinticuatro, es decir, el 51% de pacientes correspondieron al sexo masculino, en tanto que los restantes veintitrés, el 49% fueron del sexo femenino (Ver Tabla N°1).

Estos pacientes se correspondieron, en su mayoría, con un Karnofsky de 70 ± 20, siendo los diagnósticos correspondientes a tumor pancreático un total de treinta (30) pacientes (64%), seguidos de once (11) pacientes con colangiocarcinoma (23%), tumor de papila cuatro (4) pacientes (8%) y tumor de vesícula tres (3) pacientes (5%), donde la positividad de las serologías para hepatitis B y C estuvieron dadas en once (11) pacientes con hepatitis B (10 con hepatitis resuelta y 1 con hepatitis crónica activa), es decir, 23% de la muestra; y tres (3) pacientes con hepatitis C, es decir, correspondientes al 6% (Ver Tabla N°1).

Se estudiaron las relaciones específicas entre la presencia de virus de hepatitis B y C y el desarrollo de los diversos tumores. En el caso de los tumores pancreáticos, la muestra específica para este grupo fue de veintinueve (29) pacientes, diecinueve (19) correspondientes al sexo masculino (66%) y diez (10) del sexo femenino (34%), siendo positivos para hepatitis B siete (7) pacientes, es decir, un 24% de los mismos, con ausencia de pacientes con serología para hepatitis C positiva, con una $p = 0,045$, que demuestra una posible asociación entre el virus de la hepatitis B con el desarrollo de tumor de páncreas. (Ver Tabla N°2).

En lo que respecta al colangiocarcinoma, la muestra específica para este grupo fue de once (11) pacientes, tres (3) de sexo masculino (27%) y ocho (8) del sexo femenino (73%), siendo positivos para hepatitis B dos (2) pacientes (18%) y dos (2) pacientes positivos para hepatitis C (18%), con una $p = 0,032$, que demuestra una posible asociación entre el virus de la hepatitis B y C con el desarrollo de colangiocarcinoma. (Ver Tabla N°3).

Con relación al tumor de papila, la muestra específica para este grupo fue de cuatro (4) pacientes, tres (3) correspondientes al sexo masculino (75%) y uno (1) del sexo femenino (25%), siendo positivos para hepatitis B dos (2) pacientes, equivalente al 50% y un (1) paciente positivo para hepatitis C (25%), con una $p = 0,002$, que demuestra una posible asociación entre el virus de la Hepatitis B y C con el desarrollo de tumor de papila. (Ver Tabla N°4).

Finalmente, en referencia al tumor de vesícula, la muestra específica para este grupo fue de tres (3) pacientes, correspondientes en su totalidad (100%) al sexo femenino. En este caso no se evidenciaron serologías positivas para ninguno de los tipos de hepatitis estudiados. Con una

p = 0,20, que sugiere que no existe asociación entre el tumor de vesícula y los virus estudiados. (Ver Tabla N°5).

Se compararon éstos resultados con un grupo control, el cual se estableció con los pacientes que tuvieran serología positiva para hepatitis B y C, en ausencia de tumores. En el caso del grupo control para hepatitis B, el mismo estuvo constituido por cuarenta y siete (47) pacientes con un promedio de edad de 65 ± 25, veintiséis (26) de ellos del sexo masculino (55%) y veintiún (21) del sexo femenino (45%) (Ver Tabla N°6). El grupo control para hepatitis C se conformó por cuarenta y seis (46) pacientes, con una edad promedio de 60 ± 20, treinta y dos (32) pertenecientes al sexo masculino (70%) y catorce (14) de sexo femenino (30%) (Ver Tabla N°7).

Se evidenció una mortalidad total de los pacientes con tumores, con respecto a la muestra global de veinticuatro (24) pacientes, representando el (51%) (Ver Tabla N°8), de éstos pacientes, 46% fallecieron por sepsis, 21% por hemorragia digestiva superior por infiltración duodenal, 17% por hemobilia, 12% por síndrome de desgaste multiogánico y 4%, es decir, uno (1) de los pacientes, por un postoperatorio complicado en un período de tiempo de 3 meses. (Ver Gráfico N°1). Es importante destacar que los pacientes fallecieron, en general, en un lapso máximo de 2 meses posterior al diagnóstico, con una media de 1,13 meses, obteniéndose una p = 0,038, indicando que, como el valor de p se encontró por debajo de 0,05, los pacientes con tumores biliopancreáticos, especialmente aquellos con infección por hepatitis B y C tienen una supervivencia menor o igual a 2 meses. (Ver Gráfico N°2).

DISCUSIÓN

La muestra se constituyó por un total de cuarenta y siete (47) pacientes, con promedio de 70 ± 20 años, de los cuales el 51% correspondieron al sexo masculino, en tanto que el 49% fueron del sexo femenino. Estos pacientes fueron estratificados y catalogados clínicamente por medio de la Escala de Karnofsky, la cual es la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias (“performance status”). Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. La Escala de Karnofsky se puede usar para determinar el pronóstico, medir los cambios en la capacidad del paciente para

funcionar o decidir si puede ser incluido en un estudio clínico. [25] Se evidenció que un 64% de los pacientes estudiados con neoplasia del área biliopancreática, presentaron tumores de páncreas, que representa el 4% de todos los cánceres en el mundo, ya que se encuentra entre las ocho primeras causas de muerte por cáncer [3] seguidos de 23% con colangiocarcinoma, 8% con tumor de papila, y 5% con tumor de vesícula lo cual no se correlaciona con lo publicado por Roman Liebe. y cols. en el 2015 donde exponen que esta entidad es la neoplasia maligna más frecuente del área biliar, también es el sexto tumor gastrointestinal más común: se asocia con muy alta letalidad, debido principalmente a la falta de síntomas diagnosticándose en etapas muy tardías de la enfermedad hasta en un 80% de los casos. [15]

En el caso de los tumores pancreáticos, la muestra específica para este grupo fue de 29 pacientes, 66% de sexo masculino y 34% del sexo femenino, siendo positivos para hepatitis B un 24% de los mismos, con ausencia de pacientes con serología positiva para hepatitis C. En el estudio de Jian-Hua Xu. y cols (2013) se encontró que el VHB y VHC se asocia con 20% y 23% más de riesgo de cáncer de páncreas, respectivamente. Los resultados de la investigación revelan que la infección previa por VHB, aumentaría significativamente el riesgo de cáncer de páncreas y que la replicación viral activa no aumenta la incidencia de esta patología[3]. Estas observaciones proporcionan evidencia que apoya el papel de importancia de la hepatitis B crónica y la infección por el VHC en el desarrollo de cáncer de páncreas. [19]

La distribución y sexo en los pacientes estudiados mostró mayoría de pacientes masculinos, un 66% (19) masculinos y 34% (10) femeninos, relacionándose con las estadísticas planteadas en el 2013 por Wormann y cols., donde en su revisión en cuanto a factores de riesgo y objetivos terapéuticos del cáncer de páncreas exponen que en la población estudiada en Estados Unidos y la Unión Europea, expresan que se considera que el cáncer de páncreas es un 30% más frecuente en hombres. [22]

En lo que respecta al colangiocarcinoma, la muestra específica para este grupo fue de 11 pacientes, 27% (3) de sexo masculino y 73% (8) del sexo femenino, siendo positivos para Hepatitis B un 18% de los mismos, así como 18% positivos para Hepatitis C, lo cual es similar a las investigaciones realizadas por Li Min y colaboradores publicado en el 2012, siendo este el primer meta-análisis en evaluar exhaustivamente los estudios observacionales disponibles

hasta la fecha que planteaban que existía relación entre el VHB y el riesgo de CC, encontrando que al comparar los individuos sin infección con aquellos que contaban con serología positiva tenían aproximadamente 2.66 veces mayor riesgo de CC tanto intra como extrahepático, especialmente un riesgo 3,42 veces mayor de CCI. [9]

Con relación al tumor de papila, la muestra específica para este grupo fue de 4 pacientes, 75% (3) de sexo masculino y 25% (1) del sexo femenino, siendo positivos para Hepatitis B un 50% de los mismos, así como un 25% positivos para Hepatitis C, lo cual se asemeja con lo expuesto por Zuñiga y colaboradores en el 2009 en un estudio realizado en España donde los tumores de la ampolla de Vater (ampulomas) representan el 2% de todos los tumores del tracto gastrointestinal. Estos tumores tienen una especial relevancia clínica, por lo que es fundamental realizar un diagnóstico precoz, una estadificación apropiada y un tratamiento correcto. Los ampulomas presentan un mejor pronóstico, con una mayor tasa de resecabilidad, en comparación con otros tumores peripapilares, gracias a que presentan síntomas de forma precoz y a que tienden a ser más diferenciados desde el punto de vista histológico. [13]

Finalmente, en referencia al tumor de vesícula, la muestra específica para este grupo fue de 3 pacientes, correspondientes en su totalidad (100%) al sexo femenino. En este caso, como ya se mencionó, no hubo serologías positivas para los virus estudiados. No se cuenta con estudios relacionados a tumor de vesícula con entidades virales.

Con relación a la mortalidad, en el estudio realizado fue del 51%, con 12 meses de seguimiento, donde 46% fallecieron por sepsis, 21% por hemorragia digestiva superior, 17% por hemobilia, 12% por síndrome de desgaste multiogánico y 4% por un postoperatorio complicado, con un lapso de supervivencia no mayor a 2 meses (Ver Gráfico N° 2). La mayoría de los pacientes con cáncer de vesícula biliar morirán dentro de los 6 meses del diagnóstico, en concordancia con la literatura consultada, por lo tanto, el promedio de supervivencia de 5 años no supera el 5%. Actualmente, la resección quirúrgica representa la única opción curativa pero este enfoque es factible sólo en una etapa temprana de la enfermedad. Otras terapias oncológicas son de uso limitado. La incidencia se incrementa notablemente en ciertas poblaciones como los nativos norteamericanos, las mujeres del sur de

India y, en Europa, en la población polaca. No está claro hasta el momento el causante de este incremento. [15]

En resumen:

1. El tumor más frecuente de la población evaluada fue el tumor de páncreas, dado por un 64% de la muestra, seguido del colangiocarcinoma en un 23%, el tumor de papila en un 8% y el tumor de vesícula en un 5%.
2. El tumor de papila fue el cáncer biliopancreático en el que se evidenció con mayor frecuencia la asociación con el virus de la hepatitis B en un 50% de los casos y virus de la hepatitis C en un 25% de los casos (p = 0,002). Seguido del colangiocarcinoma, donde hubo una prevalencia de 18% para cada uno de los virus (2 pacientes en cada caso) (p = 0,032). Y el tumor de páncreas en un 24% de los casos se halló la presencia de virus de la hepatitis B (p = 0,045).
3. Es importante destacar que muchos de los pacientes con hepatitis B presentaron marcador de antígeno de superficie negativo, de anticore positivo y anticuerpos contra el antígeno de superficie positivo (hepatitis B resuelta); [22] sin embargo, se plantea que el virus de la hepatitis B pudiera condicionar cambios, no evaluables al momento de la resolución de la enfermedad que posteriormente deriven en el desarrollo de tumores biliopancreáticos.
4. No se observó relación entre los virus de la hepatitis B y C y la presencia de tumor de vesícula.
5. Los pacientes se encontraron sintomáticos en la mayoría de los casos, acudiendo con un Karnofsky en rango 70 ± 20, evidenciándose que la mayoría acudió ya presentando alguna manifestación clínica.
6. La tasa de mortalidad fue elevada (51%) de todos los pacientes estudiados, mostrando una evolución tórpida. En la mayoría de los casos estos pacientes fallecieron antes de los 2 meses posteriores al diagnóstico, con una media de 1,13 meses, para un valor p = 0,038 que demuestra la relación entre los tumores biliopancreáticos y un mal pronóstico de los pacientes.
7. Las causas de muerte fueron en orden de frecuencia: sepsis (46%), hemorragia digestiva superior por infiltración duodenal (21%), hemobilia (17%), Síndrome de Desgaste Multiorgánico (12%) y postoperatorio complicado (4%).

RECOMENDACIONES

1. Continuar realizando investigaciones en las que se evalúe el tiempo desde la resolución de la hepatitis B de aquellos pacientes que fueron diagnosticados con tumores biliopancreáticos y en los que no pudo corroborarse la presencia de este virus con el desarrollo de los mismos.
2. Desarrollar investigaciones inherentes a la mortalidad de pacientes con tumores biliopancreáticos que presentaron hepatitis B y C, de forma que se establezcan parámetros como estadio, tiempo de seguimiento y relación entre el estadio y la muerte del paciente.
3. Realizar seguimiento a todos aquellos pacientes con diagnóstico de hepatitis B y C, para lograr prevenir el desarrollo de tumores biliopancreáticos, considerando el factor de riesgo que deriva de la presencia de estos virus.
4. Estudiar otros factores de riesgo que puedan condicionar al desarrollo de tumores biliopancréaticos.
5. Evaluar el manejo empleado por el Departamento de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" para determinar las características del mismo que pudieran ser mejoradas para la prevención de la mortalidad en los pacientes con tumores biliopancreáticos.
6. Estimar los factores que condicionan la variación en cuanto a la incidencia de los diferentes tumores biliopancreáticos y la diversidad de opiniones con referencia a la relación existente entre el desarrollo de los mismos y los virus de la hepatitis B y C.

CONCLUSIÓN:

La alta asociación entre tumores biliopancreáticos e infección por VHB y VHC surgiere que puede ser considerado como un factor predisponente para el desarrollo de estas lesiones.

REFERENCIAS

1. Hassan Manal M, Donghui Li. Et al. Association Between Hepatitis B Virus and Pancreatic Cancer. J Oncología clínica. 2008; 26: 4557- 4562.
2. Ministerio del Poder Popular para la salud. Anuario de mortalidad 2013. Dirección General de Epidemiologia. Gaceta Oficial Nº 40.621; 16 de marzo de 2015.
3. Jian-Hua Xu, Jin-Jian Fu et al. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. World J Gastroenterol 2013; 19: 4234-4241.
4. Wangta Liu, Jim-Ray Chen, Chih-Hao Hsu et al. A Zebrafish Model of Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Dual Expression of Hepatitis B Virus X and Hepatitis C Virus Core Protein in Liver. AASLD. 2012; 56:2268-2276.
5. Rui-qing Liu, Shu-jing Shen et al. Prognosis of the intrahepatic cholangiocarcinoma after resection: hepatitis B virus infection and adjuvant chemotherapy are favorable prognosis factors. Cancer Cell International 2013, 13: 1-8.
6. Hsing Ann. Zhang M. Rashid A. et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of biliary tract cancer: A population-based study in China. International Journal of Cáncer. 2008; 122:1849-1853.
7. Uchenna H. Iloeje1, Hwai-I Yang et al. Riskof pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. Liver International. 2009: 423-429.
8. El-Serag Hashem et al. Risk of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers Following Hepatitis C Virus Infection: A Population-based Study of U.S. Veterans. Hepatology. 2009; 49: 116–123.
9. Min Li, Jinzheng Li, Peizhi Li et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2012; 27: 1561–1568.
10. Ralphs. S, Khan S. The role of the hepatitis viruses in cholangiocarcinoma. Journal of Viral Hepatitis. 2013; 20: 297–305.
11. Panzeri F, Crippa S, et al. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. World J Gastroenterol. 2015; 21(26): 7970-7987.

12. Nava G. Vasallo M. Ruiz M. y col. Tumores del confluente bilio-pancreático estudio morfológico de 23 piezas de gastroduodenopancreatectomía (resección de whipple). Gen. 2008. 62 (1): 21-23.

13. Zúñiga, Vicente L, Moreno De Vega V, et al. Diagnosis and treatment of ampullary tumors. Gastroenterol Hepatol. 2009; 32:101-108.

14. Raajver H, Eldon S. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol. 2014; 6: 99-109.

15. Roman L, et al. Modifiable Factors and Genetic Predisposition Associated with Gallbladder Cancer. A Concise Review. J Gastrointestin Liver Dis. 2015; 24: 339-348.

16. Tyson Gia L. El-Serag Hashem B. Risk Factors of Cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011; 54(1): 173–184.

17. HuaBang Zhou, Hui Wang et al. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma may hold common disease process for carcinogenesis. European Journal of Cancer. 2010. 46: 1056 –1061.

18. Tanaka, M. Tanaka, H. Tsukuma, A. Ioka, A. Oshima, T. Nakahara. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. Journal of Viral Hepatitis. 2010; 17: 742–748.

19. Fang Zhu, Hao-Ran Li, et al. Chronic Hepatitis B Virus Infection and Pancreatic Cancer: A Case-control Study in Southern China. Asian Pacific J Cancer Prev. 2011; 12: 1405-1408.

20. Fiorino S, Chili E, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: a systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2013; 13: 147-160.

21. Yamamoto Satoshi, Shoji Kubo et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. JCA. 2004. 95: 592–595.

22. Sonja MariaWörmann; Hana Algül. Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer. Front Oncol. 2013; 3: 1- 17.

23. Fiorino S. Lorenzini S. et al. Hepatitis B and C virus infections as possible risk factor for pancreatic adenocarcinoma. Medical Hypotheses. 2012; 79: 678-697.

24. Hua-Bang Zhou, Hui Wang et al. Hepatitis B virus infection : a favorable prognostic factor for intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. World J Gastroenterology 2011; 17: 1292-1303.

25. Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand S y cols. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. J Clin Oncol, 1994; 12:601-607.

26. Ben Q. Li Z. Liu C. et al. Hepatitis B Virus Status and Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Case-Control Study From China. Journal of Nuroendocrine tumor and pancreatic diseases and sciences. 2012. 41: 435-440.

27. Van Gulik T. Gerhards M. et al. Local resection of bibopancreatic cancer. Annals of Oncology. 1999. 10: 243-246.

28. Perumal V. Wang J. et al. Hepatitis C and hepatitis B nucleic acids are present in intrahepatic cholangiocarcinomas from the United States. Human Pathology. 2006. 37: 1211-1216.

ANEXOS



República Bolivariana de Venezuela

Ministerio del poder popular para la defensa

Hospital Central de las F.F.A.A."Dr. Carlos Arvelo"

Servicio de Gastroenterología

Consentimiento Escrito de Aceptación del Protocolo de Estudio

Estimado paciente: La presente es con la finalidad de solicitar su colaboración para la realización del Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología, titulado: "Infección por Virus de Hepatitis B y C: Relación con tumores Biliopancreaticos en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo" realizado por Mercedes De Sousa y Mayra Bravo, Médicos Residentes del Curso de Especialización en Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" desde noviembre 2013 hasta noviembre 2014.

El propósito de este trabajo es establecer la relación que existe entre la infección por Virus de hepatitis B y C como factor de riesgo para el desarrollo de tumores malignos del área biliopancreática (tumor de páncreas, colangiocarcinoma, tumor de papila, tumor de vesícula) que se hospitalizan a cargo del Servicio de Gastroenterología en el periodo antes mencionado.

Para lograr este objetivo, se incluirán pacientes hospitalizados con Síndrome Ictérico Obstructivo secundario a tumor de páncreas, colangiocarcinoma, tumor de vesícula y tumor de papila, a los cuales se les realizara serología para virus de hepatitis B y C en el laboratorio de inmunología y alergología de la institución. Su participación es completamente voluntaria y en cualquier momento podrá solicitar mayor información si lo requiere.

Al participar, estará usted colaborando con el conocimiento de éste tema en nuestro país y con la investigación en esta importante área. Aún después de haber aceptado en un principio, es usted libre de abandonar el estudio en cualquier momento.

Toda la información obtenida durante el estudio es confidencial, únicamente accesible a su médico y a las autoridades sanitarias que se encargan de inspeccionar estudios clínicos. Agradecemos su valiosa colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo

(Paciente)_____,C.I._____, venezolano, mayor de edad y de este domicilio, hago constar que deseo participar de forma libre y voluntaria en la realización del Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología, titulado: "Infección por Virus de Hepatitis B y C: Relación con tumores Biliopancreáticos" realizado por Mercedes De Sousa y Mayra Bravo, Médicos Residentes del Curso de Especialización en Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Comprendo la naturaleza de este estudio así como sus riesgos. Igualmente aseguro que se me ha informado de los basamentos de la investigación y estoy consciente de las consecuencias del mismo. Aceptando por tanto la realización de estudios invasivos

Fecha: _____ Firma: _____

Yo (investigador), _____, declaro que explique los procedimientos, objetivos y riesgos del presente estudio; otorgue al paciente tiempo suficiente para decidir su participación y aclare las dudas que surgieron.

Testigo:

Nombre: _____ C.I._____

Testigo:

Nombre: _____ C.I._____

Instrumento de recolección de datos

Proyecto del Trabajo Especial de Grado Titulado: **INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS B Y C: RELACIÓN CON TUMORES BILIOPANCREÁTICOS**

Datos Personales:

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: M____ F _____ HC #: _____

Fecha de ingreso: ____/____/_____

Diagnóstico de ingreso:

USA:

TAC abdominopélvica:

CPRE:

RMN abdominal:

Ecoendoscopia:

Serología Viral

Anti core: ____ Ags VHB: _____ AntiHBs: _____

Anti VHC: _____

Karnofsky: 10__ 20__ 30__ 40__ 50__ 60__ 70__ 80__ 90__ 100___

Diagnóstico de egreso:

Fecha de egreso: ___/___/___

Causa de egreso: _____

Tabla 1

Características de la Muestra

Variables	Estadísticas	
n	47	
Edad	70 ± 20	
Sexo:		
Masculino	24	51%
Femenino	23	49%
Karnofsky	70 ± 20	
Diagnóstico:		
Tumor Pancreático	30	64%
Colangiocarcinoma	11	23%
Tumor de Papila	4	8%
Tumor de Vesícula	3	5%
VHB:		
Positivo	11	23%
Resuelta	10	91%
Crónica Activa	1	9%
Negativo	36	77%
VHC:		
Positivo	3	6%
Negativo	44	94%

Edad y Karnofsky expresado con media ± de Derivación Estándar.

Tabla 2

Relación entre la Presencia de los Virus de la Hepatitis B y C y el Desarrollo de Tumor de Páncreas

Variables	Estadísticas	
n	29	
Sexo		
Masculinos	19	66%
Femeninos	10	34%
VHB	7	24%
VHC	0	0%

(p = 0,045)

Tabla 3

Relación entre la Presencia de los Virus de la Hepatitis B y C y el Desarrollo de Colangiocarcinoma

Variables	Estadísticas	
n	11	
Sexo		
Masculinos	3	27%
Femeninos	8	73%
VHB	2	18%
VHC	2	18%

(p = 0,032)

Tabla 4

Relación entre la Presencia de los Virus de la Hepatitis B y C y el Desarrollo de Tumor de Papila

Variables	Estadísticas	
n	4	
Sexo		
Masculinos	3	75%
Femeninos	1	25%
VHB	2	50%
VHC	1	25%

(p = 0,002)

Tabla 5

Relación entre la Presencia de los Virus de la Hepatitis B y C y el Desarrollo de Tumor de Vesícula

Variables	Estadísticas	
n	3	
Sexo		
Masculinos	0	0%
Femeninos	3	100%
VHB	0	0%
VHC	0	0%

(p = 0,20)

Tabla 6

Grupo Control Hepatitis B

Variables	Estadísticas	
n	47	
Edad	65 ± 25	
Sexo		
Masculinos	26	55%
Femeninos	21	45%

Tabla 7

Grupo Control Hepatitis C

Variables	Estadísticas	
n	46	
Edad	60 ± 20	
Sexo		
Masculinos	32	70%
Femeninos	14	30%

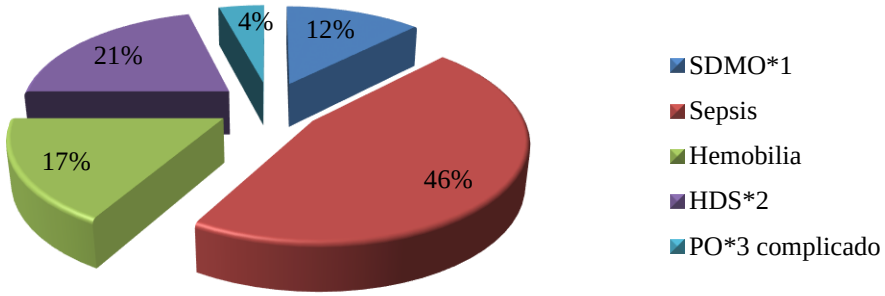
Tabla 8

Mortalidad Total

Variables	Estadísticas	
n	47	
Pacientes Vivos	23	49%
Fallecidos	24	51%

Gráfico 1

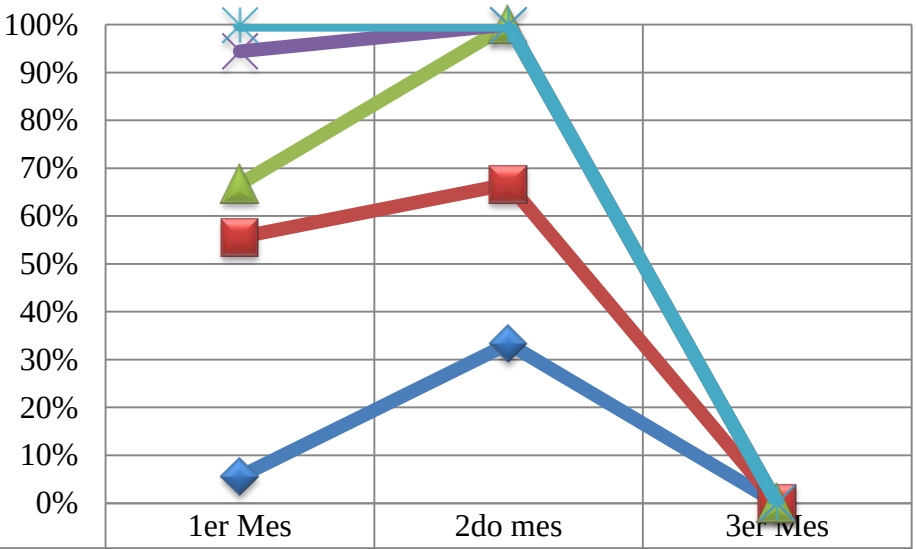
Mortalidad por Patología



***1 SDMO:** Síndrome de Desgaste Multiorgánico. ***2 HDS:** Hemorragia Digestiva Superior. ***3 PO:** Postoperatorio Complicado de Colecistectomía.

Gráfico 2

Mortalidad por mes



	1er Mes	2do mes	3er Mes
PO Complicado	1	0	0
HDS	5	0	0
Hemobilia	2	1	0
Sepsis	9	1	0
SDMO	1	1	0

X^2 = 1,13. (**p** = 0,038)

Mortalidad en 3 Meses

Cronograma de actividades

Etapa	Año 2013					Año 2014											
	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Población y muestra	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Introducción, antecedentes y Marco Teórico				X	X	X	X										
Planteamiento y Justificación del problema						X	X	X									
Objetivos, Criterios de inclusión y exclusión							X	X	X								
Materiales y Mètodos								X									
Anexos									X								
Consideraciones éticas y plan de análisis											X	X	X				
Recolección de datos								X	X	X	X	X	X	X			
Analisis y resultados						X	X	X	X	X	X	X					