

Universitat de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Salut Pública

**Seguimiento de una cohorte de portadores del virus de
la hepatitis B: Factores de riesgo para la enfermedad
hepática crónica**

Tesis presentada por
Josepa Ribes Puig
Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores de la tesis
Jaume Canela Soler
Francesc Xavier Bosch José

Barcelona, 2005

Jaume Canela Soler profesor titular de la Universitat de Barcelona y Francesc Xavier Bosch José Jefe del Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer del Institut Català d'Oncologia .

CERTIFICAN que: Josepa Ribes Puig licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona, ha elaborado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada:

“Seguimiento de una cohorte de portadores del virus de la hepatitis B: Factores de riesgo para la enfermedad hepática crónica”

y que dicha Tesis cumple con los requisitos para ser presentada y defendida.



Prof. Dr. Jaume Canela Soler



Dr. F. Xavier Bosch José

Barcelona, 10 de Enero de 2005

Als meus pares Josep i Pepita,
a l'Albert
i al Quim

Agradecimientos:

Muchas personas, de maneras y en momentos diferentes, han hecho posible el trabajo de esta tesis. Espero acordarme de todos.

En primer lugar los miembros de la cohorte, sobretodo a los que de forma desinteresada asistieron a la visita médica. Algunos se desplazaron desde fuera de Barcelona, incluso de fuera de Catalunya.

A los familiares de los miembros fallecidos de la cohorte, que aceptaron colaborar con nosotros, depositaron su confianza y contestaron el cuestionario epidemiológico.

A Xavier Bosch, director de esta tesis, por iniciar el reclutamiento de la cohorte en el año 1984 y por su espíritu tenaz, el cual ha estimulado el seguimiento durante más de 20 años. Sus consejos, experiencia y reflexiones me han permitido avanzar en el largo, y a veces, tortuoso camino.

A Jaume Canela, director de esta tesis, que me inició en la estadística y por su apoyo y consejos durante la realización de la tesis.

A los Bancos de Sangre del Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Clínic i Provincial, Hospital de la Vall d'Hebron y Hospital de la Creu Roja de Barcelona por creer en el estudio y ceder los datos en el año 1984.

A Rosa Gisbert, Anna Puigdefàbregas, Glòria Ribes y Xavier Puig del Registre de Mortalitat del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, por facilitarme la información y por las colaboraciones que han surgido posteriormente.

Al Registre de Càncer Poblacional de les Regions Sanitàries de Tarragona i Tortosa, en especial a Jaume Galceran.

A Jesús Muñoz y a Víctor Moreno por la primera aplicación informática que cruzó la cohorte y el Registre de Mortalitat de Catalunya. A Josep Lluís Larriba, Jordi Gómez y José Ramón Romera, informáticos de la Universitat Politècnica de Catalunya, por la nueva aplicación informática que mejoró la detección de casos y aumentó la calidad de los resultados.

A los servicios de Documentación Médica de muchos centros sanitarios de Catalunya (Clínic, Creu Roja, Mar, Sant Pau, Vall d'Hebron, Esperança, Clínica del Pilar de Barcelona, Bellvitge y Creu Roja de l'Hospitalet de Llobregat, Josep Trueta de Girona) y de fuera de Catalunya (Hospital de Zamora, Hospital 12 de Octubre y el Hospital Ramón y Cajal de Madrid), por la ayuda en la revisión de historias clínicas. Quiero agradecer de forma personalizada a Anna Hernández, del Servei de Documentació Mèdica del HUB, su ayuda en la gestión de las historias clínicas durante las visitas médicas.

Al equipo de enfermería por las 5.000 cartas y las 6.000 llamadas telefónicas realizadas para invitar a la cohorte a participar en el estudio. Su capacidad de trabajar en grupo permitió visitar a los 1.000 participantes y crear un ambiente muy agradable que aún recuerdo con gran cariño. Quisiera nombrarlos a todos esperando no dejarme a ninguno: Daría Rubio, Silvia Iglesias, M^a José Baños, Anna Ricobene, Marta Junyent, Rafael Arjona, Vicenç Molina, Helena Cavalle, Mayte Martín, Sara Farrero, Carmen Aguilera y Maria Eugenia Zapatero, a todos muchas gracias.

A Manel Sánchez y María Jesús Barbera, por su colaboración en las visitas médicas, el diagnóstico, asesoramiento y elaboración de los informes clínicos.

A José Antonio Castellón, por creer en este estudio y por todo el soporte administrativo que proporcionó en la organización de la cohorte.

A los celadores del Institut Català d'Oncologia, por acordarse que el suero de la cohorte no seguía los circuitos normales del hospital. Nunca se olvidaron de recoger las muestras biológicas y llevarlas al laboratorio. Gracias por no perderme ni un "tubito".

A "Nico", Nicolás Valenzuela, por la introducción de los cuestionarios en una base de datos informatizada. Gracias por este trabajo tan pesado y monótono, sin el cual no se hubieran realizado los análisis estadísticos.

A Mireia Díaz por la validación de los cuestionarios realizados en el día a día del trabajo de campo, sus valiosos comentarios y por su gran capacidad de orden, estructuración y manejo de los datos.

A Yolanda Benavente, que junto con Mireia, cogieron el timón de las bases de datos durante mi baja maternal. No hubiera podido dejar en mejor manos la información durante 5 meses.

A Rebeca Font por la callada y siempre discreta ayuda. Clasificó, organizó y realizó el mantenimiento de los sueros congelados. Gracias por el compañerismo demostrado, resolver mis problemas informáticos y por los "peucs" de aquel invierno de 1998.

A Teresa Casanova del Servei de Digestiu del HUB por el tratamiento de los miembros de la cohorte que desarrollaron enfermedad hepática y los comentarios clínicos que fueron muy útiles para el desarrollo de la tesis.

A Aurora Casanovas del Servei de Microbiologia i Parasitologia del HUB, por la realización y supervisión de los marcadores serológicos de infección viral. Su experiencia me ayudó a comprender mejor al virus de la hepatitis B.

Al Servei de Bioquímica y al Servei de Medicina Nuclear del HUB por los perfiles hepáticos, proteinogramas y las gamagrafías hepato-esplénicas realizadas. Gracias por colaborar y absorber el trabajo adicional en su labor diaria.

A Carme Micheo, del Servei de Medicina Preventiva del HUB, por informar, aconsejar y administrar las vacunas de la hepatitis B a los familiares de los miembros de la cohorte.

Al Servei de Radiodiagnòstic del Institut Català d'Oncologia por las ecografías, tomografías y resonancias magnéticas. En especial quiero agradecer la paciencia del equipo administrativo por programar a los pacientes según sus preferencias. Esto ayudó a que se perdieran menos casos de los esperados.

A Josep Maria Pellicer del Servei de Radiodiagnòstic por participar en el estudio de forma desinteresada. Su experiencia clínica se demostró en el diagnóstico diferencial de los pacientes de la cohorte. Recuerdo especialmente un caso, el diagnóstico de un carcinoma renal en estadio localizado en un hombre joven de la cohorte. Actualmente el paciente sigue vivo y con buena calidad de vida.

A Víctor Moreno por sus útiles y sabios comentarios de los análisis estadísticos.

A Pilar Martínez, por creer siempre que esta tesis se acabaría algún día.

A Àngels Melià por la edición de la tesis y la paciencia que ha tenido conmigo y con su ordenador, el cual falló en los momentos más críticos.

A Ramon Clèries por compartir conmigo sus conocimientos estadísticos, demostrados en la variedad de análisis incluidos en la tesis. Quiero agradecerle sobretodo los 5 años que llevamos trabajando juntos, la calidad humana y el alto grado de compañerismo.

A todo el servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer, por oirme hablar de tesis en incontables ocasiones, y aguantar los nervios, las prisas y el colapso de la impresora. Yo ahora recuerdo únicamente los buenos ratos en la máquina del café y en algún otro rincón.

A Quim, por los incontables fines de semana adjudicados a la redacción de la tesis y que no disfruté con él. Los recuperaré.

Y a Anna Trench, por los fines de semana compartidos con Quim, gracias a ella pude terminar esta tesis.

Este proyecto ha sido financiado por el Fondo de Investigación sanitaria (FIS94/1635), la Fundación August Pi i Sunyer (FAPS 95 y FAPS 96), la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge (CSUB 94, CSUB 95), Instituto de Salud Carlos III (RTICCC C03/09 y RTICESP C03/10), DURSI Generalitat de Catalunya (2003XT 00023).

T Tabla de contenidos

LISTADO DE ABREVIATURAS	1
LISTADO DE TABLAS	2
LISTADO DE FIGURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
VIRUS DE LA HEPATITIS B	7
Biología del VHB	7
Replicación del VHB	9
Mutaciones del VHB	10
Historia natural de la infección por VHB	11
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER HEPÁTICO	13
Incidencia del cáncer hepático	14
Variación geográfica	14
Distribución según edad y sexo	17
Mortalidad del cáncer hepático	19
Tendencias en la incidencia y mortalidad del cáncer hepático	22
Cáncer hepático en poblaciones de inmigrantes	23
Factores de riesgo del cáncer hepático	27
Virus de las hepatitis	27
Alcohol	31
Tabaco	32
Aflatoxinas	33
Anticonceptivos orales y Hormonas	33
Cirrosis hepática	34
Otros factores asociados al desarrollo de CH	36
Prevención del cáncer hepático	37
Prevención de la exposición de otros factores de riesgo del CH	38
Situación actual del cáncer hepático en Catalunya	39
Incidencia del cáncer hepático	39
Mortalidad del cáncer hepático	40
Prevalencia de los factores de riesgo del CH en Catalunya	40
OBJETIVOS	43
HIPÓTESIS	47
ESTUDIO DE TENDENCIAS	49
ESTUDIO DE COHORTE	49
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	51

ESTUDIO DE TENDENCIAS	53
ESTUDIO DE COHORTE	54
MATERIAL Y MÉTODOS	61
ESTUDIO DE TENDENCIAS	63
Diseño del estudio	63
Fuentes de información	63
Método estadístico	63
ESTUDIO DE COHORTE	64
Diseño global del estudio	64
Definición de la cohorte	64
Criterios de inclusión	64
Criterios de exclusión	65
Información recogida	65
SEGUIMIENTO PASIVO: ESTUDIO DE LA MORTALIDAD	65
Diseño del estudio	65
Grupo control de donantes de sangre	66
Cohorte	66
Fuentes de información de la mortalidad	67
Variables del estudio	68
Metodología y análisis estadístico	68
SEGUIMIENTO ACTIVO: CASO-CONTROL ANIDADO	70
Diseño del estudio	70
Fuentes de información	71
Diseño del estudio caso-control anidado	72
Variables del estudio	72
Metodología y análisis estadístico	76
ASPECTOS BIOÉTICOS DEL ESTUDIO DE COHORTE	77
Documentos éticos y otros impresos	78
Seguimiento pasivo. Estudio de la Mortalidad	78
Seguimiento activo. Estudio de caso-control anidado	78
RESULTADOS	81
ESTUDIO DE TENDENCIAS	83
Tendencias de la mortalidad por cirrosis hepática	84
Tendencias de la Mortalidad por cáncer hepático	84
Tendencias de la incidencia de cáncer hepático	85
ESTUDIO DE COHORTE	92
SEGUIMIENTO PASIVO. ESTUDIO DE LA MORTALIDAD	92
Descriptiva de la cohorte y el grupo control	92

Causas específicas de fallecimiento en la cohorte	93
Causas específicas de fallecimiento en el grupo control	93
Riesgos estimados de fallecer en la cohorte	97
Verificación de los casos fallecidos. Revisión de historias clínicas	100
SEGUIMIENTO ACTIVO. CASO-CONTROL ANIDADO	103
Participación de la cohorte	103
Diagnóstico de los miembros de la cohorte que acudieron a la visita médica	104
Factores de progresión a enfermedad hepática	106
Regresión logística polinómica	106
Regresión logística multivariante	109
Interacciones	109
Prevalencia de los factores de riesgo	110
DISCUSIÓN	115
ESTUDIO DE TENDENCIAS	117
ESTUDIO DE COHORTE	121
SEGUIMIENTO PASIVO. ESTUDIO DE LA MORTALIDAD	121
SEGUIMIENTO ACTIVO: CASO CONTROL ANIDADO	127
Interacción VHB-Huésped	127
Factores de riesgo ambientales	129
Edad y sexo	130
Alcohol y tabaco	130
Coinfección con el VHC, VHD, HIV	131
Diabetes Mellitus	133
Casos clínicos singulares	134
Arsénico	134
Hemocromatosis Hereditaria	135
Limitaciones del estudio	135
CONCLUSIONES	139
ESTUDIO DE TENDENCIAS	141
Mortalidad por cirrosis hepática	141
Mortalidad por cáncer hepático	141
Incidencia del cáncer hepático	142
ESTUDIO DE COHORTE	143
Seguimiento pasivo: estudio de la mortalidad	143
Seguimiento activo: caso control anidado	144
BIBLIOGRAFÍA	147
ANEXOS	179
CUESTIONARIO EPIDEMIOLÓGICO	181

CUESTIONARIO CLÍNICO
ARTICULOS PUBLICADOS

215
231

Listado de abreviaturas

Anti-VHC	Anticuerpos contra el VHC
Anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie
Anti-HBc Ig G	Anticuerpos tipo Ig G contra el core del VHB
Anti-HBc Ig M	Anticuerpos tipo Ig M contra el core del VHB
Anti-HBe	Anticuerpos contra el antígeno e del VHB
CH	Cáncer Hepático
CIE-O	Clasificación Internacional de las Enfermedades Oncológicas, 2ª revisión
CIE-8	Clasificación Internacional de las Enfermedades, 8ª revisión
CIE-9	Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9ª revisión
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10ª revisión
E.U.A.	Estados Unidos de América
TAR	Terapia AntiRetroviral
HBeAg	Antígeno “e” del VHB
HBsAg	Antígeno de superficie del VHB
HBxAg	Antígeno “x” del VHB
IC 95%:	Intervalo de Confianza del 95%
OR	Odds Ratio
PCA	Porcentaje de Cambio Anual
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PY	Personas-año
RR	Riesgo Relativo
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana
TIAEs	Tasas de Incidencia Ajustadas por Edad x 100.000 habitantes x año
TMAEs	Tasas de Mortalidad Ajustadas por Edad x 100.000 habitantes x año
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHD	Virus de la Hepatitis Delta
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Listado de tablas

Tabla 1	Estimaciones del número de casos nuevos y tasas de incidencia ajustadas por edad del CH (por 100.000 habitantes), según área geográfica para el año 2000
Tabla 2	Estimaciones del número de casos fallecidos y tasas de mortalidad del CH ajustadas por edad por 100.000 habitantes según área geográfica para el año 2000
Tabla 3	Tasas de incidencia ajustadas por edad del CH por 100.000 habitantes en E.U.A. según grupos étnicos, 1993-9728
Tabla 4	Riesgos Relativos de CH en poblaciones inmigrantes respecto al país de acogida
Tabla 5	Factores de Riesgo del CH y estimaciones de las fracciones atribuibles (%)
Tabla 6	Prevalencia de los marcadores serológicos del VHB y el VHC en pacientes diagnosticados de CH
Tabla 7	Factores de progresión a cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica relacionada al VHB
Tabla 8	Estudios de cohorte de individuos infectados por el VHB publicados desde 1981. Estimación del riesgo de fallecer por CH y/o cirrosis hepática
Tabla 9	Causas básicas de defunción (CIE-9)
Tabla 10	Graduación y capacidad de las bebidas alcohólicas en Catalunya
Tabla 11	Tasas de mortalidad de la cirrosis hepática por 100.000 habitantes y porcentaje de cambio anual en cada período detectado mediante el análisis joinpoint según edad y sexo (1980 - 1997)
Tabla 12	Tasas de mortalidad por cáncer hepático por 100.000 habitantes y porcentaje de cambio anual según sexo y grupos de edad (1980-1997)
Tabla 13	Tasas de incidencia de cáncer hepático por 100.000 habitantes y el porcentaje de cambio anual para cada período detectado mediante el análisis joinpoint según el sexo y grupos de edad (1980-1997)
Tabla 14	Distribución de los miembros de la cohorte según el sexo y centro sanitario
Tabla 15	Causas de defunción en la cohorte. Período 1972-2000
Tabla 16	Causas de defunción en el grupo control. Período 1972-2000
Tabla 17	Mujeres. Razones de Mortalidad Estandarizadas (SMR) según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9)
Tabla 18	Hombres. Razones de Mortalidad Estandarizadas (SMR) según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9)
Tabla 19	Confirmación de la causa de defunción en los individuos de la cohorte fallecidos por enfermedad hepática
Tabla 20	Confirmación de la causa de defunción en 21 individuos de la cohorte fallecidos por enfermedades no hepáticas

Tabla 21	Características sociodemográficas de los individuos de la cohorte
Tabla 22	Diagnóstico de los miembros de la cohorte que asistieron a la visita
Tabla 23	Distribución de los miembros de la cohorte en el estudio de casos y controles anidado
Tabla 24	Regresión logística politómica. Características sociodemográficas, antecedentes patológicos y comportamientos de alto riesgo
Tabla 25	Regresión logística politómica. Marcadores serológicos de infecciones virales
Tabla 26	Análisis de Regresión logística multivariante de los factores de riesgo asociados a la enfermedad hepática
Tabla 27	Interacciones entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad hepática
Tabla 28	Prevalencia de los factores de riesgo asociados a la patología hepática en casos y controles

Listado de figuras

- Figura 1 Genoma del virus de la hepatitis B
- Figura 2 Replicación del virus de la hepatitis B
- Figura 3 Fases en la historia natural de la infección por VHB
- Figura 4 Variabilidad de las tasas de incidencia ajustadas por edad del CH según área geográfica: Hombres, estimaciones para el año 2000
- Figura 5 Tasas de incidencia del CH ajustadas por edad en hombres en países seleccionados de alto riesgo
- Figura 6 Prevalencia mundial del HBsAg, 1997
- Figura 7 Prevalencia mundial del anti-VHC, 2001
- Figura 8 Estimaciones de las tasas de incidencia ajustadas por edad del CH en los hombres, 2000
- Figura 9 Países que han incluido la vacuna contra la hepatitis B en sus programas de vacunación (2002)
- Figura 10 Tendencias de las tasas de mortalidad e incidencia de la cirrosis hepática y el cáncer hepático en Catalunya según el sexo (1980-1997)
- Figura 11 Efecto cohorte y período en las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en Catalunya. Hombres (1980-1997)
- Figura 12 Efecto cohorte y período de la mortalidad por cáncer hepático en Catalunya. Hombres (1980-1997)
- Figura 13 Efecto cohorte y efecto periodo en la incidencia del cáncer hepático. Hombres (1980-1997)

Introducción

Virus de la hepatitis B

El VHB fue el primer virus descubierto de los virus hepatotrópicos. El descubrimiento del antígeno Australia (HBsAg) y su asociación con la hepatitis en los años 60¹, conllevó a avances significativos en el conocimiento de la hepatitis B en las siguientes décadas (visualización del virión, desarrollo de los marcadores serológicos de los antígenos y anticuerpos, diagnóstico molecular, la secuenciación del genoma y la revelación de la replicación asimétrica del DNA del VHB). La aplicación de estos conocimientos en medicina ha permitido conocer mejor el espectro de la enfermedad hepática asociada al VHB, establecer la asociación entre la infección crónica por el VHB y el CH, evaluar tratamientos antivirales, eliminar la hepatitis B de las transfusiones y desarrollar vacunas contra esta infección.

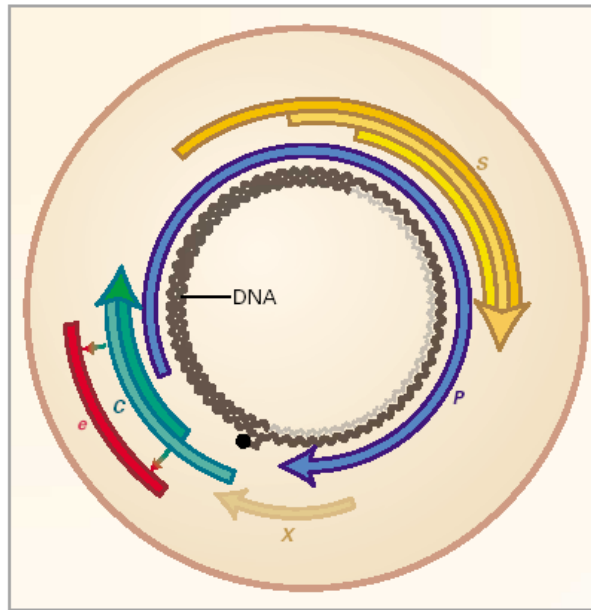
Biología del VHB

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus DNA hepatotrópico (hepadnavirus). El virión completo es una esfera de 42 nm de diámetro (partícula Dane) que presenta una cubierta de naturaleza lipoproteica de origen celular en la que se incluyen diversas proteínas del virus. Esta envoltura reviste la cápside, en la que se encuentra una cadena de DNA dispuesta de forma circular, en parte doble y en parte completa, que constituye el genoma del VHB (Figura 1). Esta cadena de DNA está unida de forma covalente a una enzima con actividad DNA polimerasa, de gran trascendencia en la replicación del virus².

La célula infectada produce además , y en mucha mayor cantidad, envueltas vacías en forma de agregados esféricos de 22 nm o estructuras filamentosas del mismo diámetro, así como una proteína que se segrega en forma no agregada y que contiene la

secuencia del antígeno core del VHB (HBcAg) más una secuencia amino terminal adicional (HBeAg)³.

Figura 1. Genoma del virus de la hepatitis B⁴



El genoma del VHB está compuesto por una molécula circular de DNA de doble hélice parcialmente incompleta. La cadena (L) que se transcribe a RNA tiene una longitud de 3.200 nucleótidos. La otra cadena (S), presenta el 50-80% de la longitud total. Se han identificado 4 regiones principales con capacidad para codificar proteínas, denominadas PreS/S, C, P, y X. El gen S, subdividido en las regiones PreS1, PreS2 y S, codifica la síntesis de las proteínas de la envoltura del virus (PreS1, PreS2 y HBsAg). El gen C codifica el HBcAg, proteína que constituye la cápside. El HBeAg que circula en sangre de forma soluble resulta de la proteólisis del HBcAg. Este gen contiene una secuencia precore (PreC) que parece estar relacionada con la secreción de HBeAg a la circulación sanguínea y con la interacción entre HBcAg y el HBsAg para la formación del virión maduro. El gen P es corresponsable de la síntesis de una proteína que

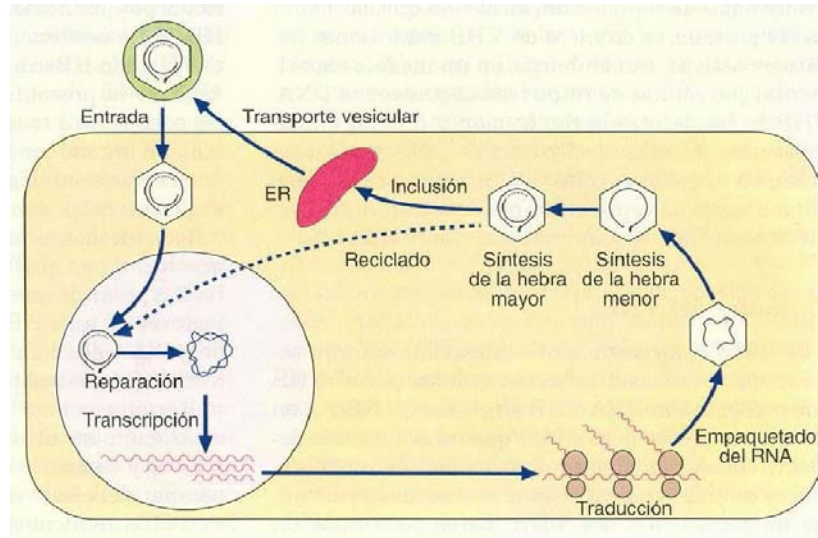
probablemente tenga actividad DNA polimerasa. El gen X (HBxAg) puede codificar la síntesis de una proteína de unos 150 aminoácidos, que aunque no se ha identificado ni se conoce su función, sí se han detectado anticuerpos específicos⁵.

Se han descrito 7 genotipos del VHB (A - G). La designación de los genotipos del VHB se basa en la secuenciación total del genoma viral. Estos genotipos muestran una distribución geográfica característica: el genotipo A es predominante en el noroeste de Europa, América del Norte y África Central; los genotipos B y C en el sudeste asiático, China y Japón; el genotipo D en los países mediterráneos, Próximo Oriente e India; el genotipo E en África; el genotipo F en los nativos del continente americano, Polinesia, Centro y Suramérica; y el genotipo G en los Estados Unidos de América (E.U.A) y Francia⁶. Entre los diferentes genotipos parece existir diferencias patogénicas y terapéuticas⁷⁻¹².

Replicación del VHB

El mecanismo de replicación del VHB es único (Figura 2). Después de la infección de la célula huésped, el DNA viral pasa al núcleo celular donde se inicia la transcripción, por una parte, de RNAm que se traducirá en las proteínas específicas del virus y por otra, en una molécula de RNA que será encapsulada con el HBcAg para formar la nucleocápside. Esta cápside sale a continuación al citoplasma donde el RNA que contiene sirve de molde para la síntesis, por transcripción inversa, de una molécula de DNA L. Después una molécula de DNA polimerasa, empaquetada anteriormente a la cápside, cataliza la síntesis de la copia S de DNA. Mientras tanto la cápside se cubre de una envoltura formando la partícula de Dane, que sale al medio extracelular antes que la cadena S haya completado su formación¹³.

Figura 2. Replicación del virus de la hepatitis B¹³



Mutaciones del VHB

Se ha estimado que la tasa de mutaciones del VHB es aproximadamente de 1,4 a 3,2 por 100.000 sustituciones nucleótidas por sitio y año, unas 10 veces más alta que la observada en otros virus DNA. Se ha especulado que el mecanismo propio de replicación del VHB a través de la transcripción del RNA es el causante del elevado número de mutaciones.

Las mutaciones más frecuentes son la mutación del codón stop de la región del precore (G₁₈₉₆A), que inhibe la producción del HBeAg, y la mutación dual en la región del core (A₁₇₆₂T, G₁₇₆₄A), que disminuye la producción de HBeAg. Estas mutaciones, particularmente la variante del precore, se han identificado en la mayoría de pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativa, en la que la replicación del VHB y la inflamación hepática persiste ante la ausencia del HBeAg. Las variantes del core y del precore se han descrito en el 50-80% de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativa de Europa y Asia. La variante del precore parece estar asociada al genotipo D del VHB. El genotipo D es muy frecuente en el área mediterránea, por lo que esta distribución explicaría porque las hepatitis HBV crónicas que cursan con el HBeAg negativo son frecuentes en los países mediterráneos^{6,14}. La relación entre las variantes

precore/core del VHB, los niveles de DNA del VHB y la severidad de la lesión hepática todavía permanecen sin aclarar^{5,15-19}.

Historia natural de la infección por VHB

La edad de contagio del VHB es un factor muy importante que determina la historia natural de la infección del VHB. En las áreas de alta endemicidad del VHB, como los países del sudeste asiático y muchas zonas de África, Islas del Pacífico y del Ártico, la infección del VHB ocurre principalmente en la edad perinatal o en la primera infancia (antes de los 5 años de edad). En las zonas de baja endemicidad, como en la mayoría de países occidentales, la infección por el VHB acaece principalmente en los adolescentes y en los adultos como resultado de comportamientos de alto riesgo relacionados con la actividad sexual y el consumo de drogas por vía parenteral²⁰.

La infección del VHB es un proceso dinámico caracterizado por fases replicativas y no replicativas según las interacciones existentes entre el virus y el huésped (Figura 3). Se pueden diferenciar tres fases en la historia natural de la infección por el VHB²¹:

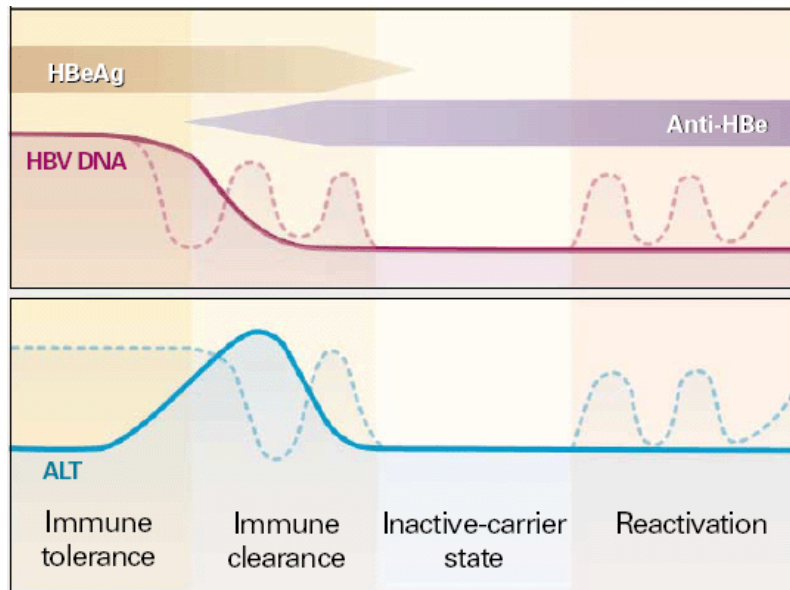
- a) *Fase de tolerancia inmunológica*: se caracteriza por presentar el HBsAg, HBeAg positivos y altas concentraciones de DNA del VHB en suero. Si la infección se adquirió en la edad perinatal o en la primera infancia, esta fase puede ser muy larga llegando a durar décadas. Por el contrario, en los países occidentales dónde la infección se adquiere en la edad adulta, esta fase dura de 2 a 4 semanas y corresponde al período de incubación. En esta fase los pacientes no presentan síntomas, los niveles de ALT son normales o ligeramente elevados y la lesión histológica del hígado es leve. Por razones todavía desconocidas los pacientes entran en la siguiente fase.
- b) *Fase inmunoactiva o de clearance*: se asocia a una disminución de las concentraciones de DNA VHB junto a un incremento de los niveles séricos de ALT y de la actividad histológica hepática, reflejando la lisis de los hepatocitos

infectados como resultado de la respuesta inmunitaria celular del huésped. En la infección aguda por el VHB esta fase corresponde a la de los síntomas clínicos de unas 3-4 semanas de duración. En los pacientes con infección crónica del VHB esta fase puede durar meses o años.

- c) *Fase no replicativa o de baja replicación:* se caracteriza por la seroconversión del HBeAg a anti-HBe, una marcada reducción en suero de los niveles de DNA VHB por debajo de 100.000 copias por ml (no detectable mediante técnicas de hibridación), normalización de las ALT y resolución de la necroinflamación hepática. El DNA VHB del suero permanece detectable solo con técnicas muy sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En la infección crónica por VHB esta fase se conoce como estado de portador HBsAg inactivo. Esta fase de inactividad puede perdurar toda la vida, pero en una proporción de pacientes de forma espontánea o por inmunodepresión, puede reactivarse la replicación del VHB reapareciendo niveles altos de DNA VHB con o sin seroconversión del HBeAg y aumentos de los niveles de ALT. Por razones aún desconocidas, durante la fase de *clearance* del HBeAg o incluso después, se puede inducir la aparición de variantes del VHB con mutaciones en las regiones del core o precore que inhiben la producción del HBeAg.

Los pacientes que negativizan el HBsAg y desarrollan anti-HBs se considera que han resuelto la infección del VHB. Este es un fenómeno muy raro en la infección crónica por el VHB. En esta fase se puede detectar mediante la técnica de la PCR el DNA VHB en suero y en el hígado. En estos casos, aunque no es muy frecuente, se han descrito reactivaciones en situaciones de inmunodepresión severa como ocurre tras la administración de quimioterapia y después de trasplantes de órganos^{22,23}.

Figura 3. Fases en la historia natural de la infección por VHB²⁴



Epidemiología del Cáncer Hepático

A nivel mundial, el cáncer hepático (CH) es uno de los tumores malignos más frecuentes. Es el primer cáncer que puede prevenirse mediante vacunación contra un agente infeccioso, el VHB, y el cribado del virus de la hepatitis C (VHC) en la sangre y sus derivados.

Se estima que en el mundo, en el año 2000, se detectaron unos 564.000 casos nuevos de CH. Las áreas geográficas de alto riesgo para el CH son el Sudeste Asiático, África Central y algunos países del Oeste Africano. Las áreas geográficas de bajo riesgo se hallan en el Norte de Europa, Australia, Nueva Zelanda y la población caucasiana del continente americano. Las tasas de incidencia del CH de los países de alto riesgo son 2 a 3 veces más altas que las de los países de bajo riesgo. Las diferencias detectadas entre las tasas de incidencia del CH en diferentes áreas geográficas, sugieren que determinados factores ambientales juegan un papel importante en la etiología de este

cáncer. Las diferentes exposiciones de las infecciones del VHB y del VHC podrían explicar parte de la variabilidad de las tasas de incidencia observadas del CH. El riesgo atribuible estimado de estas dos infecciones vírales para el CH es del 80%. Otros factores de riesgo para el CH que pueden explicar parte de la variación residual de la incidencia de este tumor son la exposición a las aflatoxinas y el consumo de alcohol y tabaco. En las mujeres, la utilización prolongada de anticonceptivos orales puede ser también un factor modulador del riesgo.

Incidencia del cáncer hepático

La Tabla 1 muestra el número de casos estimados de CH por año según el área geográfica y el sexo. Para el año 2000 se estima que se diagnosticaron 564.000 nuevos casos de CH (398.364 en hombres y 165.972 en mujeres). Este tumor representa el 5,6% de todos los cánceres (7,5% entre los hombres y 3,5% entre las mujeres). Si se agrupan los tumores localizados en colon y recto, los de cavidad oral y faringe, el CH es el quinto tumor maligno más frecuente (quinto entre los hombres y octavo entre las mujeres)²⁵. Estas estimaciones se basan en datos proporcionados por registros de cáncer de base poblacional²⁶⁻²⁸, y la base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud²⁹. Las Tablas 1 y 2, muestran las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad (TIAEs y TMAEs, respectivamente) según la población estándar mundial por 100.000 habitantes y año. Este ajuste tiende a incrementar las tasas en los países con población joven y disminuirlas en poblaciones de edades más avanzadas.

Variación geográfica

La incidencia de CH muestra una gran variación geográfica (Tabla 1). En el Este asiático, la incidencia de CH en los hombres varía desde una tasa relativamente baja en Japón (TIAE: 29,21) hasta tasas elevadas como las de Corea (TIAE: 48,77) y Mongolia (TIAE: 98,93). En África Central, las tasas oscilan desde bajas como las de Angola (TIAE: 5,77), intermedias como las de Camerún (TIAE: 17,72), Congo Brazzaville (TIAE: 13,24) y Gabón (TIAE: 13,01), algo mayores en La República Central Africana

y Guinea Ecuatorial (ambas TIAEs: 24,21), hasta la más alta en el Congo (TIAE: 32,33). El Oeste Africano, incluye áreas de bajo riesgo como en Nigeria (TIAE: 8,20) y áreas con riesgo elevado en Gambia (TIAE: 39,67), Malí (TIAE: 34,56) y Guinea (TIAE: 33,15)²⁵. Esta variabilidad también se observa entre las mujeres. Australia, Nueva Zelanda, Europa y América, aunque presentan tasas de incidencia del CH más bajas (TIAEs: 2,06 a 9,84) respecto a las estimadas en algunas áreas de Asia y África, también evidencian variabilidad. En Haití, se detectan incidencias de CH (TIAE: 25,89) similares a las halladas en algunas áreas de alto riesgo de Asia y África. La Figura 4 muestra esta variabilidad en seis áreas geográficas.

Figura 4. Variabilidad de las tasas de incidencia ajustadas por edad del CH según área geográfica: Hombres, estimaciones para el año 2000²⁵

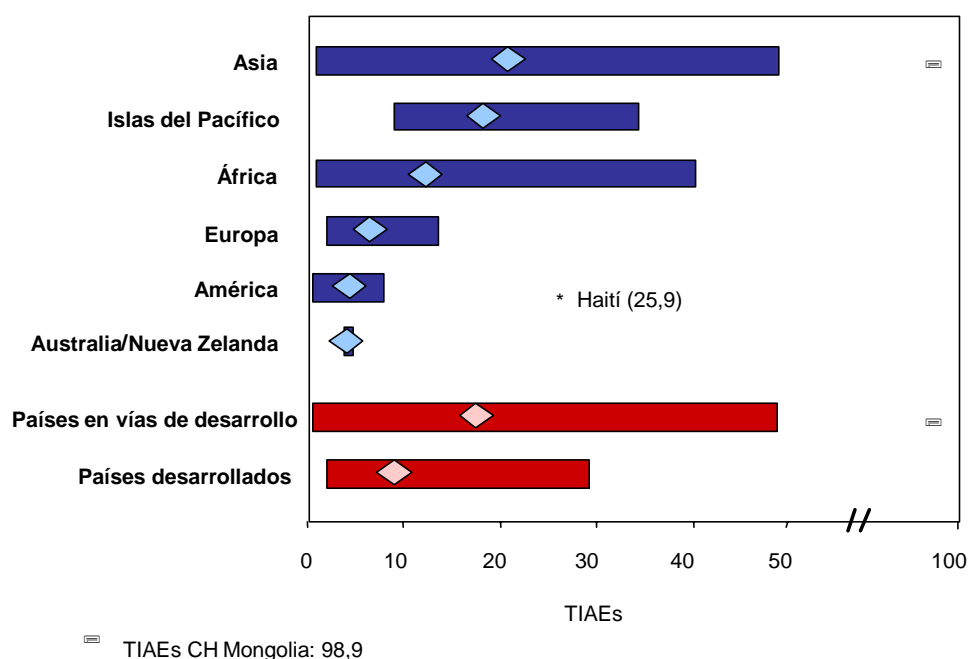


Tabla 1. Estimaciones del número de casos nuevos y tasas de incidencia ajustadas por edad del CH (por 100.000 habitantes), según área geográfica para el año 2000 ²⁵

Área Geográfica	HOMBRES		MUJERES		Razón de sexos ^c
	Nº	TIAEs	Nº	TIAEs	
Total	398.364	14,97	165.972	5,51	2,72
Países desarrollados	73.270	8,71	33.680	2,86	3,05
Países en vías de desarrollo	325.108	17,43	132.298	6,77	2,57
África					
Este de África	8.476	14,44	4.003	6,02	2,40
Centro de África	6.672	24,21	4.280	12,98	1,86
Norte de África	2.583	4,95	1.577	2,68	1,85
Sudáfrica	839	6,16	357	2,07	2,98
Oeste de África	8.796	13,51	4.205	6,16	2,19
Asia					
Este de Asia	271.527	35,46	101.909	12,66	2,80
Sudeste de Asia	33.460	18,35	11.660	5,70	3,22
Sur y Centro de Asia	14.677	2,77	8.055	1,45	1,91
Oeste de Asia	3.541	5,60	1.417	2,06	2,72
Islas del Pacífico ^a	436	18,30	241	9,40	1,95
Europa					
Este de Europa	10.568	5,80	7.360	2,55	2,27
Norte de Europa	1.915	2,61	1.326	1,39	1,88
Sur de Europa	11.647	9,84	5.571	3,45	2,85
Oeste de Europa	8.418	5,85	3.090	1,61	3,63
América					
Caribe	1.282	7,58	797	4,17	1,82
América Central	878	2,06	786	1,64	1,26
América del Sur	6.110	4,80	5.597	3,68	1,30
América del Norte ^b	8.202	4,11	4.333	1,68	2,45
Australia & Nueva Zelanda	541	3,60	212	1,19	3,03

^a Melanesia, Micronesia y Polinesia; ^b Estados Unidos de América y Canadá; ^c Razón de sexos: TIAEs hombres / TIAEs mujeres

TIAEs: Tasas de Incidencia Ajustadas por Edad por 100.000 habitantes x año (población estándar mundial)

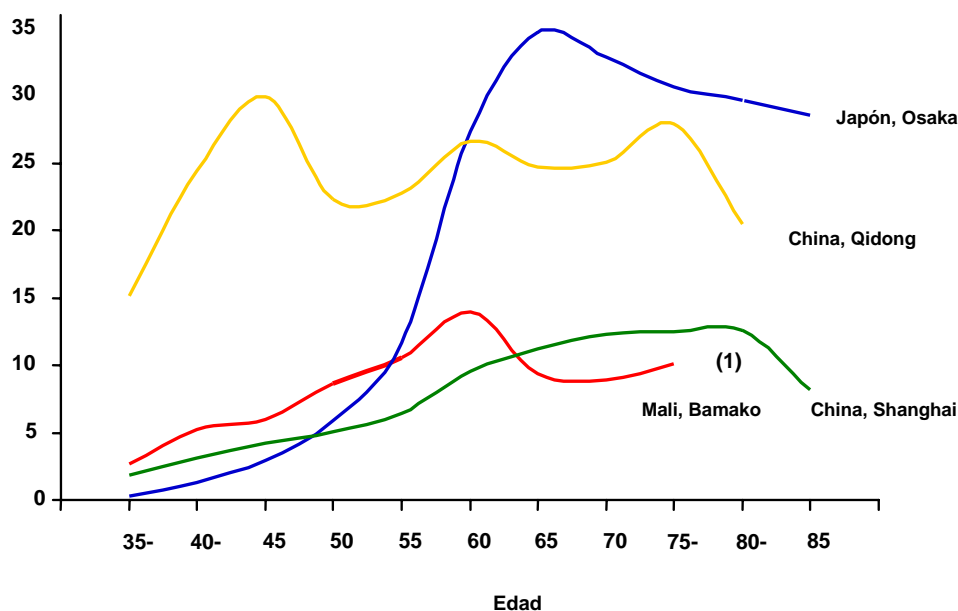
Distribución según edad y sexo

En áreas de alto riesgo para el CH, como el Sudeste Asiático (Qidong en China) y el Oeste Africano (Bamako en Mali), la incidencia del CH aumenta a partir de los 20 años de edad, alcanzando la máxima incidencia entre los 50 y los 60 años. En estos países el CH no es una enfermedad rara entre los 25 y 35 años de edad. Aunque la incidencia del CH en Qidong es sustancialmente mayor en todos los grupos de edad respecto a los grupos de edad correspondientes en Mali, ambos países presentan un patrón de inicio de ocurrencia del CH en edades jóvenes (Figura 5)²⁸.

Un segundo patrón se detecta en países de alto riesgo con un reciente grado de desarrollo. Por ejemplo, en el registro de cáncer de Shanghai las tasas de incidencia del CH son menores que las del registro de Qidong, y las tasas de incidencia del CH específicas por edad se incrementan paulatinamente con la edad, de forma similar a las observadas en países de bajo riesgo. En estos países es difícil detectar casos con CH antes de los 40 años de edad. En el registro de cáncer de Osaka, en Japón, la incidencia del CH aumenta a partir de los 45-50 años, alcanzando el pico a los 65 años donde se estabiliza ²⁸. En estas áreas, los casos de CH asociados a la infección crónica del VHB se diagnostican hacia los 55 años de edad, 10 años antes de la edad media en que se diagnostican los casos asociados al VHC³⁰.

Una explicación de estos patrones de la incidencia puede ser la historia natural de las infecciones del VHB y el VHC. En los países de alto riesgo la exposición del VHB durante el parto y la infancia es frecuente. En Asia, la prevalencia del HBsAg es alta y la seropositividad del HBeAg y del VHB-DNA es frecuente en las edades fértiles de las mujeres³¹. En África, la transmisión de madre a hijo es menos frecuente que en Asia, predominando la transmisión en la infancia. En áreas desarrolladas, la adquisición del VHB durante la infancia es muy rara y lo más frecuente es que las infecciones del VHB y del VHC se adquieran en la vida adulta, a través del consumo de drogas por vía parenteral, contactos sexuales, transfusiones sanguíneas y otros procedimientos iatrogénicos³².

Figura 5. Tasas de incidencia del CH ajustadas por edad en hombres en países seleccionados de alto riesgo



(1): grupo de edad > 70

TIAEs: Tasas de incidencia del CH ajustadas por edad por 100.000 hombres por año

Los factores de riesgo identificados para el CH son prácticamente idénticos en los dos sexos. La correlación entre las tasas de incidencia del CH entre hombres y mujeres es extremadamente alta (Coeficiente de Correlación: 0,953; $p < 0,001$)³³. Por otro lado, está bien establecido que existe un mayor riesgo de desarrollar CH en los hombres respecto a las mujeres (rango de las razones de la incidencia de CH en hombres y mujeres: 1,4 – 3,3, Tabla 1). Estas razones entre sexos suelen ser mayores en los países de alto riesgo, detectándose las más altas antes de los 50 años de edad. En los países de bajo riesgo, las razones entre sexos más altas se detectan posteriormente, alrededor de los 60-70 años de edad³⁴. Algunos factores de riesgo, como el consumo de alcohol y tabaco, y posiblemente la producción endógena de hormonas (estrógenos y andrógenos), podrían explicar las diferencias observadas entre los dos sexos^{35,36}.

Mortalidad del cáncer hepático

Las recomendaciones para codificar el cáncer hepático primario y las metástasis hepáticas han cambiado entre la octava revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-8)³⁷ y la novena revisión (CIE-9)³⁸, implementadas respectivamente después de 1965 y 1975. El impacto de las prácticas de codificación en las estadísticas de mortalidad es relevante en el CH, aunque probablemente ha sido sobreestimado en relación al impacto generado por el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas como la ecografía y la tomografía axial computerizada y el cribado de los pacientes cirróticos y de los pacientes con infección crónica por el VHB o el VHC³⁹.

Los códigos utilizados para identificar el cáncer hepático primario (155.0) y la cirrosis hepática (571) de la octava y novena revisiones de la Clasificación Internacional de las Enfermedades no han cambiado. La décima revisión (CIE-10)⁴⁰ ha introducido mayores cambios en sus códigos (C22.0 para el cáncer hepático primario y K74 para la cirrosis hepática). La CIE-8 diferenciaba las metástasis hepáticas (197.7) y el cáncer hepático “desconocido si primario o secundario” (197.8). La novena revisión incorporaba un nuevo código para el cáncer hepático “desconocido si primario o secundario” (155.2), el cual sustituyó al código 197.8 de la octava revisión. La CIE-10, para la misma categoría cáncer hepático “desconocido si primario o secundario” incluyó un nuevo código (C22.9) que sustituyó al código 155.2 de la novena revisión. Pero lo que mejoró la CIE-10 respecto a las revisiones anteriores es la diferenciación entre los tipos histológicos de los tumores hepáticos (carcinoma hepatocelular: C22.0, tumores de las vías biliares intrahepáticas: C22.1, hepatoblastoma: C22.2, angiosarcoma: C22.3, otros sarcomas: C22.4, otros carcinomas específicos del hígado: C22.7). En los países desarrollados, el impacto de los cambios de codificación puede ser relativamente poco importante, siendo quizás más destacable, la disminución del número de metástasis hepáticas clasificadas como cánceres hepáticos primarios debida a las mejoras diagnósticas implementadas. Para la mayoría de países de alto riesgo, el impacto de los nuevos métodos diagnósticos, incluyendo tanto el acceso al sistema

sanitario como a la nueva tecnología, puede ser menos importante que la variabilidad atribuida a las prácticas de codificación³⁹.

Otra posible fuente de variabilidad en las estadísticas de mortalidad del CH a nivel internacional es que algunos países incluyen en los registros de mortalidad todas las causas de fallecimiento especificados en los certificados de defunción. Esta posibilidad es particularmente importante en el CH ya que en un alto porcentaje de casos este tumor se desarrolla en un hígado cirrótico (> 90% en algunas poblaciones) y por tanto, sus complicaciones pueden ser codificadas como causa inmediata de fallecimiento. Todas estas fuentes de variabilidad deberían de tenerse en cuenta cuando se interpretan tendencias de la mortalidad por CH y comparaciones a nivel internacional.

Aún considerando estas limitaciones de las estadísticas de mortalidad del CH, se constata a nivel mundial que, las tasas de mortalidad por CH ajustadas por edad siguen un patrón similar y consistente a las observadas en la incidencia (Tabla 2)²⁵. El CH es un tumor con una alta letalidad, la razón de fatalidad (mortalidad CH / incidencia CH) es de alrededor de 1, sugiriendo que la mayoría de los casos no sobreviven más de un año. En Europa para el período 1990-1999⁴¹ y en los E.U.A. para el período 1995-2000⁴², se determinó la supervivencia del CH a partir de los datos de registros de cáncer de base poblacional. La supervivencia relativa a los 5 años fue del 6,5% y 8,3%, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas según el sexo, sugiriendo que el estadio de la enfermedad era similar en el momento del diagnóstico. En los países no desarrollados, el CH es inevitablemente fatal.

Tabla 2. Estimaciones del número de casos fallecidos y tasas de mortalidad del CH ajustadas por edad por 100.000 habitantes según área geográfica para el año 2000 ^{25,29}

Área Geográfica	HOMBRES		MUJERES	
	Nº	TMAEs	Nº	TMAEs
Total	383.593	14,41	164.961	5,46
Países desarrollados	68.992	8,07	36.657	3,01
Países en vías de desarrollo	314.611	16,86	128.305	6,57
África				
Este de África	8.313	14,17	3.929	5,91
Centro de África	6.539	23,73	4.195	12,72
Norte de África	2.529	4,85	1.547	2,63
Sudáfrica	784	5,80	336	1,95
Oeste de África	8.220	12,72	3.927	5,79
Asia				
Este de Asia	257.046	33,50	97.485	12,09
Sudeste de Asia	31.512	17,35	10.942	5,37
Sur y Centro de Asia	14.400	2,72	7.884	1,41
Oeste de Asia	3.489	5,51	1.378	2,01
Islas del Pacífico ^a	407	17,20	224	8,8
Europa				
Este de Europa	10.842	5,91	8.142	2,76
Norte de Europa	2.167	2,86	1.660	1,64
Sur de Europa	12.235	10,09	7.150	4,27
Oeste de Europa	9.874	6,69	4.344	2,09
América				
Caribe	1.312	7,80	864	4,51
América Central	910	2,14	820	1,70
América del Sur	6.031	4,75	5.592	3,67
América del Norte ^b	8.554	4,20	5.097	1,89
Australia y Nueva Zelanda	529	3,45	252	1,37

^a Melanesia, Micronesia y Polinesia; ^b Estados Unidos de América y Canadá; TMAEs: Tasas de Mortalidad Ajustadas por edad por 100.000 habitantes x año (población estándar mundial)

Tendencias en la incidencia y mortalidad del cáncer hepático

Las variaciones internacionales en cuanto a la codificación en el registro de los tumores hepáticos (cáncer hepático primario, vías biliares intrahepáticas, metástasis y tumores hepáticos de naturaleza incierta si son primarios o secundarios) dificultan la interpretación de las tendencias del CH a lo largo del tiempo⁴³. En algunos países, el impacto de la inmigración procedente de países de alto riesgo puede ser importante. Estas poblaciones son a menudo incluidas en los sistemas sanitarios en el momento del diagnóstico, pero es poco probable que estén incluidos en los censos, constituyendo una fuente importante del número de casos de CH de un país.

A partir de registros de cáncer poblacionales se han estudiado, para el período 1978-1992, las tendencias de la incidencia del CH en diversos países. En los hombres, se ha detectado un aumento de la incidencia del CH en Oceanía, Europa central y América del Norte. Los mayores aumentos se hallaron en Australia, Francia, Italia y Canadá, con incrementos del 108%, 90%, 83% y 70%, respectivamente. En cambio, han disminuido entre un 20% y un 30% en algunas zonas de Asia (China, Singapur, Shanghai e India) y Europa (Suecia, -27% y España, -23 %). Estos cambios son similares a los observados en las mujeres⁴⁴. Otros estudios que avalan estos resultados, han detectado aumentos de la incidencia del CH en Japón⁴⁵, Francia⁴⁶⁻⁴⁸, Reino Unido⁴⁹ y los E.U.A.^{50,51}.

Estudios realizados en la población de los E.U.A. han evaluado la consistencia de las tendencias del CH en el periodo 1976-2003 usando tres fuentes de información distintas: las tasas de hospitalización por CH, las tasas de incidencia del CH de los registros de cáncer poblacionales y las tasas de mortalidad de la población de los E.U.A. Para los análisis de la incidencia del CH fue posible determinar los casos de carcinoma hepatocelular confirmados histológicamente (alrededor del 75% de los casos con CH). El estudio detectó un incremento significativo de la incidencia del carcinoma hepatocelular para las poblaciones de etnia africana, hispana y caucasiana.

Estos análisis de las tendencias del CH en los E.U.A. sugieren que existe un efecto cohorte^{50,51}.

Las tendencias internacionales de la mortalidad por CH fueron evaluadas en 22 poblaciones para el período 1979-1998. En los hombres, se detectaron incrementos de la mortalidad por CH en los E.U.A., Japón, Australia, Francia e Italia, mientras que se constató una disminución en el Reino Unido. Las tendencias en las mujeres fueron similares. Las tasas de mortalidad por colangiocarcinoma aumentaron en los E.U.A., Japón, Australia, Escocia, Inglaterra y Gales; y en las mujeres, en los E.U.A., Australia, Inglaterra y Gales^{52,53}.

Cáncer hepático en poblaciones de inmigrantes

Los estudios realizados en inmigrantes son un buen instrumento para evaluar la contribución de determinados factores de riesgo ambientales y los factores genéticos en el CH⁵⁴. La Tabla 3 resume los datos de los registros de cáncer de los E.U.A. según diferentes grupos étnicos. Las tasas de incidencia más bajas se hallan en la etnia blanca no hispana (TIAEs: 3,2 a 4,8 en los hombres y 1,3 a 1,6 en las mujeres). En los hombres, las tasas más altas se detectan entre los Indio-Americanos (TIAE: 12,0), Hispanos (TIAEs: 8,4 a 10,6), Japoneses (TIAE: 5,5), Filipinos (TIAE: 10,9), Chinos (TIAE: 16,2), Coreanos (TIAE: 20,7) y en la etnia africana (TIAEs: 2,7 a 8,8). En las mujeres, la incidencia del CH es 2 a 6 veces más alta en estos grupos que la observada en las mujeres blancas no hispanas.

La Tabla 4 muestra varios estudios epidemiológicos que han comparado las tasas de mortalidad del CH de los inmigrantes con las de la población de acogida. En los hombres inmigrantes se halla un riesgo mayor de morir por CH respecto a los de la población de acogida (RRs: 2,5 a 10,5 en los inmigrantes procedentes de Asia; RR: 31,6 en los inmigrantes procedentes del Oeste africano y RR: 5,3 en los procedentes del Caribe). En las mujeres, debido al bajo número de casos de CH, los resultados no son

consistentes y el exceso de mortalidad por este tumor en las mujeres inmigrantes respecto a las mujeres de los países de acogida oscila de 2 a 5⁵⁵⁻⁶⁰.

Así mismo, algunos estudios han demostrado que el riesgo de morir por CH en los inmigrantes disminuye entre sus descendientes y en los que residen desde hace bastantes años en el país de acogida. En los E.U.A.⁶¹ se estimó que el riesgo de morir por CH en la segunda generación de inmigrantes asiáticos se atenuaba de forma significativa. El riesgo de morir por CH en los hombres fue de 10,9 en la primera generación y 2,8 en la segunda, y en las mujeres de 5,2 y 2,1, respectivamente. Otro estudio realizado en Australia halló una reducción significativa del riesgo de morir por CH entre los inmigrantes procedentes del Oeste y Sudeste Asiático a medida que aumentaba el tiempo de residencia en este país: 12,1 para los de 0 a 9 años de residencia; 11,9 para los de 10 a 19 años; 5,0 para los de 20 a 29 años y 3,1 para los que llevaban residiendo más de 30 años⁵⁸.

Un estudio realizado en los E.U.A. calculó la incidencia del CH en inmigrantes chinos, japoneses y filipinos nacidos en sus respectivos países y las comparó con las de las respectivas poblaciones nacidas en los E.U.A. Las tasas de incidencia del CH fueron consistentemente más altas en los hombres asiáticos nacidos en Asia que las de los hombres asiáticos nacidos en los E.U.A. (segunda generación o más). Las tasas de incidencia del CH fueron las siguientes: población autóctona China (TIAE: 26,5), población inmigrante de origen chino nacida en los E.U.A. (TIAE: 9,8); población autóctona Japonesa (TIAE: 16,5), población inmigrante de origen japonés nacida en los E.U.A. (TIAE: 6,6); población autóctona filipina (TIAE: 11,4), población inmigrante de origen filipino nacida en los E.U.A. (TIAE: 6,5). La incidencia para los hombres de etnia blanca de los E.U.A. fue: 3,4. En las mujeres, los resultados detectados no fueron consistentes. La incidencia del CH en las mujeres inmigrantes autóctonas de Asia y en las mujeres asiáticas nacidas en los E.U.A. fueron respectivamente: TIAEs Chinas: 2,2 y 3,7; TIAEs Japonesas: 1,9 y 1,4; TIAEs Filipinas: 2,6 y 0,0. La incidencia del CH para las mujeres blancas fue 1,1⁶².

Tabla 3. Tasas de incidencia ajustadas por edad del CH por 100.000 habitantes en E.U.A. según grupos étnicos, 1993-97²⁸

Área Geográfica	Blancos no Hispanos	Blancos Hispanos	Indios Americanos	Negros	Chinos	Japoneses	Filipinos	Coreanos
HOMBRES								
California								
Los Ángeles	3,9	10,6	-	6,5	16,2	5,5	10,9	20,7
S. Francisco	4,8	9,2	-	8,8	-	-	-	-
Nuevo Méjico	3,2	8,4	12,0	-	-	-	-	-
Connecticut		4,4	-	5,6	-	-	-	-
Georgia, Atlanta		3,6	-	4,2	-	-	-	-
Louisiana								
Región Central		3,9	-	2,7	-	-	-	-
Nueva Orleans		4,4	-	7,9	-	-	-	-
Michigan, Detroit		3,6	-	7,8	-	-	-	-
New Jersey		4,2	-	5,4	-	-	-	-
New York, State		4,6	-	7,1	-	-	-	-
MUJERES								
California								
Los Ángeles	1,6	3,8	-	2,0	5,0	4,3	2,4	10,4
S. Francisco	1,3	3,0	-	2,7	-	-	-	-
Nuevo Méjico	1,4	3,3	5,3	-	-	-	-	-
Connecticut		1,3	-	1,4	-	-	-	-
Georgia, Atlanta		1,3	-	2,3	-	-	-	-
Louisiana								
Región Central		1,3	-	1,2	-	-	-	-
Nueva Orleans		1,1	-	3,0	-	-	-	-
Michigan, Detroit		1,6	-	1,8	-	-	-	-
New Jersey		1,6	-	1,8	-	-	-	-
New York, State		1,8	-	2,5	-	-	-	-

Tabla 4. Riesgos Relativos de CH en poblaciones inmigrantes respecto al país de acogida⁵⁵⁻⁶⁰

País de origen <i>Referencia</i>	País de acogida	Período de estudio	RR hombres	RR mujeres	RR ambos sexos
China					
<i>Smith, 1956</i>	E.U.A. & Hawai	1949-52	3,3*	-	-
<i>King, 1973</i>	E.U.A. & Hawai	1950-62	6,2*	1,1	-
<i>Fraumeni, 1974</i>	E.U.A.	1950-69	9,7*	4,3*	-
<i>Gallagher, 1979</i>	Canadá	1964-73	7,7*	2,5	-
<i>King, 1980</i>	California, Hawai, NY	1968-72	10,9*	5,2*	-
<i>Zhang, 1984</i>	Australia	1969-78	5,2*	2,6	-
<i>Wang, 1989</i>	Canadá	1980-84	10,5*	3,0*	-
<i>Fang, 1996</i>	Nueva York	1988-92	3,4*	2,4*	-
Este y Sudeste de Asia					
<i>Bouchardy, 1994</i>	Francia	1979-85			
Este de Asia ^a			1,3	3,3*	-
Sudeste de Asia ^b			2,5*	1,6*	-
<i>McCredie, 1999</i>	Australia	1975-95			
Este de Asia ^c			-	-	8,9*
Sudeste de Asia ^d			-	-	10,0*
Próximo Oriente ^e					
<i>Khlat, 1993</i>	Australia	1969-	2,5*	0,3	-
África & Caribe					
<i>Grulich, 1992</i>	Reino Unido	1970-85			
Oeste de África ^f			31,6*	5,4*	-
Este de África ^g			1,1	1,8	-
Caribe ^h			5,3*	3,2*	-

Inmigrantes nacidos en: ^a **Este de Asia:** República de China, Taiwan y Hong Kong; ^b **Sudeste de Asia:** Vietnam, Camboya y Laos; ^c **Este de Asia:** China, Hong Kong, Japón, Corea y Taiwan; ^d **Sudeste de Asia:** Myanmar, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Filipinas, Singapur, Tailandia y Vietnam; ^e **Próximo Oriente:** Siria, Líbano, Turquía, Egipto e Israel; ^f **Oeste de África:** Sierra Leona, Ghana, Nigeria, Gambia; ^g **Este de África:** Kenia, Malawi, Tanzania, Uganda, Zambia; ^h **Caribe:** Barbados, Trinidad, Tobago, Indias del oeste, Belice, Guayana, otras comunidades del Caribe

RR= Riesgo Relativo; NY: Nueva York

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto a la población caucasiana del país de acogida (RR ≠ a 1, con intervalo de confianza que no incluya el 1)

Factores de riesgo del cáncer hepático

La Tabla 5 muestra las estimaciones de las fracciones atribuibles (FA%) para los principales factores de riesgo del CH según áreas geográficas.

Tabla 5. Factores de Riesgo del CH y estimaciones de las fracciones atribuibles (%)^{2,63-76}

Factores de Riesgo	Europa y E.U.A.		Japón		África y Asia	
	F.A. (%)	Rango (%)	F.A. (%)	Rango (%)	F.A. (%)	Rango (%)
Virus de la Hepatitis B	22	4-58	20	18-44	60	40-90
Virus de la Hepatitis C ^a	60	12-72	63	48-94	20	9-56
Alcohol	15-45	8-57	20	15-33	-	11-41
Tabaco	12	0-14	40	9-51	22 ^b	-
Anticonceptivos Orales	-	10-50 ^c	NE	-	8 ^d	-
Aflatoxinas	Exposición limitada		Exposición limitada		Exposición importante ^e	
Otros	< 5	-	-	-	< 5	-

F.A.: Fracciones Atribuibles; ^a no incluye doble infección (VHB y VHC); ^b estimaciones para hombres de etnia negra y HBsAg-negativos; ^c restringido para casos de CH en mujeres; ^d restringido para casos de CH en mujeres de etnia negra; ^e riesgo atribuible no cuantificado; NE: no evaluado. **Nota:** las fracciones atribuibles no suman necesariamente 100% debido a las exposiciones múltiples y a las posibles interacciones entre los diversos factores de riesgo

Virus de las Hepatitis

El papel de la infección crónica del VHB y del VHC en la etiología del CH está bien establecido. Se estima que entre el 75% y el 80% de los casos de CH están asociados a la infección crónica del VHB (50%-55%) o a la del VHC (25%-30%)^{2,77,78}.

En los hombres, se han hallado correlaciones significativas entre las tasas de incidencia del CH y la prevalencia poblacional del HBsAg (Coeficiente de Correlación: 0,67; $p < 0,001$) y del anti-VHC (Coeficiente de Correlación: 0,37; $p < 0,001$)³³. Las Figuras 6 y 7 muestran respectivamente la prevalencia del HBsAg y del anti-VHC y la Figura 8, la incidencia del CH en el mundo.

Figura 6. Prevalencia mundial del HBsAg, 1997⁷⁹

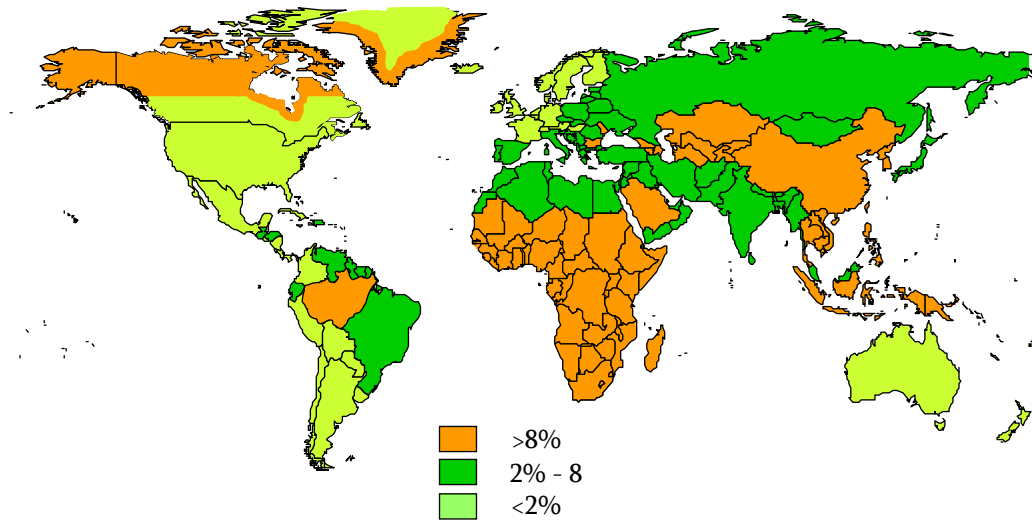


Figura 7. Prevalencia mundial del anti-VHC, 2001⁸⁰

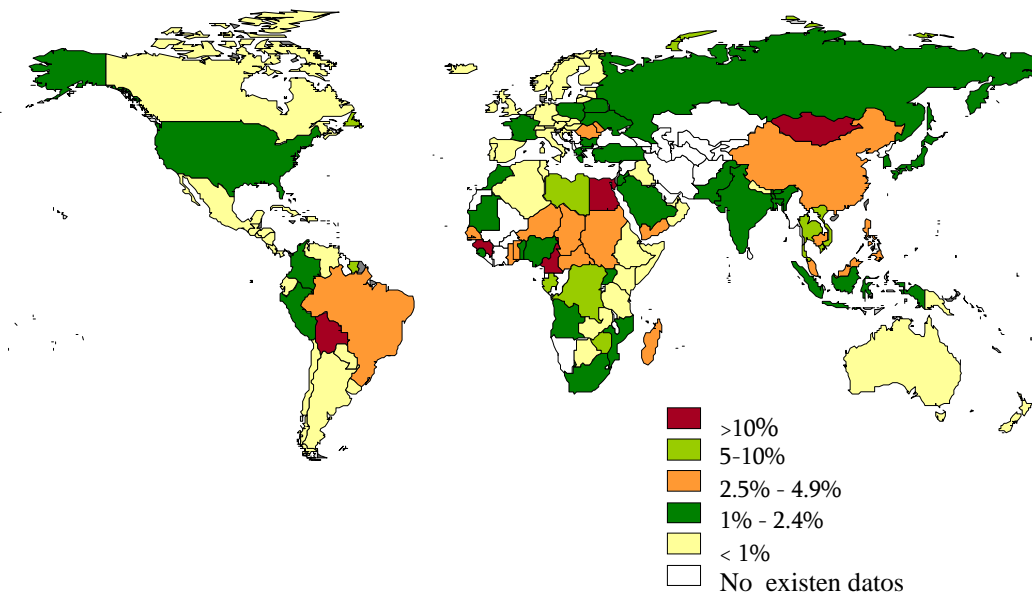
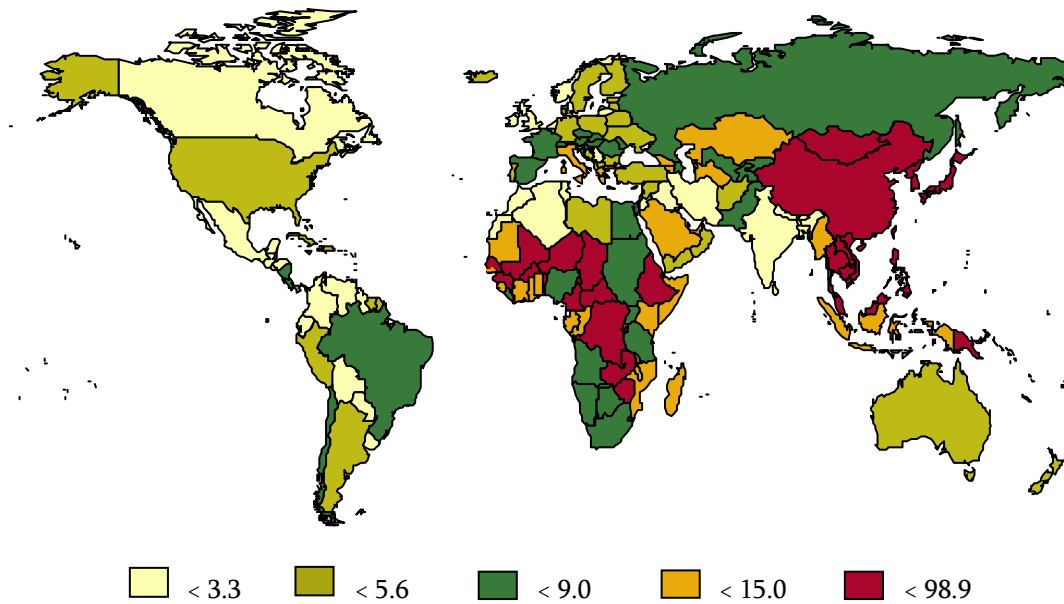


Figura 8. Estimaciones de las tasas de incidencia ajustadas por edad del CH en los hombres, 2000²⁵



Un metaanálisis de casos y controles, determinó el papel de estos virus en la etiología del CH, y estimaron una Odds Ratios (OR) para los casos de CH positivos al HBsAg y negativos al anti-VHC y/o al RNA del VHC en referencia a los controles de 22,5 (IC del 95%: 19,5-26,0). La OR para los casos positivos al anti-VHC y/o al RNA del VHC y negativos para el HBsAg fue del 17,3 (IC 95%: 13,9-21,6). La OR para los casos positivos a ambos virus fue de 165 (IC 95%: 81,2-374), sugiriendo sinergismo entre el VHB y el VHC en la etiología del CH^{2,63}.

Diversos estudios basados en los marcadores serológicos del VHB (HBsAg) y del VHC (anti-VHC) han reforzado la hipótesis de que la doble infección se asocia a un riesgo mayor de desarrollar CH en comparación a los que solo presentan una sola infección (VHB ó VHC)^{76,81-87}. Aunque otros estudios no han detectado este sinergismo⁸⁸⁻⁹¹, parece que la coinfección del VHB y del VHC puede acelerar el curso de la enfermedad hepática, aumentando el riesgo de desarrollar cirrosis y CH^{92,93}. La detección de secuencias del DNA del VHB en tumores hepáticos procedentes de

pacientes HBsAg negativos y anti-VHC positivos⁹⁴ y el incremento de la tasa de aparición de CH entre pacientes con cirrosis relacionada al VHC en cuyo tejido hepático se detectaba DNA del VHB, comparado con los que eran negativos refuerzan esta hipótesis⁹⁵.

La realización de estudios con técnicas de detección de infección viral más precisas, como la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), podrían ayudar a esclarecer el papel de estas infecciones en el mecanismo de carcinogénesis del CH. Un estudio europeo que utilizó la técnica de la PCR demostró que el 33% de los casos de CH negativos para el HBsAg eran positivos para el DNA del VHB, y el 7% de los negativos para el anti-VHC lo eran para el RNA del VHC⁹⁶. Estos resultados, compatibles con otros llevados a cabo en los E.U.A. y Canadá⁹⁷, sugieren que los países donde la infección por el VHB es muy prevalente, la presencia del DNA del VHB entre los casos de CH negativos para el HBsAg podría ser mayor que la hallada en los países desarrollados. La Tabla 6 muestra la prevalencia del HBsAg y del anti-VHC en pacientes con CH y para los casos negativos a estos marcadores serológicos, la prevalencia del DNA y del RNA vírales según áreas geográficas.

Tabla 6. Prevalencia del los marcadores serológicos del VHB y el VHC en pacientes diagnosticados de CH^{64,72,75,82,83,85,88,98-105}

Área Geográfica	Detección antígeno / anticuerpos (%)				TAAN *	
	HBsAg	Anti-HCV	HBsAg & anti-VHC	HBsAg & anti-VHC	HBsAg & anti-VHC negativos	
	positivo	positivo	ambos positivos	ambos negativos	DNA VHB positivo	RNA VHC positivo
Europa	6,2-20,6	6,1-79,2	3,1-8,2	11,5-39,3	33,0	7,0
Grecia	59,5	12,3	3,3	24,9	31,2	0,0
E.U.A.	23,6	9,8	19,6	47,1	37,0	-
Asia	58,1-68,0	0,5-15,3	1,2-9,4	10,0-29,0	19,0-100,0	-
Japón	10,0	82,9	1,6	5,4	8,0-38,0	5-38,0
África	44,6	16,9	8,7	29,9	36,0-75,0	5,9

* Técnica de Amplificación del Ácido Nucleico

El VHD es un virus defectivo que necesita la presencia del VHB para su replicación. La prevalencia del VHD varía según las áreas geográficas. Durante la última década en el área mediterránea, una de las zonas endémicas del VHD, ha evidenciado una disminución de la prevalencia al introducir la vacuna de la hepatitis B y medidas de control del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁰⁶. El VHD es un virus altamente patógeno que causa una severa y rápida progresión de la enfermedad hepática¹⁰⁷. Se estima que un 70% de los casos infectados por VHD desarrolla cirrosis hepática, de los cuales, un 15% aparece entre el primer y segundo año del inicio de la infección¹⁰⁸. Un estudio prospectivo de 12 años de seguimiento llevado a cabo en Grecia, diagnosticó CH en el 42% de los pacientes con cirrosis hepática relacionada al VHD¹⁰⁹. La infección del VHD incrementa el riesgo de desarrollar CH en pacientes con cirrosis VHB compensada.¹¹⁰

Alcohol

El abuso crónico del alcohol y la cirrosis hepática están reconocidos como factores etiológicos del CH. No existe una evidencia clara de si el alcohol actúa como un verdadero carcinógeno o como un cofactor ante la presencia de infección por el VHB o el VHC. Diversos estudios epidemiológicos realizados en Italia, Francia, España, Reino Unido y Japón en pacientes alcohólicos, muestran una alta seroprevalencia de al menos un marcador del VHB (16-70%) o del VHC (10-20%) respecto a la de la población general (5% y menos de 1%, respectivamente)¹¹¹. Estas prevalencias son incluso mayores en pacientes alcohólicos diagnosticados de CH (27% a 81% para marcadores del VHB y 50% a 77% para los del VHC), sugiriendo que hay interacción entre el alcohol y las infecciones virales en la etiología del CH¹¹².

Estudios prospectivos y estudios de casos y controles han detectado un mayor riesgo de desarrollar CH en los individuos con un consumo importante de alcohol (> 60 gr. de alcohol/día) comparado con los que no ingieren^{64,90,113-120}, constatándose en ocasiones, una relación dosis-respuesta¹²¹. Algunos de estos estudios han evidenciado

sinergismo entre el consumo de alcohol y la infección por VHB^{64,113,114,116}, mientras que en otros no se ha podido confirmar ^{99,122-125}.

Estudios de casos y controles llevados a cabo en el Norte de Italia⁶⁴ y Grecia⁶⁵ han estimado que la fracción atribuible del alcohol en el CH, una vez ajustado por la infección del VHB y el VHC, era del 45% y del 15% respectivamente.

Tabaco

En los países desarrollados la fracción atribuible estimada para el consumo de tabaco en el CH es del 12%⁷¹. Estudios de correlación realizados en países en que el consumo de tabaco está muy arraigado no han podido constatar una asociación entre tabaco y CH ya que, las tendencias en la incidencia y mortalidad por CH no fueron paralelas a las de consumo de tabaco o a las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón¹²⁶.

Estudios prospectivos y de casos y controles han relacionado el consumo de tabaco y el CH^{87,114,117,120,127}, hallándose incluso en algunos de ellos sinergismo entre tabaco y el VHB¹¹⁴. Por otro lado, un número importante de estudios no han podido constatar la asociación entre tabaco y VHB^{99,115,122-125}. En Grecia, un estudio de casos y controles, halló una asociación entre tabaco y CH en pacientes sin infección por el VHB (HBsAg negativo) y el VHC (anti-VHC negativo) (OR: 2,8; IC 95%: 1,1-6,9)⁶⁵. En este trabajo se detectó también una interacción entre el consumo de alcohol y tabaco para el CH. Estudios llevados a cabo en China (estudio de casos y controles) y Taiwan (estudio prospectivo) han hallado una asociación entre el consumo de tabaco y el CH, con una relación dosis-respuesta tanto en los pacientes infectados por el VHB (HBsAg positivo) como en los no infectados (HBsAg negativo)^{119,128}.

La diferente metodología utilizada y la imposibilidad de poder ajustar por otros factores de riesgo (alcohol, VHB, VHC) en muchos de estos estudios podría explicar la incongruencia de los resultados. Actualmente, se considera que no se disponen de datos consistentes para confirmar que el tabaco es un factor causal de CH¹²⁹.

Aflatoxinas

El CH se ha relacionado con la exposición a las aflatoxinas en países tropicales donde la infestación por hongos en los alimentos es frecuente. Varios estudios epidemiológicos han incorporado nuevos biomarcadores para mejorar la medición de la exposición individual a aflatoxinas. Estudios que han usado aductos de Aflatoxinas/Albúmina, Aflatoxina M1 y aductos de Aflatoxina-N⁷-Guanina en orina ó mutaciones específicas del p53 (transversiones de G a T en el codón 249) en suero, indican que los individuos que son portadores crónicos del VHB y que están expuestos a las aflatoxinas en sus dietas presentan el riesgo de progresión a CH más elevado que los que son portadores del VHB y no están expuestos a aflatoxinas^{66,130,131}. Esta mutación, frecuente en los CH de las áreas geográficas con alta exposición a aflatoxinas, apoya la evidencia de su papel carcinógeno^{132,133}. No se ha hallado por el momento una interacción similar con la infección por el VHC y las aflatoxinas¹³⁴.

Anticonceptivos Orales y Hormonas

Se ha sugerido que el uso de terapias con andrógenos y con anticonceptivos orales durante largos períodos de tiempo podrían causar la aparición de adenomas hepáticos benignos y quizás incrementar el riesgo de CH^{135,136}. Algunos estudios de casos y controles realizados en países industrializados, donde hay un número importante de mujeres que han tomado anticonceptivos orales, han hallado un riesgo de desarrollar CH de 1,6 a 5,5 además de una relación positiva con la duración de su consumo⁶⁷. En cambio, un estudio realizado en Sudáfrica entre mujeres de etnia negra donde la prevalencia del VHB es alta, no halló ninguna asociación entre los anticonceptivos y el CH⁶⁸. La tendencia de la mortalidad por CH en mujeres del Reino Unido, E.U.A., Japón y Suecia, tampoco han apoyado la hipótesis de esta asociación¹³⁷⁻¹³⁹.

Dada la poca consistencia de los resultados publicados hasta el momento, es necesario realizar estudios que incluyan un número importante de casos de CH en mujeres y

ajustando por otros factores de riesgo para poder clarificar y cuantificar el papel de los anticonceptivos orales en el CH.

Como que el CH es más frecuente en hombres que en mujeres, se ha postulado la hipótesis de que los estrógenos endógenos pueden jugar un papel en el desarrollo de este cáncer. Un estudio de casos y controles multicéntrico (218 mujeres con CH y 729 controles), ha evaluado el papel de los factores reproductivos en el CH teniendo en cuenta la infección por el VHB y el VHC. El riesgo de CH fue inversamente proporcional al número de embarazos y a la edad tardía de la menopausia natural. La ovariectomía antes de los 50 años incrementó el riesgo de CH (OR: 2,57; IC 95%: 1,42 – 4,63). La terapia hormonal sustitutiva y la edad temprana de la menarquía (<12 años) se asoció a un menor riesgo de CH. Todos los factores de reproducción presentaron un impacto similar entre las mujeres HBsAg-positivas y las negativas, a excepción de la edad de la menarquía que no confirió protección entre las portadoras del VHB. Los autores concluyeron que la exposición a estrógenos en la edad adulta podría proteger del CH³⁵. Así mismo, se ha postulado que los andrógenos podrían modificar el riesgo de desarrollar CH incrementándolo en los hombres³⁶.

Cirrosis hepática

Los portadores crónicos del VHB diagnosticados de cirrosis hepática presentan un riesgo tres a cuatro veces mayor de desarrollar CH comparado con los portadores del VHB sin cirrosis^{140,141}, sugiriendo que la cirrosis es *per se* un factor de riesgo de CH.

Se han descrito varios factores de riesgo de progresión a cirrosis hepática en los pacientes infectados por el VHB (Tabla 7)²². Estudios clínicos avalan que la severidad de la fibrosis y de la necroinflamación hepática en el momento del diagnóstico de la hepatitis crónica son factores predictores de cirrosis¹⁴². Los pacientes con hepatitis crónica seropositivos al HBeAg no tratados presentan una incidencia acumulada a los 5 años de desarrollar cirrosis del 8 al 20%^{143,144}, siendo esta tasa de progresión mayor

en los pacientes HBeAg negativos^{145,146}. Los episodios de exacerbaciones en el curso de la hepatitis crónica y la detección del DNA del VHB en suero de forma sostenida o intermitente incrementan el desarrollo de cirrosis¹⁴⁷. En los últimos 5 años diversos estudios de casos y controles realizados en pacientes con hepatitis crónica B han detectado diferencias en la tasa de progresión a cirrosis según el genotipo del VHB, aunque por el momento los resultados no son concluyentes^{8,148,149}.

Otros factores que también contribuyen al desarrollo de cirrosis hepática en pacientes infectados por el VHB son la coinfección con el VHD, el VHC o el HIV y el abuso de alcohol. Los portadores del VHB con consumo importante de alcohol presentan un riesgo 6 veces superior de desarrollar cirrosis comparado con los que no consumen¹⁴². La presentación clínica y el pronóstico son generalmente más severos en los pacientes VHB/VHC positivos que en los pacientes infectados solo por el VHB¹⁵⁰. En un estudio longitudinal de 1 a 11 años de seguimiento, los pacientes VHB/VHC positivos presentaron una incidencia de cirrosis de 4,3 por 100 personas año¹⁵¹. La sobreinfección del VHD en portadores crónicos del VHB se ha asociado a una enfermedad hepática más severa y a una rápida progresión a cirrosis (50% a los 5 años) respecto a los pacientes infectados únicamente por el VHB¹⁵². En pacientes con hepatitis B crónica, la infección por HIV se ha asociado a un alto nivel de replicación viral del VHB, una baja tasa de seroconversión espontánea del HBeAg y a un riesgo 4,2 veces superior de cirrosis hepática en comparación con los pacientes HIV negativos¹⁵³.

Tabla 7. Factores de progresión a cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica relacionada al VHB

Virales
HBV replicación
Variantes (HBeAg -, HBeAg +)
Genotipos del VHB
Coinfección (VHC, VHD, HIV)
Clínicos
Edad al diagnóstico (pacientes mayores)
Sexo (hombres)
Estadio de la enfermedad hepática al diagnóstico
Episodios de exacerbaciones agudas severas
Normalización sostenida de las ALT
Abuso de alcohol

Otros factores asociados al desarrollo del CH

Otros factores que podrían modular el impacto de la infección por el VHB en el desarrollo del CH son: factores dietéticos, algunos productos químicos (como la exposición a arsénico), algunas enfermedades hereditarias (hemocromatosis, enfermedad de Wilson u otras) y factores nutricionales. Un creciente interés es la posible asociación del CH con la *diabetes mellitus*, la obesidad y los síndromes relacionados con la resistencia a la insulina¹⁵⁴. La enfermedad hepática grasa no relacionada con el alcohol se ha sugerido como posible factor de riesgo de CH y de la cirrosis hepática¹⁵⁵, aunque por el momento los resultados no son consistentes¹⁵⁶. Dada la considerable prevalencia de estas patologías y su incremento detectado durante la última década en los países occidentales, implica que se lleven a cabo más estudios epidemiológicos para describir la naturaleza de las asociaciones observadas.

Prevención del cáncer hepático

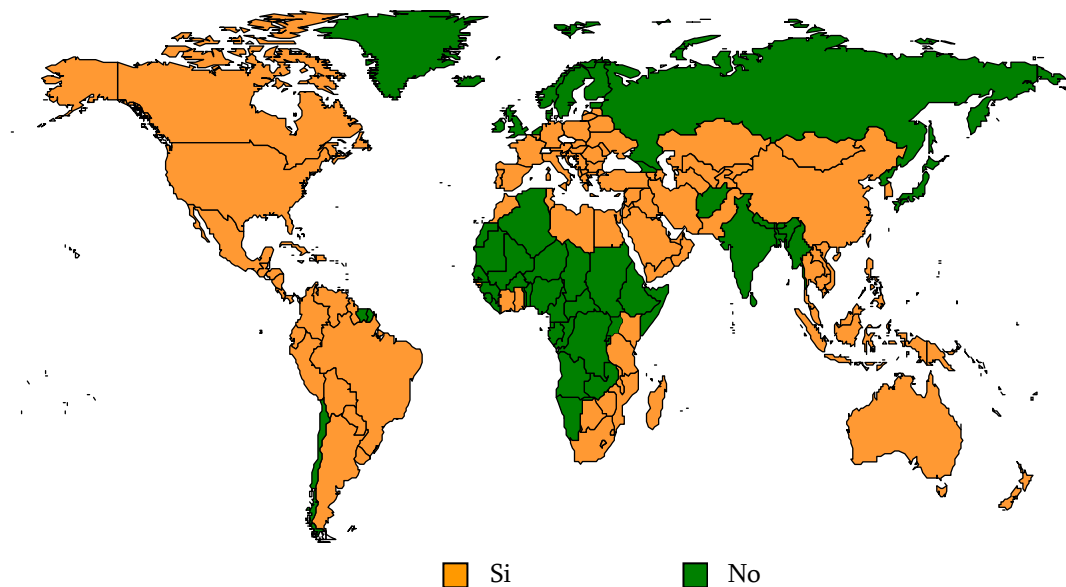
La vacuna de la hepatitis B es, actualmente, la única vacuna que puede prevenir la incidencia de cáncer en los humanos. La vacuna de la hepatitis B mediante recombinación genética está disponible desde finales de los años 80 y, administrada correctamente ofrece protección a la infección en el 95% de las personas vacunadas inmunocompetentes. La vacunación masiva en países de alto riesgo para el CH ha demostrado que reduce la incidencia de hepatitis aguda^{157,158}, la prevalencia de portadores del HBsAg¹⁵⁸⁻¹⁶¹ y la incidencia del CH^{162,163}. Por estas razones, en 1991 el Grupo Asesor de los Programas de Vacunación de la OMS aconsejó que para el año 1997 todos los países incluyeran la vacuna en sus respectivos programas de vacunación. En el año 2002, 129 países la habían incluido en sus programas de vacunación (Figura 9). Según datos de la OMS, se estima que al final del año 2000 el 32% de las cohortes de nacimiento a nivel mundial recibieron la tercera dosis de la vacuna¹⁶⁴. El coste de la vacuna y las dificultades en conseguir una buena cobertura son los principales determinantes de la lenta introducción en los países más pobres.

Por el momento para el VHC no existen ni vacuna ni tratamiento profiláctico post-exposición. La prevención se basa en el cribado del virus en los productos sanguíneos y derivados del plasma, y en la implementación de programas de educación en las poblaciones de alto riesgo¹⁶⁵.

En los países industrializados la mayoría de infecciones por el VHB y el VHC ocurren en la edad adulta. La asociación entre las hepatitis agudas y las exposiciones iatrogénicas, comportamientos sexuales de alto riesgo y el uso de drogas por vía parenteral, sugiere que los programas de vacunación contra la hepatitis B deben acompañarse de medidas preventivas. Estas deben reforzar: i) la esterilización de material quirúrgico, médico y odontológico; ii) el cribado de los productos sanguíneos; iii) el cribado de los virus hepatotrópicos a todas las mujeres embarazadas; iv) la distribución de agujas y jeringuillas desechables entre los usuarios de drogas por vía

parenteral, y v) los programas de educación sanitaria en adolescentes para explicar la necesidad de tomar precauciones en las relaciones sexuales^{20,166,167}. La entrada de inmigrantes procedentes de países de alto riesgo puede cambiar los patrones epidemiológicos de la infección del VHB, por lo que es necesario considerar la introducción de programas de vacunación en estas poblaciones¹⁶⁸.

Figura 9. Países que han incluido la vacuna contra la hepatitis B en sus programas de vacunación (2002)



Prevención de la exposición de otros factores de riesgo del CH

En el mundo, el VHB y el VHC ocasionan cerca del 80% de los casos de CH. La asociación de otros factores de riesgo con estos virus puede modificar el riesgo de desarrollar CH. En los países, dónde la prevalencia del VHB es alta, la reducción o la eliminación de la exposición a las aflatoxinas podría disminuir el riesgo de CH entre los portadores crónicos del VHB^{169,170}. En dos países con alto riesgo de CH y concentraciones relativamente altas de contaminación a aflatoxinas, la eficacia de los

programas de vacunación universales de la hepatitis B ha sido demostrada. La disminución significativa de la incidencia de CH se constató en las cohortes vacunadas de niños en Taiwan¹⁶² y en adultos en Corea¹⁶³ sin la necesidad de programas de reducción de exposición a aflatoxinas¹⁷¹.

En los países desarrollados, dónde la infección por el VHC adquiere más importancia (Tabla 5), se debe reforzar la reducción del consumo de alcohol, ya que incrementa el riesgo de desarrollar CH y cirrosis hepática entre los pacientes infectados por este virus, pero además es una de las principales causas en aquellos casos de CH en que no se detectan marcadores de infección para el VHB y el VHC.

Situación actual del cáncer hepático en Catalunya

En Catalunya el 90% de los casos diagnosticados de CH asientan en un hígado cirrótico y la mayoría corresponden al carcinoma hepatocelular (> 85%)¹⁷². En cuanto a los marcadores serológicos de las hepatitis víricas, alrededor del 85% presentan anticuerpos contra el VHC y cerca de un 9% al HBsAg del VHB^{96,173}.

Incidencia del cáncer hepático

Según datos proporcionados por el registro de cáncer de la provincia de Tarragona para el período 1993-97, las tasas de incidencia ajustadas por edad del CH para los hombres y mujeres fueron 6,6 y 2,7 por 100.000, respectivamente. En el registro de cáncer de la provincia de Girona para el periodo 1994-97, las tasas de incidencia del CH fueron 9,8 en los hombres y 2,5 por 100.000 en las mujeres. Si se agrupan los tumores de la cavidad oral y faringe, los de colon y recto y las neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias y mieloma múltiple), el CH ocupa el décimo lugar de los tumores malignos diagnosticados en los hombres de la provincia de Tarragona y, el séptimo entre los de Girona. Para ambas provincias, el CH ocupa el decimocuarto lugar entre las mujeres²⁸.

Mortalidad del cáncer hepático

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad del CH en el año 2001 fueron para los hombres 15,7 por 100.000 y en las mujeres: 6,0 por 100.000¹⁷⁴. La supervivencia relativa estimada a los 5 años es de 15% en los hombres y de 8% en las mujeres¹⁷⁵.

Prevalencia de los principales factores de riesgo del CH

En Catalunya para el año 2000, en una muestra representativa de la población general, se estimó la prevalencia de la infección del VHB (seropositividad del HBsAg) y del VHC (seropositividad del anti-VHC), siendo 1,2-1,7% y 1,2-1,7% respectivamente¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. El Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, en 1984 introdujo la vacuna de la hepatitis B de forma selectiva a los grupos de alto riesgo (personal sanitario, hemodializados, hemofílicos e hijos de madre HBsAg positivo). En 1988 el programa se amplió a otros grupos considerados de alto riesgo (deficientes mentales, internados en instituciones, cónyuges de portadores crónicos del HBsAg, usuarios de drogas por vía parenteral, hombres homosexuales y presidiarios). El programa tuvo un carácter voluntario y gratuito en todos los grupos de riesgo. En 1991, se inició la vacunación masiva a todos los niños de 12 años continuando hasta la actualidad, consiguiendo una cobertura superior al 90% en la población. Un estudio reciente ha mostrado que entre 1989 y 1996, la prevalencia de los marcadores serológicos del VHB en la población catalana ha disminuido un 46%, principalmente en la población de 25 a 64 años^{176,179}.

La encuesta de salud realizada en 1994 en una muestra representativa de la población catalana estimó que, la prevalencia de consumidores de alcohol de más de 40 gramos al día era de 6,2% en los hombres y de 2,2% en las mujeres¹⁸⁰, y la de fumadores de 46,3% y 25,6%, respectivamente¹⁸¹. Resultados recientes publicados por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, muestran una franca disminución de la prevalencia del tabaquismo en los hombres y un discreto

incremento en las mujeres (datos para el año 2002: 38,0% en los hombres y 26,6% en las mujeres)¹⁸².

En Catalunya, como en la mayoría de países industrializados y que no disponen de un clima tropical (cálido y húmedo), la exposición a aflatoxinas se considera poco importante¹⁸³.

Objetivos

1. Evaluar en Catalunya, para el período 1980-1997, las tendencias temporales de las tasas de incidencia y mortalidad por cirrosis hepática y cáncer hepático.
2. Identificar en una cohorte de 2.352 donantes de sangre voluntarios infectados por el VHB y reclutados en el período 1972-1985 en 4 hospitales de Barcelona:
 - 2.1. Los individuos fallecidos en la cohorte en el período 1972-2001 e identificar las causas de fallecimiento.
 - 2.2. Estimar el riesgo de fallecer por cirrosis hepática y cáncer hepático en la cohorte comparándola con la mortalidad de un grupo control constituido por 15.504 donantes de sangre voluntarios no infectados por el VHB y reclutados en el mismo periodo que la cohorte.
 - 2.3. Estimar el riesgo de fallecer por otras patologías no hepáticas en la cohorte comparándola con la mortalidad en el grupo control.
3. Identificar mediante un estudio de casos y controles anidado en la cohorte:
 - 3.1. La prevalencia de la exposición a los factores de riesgo asociados al CH y la cirrosis hepática en los casos y controles.
 - 3.2. Identificar los factores de progresión a enfermedad hepática en los individuos infectados por el VHB.

El objetivo 1 corresponde al estudio de tendencias y los objetivos 2 y 3 al estudio de cohorte que se desarrollaran en esta tesis. El objetivo 2 corresponderá al estudio de mortalidad de la cohorte, y el objetivo 3 al estudio de casos y controles anidado en la cohorte. De aquí en adelante, la exposición de la tesis usara estos términos para facilitar su comprensión.

Hipótesis

Estudio de Tendencias

1. Diversos países europeos, los E.U.A. y Japón han presentado en los últimos 30 – 50 años un aumento de las tasas de incidencia y de mortalidad por CH. En Francia e Italia se ha detectado un incremento de la incidencia de CH que se ha relacionado con la exposición al VHC hace más de 50 años. Catalunya, según el patrón de los países vecinos y que la prevalencia del VHC en la población de más de 60 años es relativamente alta, cabe esperar que la incidencia del CH haya incrementado en las dos últimas décadas.

Estudio de Cohorte

1. Los individuos infectados crónicamente por el VHB tienen un riesgo mayor de desarrollar cirrosis hepática y CH. En este estudio se espera hallar un exceso de mortalidad por enfermedad hepática (CH y cirrosis hepática) en la cohorte respecto al grupo control.
2. No existe evidencia de que la infección crónica por el VHB aumente el riesgo de fallecer por enfermedad no hepática. No se espera detectar en este estudio un exceso de mortalidad por enfermedad no hepática en los miembros de la cohorte.
3. Los individuos de la cohorte que han desarrollado enfermedad hepática presentan una prevalencia superior de exposición a otros factores de riesgo asociados al CH que los individuos que no la han desarrollado.

4. La presencia de otros factores de riesgo relacionados al CH pueden modular el riesgo de desarrollar enfermedad hepática en individuos infectados por el VHB. El consumo de alcohol, la infección con el VHC, VHD y el HIV se consideran factores de riesgo importantes en el desarrollo del CH. Este estudio puede esclarecer el papel de estos cofactores en la etiología del CH y la cirrosis hepática en individuos expuestos al VHB.

Estudio de tendencias

El CH asienta en más del 90% de los casos en un hígado cirrótico¹⁷² y además el hígado es un órgano donde metastizan muchos tumores malignos⁴³. En los países desarrollados, donde por lo general el CH no es un tumor frecuente, la probabilidad de codificar las metástasis hepáticas como CH es relativamente alta. Esto ha dificultado el diagnóstico del CH, sobretodo antes de la década de los 80 que aún no se habían desarrollado técnicas radiológicas que facilitasen el diagnóstico de los tumores hepáticos. Los criterios de codificación de las metástasis hepáticas han variado también en las dos últimas décadas, debido principalmente al cambio de la octava revisión de la Clasificación Internacional para Enfermedades a la novena o décima revisión.

Las variaciones temporales en la implementación de técnicas diagnósticas y los cambios en los criterios de codificación del CH, dificultan la interpretación de las tendencias temporales de la incidencia y mortalidad del CH y por lo que, la comparación entre países ha de realizarse con precaución.

El estudio diseñado para determinar las tendencias temporales de la mortalidad y la incidencia del CH y la cirrosis hepática en Catalunya es de interés porque permite: 1) estudiar conjuntamente la incidencia y la mortalidad del CH en un área geográfica determinada; 2) determinar la tendencia de la enfermedad preneoplásica, la cirrosis hepática; y 3) realizar el estudio en un período relativamente largo (17 años) en el cual se ha codificado con la novena revisión de la Clasificación Internacional para las Enfermedades para todo el período de estudio.

Estudio de cohorte

El papel de la infección crónica del VHB en la etiología del CH está bien establecido². La monografía sobre hepatitis virales y CH² editada por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de Lyon, muestra un resumen de 65 estudios de casos y controles publicados a nivel mundial en el período 1970 y 1992 que examinaron la asociación entre la seropositividad del HBsAg y el CH. La mayoría de estos estudios estimaron un riesgo de desarrollar CH que osciló de 3 a 30 en los portadores del VHB respecto a los individuos no infectados. En la misma monografía se detalla un resumen de 15 estudios de cohorte publicados en el mismo período con unos riesgos relativos que oscilan de 5,3 a 148. Algunos de estos resultados pueden estar potencialmente afectados por variables de confusión como el alcohol, el tabaco, la infección del VHC y las aflatoxinas, que no se tuvieron debidamente en cuenta en el diseño.

Ya que el proyecto presentado en la tesis es un estudio prospectivo de una cohorte infectada por el VHB, la justificación de su realización se basará en una revisión bibliográfica de los estudios de cohorte. La Tabla 8 muestra de forma resumida los estudios de cohorte de portadores del VHB publicados desde 1981 hasta la actualidad. Para cada estudio se detalla el área geográfica, el tipo de cohorte, el grupo control utilizado, el período de estudio, los años de seguimiento, el número de casos observados de CH y cirrosis hepática, el riesgo estimado para ambas patologías y si han tenido en cuenta la presencia de otros cofactores. Los riesgos estimados para el CH oscilan en un rango de 5,6 hasta 103 y para la cirrosis de 0,3 a 8,5. Todos estos estudios se basan en individuos infectados por el VHB que aún no han desarrollado enfermedad hepática (población general; donantes de sangre ó trabajadores sanos) y en los grupos controles respectivos (individuos no infectados por el VHB), seguidos durante un período de tiempo para determinar la mortalidad por CH y cirrosis

hepática. La comparación de la mortalidad de los individuos infectados por el VHB respecto a los no infectados nos da una estimación del riesgo de fallecer por la causa específica. La heterogeneidad de los riesgos estimados para el CH en estos estudios es difícil de interpretar. Parte de esta diversidad puede explicarse por algunos de los siguientes aspectos:

Tipo de cohorte: las cohortes se diferencian según la procedencia de los miembros que la constituyen: i) población general, ii) donantes de sangre y/o trabajadores sanos. Entre los donantes de sangre, dependiendo del país y del periodo de tiempo en que se realizó el estudio, puede diferenciarse donantes voluntarios y remunerados. Los donantes de sangre remunerados presentan una prevalencia de marcadores serológicos virológicos mayor que la de los donantes altruistas¹⁸⁴. Los estudios que incluyen donantes infectados por el VHB remunerados, pueden presentar una sobreestimación del riesgo de desarrollar CH y cirrosis hepática debido a la mayor probabilidad de estar coinfectados por el VHC, VHD o HIV.

Grupo control: constituido por individuos no expuestos al VHB. Se diferencian dos grupos controles según su procedencia: i) población general, ii) donantes de sangre y/o trabajadores. Los estudios en que la cohorte son donantes de sangre y/o trabajadores sanos y como grupo control la población general, son candidatos a introducir un sesgo de selección. Por lo general, los donantes y/o trabajadores presentan una mortalidad global menor que la de la población general. Esto se debe a que los donantes o trabajadores son personas relativamente sanas (además los donantes responden un cuestionario sobre antecedentes antes de aceptar la donación) y la población general incluye individuos que están demasiado enfermos. Este sesgo de selección se denomina *efecto del donante de sangre sano ó efecto del trabajador sano*¹⁸⁵ y puede inducir a una infraestimación de los riesgos.

Área geográfica del estudio: la ruta de transmisión del VHB varía significativamente según el área geográfica y condiciona la prevalencia de portadores crónicos del VHB (HBsAg positivo > 6 meses) en la población general. En el sudeste asiático el VHB se transmite principalmente durante la edad perinatal y en África la transmisión más predominante es la de niño a niño. Por el contrario, en los países de bajo riesgo la transmisión del VHB ocurre en la edad adulta¹⁸⁶. Recientemente se ha sugerido que el riesgo de desarrollar CH varía dependiendo de la edad y la ruta de transmisión del VHB, siendo esta mayor cuando se realiza en los primeros años de vida³¹. Esta hipótesis podría explicar parte de la heterogeneidad detectada en los estudios presentados.

Período de estudio: El período en que se ha realizado el estudio puede afectar los resultados ya que las técnicas de laboratorio para detectar el HBsAg, los cambios en la codificación de los tumores hepáticos (CIE-8, CIE-9, CIE-10), los métodos diagnósticos y terapéuticos del CH y la detección de factores de riesgo asociados al CH (por ejemplo la detección del VHC) han mejorado o se han desarrollado notablemente en las dos últimas décadas.

Exposición de factores de riesgo asociados al CH: La exposición a aflatoxinas puede modificar el riesgo estimado de desarrollar CH asociado al VHB en los estudios realizados en China y Taiwan. En los otros países (Japón, E.U.A. y el Reino Unido) dónde la exposición a aflatoxinas es poco importante, la exposición al VHC y el consumo de alcohol podría modificar los riesgos estimados. Existen pocos estudios de cohortes de portadores del VHB sanos que hayan estimado el riesgo de desarrollar enfermedad hepática ajustando por la presencia de estos factores de riesgo. Seis estudios de la Tabla 8 han incluido información de la exposición de otros factores de riesgo (*Oshima A, 1984*: alcohol y tabaco; *Tu JT, 1985*: alcohol, tabaco, aflatoxinas; *Yeh FS, 1989*: aflatoxinas; *Ross RK, 1992*: alcohol, tabaco, aflatoxinas; *Evans AA, 2002*: tabaco, alcohol, aflatoxinas e historia familiar de CH; *Yang HI, 2002*: tabaco, alcohol,

VHC). El primero realizado en Japón y el resto en Taiwan y China. Los resultados obtenidos no han sido consistentes y sólo un estudio ha tenido en cuenta el papel de la infección por el VHC, haciendo difícil la interpretación y extrapolación de los resultados en los E.U.A., Europa y Japón.

En Europa, concretamente en el Reino Unido, existe una cohorte de portadores del VHB que estima el riesgo de fallecer por CH^{187,188}. Este estudio presenta algunas ventajas como son un seguimiento medio de 22 años y la estimación del riesgo de fallecer por CH y patología hepática no neoplásica (cirrosis y hepatitis crónica). Una de las limitaciones es que no dispone de información sobre la exposición a otros factores de riesgo que permita determinar su papel en la etiología del CH en presencia de la infección del VHB.

El estudio de cohorte de esta tesis presenta algunas ventajas respecto a los estudios publicados hasta el momento:

1. Estudio realizado en un país occidental
2. Inclusión de mujeres donantes de sangre
3. Seguimiento medio de la cohorte de 20,5 años.
4. El grupo control escogido es una cohorte de donantes de sangre no infectados por el VHB, por lo que es posible controlar el sesgo de selección “efecto de los donantes de sangre sanos”.
5. Posibilidad de estimar el riesgo de fallecer por CH y por patología hepática no neoplásica: cirrosis hepática, hepatitis crónica y hepatitis aguda.
6. Homogeneidad en la codificación de las causas de defunción de los miembros de la cohorte y el grupo control. Durante todo el período de estudio se ha codificado utilizando la novena y décima versión de la Clasificación

Internacional de las Enfermedades, que diferencian los tumores hepáticos primarios, los metastáticos y la cirrosis hepática.

7. Realización de un estudio de casos y controles anidado en la cohorte (45% de los miembros de la cohorte) permitiendo detectar no solo la mortalidad, sino también la morbilidad hepática y la exposición a factores de riesgo asociados a enfermedad hepática en presencia del VHB.

Las características de este estudio permitirán estimar los factores de progresión a enfermedad hepática en individuos sanos infectados por el VHB en un país occidental.

Tabla 8. Estudios de cohorte de individuos infectados por el VHB publicados desde 1981. Estimación del riesgo de fallecer por CH y/o cirrosis hepática^{115,117,122,123,140,187-198,199}

Área Geográfica	Cohorte Grupo Control (GC)	% Hombres en la cohorte	Período de entrada	Seguimiento (años)	Nº Casos fallecidos		RR		Otros Cofactores
					Cirrosis	CH	Cirrosis	CH	
E.U.A.									
Prince AM, 1982	C: 5.353 donantes de sangre GC: Población General	100	1971-79	4,4	29	3	ND	9,7	No
Dodd RY, 1987	C: 15.166 donantes de sangre GC: 18.144 donantes de sangre HBsAg -	70	1971-80	3,7 3,3	7 0	6 0	1,4	26,8	No
Reino Unido									
Crook PD, 2003	C: 3.658 donantes de sangre GC: Población General	73	1971-82	22,0	H: 47 M: 5	H: 20 M: 1	H: 8,5 M: 3,9	H: 26,3 M: 9,8	No
Japón									
Oshima A, 1984	C: 8.646 donantes de sangre GC: Población General	100	1972-75	6,3	9	20	1,4	7,8	Alcohol, tabaco
Sakuma,K, 1988	C: 126 Trabajadores GC: 6.792 Trabajadores HBsAg -	100	1973-78	8,5	1 17	4 6	3,7	30,0	No
Sakuma K, 1982	C: 513 Trabajadores GC: 25.034 Trabajadores HBsAg -	100	1973-78	7,3	12 35	9 21	ND	21,0	No
Iijima T, 1984	C: 495 donantes de sangre GC: Población General	100	1973-79	5,5	2	8	1,6	10,4	No
Tokudome S, 1987	C: 3.769 donantes de sangre GC: Población General	0	1977-85	5,0	0	4	0,0	5,6	No
Tokudome S, 1988	C: 2.595 donantes de sangre GC: Población General	100	1977-83	5,9	1	15	0,3	7,3	-
Taiwan									
Beasley RP, 1981,1988	C: 3.454 Trabajadores GC: 19.253 Trabajadores HBsAg -	100	1975-78	11,3 10,3	-	184 10	-	103	No
Yang H-I, 2002	C: 2.361 PG, habitantes HBsAg + (1.991 HBeAg -; 370 HbeAg +) GC: Población General (HBsAg y HBeAg -)	100	1991-92	HBeAg -: 12,9 HBeAg +:13,5	-	50 32	ND	9,6 60,2	Alcohol, Tabaco, VHC
China									
Tu JT, 1985	C: 1.971 habitantes HBsAg + ó anti-HBc + GC: 10.251 habitantes HBsAg -	100	1980-82	3,0	-	37	-	6,7	Alcohol, tabaco, aflatoxinas
Yeh FS, 1989	2072 habitantes testados para el HBsAg Caso-control anidado: 76 CH, 304 controles	100	1982-83	3,8	-	69 HBsAg+ 7 HBsAg -	-	38,6	Aflatoxinas
Ross RK, 1992	18.224 habitantes Caso-control anidado: 22 CH, 140 controles	100	1986-89	1,9	-	12 HBsAg + 10 HBsAg -	-	8,5	Alcohol, tabaco, aflatoxinas
Evans AA, 2002	C: 11.506 habitantes HBsAg + GC: Población General (habitantes HBsAg -)	77	1992-93	8,0	-	H: 643 M: 61	-	18,8 33,5	Alcohol, tabaco, té, ocupación, historia familiar CH

C: cohorte; GC: grupo control; H: hombres; M: mujeres; CH: Cáncer hepático; RR: Riesgo Relativo; ND: no determinado

Material y métodos

Estudio de tendencias

Diseño del estudio

Estudio basado en datos rutinarios a nivel individual.

Fuentes de información

El período de tiempo de estudio es de 1980 a 1997. Los datos de incidencia del cáncer hepático provienen del registro de cáncer de base poblacional de la provincia de Tarragona, el cual cubre un 10% de la población catalana. Los datos de mortalidad del CH y de la cirrosis hepática provienen del Registro de Mortalidad de Catalunya, que cubre el total de la población catalana. El registro de cáncer de Tarragona codifica los tumores según los criterios de la segunda edición de la Clasificación Internacional para las Enfermedades Oncológicas (CIE-O)²⁰⁰. Esta clasificación ha permitido agrupar los tumores hepáticos según el tipo histológico. El Registro de Mortalidad codifica las causas de defunción para todo el periodo según los criterios de la CIE-9³⁸.

El CH se ha clasificado usando los tres primeros dígitos de la CIE-9 (CIE-9: 155 para el cáncer hepático y 571 para la cirrosis). Para los tumores de vías biliares intrahepáticas se ha tenido en cuenta también el cuarto dígito (CIE-9: 1551). Las tasas globales y específicas por edad de la mortalidad y la incidencia del CH y para la mortalidad por cirrosis, se han calculado separadamente para ambos sexos.

Método estadístico

Las tasas de incidencia y mortalidad se han ajustado por edad según la población estándar mundial²⁰¹. Para identificar cambios en las tendencias de la mortalidad e incidencia del CH y la cirrosis hepática se ha utilizado el análisis de regresión joinpoint. Este método estadístico detecta segmentos de tiempo sucesivos, en los cuales las tendencias aumentan o disminuyen, estableciéndose una relación loglineal

entre las tasas y los años. El punto entre dos segmentos es considerado un joinpoint, y el número de joinpoint significativos se identifica mediante tests de permutación. Para determinar el valor p de estos tests se usó el método de Montecarlo²⁰². Para cada segmento de tiempo identificado, se determinó un porcentaje de cambio anual (PCA) de las tasas y su significación estadística. El nivel de significación para estos análisis se fijó en $\alpha = 0,05$.

Para estudiar las tasas de mortalidad e incidencia de la enfermedad hepática crónica asociada a diferentes cohortes y períodos, se ajustó un modelo edad-período-cohorta²⁰³⁻²⁰⁵. Para este análisis, los datos fueron estratificados en 12 grupos de edad de 5 años cada uno, tres períodos calendario de 5 años y catorce cohortes de nacimiento.

Estudio de cohorte

Diseño global del estudio

Seguimiento de una cohorte formada por 2.352 donantes de sangre voluntarios infectados por el VHB.

Definición de la cohorte

La cohorte se seleccionó a partir de los individuos que acudieron de forma voluntaria a donar sangre en el período 1972-1985 en 4 centros sanitarios: Hospital Universitario de Bellvitge de L'Hospitalet de Llobregat; Ciudad Sanitaria y Universitaria de la Valle de Hebron, Hospital Clínico y Provincial, Hospital de la Cruz Roja de la ciudad de Barcelona.

Criterios de inclusión. La detección de la infección crónica por el VHB se realizó detectando la seropositividad del HBsAg. El HBsAg se determinó mediante la técnica

de inmunolectroforesis hasta 1975, hemoaglutinación pasiva desde 1976 y a partir de 1992, la técnica ELISA (*Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*). Todos los miembros de la cohorte fueron aceptados para ser donantes de sangre si presentaban: temperatura, pulso, tensión arterial y hemoglobina dentro de los límites de la normalidad, peso corporal superior a 50 Kg y ausencia de antecedentes patológicos y epidemiológicos de interés.

Criterios de exclusión. Se descartaron como donantes de sangre aquellos individuos que presentaron: historia de hepatitis previa y/o que en los seis meses anteriores a la donación de sangre hubiesen estado en contacto con pacientes diagnosticados de hepatitis y/o expuestos a mecanismos de contagio de alto riesgo para el VHB, VHC (hepatitis no A no B en el período de estudio), u otros agentes infecciosos. También se excluyeron los donantes de sangre con diabetes insulino dependiente.

Información recogida. A cada individuo de la cohorte se recogió la siguiente información: nombre y apellidos, sexo, fecha de nacimiento, municipio y provincia de residencia, dirección, centro hospitalario dónde donó sangre y el número de donaciones con su fecha respectiva.

Seguimiento pasivo: estudio de la mortalidad

Diseño del estudio

Para estimar el riesgo de fallecer por patología hepática y otras causas en la cohorte, se escogió un grupo control constituido por donantes de sangre voluntarios no infectados por el VHB y reclutados en el mismo período que la cohorte. La mortalidad acaecida en la cohorte se comparó con la del grupo control.

Grupo control de donantes de sangre

El grupo control de donantes de sangre está constituido por 15.504 donantes de sangre voluntarios (8.783 hombres, 6.721 mujeres) del Hospital Universitario de Bellvitge, no infectados por el VHB y reclutados en el período 1972-1985. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los de la cohorte.

Cohorte

De los 2.352 donantes portadores del VHB de la cohorte, se excluyeron 146 individuos para la realización del seguimiento pasivo por los siguientes motivos:

1. *Falsos positivos del VHB*: se detectaron 132 falsos positivos (73 hombres, 59 mujeres) entre los 1.000 individuos que aceptaron asistir a la visita médica del seguimiento activo de la cohorte (ver metodología del apartado caso-control anidado). Se consideró como falso positivo del VHB a los miembros de la cohorte que presentaron los siguientes marcadores serológicos del VHB negativos:

- HBsAg Antígeno de superficie
- anti-HBs Anticuerpos contra el antígeno de superficie
- anti-HBc IgM Anticuerpos Ig M contra el *core* del VHB
- anti-HBc IgG Anticuerpos Ig G contra el *core* del VHB
- HBeAg Antígeno *e* del VHB
- anti-HBe Anticuerpos contra el antígeno *e* del VHB

2. Se excluyeron también a 14 miembros de la cohorte porque no se disponía de información sobre la fecha de nacimiento (8 hombres y 6 mujeres).

La cohorte quedó constituida finalmente por 2.206 individuos (1.575 hombres y 631 mujeres).

Fuentes de información de la mortalidad

Se utilizaron diferentes fuentes de información para detectar las defunciones acaecidas en la cohorte y en el grupo control durante el período 1972-2000:

- *1972-1984:* Los registros civiles de los ayuntamientos de los municipios de residencia.
- *1985-2000:* El Registro de Mortalidad de Catalunya del Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya.

Registros civiles de los ayuntamientos: en el año 1985 se envió una carta solicitando información sobre el estado vital de los miembros de la cohorte a los registros civiles de los distintos municipios de residencia. En el caso de que un individuo hubiera fallecido, se solicitó una copia del Boletín Estadístico de Defunción. Se escogió la causa básica (inicial o fundamental), como la enfermedad o lesión que condujo directamente a la defunción y se codificó según los criterios de la CIE-9.

Registro de Mortalidad de Catalunya: en 1985 se incluyó el nombre y los apellidos de las personas fallecidas en el registro de mortalidad haciendo posible la identificación de los casos. La búsqueda de los casos fallecidos de la cohorte y del grupo control para el período 1985-2000 en el Registro de Mortalidad se realizó con la colaboración de la Universitat Politècnica de Catalunya. Se diseñó una aplicación informática para identificar a individuos entre bases de datos mediante un método probabilístico a partir de las variables: nombre, apellidos, sexo, fecha de nacimiento, municipio y provincia de residencia. La causa de la muerte recogida fue la causa básica, codificada según los criterios de la CIE-9 en el período 1972-1998 y la CIE-10 para el período 1999-2000. Los códigos de la CIE-10 se recodificaron a la CIE-9 para los análisis estadísticos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente: estado vital (vivo o fallecido). Los casos fallecidos se agruparon según la causa básica de defunción en los grupos de patologías descritos en la Tabla 9.

Variables independientes: sexo, edad, año de entrada en la cohorte o en el grupo control, y período calendario.

Tabla 9. Causas básicas de defunción (CIE-9)

Causa básica de defunción	Códigos CIE-9
Enfermedades infecciosas	001 – 139
Neoplasia maligna	140 – 239
Trastornos mecanismo inmunitario	240 – 279
Enfermedades de los órganos hematopoyéticos	280 – 289
Trastornos mentales	290 – 319
Enfermedades del sistema nervioso	320 – 389
Enfermedades del sistema circulatorio	390 – 459
Enfermedades del sistema respiratorio	460 - 519
Enfermedades del sistema digestivo	520 - 579
Hepatitis Aguda	070
Cáncer hepático	155
Cirrosis, hepatitis crónica	570 – 573
Enfermedad Hepática total	070,155,570-573
Enfermedades sistema genito-urinario	580 - 629
Enfermedades del embarazo, parto y puerperio	630 - 676
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	680 - 709
Enfermedades del aparato locomotor	710 - 739
Anomalías congénitas	740 - 759
Afecciones originadas en el periodo perinatal	760 - 779
Causa defunción desconocida	795,799
Causas externas	800 - 999

METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la cohorte y en el grupo control, cada sujeto fue seguido en un intervalo de tiempo definido. En este análisis el evento a estudiar es el fallecimiento, asumiéndose que cada sujeto está a “riesgo” de morir en el intervalo de tiempo transcurrido desde que entra en la cohorte (año de la donación de sangre con seropositividad al HBsAg) hasta

la fecha de cierre del estudio (para los individuos que permanecían vivos la fecha es el 31 de diciembre del año 2000 y para los casos fallecidos la fecha de defunción).

Para estimar las tasas de mortalidad (λ) en el grupo control se determinó para cada individuo el tiempo de observación que contribuyó en el estudio. Los tiempos de observación de cada sujeto se sumaron para obtener el tiempo de observación total del grupo control. La unidad de medición del tiempo de observación se denomina “*personas-año, del inglés person-years*” (py). Las personas-año calculados fueron los denominadores de las tasas de mortalidad y los numeradores, los fallecimientos observados en el grupo control (O)¹⁸⁵.

$$\lambda = O / py \quad [1]$$

Las variables edad y periodo calendario están íntimamente relacionadas y se calcularon en función del tiempo a partir de la fecha de entrada en el grupo control. Para la estimación de las tasas de mortalidad específicas para grupos de edad y período calendario, se calcularon por separado la contribución de cada individuo a cada categoría (de edad o período calendario). Debido a que el tamaño del grupo control no es el de la población general, puede darse la particularidad de que para algún grupo de edad y en un año en concreto no haya individuos a riesgo, y por lo tanto, la tasa cruda sea una fracción con cero en numerador y denominador. Para estos casos se asumió que la tasa cruda tomaba valor 0.

Las muertes esperadas en la cohorte (E) se calcularon mediante la multiplicación de las personas-año computados en la cohorte para cada categoría de la variable a estudiar y la tasa de mortalidad del grupo control para el mismo grupo de edad y período calendario¹⁸⁵.

$$E = py_{\text{cohorte}} * \lambda \quad [2]$$

Para determinar un exceso del riesgo de fallecer en la cohorte respecto al grupo control se utilizó el método de estandarización indirecta²⁰¹, calculando la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME):

$$\text{RME} = \text{O} / \text{E} \quad [3]$$

siendo O el número de fallecimientos observados y E el número de fallecimientos esperados en la cohorte calculados mediante la fórmula [2]. Suponiendo que el número de fallecidos sigue una distribución de Poisson²⁰¹, se estimó un intervalo de confianza para la RME a partir de la aproximación de *Byar* y según la ecuación de *Rothman y Boyce*²⁰¹. Los intervalos de confianza determinan si existe exceso o no de fallecer por una causa específica en la cohorte respecto al grupo control. Si el intervalo de confianza de la RME no incluye el valor 1 y sus límites son superiores a dicho valor, se concluye que existe un exceso de mortalidad por la causa estudiada en la cohorte. En el caso contrario, si los límites de dicho intervalo son inferiores a 1, el riesgo de morir por dicha causa en la cohorte es menor que la del grupo control. Finalmente, si el intervalo de confianza contiene el valor 1, la mortalidad de la cohorte es equivalente a la del grupo control.

Seguimiento activo: caso-control anidado

Diseño del estudio

Para identificar la morbilidad hepática de los miembros de la cohorte, se les invitó a participar en una visita médica. Para estimar el riesgo de desarrollar enfermedad hepática en los miembros de la cohorte, según la presencia de los factores de riesgo asociados al CH, se diseñó un estudio de *caso-control anidado* en la cohorte.

Fuentes de información

En el período 1994-1996 se invitó, mediante correspondencia y posteriormente por contacto telefónico, a participar en una visita médica a todos los miembros de la cohorte que permanecían vivos. Los miembros de la cohorte que respondieron a la invitación se programaron para la visita que incluyó: anamnesis, exploración física, análisis de sangre y la realización de un cuestionario epidemiológico estandarizado. (ver: cuestionario clínico en Anexo 1 y cuestionario epidemiológico en Anexo 2).

Las visitas médicas se realizaron con la colaboración de médicos digestólogos. Las extracciones de sangre y los cuestionarios epidemiológicos los efectuó un equipo de enfermería previamente entrenado. Las determinaciones bioquímicas y serológicas se analizaron en los servicios de Bioquímica Clínica y de Microbiología del Hospital Universitario de Bellvitge. Se extrajo además a cada individuo 10 ml. de suero, que se almacenó a -80° en la seroteca del Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer de l'Institut Català d'Oncologia.

Todos los miembros de la cohorte que presentaron algún síntoma o alteración de la función hepática entraron en el protocolo de estudio diseñado por el servicio de Digestivo del Hospital Universitario de Bellvitge. Este protocolo consistió en la realización de una ecografía abdominal, gammagrafía hepatoesplénica y la repetición de los análisis bioquímicos y serológicos. A los pacientes que se les detectaron lesiones ocupantes de espacio en el hígado mediante ecografía se les practicó una tomografía axial computerizada y/o una resonancia magnética según criterio médico. Las gammagrafías hepatoesplénicas se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear, y las pruebas radiológicas (ecografías abdominales, tomografías y resonancias) en el servicio de Radiología del Hospital Universitario de Bellvitge y del Instituto de Diagnóstico por la Imagen.

Los casos candidatos a biopsia hepática y tratamiento, si el paciente estaba de acuerdo, fueron tratados en el servicio de Digestivo del centro según protocolo clínico. En caso

contrario, los pacientes fueron derivados al centro sanitario que eligieron con toda la información médica generada durante el seguimiento. La enfermedad hepática detectada en el seguimiento activo fue codificada siguiendo los criterios de la CIE-9.

La información de los individuos de la cohorte fallecidos antes de iniciar el seguimiento activo (detectados en el registro de mortalidad) se obtuvo mediante encuestas epidemiológicas realizadas a sus familiares. El cuestionario epidemiológico utilizado fue el mismo que el del seguimiento activo, con algunas modificaciones como la exclusión de las preguntas referentes a la conducta sexual del fallecido/a. La información clínica se recogió a partir de la búsqueda y posterior revisión de las historias clínicas en diversos centros sanitarios de España. Esta información permitió además, confirmar la causa de defunción.

Toda la información clínica y epidemiológica recogida en el seguimiento activo de la cohorte fue introducida en una base de datos informatizada y validada mediante la técnica de la doble entrada. Las bases de datos fueron almacenadas en un ordenador personal, con claves de acceso para restringir el uso de la información y salvaguardar la confidencialidad de los datos.

Diseño del estudio caso-control anidado

Estudio de casos y controles en el que los participantes son seleccionados entre los miembros de la cohorte. Los casos son los miembros de la cohorte que han desarrollado enfermedad hepática y los controles son una muestra del total de la cohorte que no ha desarrollado enfermedad hepática.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente: presencia ó no de enfermedad hepática.

Definición de caso: se han considerado casos a los miembros de la cohorte detectados con enfermedad hepática durante el seguimiento pasivo (casos fallecidos, mortalidad) y durante el seguimiento activo (casos vivos, morbilidad). Los casos fueron agrupados en tres categorías de enfermedad hepática: (1) enfermedad hepática inespecífica, (2) cirrosis hepática y (3) cáncer de hígado. Los controles fueron definidos como los miembros de la cohorte con función hepática normal en el periodo que se realizó el seguimiento activo. La enfermedad hepática inespecífica incluye aquellos individuos de la cohorte con alteraciones en el perfil hepático y/o radiológicas pero que se ha excluido el diagnóstico de cirrosis y/o CH.

Definición de los controles: se han considerado controles a los miembros de la cohorte que asistieron al seguimiento activo y se constató que la función hepática era normal.

Variables independientes

a) Parámetros bioquímicos y serológicos (ver cuestionario clínico y unidades de medida en Anexo 1):

- *Función hepática:* perfil hepático, alfa-fetoproteína y proteinograma.
- *Hemograma:* Recuento de hematíes, leucocitos, plaquetas y pruebas de coagulación.
- *Marcadores serológicos:* los marcadores de la infección del VHB (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG), VHD (anti-VHD IgG) y VIH (anti-VIH1/2) se analizaron mediante inmunoensayos de enzimas comercializados (Abbott Laboratorios, North Chicago, IL). El DNA del VHB en suero se detectó mediante el test de hibridación dot-blot, con un nivel de sensibilidad de 0,5 pg de DNA VHB/ml. Los anticuerpos del VHC se testaron mediante inmunoensayos de enzimas

de segunda generación y se confirmaron por *immunoblotting* (ORTHO EIA2 y RIBA2, Ortho Diagnostic, Raritan,NJ).

b) Información epidemiológica (ver cuestionario epidemiológico y métodos de recogida de información en Anexo 2):

- *Aspectos sociodemográficos*: edad en el momento de la visita y/o fallecimiento, estado civil, nivel de estudios.
- *Infección VHB*: detección de la posible fecha de infección y de las vías de transmisión del VHB.
- *Factores de riesgo asociados al CH*: consumo de alcohol y tabaco, drogas ilegales, fármacos, antecedentes obstétricos y patológicos e historia familiar de CH.

Algunas de estas variables se transformaron para facilitar los análisis estadísticos:

- *Consumo de alcohol en gramos de alcohol por día*: para la transformación se ha tenido en cuenta la cantidad, graduación, tipo y duración del consumo de alcohol a lo largo de la vida de los individuos. Para calcular las graduaciones y la capacidad en mililitros de las diferentes bebidas alcohólicas más frecuentemente consumidas en Catalunya, se ha tenido en cuenta la información de la Tabla 10 y las siguientes fórmulas: ²⁰⁶

$$\frac{\text{cm}^3 \text{ del envase} \times \text{n}^\circ \text{ de unidades}}{\text{periodo en días}} = \text{cm}^3 / \text{día} \quad [4]$$

$$\frac{\text{grados de alcohol} \times \text{cm}^3 / \text{día} \times 0,8}{100} = \text{gramos alcohol} / \text{día} \quad [5]$$

Tabla 10. Graduación y capacidad de las bebidas alcohólicas en Catalunya²⁰⁶

Grados	
Cerveza /sidra	5,5
Vinos / cava	12,0
Vinos dulces / vermúes	17,0
Coñac /whisky	40,0
Vodka / aguardientes	50,0
Capacidad (ml)	
1 vaso normal	100
1 vaso grande	200
1 copa	45
1 combinado	70
1 vermú, copa o vaso de vino dulce	70
1 caña	170
1 quinto	200
1 mediana	300
1 jarra de cerveza	250
1 lata de cerveza	330
1 chupito	40
1 carajillo	15
1 copa de cava	100

- *Consumo de tabaco en paquetes de tabaco fumados durante la vida (paquetes/vida):* para el cálculo de paquetes/vida se ha tenido en cuenta la cantidad, tipo de tabaco (cigarrillos, puros y pipa) y la duración del hábito de fumar. La equivalencia utilizada entre puros y cigarrillos ha sido de un puro igual a cinco 5 cigarrillos/día. Las fórmulas utilizadas han sido:

$$\frac{\text{nº de cigarrillos} / 20}{\text{periodo en días}} = \text{paquetes} / \text{día} \quad [6]$$

$$\text{Paquetes} / \text{día} \times \text{años fumando} = \text{Paquetes} / \text{vida} \quad [7]$$

- *Replicación del VHB*: se consideró que el VHB replicaba cuando alguno de los siguientes marcadores serológicos del VHB era positivo: HBeAg, DNA VHB y/o el anti-HBc tipo IgM.
- *VHC positivo*: Se consideró a un individuo de la cohorte infectado por el VHC cuando presentó positivos el test de segunda generación para el VHC positivo y el test de confirmación realizado mediante la técnica RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*).

Para los miembros de la cohorte que fallecieron antes de iniciar el seguimiento activo, la información recogida fue la hallada en las historias clínicas, recopilándose tal y como constaba en ella. En ocasiones los métodos de detección de las variables variaban de cómo se han especificado en este apartado, y por tanto la información tuvo que ser adaptada a nuestro cuestionario.

Metodología y análisis estadístico

Para determinar cuántas veces fue mayor (o menor) la probabilidad de que los casos estuvieran expuestos al factor de riesgo en estudio en comparación con los controles, se utilizó la razón de las odds (OR) entre casos y controles. Ésta fue estimada mediante métodos basados en la regresión logística²⁰⁷.

Debido a que los casos fueron agrupados en tres grupos, se utilizó la regresión logística politómica²⁰⁷ para la estimación de las OR y su intervalo de confianza al 95%. La asociación entre cada factor de riesgo y cada categoría de enfermedad hepática se determinó mediante la OR ajustada por edad y sexo¹⁸⁵.

Agrupando todas las categorías de casos en una sola entidad, se estimó un modelo de regresión logística multivariante incluyendo como variables la edad, el sexo y los factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos en la regresión logística politómica. Para este modelo, los tests de interacción entre variables se evaluaron

comparando el cambio en la deviance ($-2 \cdot \log$ -verosimilitud) del modelo con la interacción y los efectos principales respecto al modelo con únicamente los efectos principales y que no incluyó la interacción en estudio²⁰⁷.

Para todos los análisis se fijó un nivel de significación del 5%.

Aspectos Bioéticos del estudio de cohorte

Para invitar a los miembros de la cohorte a la realización de la visita médica con un mensaje que no fuera alarmante y a la vez estimulase a la participación, fue necesaria la conformidad y la colaboración de los diferentes bancos de sangre que reclutaron a los miembros de la cohorte al inicio del estudio.

Los resultados a nivel individual obtenidos en el estudio fueron confidenciales y solo el propio sujeto los podía conocer. A cada individuo se le comunicó los resultados obtenidos en la visita médica, tanto si estos fueron normales como si no. Los sujetos que presentaron resultados normales se remitieron a su médico de cabecera para poder realizar controles anuales. Los sujetos que fueron diagnosticados de enfermedad hepática se remitieron al servicio de Digestivo del Hospital Universitario de Bellvitge, dónde se les aseguró un seguimiento y tratamiento individualizado.

A los familiares de primer grado de los individuos que acudieron a la visita médica del seguimiento activo se les proporcionó información y la vacuna de la hepatitis B. Para ello se contó con la ayuda del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Bellvitge.

Documentos éticos y otros impresos

Además de la aprobación para la realización del estudio de cohorte del comité ético del Hospital Universitario de Bellvitge se necesitaron los siguientes documentos:

Seguimiento pasivo. Estudio de mortalidad

1. Cartas a los registros civiles de los municipios de residencia de los miembros de la cohorte para poder conocer su estado vital. En el caso que un individuo hubiera fallecido se solicitaba la copia del certificado de defunción.
2. Carta de solicitud a la Comisión de Asesoramiento del Tratamiento de la Información Confidencial (CATIC) del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya para cruzar las bases de datos de la cohorte y del grupo control con el Registro de Mortalidad de Catalunya. Esta carta informaba del objetivo del estudio y se garantizaba la confidencialidad de los datos.
3. Carta de aprobación de la CATIC para realizar el cruce de las bases de datos del estudio con el Registro de Mortalidad.
4. Carta dirigida a las direcciones y a los servicios de documentación médica de los centros sanitarios de Catalunya y España para identificar las historias clínicas de los individuos fallecidos en la cohorte. Si en un centro constaba la historia clínica, se solicitaba permiso para revisarla y así confirmar la causa de defunción y recoger la información de las variables de interés.

Seguimiento activo. Estudio caso control anidado

1. Carta dirigida a todos los miembros de la cohorte para presentar el estudio e invitarlos a participar en el seguimiento activo. La carta estaba firmada por el investigador principal y los responsables de los bancos de sangre.
2. Manual del encuestador con las instrucciones detalladas para la correcta administración de los cuestionarios. Este documento se entregó durante el curso de formación que se realizó a los entrevistadores antes de iniciar el estudio.

3. Trípticos de información, editados y cedidos por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, sobre las vías de transmisión del VHB y la vacuna de la hepatitis B. Estos trípticos se entregaron en la visita médica a los miembros de la cohorte.
4. Cuestionarios clínico y epidemiológico, en el que se incluía el documento que garantizaba la confidencialidad de la información y el consentimiento personal para poder contactar en un futuro con los miembros de la cohorte.
5. Informe médico final personalizado en el que se detallaba el diagnóstico y se adjuntaban una copia de los resultados de los análisis y pruebas complementarias realizados.

R

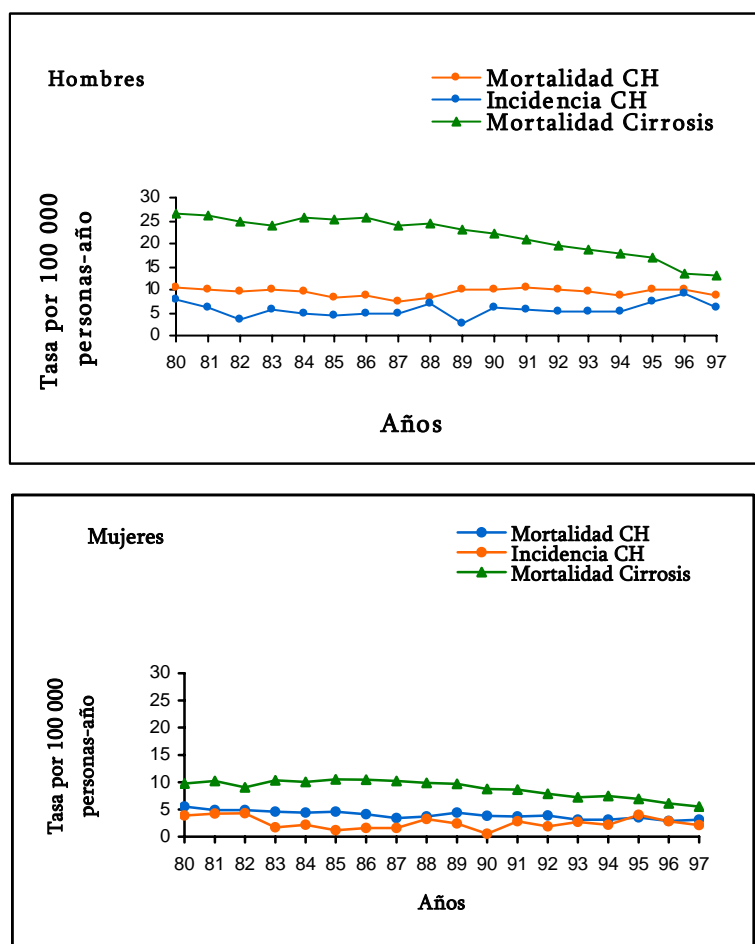
Resultados



Estudio de tendencias

La Figura 10 muestra las tasas de mortalidad e incidencia de la cirrosis hepática y el CH en el período 1980-97 para los dos sexos. Las tasas en los hombres fueron 2 a 3 veces más altas que las de las mujeres, observándose esta diferencia durante todo el período.

Figura 10. Tendencias de las tasas de mortalidad e incidencia de la cirrosis hepática y el cáncer hepático en Catalunya según el sexo (1980-1997)



CH: Cáncer hepático. Tasas de mortalidad e incidencia ajustadas por edad por 100.000 hombres o mujeres. El cáncer hepático incluye los códigos: 1550, 1551, 1552 de la CIE-9 y de la CIE-O

Tendencias de la mortalidad por cirrosis hepática

La Tabla 11 muestra las tasas de mortalidad ajustadas por edad de la cirrosis hepática y el porcentaje de cambio anual. A finales de la década de los 80 se observa una disminución significativa de la mortalidad por cirrosis en los dos sexos (PCA en hombres: - 5,2%; PCA en mujeres: - 5,7%, $p < 0,05$). Cuando los datos se analizaron según grupos de edad, se halló una disminución de la mortalidad por cirrosis en todos los grupos de edad a excepción de los hombres menores de 45 años, en los que la mortalidad por esta causa permaneció constante en todo el período. El análisis edad-período-cohorte detectó un efecto cohorte con un incremento de las tasas de mortalidad de la cirrosis hepática entre los hombres de 25 a 35 años (Figuras 11a y 11b).

Tendencias de la mortalidad por cáncer hepático

En los hombres, la tasa de mortalidad global por CH permaneció constante para todo el período de estudio (PCA= 0,09%). El análisis joinpoint mostró una disminución significativa de las tasas de mortalidad por este cáncer (PCA= -4,0% $p < 0,05$) en el período 1980-87, un aumento durante 1987-90 (PCA= 9,0%) y una disminución en el período 1990-97 (PCA= -1,8%). Las tendencias en estos dos últimos intervalos de tiempo no fueron estadísticamente significativas. El análisis según grupos de edad constató una disminución significativa de la mortalidad por CH en los hombres menores de 60 años, permaneciendo la mortalidad constante en los hombres mayores de 60. En las mujeres, se detectó una disminución significativa (PCA= -3,1%, $p < 0,05$) de la mortalidad por CH en todos los grupos de edad y para todo el período (Tabla 12). En los hombres, el análisis edad-período-cohorte confirmó, estos resultados y detectó un aumento del riesgo de fallecer por CH en los hombres mayores de 60 años (Figuras 12a y 12b).

Tendencias de la incidencia de cáncer hepático

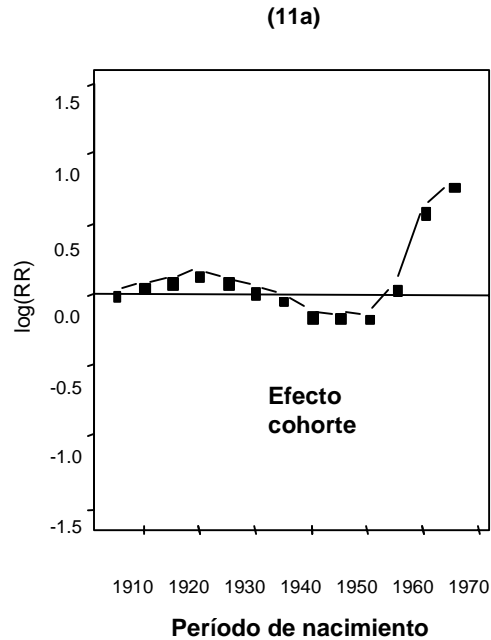
En los hombres, la tasa global de incidencia del CH permaneció constante durante el período de estudio. El análisis joinpoint según grupos de edad, mostró una disminución significativa en el grupo de menos de 45 años (PCA= -4,1%, $p<0,05$) y un incremento en el grupo de 45 a 59 años (PCA= 5,0%, $p<0,05$). En las mujeres, la incidencia global de CH permaneció constante en todo el período y en todos los grupos de edad (Tabla 13). El análisis joinpoint según los tipos histológicos de CH detectó: i) un aumento de las tasas de incidencia del carcinoma hepatocelular en los hombres de 45 a 59, y de 60 a 74 años de edad (PCA= 5,8% y 5,6%, $p<0,05$ respectivamente), y en las mujeres de 60 a 74 años de edad (PCA= 7,3%, $p<0,05$), ii) una estabilización de las tasas de incidencia del resto de tumores hepáticos con confirmación histológica en ambos sexos (excepto en las mujeres mayores de 74 años, PCA= -6,5%, $p<0,05$), y iii) una disminución significativa de la incidencia de los tumores hepáticos diagnosticados clínicamente (PCA en los hombres: -3,1%, PCA en las mujeres: -5,9%, $p>0,05$). El análisis edad-período-cohorte mostró una disminución global de la incidencia del CH en la primera década del estudio seguido de un discreto aumento en los hombres de mayor edad (Figuras 13a y 13b).

Tabla 11. Tasas de mortalidad de la cirrosis hepática por 100.000 habitantes y porcentaje de cambio anual en cada período detectado mediante el análisis joinpoint según edad y sexo (1980 - 1997)

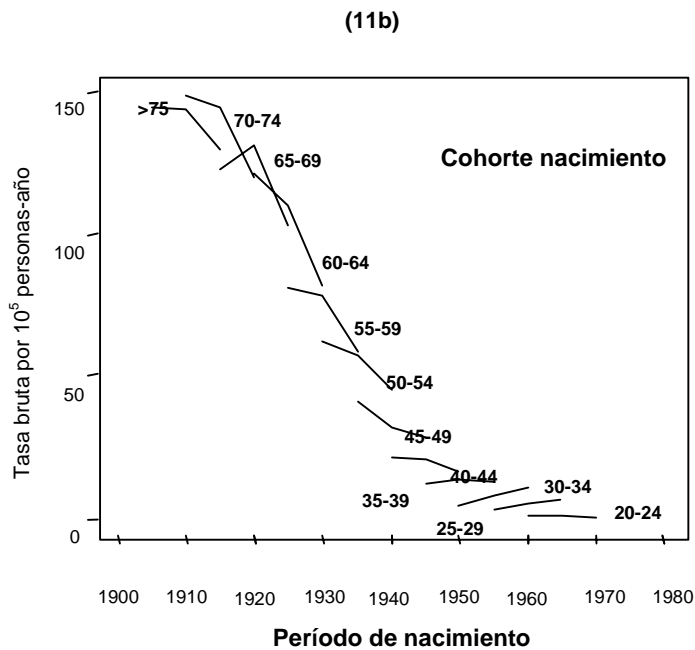
Sexo / Grupos de edad	Tendencia Global			Análisis Joinpoint (1980-97)												
	80-81	96-97	80-97	Tendencia 1			Tendencia 2			Tendencia 3			Tendencia 4			
	TMAE	TMAE	PCA	Periodo	TMAE	PCA	Periodo	TMAE	PCA	Periodo	TMAE	PCA	Periodo	TMAE	PCA	
Hombres (N)	(1839)	(1262)	(15741)													
Total	26,4	13,3	-3,4*	80-88	25,2	-0,8	88-95	20,4	-5,2*	95-97	14,5	-13,3*	-	-	-	-
< 45	3,5	2,6	-0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45-59	58,6	24,6	-4,4*	80-90	51,8	-2,1*	90-97	35,4	-9,4*	-	-	-	-	-	-	-
60-74	134,1	63,1	-3,7*	80-82	129,1	-8,8	82-85	125,6	5,2	85-93	114,1	-4,5*	93-97	76,9	-10,3*	-
> 75	149,9	100,9	-1,7*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mujeres (N)	(896)	(790)	(8595)													
Total	10,0	5,8	-2,9*	80-87	10,1	1,3	87-97	8,0	-5,7*	-	-	-	-	-	-	-
< 45	1,4	0,7	-3,3*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45-59	20,3	8,4	-5,1*	80-86	18,9	0,7	86-97	13,1	-7,9*	-	-	-	-	-	-	-
60-74	50,1	31,1	-2,4*	80-87	52,9	2,3*	87-97	44,5	-5,4*	-	-	-	-	-	-	-
> 75	70,7	62,2	-0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TMAE: Tasas de mortalidad ajustada por edad; **Periodo:** intervalo de tiempo detectado mediante el análisis joinpoint dónde la mortalidad por cirrosis hepática aumenta o disminuye; **PCA:** Porcentaje de Cambio Anual; *****: PCA estadísticamente significativo ($p < 0,05$); **(N):** Número de casos

Figura 11. Efecto cohorte y período en las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en Catalunya. Hombres (1980-1997)



(11a) Efecto cohorte-período de las tasas de mortalidad de la cirrosis hepática en los hombres de la población general catalana. Los efectos se expresan como el logaritmo del riesgo relativo de morir (log RR), según el año de nacimiento (período de nacimiento) y el año del fallecimiento (período de la muerte)



(11b) Tasas brutas de mortalidad por 100.000 personas-año de la cirrosis hepática en los hombres según grupos de edad

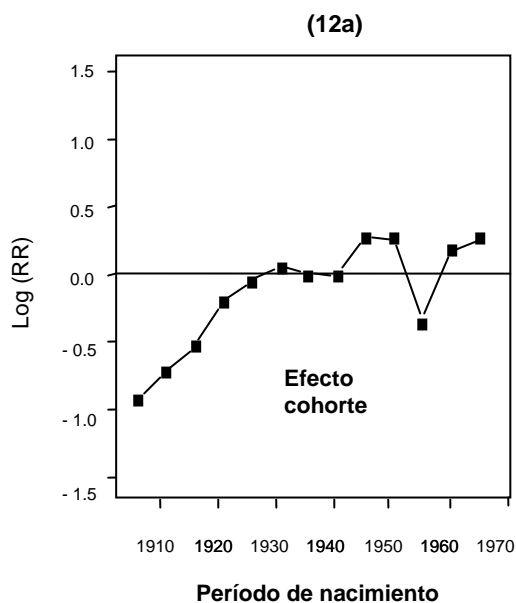
Tabla 12. Tasas de mortalidad por cáncer hepático por 100.000 habitantes y porcentaje de cambio anual según sexo y grupos de edad (1980-1997)

Sexo y grupos de edad	Cáncer Hepático ¹		
	80-81	96-97	80-97
	TMAE	TMAE	PCA
Hombres (N)	(740)	(1000)	(7529)
Total	10,2	9,3	-0,09
< 45	0,7	0,3	-5,5*
45-59	16,2	8,4	-2,6*
60-74	58,9	61,7	0,7
> 75	98,4	111,8	1,0
Mujeres (N)	(536)	(519)	(4648)
Total	5,2	3,0	-3,1*
< 45	0,3	0,1	-6,8*
45-59	7,3	1,4	-7,1*
60-74	27,2	17,4	-2,5*
> 75	71,1	57,8	-1,6*
Tumores de las vías biliares intrahepáticas			
Hombres (N)	(2)	(56)	(233)
Total	0,0	0,5	9,8*
Mujeres (N)	(2)	(62)	(209)
Total	0,0	0,4	10,7*

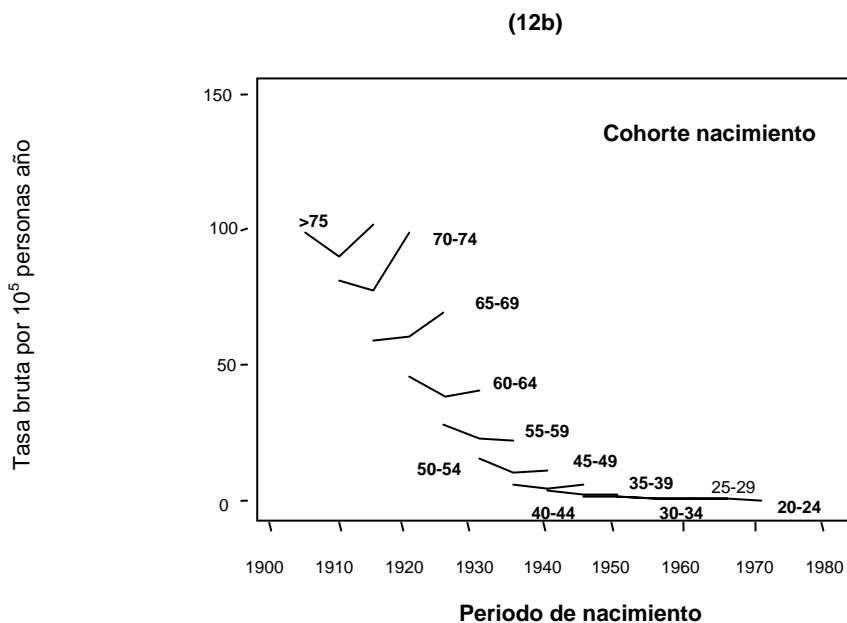
TMAE: Tasas de Mortalidad Ajustadas; PCA: Porcentaje de cambio anual en cada intervalo de tiempo;
 *: PCA estadísticamente significativo ($p < 0,05$); (N): Número de casos; Cáncer hepático incluye todos los tumores hepáticos con el código 155 de la CIE-9

¹ Análisis Joinpoint solo detecta cambios en las tasa total de mortalidad por CH en los hombres: una disminución anual significativa en el período 1980-19887 (PCA= -4,0%, $p < 0,05$), un aumento anual en 1987-1990 (PCA= 9,0%, $p > 0,05$) y una disminución anual en 1990-1997 (PCA= -1,8%, $p > 0,05$). En las mujeres y para los grupos de edad la mortalidad por cáncer hepático permaneció constante en todo el período de estudio

Figura 12. Efecto cohorte y período de la mortalidad por cáncer hepático en Catalunya. Hombres (1980-1997)



(12a) Efecto cohorte-período de las tasas de mortalidad de cáncer hepático en los hombres de la población general catalana. Los efectos se expresan como el logaritmo del riesgo relativo de morir (log RR), según el año de nacimiento (período de nacimiento) y el año del fallecimiento (período de la muerte)



(12b) Tasas brutas de mortalidad por 100.000 personas-año de cáncer hepático en los hombres según grupos de edad. Cáncer hepático incluye todos los tumores hepáticos con el código 155 de la CIE-9

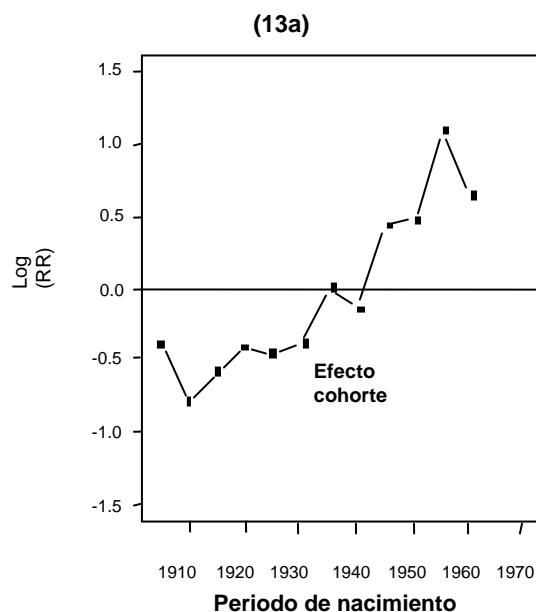
Tabla 13. Tasas de incidencia de cáncer hepático por 100.000 habitantes y el porcentaje de cambio anual para cada período detectado mediante el análisis joinpoint según el sexo y grupos de edad (1980-1997)

Sexo y Grupos de edad	Cáncer Hepático Global ¹			Carcinoma hepatocelular ²			CH con confirmación histológica ³			CH sin confirmación histológica		
	80-81	96-97	80-97	80-81	96-97	80-97	80-81	96-97	80-97	80-81	96-97	80-97
	TIAE	TIAE	PCA	TIAE	TIAE	PCA	TIAE	TIAE	PCA	TIAE	TIAE	PCA
Hombres (N)	(51)	(77)	(431)	(16)	(47)	(206)	(7)	(6)	(65)	(28)	(24)	(160)
Total	7,2	8,2	1,6	2,4	5,6	6,0*	1,6	0,6	0,1	3,6	1,9	-3,1*
< 45	1,2	0,4	-4,1*	0,3	0,4	-0,01	0,6	0,0	0,7	0,0	0,0	-2,2
45-59	7,1	13,2	5,0*	2,1	11,2	5,8*	3,0	1,0	0,5	2,0	1,0	1,8
60-74	39,3	52,4	2,0	17,4	38,9	5,6*	1,7	4,5	1,2	20,1	8,5	-4,8*
> 75	81,6	64,2	-1,5	12,5	8,5	-2,4	4,2	3,2	1,3	64,9	52,4	-1,7
Mujeres (N)	(39)	(32)	(249)	(4)	(16)	(74)	(6)	(3)	(42)	(29)	(13)	(133)
Total	4,1	2,6	-1,5	0,5	1,4	6,8*	0,7	0,4	-0,4	3,3	0,8	-5,9*
< 45	0,3	0,4	-1,8	0,3	0,2	-3,3	0,0	0,2	3,2	0,0	0,0	-4,4* ⁵
45-59	3,6	1,0	-0,1	0,0	0,0	2,6	1,2	1,0	-1,2	2,2	0,0	-2,7
60-74	23,0	18,6	0,4	2,5	13,0	7,3*	4,5	1,1	-2,0	15,9	4,5	-3,6
> 75	61,2	20,8	-4,3	3,2	3,4	3,5	7,0	0,0	-6,5*	55,9	17,5	-7,1*

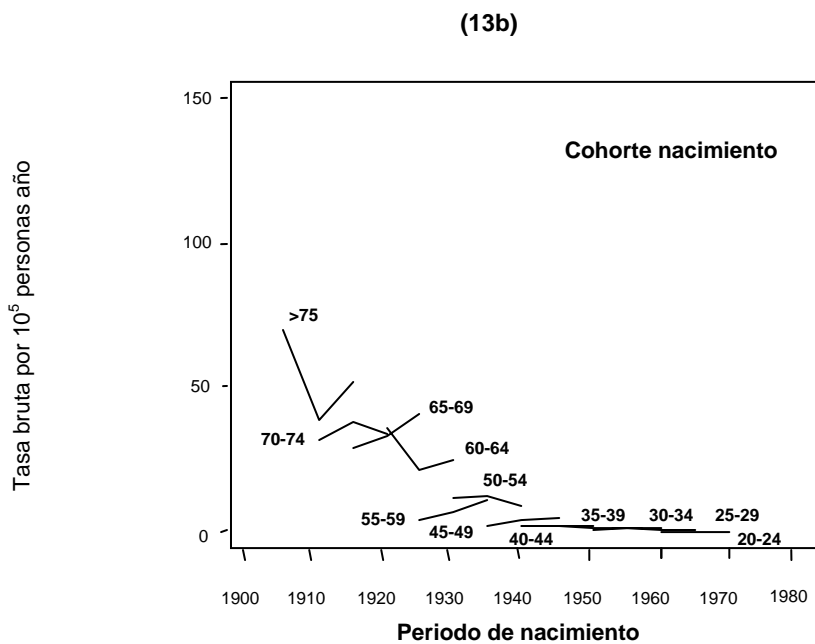
TIAE: Tasas de incidencia del cáncer hepático ajustadas por edad; PCA: porcentaje de cambio anual en cada intervalo de tiempo; *: PCA estadísticamente significativo ($p < 0,05$); (N): Número de casos; ⁵: ≤ 3 casos

¹ Cáncer hepático global incluye todos los tumores hepáticos con código 155 de la CIE-9; ² Carcinoma hepatocelular incluye los códigos morfológicos de la CIE-O: 8170 y 8180; ³ CH con confirmación histológica incluye los códigos de la CIE-O: carcinoma (8000, 8010, 8021, 8041), adenocarcinoma (8140), colangiocarcinoma (8160), hepatoblastoma (8970) y linfomas (9591, 9640); ⁴ CH sin confirmación histológica incluye el código 9990 de la CIE-O

Figura 13. Efecto cohorte y efecto periodo en la incidencia del cáncer hepático. Hombres (1980-1997)



(13a) Efecto cohorte-período de las tasas de incidencia de cáncer hepático en los hombres de la población general catalana. Los efectos se expresan como el logaritmo del riesgo relativo de morir (log RR), según el año de nacimiento (período de nacimiento) y el año del fallecimiento (período de la muerte)



(13b) Tasas brutas de incidencia por 100.000 personas-año de cáncer hepático en los hombres según grupos de edad. Cáncer hepático incluye todos los tumores con el código 155 de la ICD-9

Estudio de cohorte

Seguimiento pasivo: estudio de la mortalidad

Descriptiva de la cohorte y el grupo control

La Tabla 14 muestra la distribución de los miembros de la cohorte según el sexo y el centro sanitario donde donaron sangre en el periodo 1972-1985.

Tabla 14. Distribución de los miembros de la cohorte según el sexo y centro sanitario

Hospital	Mujeres		Hombres		Total	
	N	%	N	%	N	%
H. Universit. Bellvitge	108	17,1	377	23,9	485	22,0
H. Valle Hebron	309	49,0	801	50,9	1.110	50,3
H. Clínico y Cruz Roja	214	33,9	397	25,2	611	27,7
Total	631	[28,6]	1.575	[71,4]	2.206	100,0

[] % respecto al total: 2.208; N: número de individuos

El 71,4% de los individuos de la cohorte son hombres (n=1.575) y el 28,6% mujeres (n=631). En los hombres, la edad media de entrada en la cohorte fue de 33,1 años (Desviación estándar, D.E.: $\pm 10,7$), y en las mujeres de 34,4 años (D.E.: $\pm 11,7$). El tiempo de seguimiento medio de la cohorte ha sido de 20,5 años para los hombres (D.E.: $\pm 4,6$) y de 20,7 años en las mujeres (D.E.: $\pm 3,6$).

En el grupo control, los hombres representan el 56,6% (n=8.783) y las mujeres el 43,4% (n=6.721). La edad media de entrada en los hombres fue de 35,3 años (D.E.: \pm

10,5) y en las mujeres de 35,6 años (D.E.: $\pm 11,1$). El tiempo medio de seguimiento en los hombres ha sido de 18,7 años (D.E.: $\pm 4,1$) y en las mujeres de 18,1 (D.E.: $\pm 3,4$).

Causas específicas de fallecimiento en la cohorte

En el período 1972-2000 fallecieron 211 individuos en la cohorte, 186 hombres (88,2%) y 25 mujeres (11,8%). El número total de personas-año a riesgo fue 32.264 en los hombres y 13.104 en las mujeres. En los hombres, la primera causa de mortalidad fue la enfermedad hepática (n=46; 24,7%) que incluyó 14 casos de CH, 28 cirrosis hepáticas, 1 hepatitis crónica y 3 hepatitis agudas. La segunda causa de mortalidad fue la enfermedad cardiovascular (n=32; 17,2%) y la tercera, el cáncer de pulmón (n=18; 9,7%). En las mujeres, la primera causa de mortalidad fue la enfermedad hepática, el cáncer colorectal y la enfermedad cardiovascular (n=4; 16,0%, cada una). La enfermedad hepática incluyó 1 caso de CH y 3 cirrosis hepáticas. La segunda causa fue el cáncer de mama (n=3; 12,0%) y la tercera, el cáncer de endometrio y de ovario (n=2; 8,0%) (Tabla 15).

Cabe destacar que en los hombres, la quinta causa de mortalidad fue el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA) junto con las enfermedades del aparato respiratorio (n=8; 4,3% cada una). En las mujeres, por el contrario, no se detectó ningún caso de fallecimiento por SIDA (Tabla 15).

Causas específicas de fallecimiento en el grupo control

Para el mismo periodo, en el grupo control fallecieron 773 individuos, 568 hombres (73,4%) y 205 mujeres (26,6%). El número total de personas-año a riesgo fue 164.212 en los hombres y 121.609 en las mujeres. En los hombres, la primera causa de mortalidad fue la enfermedad cardiovascular (n=132; 23,2 %), la segunda el cáncer de pulmón (n=83; 14,6%) y la tercera, las causas externas (n=72; 12,7%). Se detectaron 26 fallecidos (5%) por enfermedad hepática (6 casos de CH, 18 cirrosis hepáticas, 3

hepatitis crónica y 1 hepatitis aguda), representando la quinta causa de fallecimiento, después del cáncer colorectal (Tabla 16).

En las mujeres del grupo control, la primera causa de fallecimiento fue la enfermedad cardiovascular (n=37, 18,0%), la segunda el cáncer colorectal y el de mama (n=29; 14,1% cada una) y la tercera, las causas externas (n=16; 7,8%). En cuarto lugar el cáncer de endometrio y el de ovario (n=13; 6,3%) y en el quinto, las neoplasias hematológicas, la enfermedad hepática y la enfermedad respiratoria (n=11; 5,4% cada una). La patología hepática incluyó 6 casos de CH, 3 cirrosis hepáticas y 2 hepatitis crónicas.

En el grupo control, el SIDA ocupó el décimo lugar como causa de fallecimiento tanto en los hombres como en las mujeres (hombres: 11 casos (1,9%); mujeres: 1 caso (0,5%)).

Tabla 15. Causas de defunción en la cohorte. Período 1972-2000

Causa de defunción	Código CIE-9	Hombres	%	Mujeres	%	Total	%
Enfermedades infecciosas	0010 - 1398	4	2,2	-	-	4	1,9
Neoplasia maligna							
Cavidad oral y faringe	1400 - 1499	3	1,6	-	-	3	1,4
Esófago	1500 - 1509	2	1,1	-	-	2	0,9
Estómago	1510 - 1519	4	2,2	1	4,0	5	2,4
Colon y recto	1530 - 1549	5	2,7	4	16,0	9	4,3
Hígado	1550 - 1552	14	7,5	1	4,0	15	7,2
Páncreas	1570 - 1579	3	1,6	-	-	3	1,4
Laringe	1610 - 1619	2	1,1	-	-	2	0,9
Pulmón	1620 - 1629	18	9,7	-	-	18	8,6
Huesos y tejido conectivo	1700 - 1719	2	1,1	-	-	2	0,9
Piel	1720 - 1739	2	1,1	-	-	2	0,9
Mama	1740 - 1749	-	-	3	12,0	3	1,4
Endometrio y ovario	1820 y 1830	-	-	2	8,0	2	0,9
Próstata	1850	2	1,1	-	-	2	0,9
Sistema nervioso	1910 - 1929	1	0,5	-	-	1	0,5
Sistema endocrino	1930 - 1949	1	0,5	-	-	1	0,5
Localización inespecífica	1990 - 1991	4	2,2	1	4,0	5	2,4
Hematológicas	2010 - 2089	7	3,7	-	-	7	3,3
Diabetes Mellitus	2500 - 2509	1	0,5	1	4,0	2	0,9
SIDA	2795	8	4,3	-	-	8	3,8
Trastornos mentales	2900 - 3199	1	0,5	1	4,0	2	0,9
Sistema Nervioso	225,320 - 389	4	2,2	1	4,0	5	2,4
Enfermedad cardiovascular	3900 - 4599	32	17,2	4	16,0	36	17,1
Enfermedad respiratoria	4600 - 5199	8	4,3	1	4,0	9	4,3
Enfermedad digestiva	520 - 5799	2	1,1	-	-	2	0,9
<i>Enf. hepática no neoplásica</i>							
Cirrosis hepática	5710 - 5719	28	15,1	3	12,0	31	14,7
Hepatitis crónica	5730 - 5739	1	0,5	-	-	1	0,5
Hepatitis B aguda ^a	070	3	1,6	-	-	3	1,4
Enfermedad genitourinaria	5800 - 6299	2	1,1	-	-	2	0,9
Anomalías congénitas	7400 - 7599	1	0,5	-	-	1	0,5
Causa desconocida	7990 - 7999	5	2,7	1	4,0	6	2,8
Causas externas	8000 - 9999	16	8,6	1	4,0	17	8,1
Total	0010 - 9999	186	[88,2]	25	[11,8]	211	[100,0]

[] % respecto al total: 211; ^a Casos incluidos en el grupo de enfermedades infecciosas (CIE-9: 0010-1398)

Tabla 16. Causas de defunción en el grupo control. Período 1972-2000

Causa de defunción	Código CIE-9	Hombres	%	Mujeres	%	Total	%
Enfermedades infecciosas	0010 - 1398	4	0,7	2	1,0	6	0,8
Neoplasia maligna							
Cavidad oral y faringe	1400 - 1499	8	1,4	-	-	8	1,0
Esófago	1500 - 1509	10	1,8	-	-	10	1,3
Estómago	1510 - 1519	11	1,9	5	2,4	16	2,1
Colon y recto	1530 - 1549	37	6,5	29	14,1	66	8,5
Hígado	1550 - 1552	6	1,1	6	2,9	12	1,6
Vías biliares extrahepáticas	1560 - 1569	-	-	2	1,0	2	0,3
Páncreas	1570 - 1579	13	2,3	1	0,5	14	1,8
Laringe	1610 - 1619	6	1,1	-	-	6	0,8
Pulmón	1620 - 1629	83	14,6	2	1,0	85	11,0
Pleura	1630 - 1639	3	0,5	1	0,5	4	0,5
Huesos y tejido conectivo	1700 - 1719	1	0,2	1	0,5	2	0,3
Piel	1720 - 1739	4	0,7	1	0,5	5	0,6
Mama	1740 - 1749	-	-	29	14,1	29	3,8
Cuello uterino	1800 - 1809	-	-	5	2,4	5	0,6
Endometrio y ovario	1820 y 1830	-	-	13	6,3	13	1,7
Próstata	1850	12	2,1	-	-	12	1,6
Vejiga urinaria	1880 - 1889	8	1,4	-	-	8	1,0
Riñón	1890 - 1899	4	0,7	2	1,0	6	0,8
Sistema nervioso	1910 - 1929	9	1,6	2	1,0	11	1,4
Sistema endocrino	1930 - 1949	1	0,2	-	-	1	0,1
Localización inespecífica	1990 - 1991	25	4,4	10	4,9	35	4,5
Hematológicas	2010 - 2089	20	3,5	11	5,4	31	4,0
Neoplasia benigna	2100 - 2399	5	0,9	1	0,5	6	0,8
Diabetes Mellitus	2500 - 2509	7	1,2	2	1,0	9	1,2
SIDA	2795	11	1,9	1	0,5	12	1,6
Enfermedad hematológica	2800 - 2809	3	0,5	-	-	3	0,4
Trastornos mentales	2900 - 3199	10	1,8	1	0,5	11	1,4
Sistema Nervioso	225, 320 -389	13	2,3	5	2,4	18	2,3
Enfermedad cardiovascular	3900 - 4599	132	23,2	37	18,0	169	21,9
Enfermedad respiratoria	4600 - 5199	9	1,6	11	5,4	20	2,6
Enfermedad digestiva	520 - 5799	6	1,1	2	1,0	8	1,0
<i>Enf. hepática no neoplásica</i>							
Cirrosis hepática	5710 - 5719	18	3,2	3	1,5	21	2,7
Hepatitis crónica	5730 - 5739	3	0,5	2	1,0	5	0,6
Hepatitis B aguda ^a	070	1	0,2	-	-	1	0,1
Enfermedad genitourinaria	5800 - 6299	4	0,7	-	-	4	0,5
Enf. aparato locomotor	7100 - 7399	1	0,2	1	0,5	2	0,3
Anomalías congénitas	7400 - 7599	1	0,2	-	-	1	0,1
Causa desconocida	7990 -7999	7	1,2	1	0,5	8	1,0
Causas externas	8000 - 9999	72	12,7	16	7,8	88	11,4
Total	0010 - 9999	568	[73,4]	205	[26,6]	773	[100,0]

[] % respecto al total: 773; ^a Casos incluidos en el grupo de enfermedades infecciosas (CIE-9: 0010-1398)

Riesgos estimados de fallecer en la cohorte

Durante el período de estudio, la mortalidad global de las mujeres de la cohorte fue similar a la del grupo control (RME=1,18; IC 95%: 0,76-1,74). Para la mortalidad según causas específicas, sólo se detectó diferencias en la mortalidad causada por cirrosis hepática. Las mujeres de la cohorte presentaron un riesgo 7 veces superior de fallecer por cirrosis hepática respecto a la de las mujeres del grupo control (RME=7,23; IC 95%: 1,45-21,12) (Tabla 17).

En los hombres de la cohorte, la mortalidad global fue dos veces superior respecto a la de los hombres del grupo control (RME=2,12; IC 95%: 1,83-2,45). Según las causas específicas de fallecimiento, se observó un riesgo 11 veces superior de fallecer por cirrosis hepática (RME= 10,48; IC 95%: 6,96-15,14) y un riesgo 14 veces superior de fallecer por CH (RME= 14,09; IC 95%: 7,69-23,64) respecto al grupo control. Para el carcinoma hepatocelular se detectó un riesgo 18 veces superior de fallecer por carcinoma hepatocelular comparando con los hombres del grupo control (RME=17,69; IC 95%: 8,82-31,65) (Tabla 18).

También se detectó un exceso de mortalidad en los hombres de la cohorte respecto a los del grupo control en las siguientes causas: tumores óseos malignos (RME= 15,52; IC 95%: 1,74-56,03), enfermedad infecciosa excluyendo el SIDA (RME= 7,05; IC 95%: 1,89-18,06), enfermedad respiratoria (RMS= 6,29; IC 95%: 2,71-12,41), SIDA (RME= 4,61; IC 95%: 1,98-9,08), enfermedad cardiovascular (RME= 1,51; IC 95%=1,03-2,13) y los fallecimientos codificados como causa desconocida (RME= 16,88; IC 95%: 5,44-39,40) (Tabla 18).

Tabla 17. Mujeres. Razones de Mortalidad Estandarizadas (RME) según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9)

Causa de defunción	CódigoCIE-9	Observados	Esperados	RME	IC 95%
Neoplasia maligna	1400 - 2089	12	12,21	0,98	0,51 - 1,71
Estómago	1511- 1519	1	0,63	1,58	0,02 - 8,81
Colon y recto	1530 - 1549	4	3,48	1,15	0,31 - 2,94
Hígado	1550 - 1552	1	0,67	1,49	0,02 - 8,29
<i>Car. Hepatoceleular</i>	1550	1	0,09	11,11	0,15 - 61,83
<i>V. Bil. Intrahepáticas</i>	1551	0	0,14	0	0,00 - 26,32
<i>Hígado inespecífico</i>	1552	0	0,44	0	0,00 - 8,31
Mama	1740 - 1749	3	2,95	1,02	0,20 - 2,96
Endometrio y ovario	1820 y 1830	2	1,04	1,91	0,22 - 6,91
Localiz. Inespecífica	1990 - 1999	1	0,74	1,36	0,02 - 7,54
Cirrosis	5710 - 5719	3	0,41	7,23	1,45 - 21,12
Enf. Hepática Total ¹	70,155, 570-573	4	1,32	3,02	0,81 - 7,73
Enf. Cardiovascular	3900 - 4599	4	3,88	1,03	0,28 - 2,63
Enf. Respiratoria	4600 - 5199	1	1,05	0,94	0,01 - 5,28
SIDA	2795	0	0,69	0	0,00 - 52,91
Sistema nervioso	225, 3200 - 3899	1	0,36	2,72	0,04 - 4,88
Diabetes Mellitus	2500 - 2509	1	0,11	9,43	0,12 - 52,54
Trastornos mentales	2900 - 319	1	0,09	11,11	0,15 - 61,80
Causa desconocida	7990 - 7999	1	0,08	12,51	0,16 - 69,54
Causas externas	8000 - 9999	1	1,80	0,55	0,01 - 3,08
Todas las causas	0 - 999	25	21,25	1,18	0,76 - 1,74

¹ incluye 1 cáncer hepático (CIE-9: 155) y 3 cirrosis hepáticas (CIE-9:571)

Tabla 18. Hombres. Razones de Mortalidad Estandarizadas (RME) según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9)

Causa de defunción	CIE-9	Observados	Esperados	RME	IC 95%
Enf. Infecciosas	0010 - 1398	4	0,57	7,05	1,89 - 18,06
Neoplasia maligna	1400 - 2089	70	39,34	1,78	1,39 - 2,25
Cavidad oral y faringe	1400 - 1499	3	1,31	2,29	0,46 - 6,69
Esófago	1500 - 1509	2	1,56	1,28	0,14 - 4,63
Estómago	1510 - 1519	4	1,48	2,70	0,73 - 6,92
Colon y recto	1530 - 1549	5	5,40	0,93	0,29 - 2,16
Hígado	1550 - 1552	14	0,99	14,09	7,69 - 23,64
<i>Car. Hepatoceleular</i>	1550	11	0,62	17,69	8,82 - 31,65
<i>V. Biliares intrahepáticas</i>	1551	1	0,00	-	-
<i>Hígado inespecífico</i>	1552	2	0,37	5,37	0,60 - 19,42
Páncreas	1570 - 1579	3	1,99	1,51	0,30 - 4,40
Laringe	1610 - 1619	2	1,11	1,81	0,20 - 6,52
Pulmón	1620 - 1629	18	12,21	1,47	0,87 - 2,32
Huesos y tej. conectivo	1700 - 1719	2	0,13	15,52	1,74 - 56,03
Piel	1720 - 1739	2	0,60	3,33	0,38 - 12,03
Próstata	1850	2	1,30	1,54	0,17 - 5,56
Sistema nervioso	1910 - 1929	1	1,85	0,54	0,01 - 3,01
Sistema endocrino	1930 - 1949	1	0,22	4,46	0,06 - 24,80
Localiz. Inespecífica	1990 - 1999	4	4,37	0,92	0,25 - 2,34
Hematológicas	2010 - 2089	7	2,93	2,39	0,96 - 4,92
Diabetes Mellitus	2500 - 2509	1	0,31	3,24	0,02 - 18,08
Trastornos Mentales	290 - 319	1	1,56	0,64	0,01 - 3,55
Sistema Nervioso	225, 320 - 389	4	2,09	1,91	0,51 - 4,88
Enf. Cardiovascular	3900 - 4599	32	21,13	1,51	1,03 - 2,13
Enfermedad respiratoria	4600 - 5199	8	1,27	6,29	2,71 - 12,41
Enfermedad digestiva	5200 - 5799	2	1,06	2,83	0,21 - 6,81
Cirrosis	5710 - 5719	28	2,67	10,48	6,96 - 15,14
Enf. Hepática Total ¹	70, 155, 570- 73	46	4,26	10,79	7,90 - 14,40
Enf. Genitourinaria	5800 - 6299	2	0,56	3,58	0,40 - 12,95
Anomalías congénitas	7400 - 7599	1	0,19	5,20	0,06 - 29,93
SIDA	2795	8	1,74	4,61	1,98 - 9,08
Causa desconocida	7990 - 7999	5	0,29	16,88	5,44 - 39,40
Causas externas	8000 - 9990	16	11,22	1,43	0,81 - 2,31
Todas las causas	0 - 999	186	87,55	2,12	1,83 - 2,45

¹ incluye 3 casos de hepatitis aguda B (CIE-9: 070); 28 cirrosis hepáticas (CIE-9: 571), 14 cánceres hepáticos (CIE-9: 155) y 1 hepatitis crónica (CIE-9: 573)

Verificación de los casos fallecidos. Revisión de historias clínicas

La revisión de las historias clínicas permitió confirmar la causa de muerte en el 92% de los casos fallecidos por enfermedad hepática. La Tabla 19 muestra la causa de fallecimiento según el Registro de Mortalidad y la obtenida en la revisión de las historias clínicas.

Tabla 19. Confirmación de la causa de defunción en los individuos de la cohorte fallecidos por enfermedad hepática

Registro de Mortalidad	(CIE-9)	N	Historia Clínica	(CIE-9)	N
Cáncer hepático primario	1550	12	Cáncer hepático primario	1550	10
			No revisada		2
N. vías biliares intrahepáticas	1551	1	N. vías biliares intrahepáticas	1551	1
CH desconocido si primario o secundario	1552	2	No revisada		1
			Cáncer vesícula biliar	1560	1
Cirrosis	571	31	Cirrosis	571	26
			Cáncer hepático + cirrosis	1550	4
			No revisada		1
Hepatitis B, coma hepático	0702	1	Hepatitis B, coma hepático	0702	1
Hepatitis B, sin coma hepático	0703	2	Hepatitis B, sin coma hepático	0703	1
			Cáncer hepático	1550	1
Hepatitis inespecífica	5733	1	Hepatitis inespecífica	5733	1
Tumores hepáticos totales	1550-2	15	Tumores hepáticos totales	1550-2	19

De los 15 tumores hepáticos detectados en el Registro de Mortalidad se confirmaron mediante la revisión de historias clínicas 10 de los 12 (83,3%) cánceres hepáticos primarios (CIE-9: 1550), un tumor de vías biliares intrahepáticas (CIE-9: 1551), y de los dos tumores hepáticos “desconocido si primario o secundario”, uno no se halló la

historia clínica y en el otro se confirmó que se trataba en realidad de una neoplasia maligna de vesícula biliar con metástasis hepáticas (CIE-9: 1560) (Tabla 19).

De los 31 casos fallecidos por cirrosis hepática según el Registro de Mortalidad, se halló la historia clínica en 30 casos (96,8%). De los casos revisados se pudo confirmar que todos habían sido diagnosticados de cirrosis hepática, y que en 4 casos además se les había detectado un cáncer hepático primario (CIE-9: 1550) que no constaba en el Registro de Mortalidad (Tabla 19).

Los 3 casos fallecidos por hepatitis aguda debida al VHB (CIE-9: 0702-3), según el Registro de Mortalidad, fueron confirmados mediante revisión de la historias clínicas. Un caso había sido diagnosticado de cáncer hepático primario (CIE-9: 1550) aunque esta información no constaba en el Registro de Mortalidad (Tabla 19).

Por tanto, después de la revisión de las historias clínicas el número de tumores hepáticos detectados entre los casos fallecidos por enfermedad hepática fue 19, en lugar de los 15 tumores detectados únicamente por el Registro de Mortalidad.

Se revisaron aleatoriamente 21 historias clínicas de los 161 miembros de la cohorte que fallecieron por enfermedades no hepáticas (13%) (Tabla 20). De las historias revisadas se detectaron 2 cánceres hepáticos primarios, uno en un paciente fallecido por actinomicosis post-trasplante hepático a causa de un CH y el otro, en un paciente fallecido por diabetes mellitus (Tabla 20).

La revisión de las historias clínicas permitió detectar 5 casos de cirrosis hepática en 5 individuos cuya causa de fallecimiento estaba relacionada directa o indirectamente con la enfermedad hepática y esta no constaba en el Registro de Mortalidad (fallo renal agudo posthemorragia por sangrado de varices esofágicas, hemorragia de úlcera duodenal en un paciente con coagulación alterada, infecciones de vías respiratorias

altas en dos pacientes con inmunodepresión y un paciente con neoplasia de origen desconocido).

Tabla 20. Confirmación de la causa de defunción en 21 individuos de la cohorte fallecidos por enfermedades no hepáticas

Registro de Mortalidad	(CIE-9)	Historia Clínica	(CIE-9)
Actinomicosis	399	Cáncer hepático	1550
Neoplasias malignas:			
Glándulas salivares	1421		1421
Colorectal	1532		1532
Páncreas	1579		1579
Pulmón	1629		1629
Huesos	1709		1709
Tejido conectivo	1719		1719
Piel no melanoma	1732		1732
Tiroides	1930		1930
Localización desconocida	1990	Cirrosis	5719
Linfoma	2029	Neoplasia maligna tejido conectivo	1717
Leucemia	2040		2040
Diabetes Mellitus	2500	Cáncer hepático	1550
SIDA	2795		2795
Infarto agudo de miocardio	4109		4109
Bronconeumonía	4850	Cirrosis	5719
Neumonía	4860	Cirrosis	5719
Insuficiencia respiratoria aguda	5188		5188
Úlcera duodenal perforada	5325	Cirrosis	5719
Fallo renal agudo	5840	Cirrosis	5719
Causa inespecífica	7999	Leucemia	1699

Seguimiento activo: caso-control anidado

Participación de la cohorte

En el seguimiento pasivo realizado desde 1972 hasta 1996 se detectaron 109 fallecidos entre los 2.352 individuos de la cohorte. Se invitó a asistir al seguimiento activo a los 2.243 individuos que permanecían vivos. De estos, 1.000 acudieron a la visita médica (44,6%), 497 no aceptaron asistir (22,2%) y 746 no se localizaron (33,3%). Las razones por las que algunos sujetos no aceptaron visitarse fueron: 180 casos por referir buena salud (36,2%), 27 por controlarse en otros centros sanitarios (5,4%) y 290 sujetos se negaron a dar cualquier información (58,3%). Los 746 individuos que no respondieron a nuestra carta y no se les pudo localizar telefónicamente, se consideraron perdidos. En la Tabla 21 se muestran las características de estos individuos en el momento de la inclusión a la cohorte. No se evidenciaron diferencias significativas entre los tres grupos.

Tabla 21. Características sociodemográficas de los individuos de la cohorte

	Aceptan	No aceptan	Perdidos
Mujeres (%)	292 (29,2)	162 (32,6)	233 (31,2)
Hombres (%)	708 (70,8)	335 (67,4)	513 (68,8)
Edad media entrada (D.E.)	33,0 (10,4)	34,4 (11,9)	31,5 (10,4)
Seguimiento medio años (D.E.)	15,6 (3,2)	16,0 (3,7)	15,8 (3,4)
Total	1.000 (44,6)	497 (22,1)	746 (33,3)

(D.E.): Desviación Estándar

Diagnósticos de los miembros de la cohorte que acudieron a la visita médica

Se detectaron 145 individuos que no presentaron marcadores serológicos positivos del VHB (82 hombres, 63 mujeres). Entre los individuos clasificados como falsos positivos para el VHB se diagnosticó: 3 casos de CH, 1 caso de cirrosis hepática y 9 casos con enfermedad hepática inespecífica (Tabla 22). Los 3 casos diagnosticados de CH fueron hombres mayores de 65 años seropositivos al VHC (anti-VHC). El caso de cirrosis hepática se trató de una cirrosis biliar primaria confirmada histológicamente en una mujer de 65 años, VHC negativa. Los 9 casos con enfermedad hepática inespecífica se diagnosticaron en 5 sujetos VHC positivos (3 hombres de 84, 58 y 41 años de edad; 2 mujeres de 62 y 43 años). De los 4 casos restantes, todos hombres, dos presentaban una ingesta importante y prolongada de alcohol y en los otros dos, no se halló ninguna exposición de interés.

Entre los individuos de la cohorte que presentaron algún marcador serológico positivo del VHB se detectaron: 711 individuos con función hepática normal, 130 casos con enfermedad hepática inespecífica, 11 con cirrosis hepática y 2 con CH (Tabla 22).

El seguimiento pasivo de la cohorte (cruce informático con el Registro de Mortalidad, revisión de historias clínicas y su posterior recodificación de las causas de fallecimiento, Tablas 19 y 20) detectó 3 casos de enfermedad hepática inespecífica, 28 casos de cirrosis hepática y 16 casos de CH, todos ellos fallecidos en el periodo 1972-1996. La revisión de las historias clínicas de los sujetos de la cohorte que no aceptaron asistir a la visita médica por acudir a otros centros sanitarios detectó: 2 casos de enfermedad hepática inespecífica, 1 caso de cirrosis hepática y 5 casos con función hepática normal. Estos individuos junto con los detectados en nuestra visita médica (Tabla 22) se incluyeron en el estudio caso-control anidado de la cohorte. Los sujetos diagnosticados y/o fallecidos de enfermedad hepática se consideraron casos y los que presentaron función hepática normal controles (Tabla 23).

Tabla 22. Diagnóstico de los miembros de la cohorte que asistieron a la visita

	Hombres		Mujeres		Total	
	N	%	N	%	N	%
Falsos positivos VHB ¹						
Función hepática normal ²	72	10,2	60	20,5	132	13,2
Enfermedad hepática inespecífica ³	7	1,0	2	0,7	9	0,9
Cirrosis	-	0,0	1	0,3	1	0,1
Cáncer hepático	3	0,4	-	0,0	3	0,3
Total falsos positivos VHB	82		63		145	
Infección VHB ⁴						
Función hepática normal HBsAg +	384	54,3	156	53,2	540	54,0
Función hepática normal HBsAg -	126	17,8	46	15,7	172	17,2
Enfermedad hepática inespecífica ³	102	14,4	28	9,6	130	13,0
Cirrosis	11	1,6	-	0,0	11	1,1
Cáncer hepático	2	0,3	-	0,0	2	0,2
Total algún marcador positivo VHB	625		230		855	
Total	707	[70,7]	293	[29,3]	1.000	100,0

¹ HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG negativos; ² **Función hepática normal:** exploración física, perfil hepático y hemograma normales; ³ **Enfermedad hepática inespecífica:** sintomatología y/o alteraciones en el perfil hepático y que en las pruebas radiológicas se confirma alteración de la estructura hepática pero sin evidencia de cirrosis hepática; ⁴ Algún marcador serológico del VHB positivo

Tabla 23. Distribución de los miembros de la cohorte en el estudio de casos y controles anidado

Enfermedad hepática	Controles	Casos
Función hepática normal	716	-
Enfermedad hepática inespecífica ^a	-	135
Cirrosis hepática	-	40
Cáncer hepático	-	18
Total	716	193

^a **Enfermedad hepática inespecífica:** sintomatología y/o alteraciones en el perfil hepático y que en las pruebas radiológicas se confirma alteración de la estructura hepática pero sin evidencia de cirrosis hepática

Se realizó cuestionario epidemiológico a 12 casos de CH (66,7%), 27 casos de cirrosis hepática (68%), 131 casos de enfermedad hepática inespecífica (95,6%) y a todos los controles. El menor número de cuestionarios epidemiológicos realizados en los casos de CH y de cirrosis hepática es debido a que parte de ellos se detectaron cuando ya habían fallecido. En estos casos se realizó el cuestionario epidemiológico a los familiares que aceptaron participar en el estudio. Los casos con enfermedad hepática que no asistieron a la visita médica también presentan menos información en los cuestionarios clínicos. La principal razón es que no siempre fue posible hallar la historia clínica o bien, la información de interés no era completa o no estaba disponible por el período en que asistió el paciente en el centro sanitario (no había marcadores serológicos del VHC antes de 1991 y del VIH antes de 1984).

Factores de progresión a enfermedad hepática

Regresión logística politómica

La Tabla 24 muestra la distribución de los casos y los controles según características sociodemográficas, antecedentes médicos y consumo de drogas endovenosas, así como los OR ajustados por edad y sexo con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Comparando casos y controles, hay un mayor porcentaje de hombres en los grupos de cirrosis hepática y de CH que en los de enfermedad hepática inespecífica y de los controles (90% cirrosis y CH; 78,5% en la enfermedad hepática inespecífica y 71,5% en los controles). La regresión logística politómica ajustada por edad evidenció un riesgo significativo 4 veces superior de desarrollar cirrosis hepática en los hombres respecto las mujeres (OR cirrosis: 3,78; IC 95%: 1,33-10,80). En el CH también se detectó un riesgo similar pero no fue estadísticamente significativo (OR CH: 3,82; IC 95%: 0,86-16,91). Los individuos diagnosticados de cirrosis hepática y CH son mayores (50% y 90%) que los del grupo control y de enfermedad hepática inespecífica (37% y 35%, respectivamente), constatándose un riesgo significativamente superior de desarrollar lesión hepática sólo en el grupo del CH (OR=14,71; IC 95%: 3,35 – 64,63).

Se detectó un efecto protector de desarrollar cirrosis hepática en los sujetos que convivían en pareja (OR=0,33; IC 95%: 0,12 – 0,87), no detectándose este efecto para el CH y la enfermedad hepática inespecífica.

Los antecedentes de episodios de hepatitis agudas a lo largo de la vida fue más frecuente entre los casos que entre los controles. Un 8% de los sujetos del grupo control ha padecido al menos un episodio de hepatitis aguda a lo largo de su vida, mientras que lo relataron un 20% de los pacientes con enfermedad hepática inespecífica, un 30% de los cirróticos y un 10% de los CH. Los episodios de hepatitis agudas aumentaron el riesgo de desarrollar enfermedad hepática inespecífica y cirrosis hepática comparando con los que no habían presentado exacerbaciones clínicas (OR enf. hepática inespecífica=2,04; IC 95%: 1,18-3,54; OR cirrosis=5,09; IC 95%: 2,00-12,96). El antecedente de episodios clínicos de hepatitis agudas no incrementó el riesgo de desarrollar CH, pero cabe señalar que solo se dispuso información de 10 casos. En cambio, si se constató un mayor riesgo de desarrollar CH entre los individuos que recibieron transfusiones sanguíneas respecto a los que no recibieron (OR=5,89; IC 95%: 1,14 - 30,58) (Tabla 24).

La prevalencia de diabetes mellitus en los individuos diagnosticados de enfermedad hepática inespecífica fue 8,5%, en los cirróticos 17,9% y en los CH 20,0%, más alta que la observada en los controles (5,4%). La presencia de diabetes se asoció a un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática (OR 3,88; IC 95%: 1,36-11,08). Una asociación similar pero no estadísticamente significativa se halló entre la diabetes y el CH (OR=3,18, IC 95%: 0,63-16,19), debido seguramente al número limitado de casos con CH y diabetes en nuestro estudio (N=2) (Tabla 24).

Aunque la prevalencia de tabaquismo de más de 20 paquetes/vida entre los CH fue casi el doble (63,6%) que la del grupo control (31,9%), el riesgo de desarrollar CH no fue significativamente superior en estos fumadores respecto a los fumadores de menos de 20 paquetes/vida (OR= 1,9; IC 95: 0,54-6,67). La prevalencia de fumadores de más de

20 paquetes/vida en el grupo de pacientes con enfermedad hepática inespecífica y cirrosis no varió respecto a la del grupo control (37%, 33% y 32% respectivamente), no hallándose tampoco ninguna asociación entre este hábito y la aparición de lesión hepática. En cambio, el consumo de más de 60 gr. de alcohol al día se asoció a un riesgo significativamente mayor de desarrollar lesión hepática respecto a los no consumidores o consumidores de menos de 60 gr. De alcohol al día (OR enfermedad hepática inespecífica: OR=1,76; IC 95: 1,08-2,87; OR cirrosis: 8,57; IC 95%: 3,76-19,51; OR CH: OR=3,49; IC 95%: 1,12-10,81) (Tabla 24).

El consumo de drogas por vía parenteral incrementó 29 veces el riesgo de desarrollar cirrosis hepática respecto a los no consumidores (OR=29,18; IC 95%: 1,71-499,08). La homosexualidad en los hombres de la cohorte incrementó 53 veces el riesgo de desarrollar CH respecto a los hombres no homosexuales (OR=53,22; IC 95%: 2,76-Inf.). Cabe señalar que el riesgo estimado de desarrollar CH en los hombres homosexuales se ha basado solamente en dos casos (Tabla 24).

La prevalencia del HBsAg fue mayor entre los casos diagnosticados de enfermedad hepática inespecífica (78,2%) y cirrosis hepática (85,7%) que entre los controles (76%). En los casos diagnosticados de CH la prevalencia del HBsAg fue la más baja (61,5%) (Tabla 25). La tasa estimada de negativización anual del HBsAg en la cohorte fue de 1,5% en los hombres y de 1,4% en las mujeres (datos no mostrados).

La presencia de marcadores de replicación del VHB (seropositividad al HBeAg o al anti-HBc tipo IgM o al DNA VHB) incrementó el riesgo de desarrollar enfermedad hepática en los portadores del VHB (OR enfermedad hepática inespecífica=18,35; IC 95%: 8,31-40,52; OR cirrosis: OR=67,06; IC 95%: 21,94-205,01; OR CH: OR= 23,37; IC 95%: 4,04-135,27). En cambio, la seropositividad a los anti-HBe pareció conferir protección ante el desarrollo de lesión hepática (OR enfermedad hepática inespecífica=0,15; IC 95%: 0,006-0,40, OR cirrosis= 0,04; IC 95%: 0,01-0,16). Para el CH no se pudo evaluar el papel de los anti-HBe por falta de efectivos (Tabla 25).

La infección con el VHD incrementó el riesgo de desarrollar cirrosis hepática (OR=49,5; IC 95%: 2,86-857,46) y CH (OR: 194,0; IC 95%:9,1-Infinito) respecto a los que no estaban infectados por el VHD. La coinfección VHC/VHB incrementó el riesgo de desarrollar enfermedad hepática inespecífica (OR: 12; IC 95%: 4,6-31,1), cirrosis hepática (OR: 49,5; IC 95%: 2,7-80,9) y CH (OR: 33,6; IC 95%: 5,1-221,7) respecto a los que no estaban infectados por el VHC. No se detectó ningún individuo seropositivo al HIV en el grupo control, por lo que a pesar de que un 12% de los pacientes con enfermedad hepática inespecífica y un 27% de los cirróticos fueron seropositivos al HIV, no se pudo determinar si existe una asociación entre esta infección y el desarrollo de enfermedad hepática (Tabla 25).

Regresión logística multivariante

Las variables significativas en el análisis de la regresión logística politómica se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariante. Para disponer de mayor poder estadístico se agruparon las tres categorías de casos en una sola entidad y los dos comportamientos de alto riesgo (adicción a drogas por vía parenteral y homosexualidad) en una única variable (Tabla 26). La replicación del VHB fue el factor que predispuso a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática (OR=20,45; IC 95%: 7,90-52,96). Así mismo la coinfección por el VHC (OR= 6,85; IC 95: 2,28- 20,52), la historia de episodios de hepatitis agudas (OR= 2,30; IC 95%: 1,26-4,20), el consumo de alcohol de más de 60 gr. al día (OR=2,44; IC 95%: 1,46-4,109) y estar separado o divorciado (OR=6,49; IC 95%: 1,82 – 23,07) incrementaron el riesgo de desarrollar enfermedad hepática respecto a los que no presentaron estos factores de riesgo.

Interacciones

Se ha hallado una interacción entre el consumo de alcohol (> 60 gr. alcohol/día) y los antecedentes de episodios de hepatitis agudas. En los individuos que no ingieren dosis

importantes de alcohol, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática asociado al antecedente de hepatitis agudas fue de 1,69 (OR historia de hepatitis agudas=1,69; IC 95%: 0,84-3,42). Para los que ingieren más de 60 gr. de alcohol al día sin antecedentes de episodios de hepatitis agudas a lo largo de la vida el riesgo de desarrollar enfermedad hepática fue 2,02 (IC 95%: 1,15-3,53). Cuando los dos factores de riesgo estuvieron presentes el riesgo de desarrollar enfermedad hepática fue 17,92 (IC 95%: 4,11-78,22) (Tabla 27).

Aunque el número de individuos de la cohorte diagnosticados de diabetes es limitado, se ha evidenciado una interacción entre esta enfermedad y el alcohol. Los individuos con consumo de alcohol inferior a 60 gr. diarios, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática asociado a la diabetes fue de 1,22 (OR diabetes=1,22; IC 95%: 0,48-3,10). Para los que ingieren más de 60 gr. de alcohol diarios sin la presencia de diabetes el riesgo de enfermedad hepática fue 2,20 (IC 95%: 1,28-3,78). El riesgo de enfermedad hepática con los dos factores de riesgo presentes fue 12,71 (IC 95%: 2,12 -75,96) (Tabla 27).

Prevalencia de los factores de riesgo en casos y controles

La exposición a algunos factores de riesgo no pudieron ser incluidos en los análisis estadísticos por no existir casos expuestos entre los individuos del grupo control. La infección por el VIH, la ingesta de arsénico y la hemocromatosis son una muestra de ello. La Tabla 28, muestra la prevalencia de los factores de riesgo en los casos y los controles. La prevalencia de la exposición de al menos uno de los factores de riesgo descritos hasta el momento aumenta de forma progresiva a medida que avanza la enfermedad hepática (grupo control: 22,5%, pacientes con enfermedad hepática inespecífica: 48,1%, cirrosis hepática: 63,9% y en el CH: 62,5%). Cabe señalar que las prevalencias de la exposición a los factores de riesgo pueden estar infraestimadas ya que en algunos casos no se pudieron determinar por falta de técnicas de laboratorio (VHC, HIV por ejemplo).

Tabla 24. Regresión logística politómica. Características sociodemográficas, antecedentes patológicos y comportamientos de alto riesgo

	Controles		Enfermedad hepática inespecífica				Cirrosis hepática				Cáncer hepático			
	N	(%)	N	(%)	O.R.	IC 95%	N	(%)	O.R.	IC 95%	N	(%)	O.R.	IC 95%
Sexo														
Mujer	204	28,5	29	21,5	1		4	10,0	1		2	11,1	1	
Hombre	512	71,5	106	78,5	1,45	0,93 – 2,26	36	90,0	3,8	1,33 – 10,85	16	88,9	3,84	0,87 – 16,98
Edad														
< 50 años	452	63,2	88	65,2	1		20	50,0	1		2	11,1	1	
≥ 50 años	263	36,8	47	34,8	0,94	0,64 – 1,39	20	50,0	1,84	0,97 – 3,49	16	88,9	14,71	3,35 – 64,63
Desconocido	1													
Estado civil														
Viudo / soltero	76	10,8	14	10,7	1		6	22,2	1		1	9,1	1	
Casado / pareja de hecho	608	86,4	110	84,0	0,92	0,50 – 1,70	18	66,7	0,33	0,12 – 0,87	10	90,9	1,17	0,14 – 9,52
Separado / divorciado	20	2,8	7	5,3	1,92	0,68 – 5,48	3	11,1	2,22	0,48 – 10,21	-	0,0	NE	
Desconocido	12		4				13				7			
Historia de hepatitis														
No	643	91,7	110	84,6	1		16	69,6	1		9	90,0	1	
Si	58	8,3	20	15,4	2,04	1,18 – 3,54	7	30,4	5,09	2,00 – 12,96	1	10,0	1,52	0,18 – 12,54
Desconocido	15		5				17				8			
Transfusiones														
No	644	95,4	116	92,1	1		23	92,0	1		8	80,0	1	
Si	31	4,6	10	7,9	1,87	0,89 – 3,94	2	8,0	1,92	0,43 – 8,64	2	20,0	5,89	1,14 – 30,58
Desconocido	41		9				15				8			
Diabetes Mellitus ¹														
No	667	94,6	119	91,5	1		23	82,1	1		8	80,0	1	
Si	38	5,4	11	8,5	1,67	0,82 – 3,40	5	17,9	3,88	1,36 – 11,08	2	20,0	3,18	0,63 – 16,19
Desconocido	11		5				12				8			
Tabaco														
0 -20 paquetes/vida	481	68,1	82	62,6	1		18	66,7	1		4	36,4	1	
> 20 paquetes/vida	225	31,9	49	37,4	1,16	0,77 – 1,75	9	33,3	0,77	0,33 – 1,78	7	63,6	1,90	0,54 – 6,67
Desconocido	10		4				13				7			
Alcohol														
0 – 60 gr./ día	617	87,4	103	78,6	1		12	41,4	1		7	53,8	1	
> 60 gr./ día	89	12,6	28	21,4	1,76	1,08 – 2,87	17	58,6	8,57	3,76 – 19,51	6	46,2	3,49	1,12 – 10,81
Desconocido	10		4				11				5			
Drogas endovenosas														
No	700	99,9	129	99,2	1		24	96,0	1		11	100,0	1	
Si	1	0,1	1	0,8	5,03	0,31 – 82,08	1	4,0	29,18	1,71 – 499,08	-	0,0	0,58	0,00 – Inf.
Desconocido	15		5				15				7			
Homosexualidad ²														
No	492	98,2	98	97,0	1		12	100,0	1		1	50,0	1	
Si	9	1,8	3	3,0	1,68	0,44 – 6,35	-	0,0	0,0	0,0 – Inf.	1	50,0	53,22	2,76 – Inf.
Desconocido	11		4				24				14			
Total	716		135				40				18			

OR: ajustados por edad y sexo; ¹ tipo I ó II (se desconoce año de diagnóstico); ² Homosexualidad en hombres: 512 controles, 106 enf. hepática inesp., 36 cirrosis hepáticas y 16 CH

Tabla 25. Regresión logística politómica. Marcadores serológicos de infecciones virales

	Controles		Enfermedad hepática inespecífica				Cirrosis hepática				Cáncer hepático			
	N	(%)	N	(%)	O.R.	IC 95%	N	(%)	O.R.	IC 95%	N	(%)	O.R.	IC 95%
HBsAg														
Negativo	172	24,0	29	21,8	1		4	14,3	1		5	38,5	1	
Positivo	544	76,0	104	78,2	1,14	0,72 – 1,79	24	85,7	2,14	0,72 – 6,35	8	61,5	0,81	0,25 – 2,58
Desconocido	-		2				12				5			
anti-HBs														
Negativo	574	81,0	109	83,8	1		12	80,0	1		4	100,0	1	
Positivo	135	19,0	21	16,2	0,82	0,49 – 1,35	3	20,0	1,01	0,28 – 3,69	-	0,0	Inf.	0,00 – Inf.
Desconocido	7		5				25				14			
anti-HBc Total														
Negativo	6	0,8	-	0,0	1		-	0,0	1		1	14,3	1	
Positivo	705	99,2	131	100,0	NE		16	100,0	NE		6	85,7	0,12	0,01 – 1,28
Desconocido	5		4				24				11			
anti-Hbe														
Negativo	8	1,1	9	6,8	1		4	22,2	1		-	0,0	1	
Positivo	701	98,9	123	93,2	0,15	0,06 – 0,40	14	77,8	0,04	0,01 – 0,16	4	100,0	NE	
Desconocido	7		3				22				14			
Replicación VHB¹														
No	704	98,7	108	81,2	1		11	55,0	1		7	77,8	1	
Si	9	1,3	25	18,8	18,35	8,31 – 40,52	9	45,0	67,06	21,94 – 205,01	2	22,2	23,37	4,04 – 135,27
Desconocido	3		2				20				9			
VHD														
No	694	99,9	126	99,2	1		12	92,3	1		3	75,0	1	
Si	1	0,1	1	0,8	5,01	0,31 – 80,96	1	7,7	49,51	2,86 – 857,46	1	25,0	194,01	9,08 – Inf.
Desconocido	21		8				27				14			
VHC														
No	697	99,0	119	90,2	1		15	88,2	1		5	71,4	1	
Si	7	1,0	13	9,8	11,97	4,61 – 31,10	2	11,8	14,66	2,66 – 80,88	2	28,6	33,56	5,08 – 221,67
Desconocido	12		3				23				11			
HIV²														
No	206	100,	14	87,5	1		8	72,7	1		2	100,0	1	
Si	-	0,0	2	12,5	NE		3	27,3	NE		-	0,0	NE	
Desconocido	510		119				29				16			
Total	716		135				40				18			

OR: ajustador por edad y sexo; ¹ Replicación VHB: HBeAg y/o anti-HBc (IgM) y/o DNA VHB positivo; ² Por falta de consentimiento y por la fecha de fallecimiento solo se pudo determinar el HIV en: 206 controles, 16 casos con enfermedad hepática inespecífica, 11 casos con cirrosis hepática y 2 casos con CH

Tabla 26. Análisis de Regresión logística multivariante de los factores de riesgo asociados a la enfermedad hepática

	OR	IC 95%
Estado civil		
Casado/pareja de hecho	2,33	0,95 – 5,71
Separado/divorciado	6,49	1,82 – 23,07
Historia de episodios de hepatitis agudas	2,30	1,26 – 4,20
Transfusiones	1,90	0,84 – 4,29
Comportamientos de riesgo ¹	1,61	0,40 – 6,40
Diabetes	1,67	0,76 – 3,69
Alcohol	2,44	1,46 – 4,10
VHB replicante ²	20,45	7,90 – 52,96
Anti-HBe	0,67	0,16 – 2,82
VHD	0,40	0,01 – 13,39
VHC	6,85	2,28 – 20,52

OR ajustados por edad, sexo y todas las variables incluidas en la tabla

¹ adicción a drogas por vía parenteral y/o homosexualidad

² HBeAg ó anti HBc tipo IgM ó DNA VHB positivos

Tabla 27. Interacciones entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad hepática

	NO Historia hepatitis agudas			SI Historia hepatitis agudas		
	Casos / controles	OR	IC 95%	Casos /Controles	OR	IC 95%
Alcohol						
0 - 60	102/509	1		18/53	1,69	0,84 – 3,42
> 60	33/84	2,02	1,15 – 3,53	10/5	17,92	4,11 – 78,22
					<i>p=0,0414</i>	
	NO Diabetes Mellitus			SI Diabetes Mellitus		
	Casos / controles	OR	IC 95%	Casos /Controles	OR	IC 95%
Alcohol						
0 - 60	111/582	1		10/34	1,22	0,48 – 3,10
> 60	39/85	2,20	1,28 – 3,78	8/4	12,71	2,12 – 75,96
					<i>p= 0,1268</i>	

OR ajustados por edad, sexo y todas las variables de la tabla 26

Tabla 28. Prevalencia de los factores de riesgo asociados a la patología hepática en casos y controles

Presencia de otros cofactores		Controles		Enf. Hepática inespecífica		Cirrosis hepática		Cáncer hepático	
		N	%	N	%	N	%	N	%
C	VHB replicante ²	5	0,98	9	8,49	4	3,77	-	-
O	VHC	2	0,39	5	4,72	-	-	-	-
H	Alcohol ³	80	15,66	22	20,75	9	8,49	5	31,25
O	VHD	1	0,20	-	-	-	-	-	-
R	HIV	-	-	-	-	-	-	-	-
T	Arsénico	-	-	-	-	-	-	1	6,25
E	Diabetes	20	3,91	1	0,94	-	-	1	6,25
	Hemocromatosis	-	-	-	-	-	-	-	-
P	VHB replicante + VHC	1	0,20	1	0,94	-	-	1	6,25
O	VHB replicante + Alcohol	-	-	3	2,83	2	1,89	-	-
R	VHB replicante + HIV	-	-	1	0,94	-	-	-	-
T	VHB replicante + VHD	-	-	1	0,94	-	-	-	-
A	VHB replicante + Diabetes	-	-	3	2,83	-	-	-	-
D	VHC + Alcohol	2	0,39	-	-	1	0,94	1	6,25
O	VHC + HIV	-	-	1	0,94	1	0,94	-	-
R	VHC + Diabetes	-	-	1	0,94	-	-	-	-
E	Alcohol + Diabetes	4	0,78	2	1,89	2	1,89	-	-
S	VHD + HIV	-	-	-	-	1	0,94	-	-
	VHB replicante + VHD + Diabetes	-	-	-	-	-	-	1	6,25
V	VHB replicante + Alcohol + Diabetes	-	-	1	0,94	2	1,89	-	-
H	Alcohol + Diabetes + Hemocromatosis	-	-	-	-	1	0,94	-	-
B ¹	Ningún cofactor adicional ⁴	397	77,50	55	51,89	13	36,11	6	37,50
	Al menos un cofactor presente ⁵	115	22,50	51	48,11	23	63,89	10	62,50
Total		512		106		36		16	

¹ Portador VHB: Seropositividad a alguno de los marcadores serológicos del VHB; ² HBeAg ó anti-HBc tipo IgM ó DNA del Virus de la Hepatitis B positivos;

³ >60 gr. alcohol/día; ⁴ Ningún factor de riesgo adicional a la infección del VHB; ⁵ Al menos un factor de riesgo adicional a la infección del VHB

Nota: en los casos fallecidos antes de 1991 ha sido imposible determinar la infección por VHC y en los fallecidos antes de 1984 la infección por HIV

Discusión



Estudio de tendencias

Este estudio muestra en Catalunya una disminución significativa de las tasas de mortalidad por cirrosis hepática a partir de finales de la década de los 80 en ambos sexos. Estos resultados son concordantes con los detectados en la mayoría de países del suroeste de Europa, los E.U.A., algunos países de América Latina, Canadá, Hong Kong, Singapur y Japón. Por el contrario, se ha detectado un incremento de la mortalidad por cirrosis hepática en el Noreste de Europa y Tailandia²⁰⁸⁻²¹⁴. Las discrepancias observadas entre países en las tendencias de la mortalidad por cirrosis podrían explicarse por diferencias en la exposición a determinados factores de riesgo como el consumo de alcohol, las infecciones por el VHB y el VHC, y seguramente a las diferencias en la implementación de mejoras diagnósticas como la ecografía abdominal y la tomografía y de los tratamientos en las complicaciones de la cirrosis en las últimas dos décadas⁴⁴.

La relación entre el abuso crónico de alcohol y el riesgo de desarrollar cirrosis alcohólica esta bien establecida. Un estudio llevado a cabo en Italia en el período 1983-96, mostró una disminución significativa del número de fallecimientos por cirrosis atribuible a una reducción del consumo de alcohol de la población italiana²¹⁵. Por otro lado, un estudio conducido en los E.U.A. en el período 1949-94, mostró una asociación entre la disminución del consumo de licores y la disminución de las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en la población americana²¹⁶. En Catalunya desde 1980, el consumo de alcohol total ha disminuido un 25% y más discretamente el de licores^{217,218}. La tendencia del consumo de alcohol de la población catalana en las dos últimas décadas podría explicar parte de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática observada en nuestro periodo de estudio.

En Catalunya se introdujo la vacuna de la hepatitis B en 1984 de forma selectiva a los grupos de alto riesgo (personal sanitario, hemodializados, hemofílicos e hijos de madre

HBsAg positivo). En 1988 el programa se amplió a otros grupos considerados de alto riesgo. En 1991, se inició la vacunación masiva a todos los niños de 12 años continuando hasta la actualidad, consiguiendo una cobertura superior al 90% en la población. Aunque entre 1989 y 1996 la prevalencia de los marcadores serológicos del VHB en la población catalana ha disminuido un 46% y un 29% la del HBsAg^{176,179}, no puede atribuirse como causa de la disminución de la mortalidad por cirrosis hepática detectada a partir de 1987.

La prevalencia del VHC en la población catalana aumenta significativamente con la edad (2,5% en la población general, 5,1% en las personas mayores de 64 años)^{177,219}. La introducción en 1990 del cribado del VHC en la sangre, plasma o sus derivados generó una reducción significativa de las hepatitis postransfusionales²²⁰. Actualmente el uso de drogas por vía parenteral es la vía más frecuente de transmisión del VHC, explicando el pico de la prevalencia de esta infección en el grupo de 20 a 30 años²²¹.

La coinfección del VHC o del VHB y el VIH es frecuente entre los usuarios de drogas por vía parenteral²²². Se estima que en España la coinfección del VHB y el VIH afecta a unas 5.000 -10.000 personas y la del VHC y VIH a unas 60.000 - 80.000 personas, especialmente en adultos jóvenes^{222,223}. Nuestro estudio, ha detectado un aumento significativo de la mortalidad por cirrosis hepática en los hombres de 25 a 35 años de edad (PCA: 4,7%, IC 95%: 1,13 – 8,4). En Catalunya, como en la mayoría de países desarrollados, la introducción de la Terapia Antirretroviral (TAR) ha mejorado la supervivencia de la población infectada por el VIH^{224,225}, siendo la enfermedad hepática una de las causas de morbilidad y mortalidad más importante de estos pacientes²²⁶⁻²²⁸. Aunque no disponemos de información de la prevalencia del HIV en el grupo de hombres de 25 a 35 años fallecidos por cirrosis hepática en Catalunya, nuestros resultados son compatibles con el aumento del riesgo de progresión a cirrosis hepática en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH o por el VHB y el VIH descrito en diversos estudios^{222,229}.

En Catalunya, según datos del Registro de Trasplantes Hepáticos de la Generalitat de Catalunya, la cirrosis hepática es la primera indicación de trasplante hepático (70%), seguido del carcinoma hepatocelular (16%). El primer trasplante hepático se realizó en 1984, aumentando la tasa de trasplantes de $2,1 \times 10^6$ habitantes a $32,0 \times 10^6$ en 1999. La supervivencia a los 5 años de estos pacientes aumentó de 36% en 1984 a 70% en 1999²³⁰. Los avances terapéuticos de las complicaciones de la cirrosis hepática y la implementación de los trasplantes hepáticos en Catalunya, como se ha detectado en los países desarrollados^{103,231}, podrían explicar parte de la disminución de la mortalidad por cirrosis hepática detectada.

El aumento de la supervivencia de los pacientes cirróticos, puede inducir a un aumento del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en estos pacientes. Nuestros resultados no dan soporte a esta hipótesis ya que, a diferencia de lo que han descrito otros estudios^{44,45,50,232}, no hemos detectado un aumento de las tasas de incidencia de CH. El aumento de la incidencia del carcinoma hepatocelular detectado en algunos grupos de edad en nuestro estudio puede atribuirse a la introducción a principios de la década de los 80 de técnicas diagnósticas como la ecografía y la tomografía, facilitando la realización de biopsias hepáticas. Datos del registro de cáncer poblacional de Tarragona muestran que el porcentaje de carcinomas hepatocelulares confirmados histológicamente aumentó de forma significativa durante el período de estudio (hombres: 45% en 1980 y 69% en 1997; mujeres: 25% en 1980 y 58% en 1997) (datos no mostrados).

Los datos de mortalidad del CH son congruentes con las tendencias halladas en la incidencia del CH. En los países desarrollados donde el CH no es un tumor frecuente, la probabilidad de codificar las metástasis hepáticas como un cáncer hepático primario es relativamente alta⁴³. Algunos estudios han constatado que, desde 1980, los certificados de defunción de este cáncer son más precisos^{43,233}. En nuestro estudio, las razones entre la mortalidad y la incidencia del CH son más altas al principio que al final del período (razones en hombres, 1980-81: 1,42 y 1996-97: 1,13; mujeres, 1980-

81: 1,27 y 1996-97: 1,15), sugiriendo que la codificación del CH en los certificados de defunción ha mejorado en el período de estudio. La disminución de las tasas de mortalidad de cáncer hepático en los hombres más jóvenes y en todos los grupos de edad de las mujeres en Catalunya, podría explicarse parcialmente por la introducción de nuevos métodos diagnósticos y por una mejoría en el tratamiento del cáncer hepático.

En estas dos últimas décadas se ha detectado un marcado incremento de las tasas de mortalidad de los tumores malignos de vías biliares intrahepáticas en Catalunya (código CIE-9: 1551) (PCA: 9.8% en los hombres y 10.7% en las mujeres, $p < 0.05$). Estos resultados son compatibles con los hallados en los E.U.A., Japón, Australia y el Reino Unido⁵². Sin embargo, no hemos hallado un incremento en las tasas de incidencia de estos tumores (datos no mostrados) como han hallado otros estudios⁵³. Debe de tenerse en cuenta de que el número limitado de casos en el Registro de Cáncer de Tarragona (23 casos) dificultó la estimación de la tendencia.

En resumen, en Catalunya se ha detectado un incremento de las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en los hombres de 25 a 35 años de edad y de los tumores de vías biliares intrahepáticas en ambos sexos. No se ha detectado ninguna tendencia significativa en la mortalidad y la incidencia del CH. Estos resultados sugieren la necesidad de: i) reforzar la prevención de la coinfección del VHC y el VIH, y la sobreinfección del HIV en los portadores del VHB en los grupos de alto riesgo, ii) realizar estudios de cribado para determinar la enfermedad hepática crónica y el CH en estas poblaciones de riesgo, y iii) realizar estudios epidemiológicos para determinar los factores de riesgo asociados a los tumores malignos de las vías biliares intrahepáticas²³⁴.

Estudio de cohorte

Este estudio muestra que en Catalunya, la infección crónica por el VHB está estrechamente asociada al CH y a la patología hepática preneoplásica. Este trabajo es de especial interés ya que, la inclusión del seguimiento activo de la cohorte ha permitido detectar por primera vez en un país occidental, la incidencia de enfermedad hepática y el papel de otros cofactores en el desarrollo de la enfermedad hepática en individuos portadores del VHB.

Seguimiento pasivo: estudio de la mortalidad

Este estudio de cohorte de portadores del VHB, con una media de seguimiento de 20,5 años (D.E.: 4,36 años) realizado en un país mediterráneo, muestra una fuerte y significativa asociación entre la infección crónica por el VHB y el CH en los hombres, y con la cirrosis hepática en ambos sexos. La mortalidad específica por el tipo histológico “carcinoma hepatocelular” en los hombres de la cohorte fue 18 veces superior a la de los hombres del grupo control. En las mujeres, sólo se identificó 1 caso de CH, evidenciándose un riesgo 11 veces superior (no significativo) de fallecer por esta causa. En cuanto a la mortalidad por cirrosis hepática, en los hombres fue 11 y en las mujeres 7 veces superior, respecto a la del grupo control.

Nuestros resultados son similares a los tres estudios prospectivos publicados en países occidentales. El estudio publicado recientemente en el Reino Unido, con un seguimiento similar al nuestro, constató en los hombres infectados por el VHB un riesgo superior de fallecer por CH (RME=26) y por cirrosis hepática (RME=8,5) respecto a los hombres de la población general. En las mujeres, se detectó un riesgo de

fallecer por cirrosis hepática significativamente superior (RME=3,9), pero no se evidenció un exceso significativo de muertes debidas al CH (RME=10)¹⁸⁸. Dos estudios realizados en los E.U.A., uno utilizando como grupo control la población general y el otro, donantes de sangre voluntarios no infectados por el VHB, detectaron un riesgo de fallecer por CH en los hombres de 10 y 27 respectivamente^{189,190}. Solo uno de ellos determinó el riesgo de fallecer por cirrosis hepática en los hombres (RME=1,4)¹⁹⁰. El estudio del Reino Unido, halló un riesgo de fallecer por CH en los hombres inmigrantes mayor (RME=52) que el estimado en los nativos ingleses (RME=23). El artículo no especifica el país de origen de los inmigrantes¹⁸⁸. En los estudios norteamericanos, los casos fallecidos por CH fueron en su mayoría pacientes de etnia diferente a la caucasiana (en un estudio 4 pacientes fueron de etnia africana, 1 oriental y 1 caucasiano¹⁹⁰; en el otro estudio de los 4 pacientes con CH, 2 fueron de etnia africana y 2 de etnia caucasiana²³⁵). En nuestra cohorte los riesgos estimados están basados en individuos de etnia blanca ya que no se han constatado inmigrantes procedentes de países de alto riesgo.

La mayoría de estudios prospectivos basados en cohortes de individuos infectados por el VHB están realizados en países asiáticos (Japón, China y Taiwan). Los riesgos estimados para el CH en las cohortes de hombres portadores del VHB de Japón, donde mayoritariamente el CH se asocia a la infección por el VHC, osciló de 7 a 30. Para la cirrosis hepática los riesgos oscilaron entre 0,3 y 3,7^{115,191-194}. Un estudio basado solo en mujeres japonesas infectadas por el VHB, constató un exceso significativo de fallecimientos por CH respecto a las mujeres de la población general (RME= 5,6)¹⁹⁴. Estos estudios no presentan información sobre la posible coinfección por el VHC ya que se realizaron antes de 1990. Los resultados son similares a los hallados en nuestro estudio y los publicados en el Reino Unido y los E.U.A.. En los hombres, los riesgos estimados más altos para el CH se hallan en los estudios publicados en China y Taiwan, aunque entre ellos difieren considerablemente según el área geográfica (RME=7 a 103)^{117,122,123,140,196,197,199}.

Las diferencias halladas en los riesgos publicados de fallecer por CH pueden deberse principalmente a tres factores: a) a diferentes exposiciones de los factores de riesgo asociados al CH, b) a que las poblaciones escogidas en los estudios no sean comparables, y c) al sesgo de detección de la infección del VHB y de los casos que han desarrollado enfermedad hepática.

La ruta de transmisión del VHB varía significativamente según el área geográfica y condiciona la prevalencia de portadores crónicos del VHB de la población general. En el sudeste asiático, como China y Taiwan, el VHB se transmite principalmente durante la edad perinatal a través de las madres infectadas por el VHB que son positivas al HBeAg o al DNA VHB. Por el contrario, en los países de bajo riesgo, como en Europa y los E.U.A, la transmisión del VHB ocurre en la edad adulta. Se ha sugerido que el riesgo de desarrollar CH varía dependiendo de la edad y la ruta de transmisión del VHB, siendo más alto cuando la infección del VHB ocurre en edades más tempranas³¹. Esta hipótesis podría explicar parte de la heterogeneidad detectada en los riesgos de los estudios publicados en China y Taiwan y los realizados en Europa, Japón y los E.U.A.

Por otro lado, el CH se ha asociado con la exposición a aflatoxinas, siendo esta importante en países húmedos y cálidos como los países del sudeste asiático y de algunas regiones de África. Diversos estudios epidemiológicos han utilizado marcadores metabólicos de exposición a aflatoxinas sugiriendo que los individuos portadores del VHB y expuestos a aflatoxinas en sus dietas presentan el riesgo de progresión a CH más elevado que los que son portadores del VHB y no están expuestos a aflatoxinas^{66,123,131,134}. Estudios de epidemiología molecular han investigado la correlación entre la incidencia de CH, área geográfica y mutaciones del gen p53 (transversión de G a T en el codón 249), sugiriendo que en los países donde la exposición a aflatoxinas es importante, la prevalencia de esta mutación se detecta en más del 50% de los casos con CH, mientras que en los países con baja exposición la prevalencia de la mutación es menor al 1% entre los casos de CH^{183,236}. Esta mutación

presenta un cierto grado de especificidad sugiriendo que podría tratarse de una “huella” del impacto mutagénico de la exposición a aflatoxinas^{132,134}.

Según algunos estudios epidemiológicos de casos y controles, la exposición a otros factores de riesgo como el consumo de alcohol y tabaco, y la infección por el VHC podrían modificar el riesgo de desarrollar CH y cirrosis hepática en portadores del VHB^{64,92,93,114,116}. Algunos estudios prospectivos han tenido en cuenta la presencia de estos factores de riesgo. Un estudio prospectivo realizado en Japón y publicado en 1984, halló una asociación positiva entre el consumo de alcohol y el CH con una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa en portadores del VHB, después de ajustar por el consumo de tabaco. En el mismo estudio se detectó un mayor riesgo de desarrollar CH entre los fumadores pero sin evidenciar una relación dosis-respuesta¹¹⁵. Este estudio no pudo determinar el papel de la infección por el VHC. Otro estudio prospectivo llevado a cabo en China, halló una asociación positiva entre el tabaco y el CH solo en mujeres y no halló ninguna asociación entre el consumo de alcohol y el CH en ambos sexos. Debido a la baja prevalencia de la infección por el VHC en esta zona, los autores no incluyeron esta información en el estudio¹²².

Los genotipos del VHB presentan una distribución geográfica característica y aunque su significado clínico no está todavía claro, algunos estudios han sugerido que ciertos genotipos podrían asociarse a una mayor progresión de lesión hepática^{7-9,12,16}. Falta realizar estudios epidemiológicos que incluyan diferentes áreas geográficas y que exploren la contribución de los diferentes genotipos del VHB en el desarrollo de cirrosis hepática y del CH, controlando por la exposición a otros factores de riesgo.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse en la interpretación de los resultados. La seropositividad del HBsAg de los miembros de la cohorte se realizó en una sola determinación (test rutinario de cribado en los bancos de sangre). Por tanto, la inclusión de estos individuos como portadores del VHB no es del todo precisa ya que, la definición de portador del VHB requiere una segunda

determinación del HBsAg positiva al cabo de 6 meses de la primera. Este sesgo de selección, puede originar una infraestimación de los riesgos estimados, ya que los individuos que no son portadores del VHB se han incluido en el denominador como individuos a riesgo.

Otra limitación de nuestro estudio es que no se dispuso de los niveles de transaminasas de los sujetos en el momento de la inclusión en la cohorte, siendo imposible cribar entre los portadores del VHB con función hepática normal y los que presentaban función hepática alterada. Un estudio realizado en el Sur de Italia, mostró que los individuos con hepatitis crónica B presentaban una mortalidad global 5,2 veces superior a la de la población general (RME=5,2), y cuando la cirrosis era presente el exceso de mortalidad ascendió a 18,6¹⁴⁴. Otros estudios europeos y norteamericanos basados en cohortes relativamente pequeñas de portadores del VHB asintomáticos y seguidos clínicamente desde el inicio del estudio confirman estos resultados²³⁷⁻²⁴¹. Nosotros desconocemos que porcentaje de individuos presentaban lesión hepática a la entrada en la cohorte, aunque cabe esperar que fuera relativamente bajo ya que todos los sujetos eran donantes de sangre voluntarios y pasaron el cribado de los bancos de sangre.

Nuestro estudio presenta algunas ventajas como: i) el grupo control está constituido por donantes de sangre voluntarios no infectados por el VHB, obviando el problema del “Efecto del donante sano” de los estudios publicados que utilizan como grupo control la población general, y ii) la exclusión de la cohorte de 132 (6,0%) falsos positivos para la infección por VHB (todos los marcadores serológicos del VHB negativos) detectados durante el seguimiento activo. Por último, otras ventajas han sido la posibilidad de determinar en la cohorte la mortalidad por enfermedad no hepática y la revisión de las historias clínicas de algunos de los sujetos de la cohorte (> 80% de los casos fallecidos por patología hepática y el 13% de la patología no hepática de la cohorte).

En las mujeres de la cohorte no se observó un exceso de mortalidad por otras patologías. En cambio, en los hombres, se ha evidenciado un riesgo significativamente mayor de fallecer por patología: infecciosa (RME=7,05), cáncer hepático “desconocido si primario o metastásico” (RME=5,37), cardiovascular (RME=1,51), respiratoria (RME=6,29), neoplasias malignas óseas y del tejido conjuntivo (RME=15,52), causa desconocida (RME=16,88) y SIDA (RME=4,61).

Después de la revisión de las historias clínicas, el exceso de mortalidad por enfermedades infecciosas hallado en los hombres de la cohorte pudo atribuirse totalmente a la infección por VHB. De los 4 casos fallecidos por enfermedades infecciosas, 3 casos fueron hepatitis agudas por VHB (CIE-9: 070) siendo uno de ellos diagnosticado de un CH. El cuarto caso, fallecido por una sepsis por actinomicosis, se trató de una complicación aparecida en el período postoperatorio de un trasplante hepático realizado en un paciente con CH. Los 2 casos fallecidos en la cohorte por cáncer hepático inespecífico (CIE-9: 1552), uno fue confirmado como una neoplasia maligna de la vesícula biliar, y el otro no se confirmó si era un tumor hepático primario o una metástasis ya que no se halló la historia clínica. La correcta cumplimentación del certificado de defunción y su posterior codificación, hubiera contribuido a aumentar el número de casos fallecidos por enfermedad hepática en los miembros de la cohorte.

El exceso de mortalidad por enfermedad cardiovascular y respiratoria de los hombres de la cohorte, podría atribuirse a una mayor prevalencia de fumadores en la cohorte que en el grupo control. Desgraciadamente, no podemos confirmar esta hipótesis ya que no disponemos de esta información en el grupo control. De todos modos, si la hipótesis fuese totalmente cierta cabría esperar un exceso de muertes debida a tumores relacionados con el tabaco como el de pulmón, de la cavidad orofaríngea y de la vejiga urinaria, que no se ha observado en la cohorte. El exceso de mortalidad por tumores óseos y de defunciones de causa desconocida, podría explicarse por la dificultad de diagnosticar correctamente el cáncer hepático. El incremento observado en el riesgo

de fallecer por SIDA en los hombres de la cohorte podría ser causada por el hecho de que el VIH y el VHB comparten vías de transmisión y por tanto no es rara la coinfección viral. Estos resultados son similares a los hallados en el estudio del Reino Unido¹⁸⁸.

En conclusión, nuestro estudio ha confirmado que en Catalunya la infección crónica del VHB se asocia al CH en los hombres, y a la cirrosis en los hombres y las mujeres. La tasa de mortalidad anual para el carcinoma hepatocelular en nuestra cohorte ha sido de 34,1 por 100.000 personas-año en los hombres y 7,6 en las mujeres. Para la cirrosis hepática la tasa de mortalidad anual ha sido de 86,8 y 22,9 respectivamente. El seguimiento activo de la cohorte, nos ayudara a esclarecer el papel de otros cofactores en el desarrollo del CH y la cirrosis en los portadores del VHB.

Seguimiento activo: caso-control anidado

Diversos estudios de cohorte realizados en individuos infectados por el VHB han mostrado un riesgo mayor de desarrollar CH y cirrosis hepática respecto a los que no están infectados^{115,117,122,123,187-194,196,242}. Son pocos los estudios prospectivos que han estimado el riesgo de desarrollar enfermedad hepática en portadores del VHB incorporando en su diseño la determinación de exposición a otros factores de riesgo y de marcadores serológicos de replicación del VHB.

Interacción VHB-Huésped

Estudios prospectivos basados en portadores del VHB y en pacientes con hepatitis crónica B han constatado que la presencia de episodios de hepatitis agudas y la replicación sostenida o fluctuante del VHB, incrementan el riesgo de desarrollar

enfermedad hepática^{142,143,145-147,243-246}. La seroconversión del HBeAg a anti-HBe, la sobreinfección por otros virus (VHC, VHD, HIV) y las exacerbaciones de la infección del VHB pueden originar episodios de hepatitis agudas²². Nuestro estudio ha constatado que los portadores crónicos del VHB con historia de episodios de hepatitis agudas (antes y después de entrar en la cohorte) y/o la presencia de marcadores serológicos de replicación viral tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática que los portadores sin dichos antecedentes (*Historia de episodios de hepatitis aguda*, OR enfermedad hepática inespecífica: 2,04 IC 95%:1,18-3,54; OR cirrosis hepática: 5,09 IC 95%: 2,00–12,96; *Replicación VHB*, OR enfermedad hepática inespecífica: 18,35 IC 95%: 8,31-40,52; OR cirrosis hepática: 67,06 IC 95%: 21,94-205,01; OR CH: 23,37 IC 95%: 4,0-135,27) (Tablas 24 y 25). Después de agrupar a todos los casos con enfermedad hepática y ajustar por edad, sexo, estado civil, consumo de alcohol y la infección por el VHC y el VHD, ambos factores permanecieron estadísticamente significativos (*Historia de hepatitis aguda*, OR: 2,30 IC 95%: 1,26–4,20; *Replicación VHB*, OR: 20,45 IC 95%: 7,90-52,96) (Tabla 26). Nuestros resultados son congruentes con los hallados en otras cohortes de portadores del VHB. En la cohorte de Haimen, China, se detectó un mayor riesgo de desarrollar CH en los portadores del VHB con historia de hepatitis agudas¹²²; en la de Alaska el riesgo de CH fue mayor en los individuos que presentaron cambios en el estatus del HBeAg²⁴⁷ y en la de Taiwan, en los portadores seropositivos al HBeAg y al DNA del VHB¹¹⁷. Un estudio reciente ha determinado el DNA del VHB en el suero de casos de CH de China y Senegal, concluyendo que la viremia del VHB se asocia positivamente a un incremento del riesgo de CH.²⁴⁸

El genotipo D del VHB, prevalente en países mediterráneos, presenta frecuentemente mutaciones en la región precore y la región promotora del core que inhiben la expresión del HBeAg⁵. Diversos estudios han postulado que la tasa de progresión a cirrosis hepática es más alta entre las hepatitis crónicas HBeAg negativas que en las HBeAg positivas^{145,146,249}. Se ha descrito que la tasa de negativización del HBeAg en portadores del VHB es de 50% a los 5 años y 70% a los 10 años²². En nuestra estudio

caso-control, no se ha determinado el genotipo del VHB ni el porcentaje de casos con hepatitis crónica HBeAg negativa al no disponer del DNA del VHB de todos los sujetos. El 98,9% de los controles presentaron anti-HBe positivos en la visita médica, mientras que el porcentaje fue menor en los casos (enfermedad hepática inespecífica: 93,2%; cirrosis: 77,8%; CH: no evaluable), sugiriendo que la tasa de negativización del HBeAg fue menor entre los casos que en los controles. Diversos estudios han detectado una asociación negativa entre la seropositividad del anti-HBe y el CH, sugiriendo que la aparición temprana de los anticuerpos contra el HBeAg podía disminuir el riesgo de desarrollar CH^{117,249}. En nuestro estudio de casos y controles, hemos detectado un efecto protector de los anti-HBe en el desarrollo de lesión hepática (OR enfermedad hepática inespecífica: 0,15 IC 95%: 0,06-0,40; OR cirrosis: 0,04 IC 95%: 0,01-0,16; OR CH: no evaluable) (Tabla 25), que desapareció después de ajustar por otros factores de riesgo como el consumo de alcohol, la infección por el VHC y el VHD (OR: 0,67, IC 95%: 0,16-2,82) (Tabla 26).

Factores de riesgo ambientales

Se han postulado dos vías carcinógenas del VHB en la etiología del CH, una indirecta y otra directa. La primera, relacionada con la inmunidad celular que al eliminar el VHB destruye los hepatocitos infectados. Este mecanismo estimula primero la necrosis y posteriormente la regeneración celular hepática, aumentando la probabilidad de dañar el DNA celular y acumular errores genéticos. La segunda, relacionada con la integración del DNA viral en el DNA celular, estimula la producción del antígeno X del VHB (HBxAg). Este antígeno podría interactuar en algunas funciones celulares como en la inactivación del gen supresor p53 e inducir la transformación maligna de los hepatocitos²⁵⁰. El hecho de que el CH asiente en más del 80% de los casos en un hígado cirrótico, sugiere que la enfermedad hepática crónica podría ser el factor causal más importante del CH^{127,251}. En condiciones fisiológicas, el hígado es mitóticamente inactivo y relativamente insensible a los carcinógenos químicos, pero si se estimula su división mitótica, se vuelve más sensible a la carcinogénesis química²⁵². Es probable

que la integración del DNA del VHB requiera actividad mitótica, sugiriendo la importancia de la etiología multifactorial del CH. Se han identificado diversos factores ambientales que contribuyen a la progresión de cirrosis hepática y CH en los individuos infectados por el VHB como el consumo de alcohol, la coinfección con el VHC, el VHD y el HIV^{63,92,109,110,110,151-153,253-261}.

Edad y sexo: en nuestro estudio de casos y controles se ha constatado un riesgo mayor de desarrollar CH en los individuos mayores de 50 años respecto a los más jóvenes (OR: 14,71; IC 95%: 3,35-64,63), no evidenciándose ninguna asociación entre la edad y la aparición de enfermedad hepática inespecífica y cirrosis. Estos resultados son congruentes con los hallados en otros estudios y parece ser el reflejo de la larga duración de la infección y de la enfermedad hepática^{92,242}. También se ha observado un riesgo 4 veces superior de desarrollar cirrosis hepática y CH en los hombres respecto a las mujeres (OR cirrosis: 3,8 IC95%: 1,33-10,85; OR CH: 3,84 IC 95%: 0,87-16,98) (Tabla24). No se constató un incremento del riesgo de los hombres respecto a las mujeres en el grupo de los casos con enfermedad hepática inespecífica, sugiriendo que diferencias en la exposición a determinados factores ambientales o endógenos podrían ser determinantes en la progresión de la hepatitis crónica al estadio de cirrosis y al CH según el sexo^{196,242}.

Alcohol y tabaco: en la regresión logística polinómica se ha evidenciado un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática en los individuos con un consumo de alcohol superior a los 60 gr. respecto a los que no consumen o consumen menor cantidad (OR enfermedad hepática inespecífica: 1,76 IC 95%:1,08-2,87; OR cirrosis: 8,57 IC 95%: 3,76-19,51; OR CH: 3,49 IC 95%: 1,12-10,81) (Tabla 24). El incremento del riesgo entre los consumidores de más de 60 gr. de alcohol se confirmó en el análisis multivariado después de ajustar por la presencia de otras variables como la infección del VHC y el VHD, la presencia de replicación del VHB y la historia de episodios de hepatitis aguda (OR: 2,44 IC 95%: 1,46-4,10) (Tabla 26).

Cabe señalar que se ha detectado una interacción entre el consumo de alcohol y la historia de hepatitis agudas ajustando por el resto de variables (Tabla 27). En los individuos que consumían menos de 60 gr. de alcohol diarios, el incremento de desarrollar enfermedad hepática asociado al antecedente de hepatitis agudas fue de 1,69 (IC 95%: 0,84-3,42). Para los individuos que ingirieron más de 60 gr. alcohol diarios, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática fue de 2,02 (IC 95%: 1,15-3,53), y para los que presentaban consumo de alcohol e historia de hepatitis aguda el riesgo fue de 17,92 (IC 95%: 4,11-78,22). Esta interacción refuerza la hipótesis del posible sinergismo entre la infección del VHB y el consumo de alcohol en la etiología de la enfermedad hepática ya hallado en otros estudios^{64,64,113-116}.

No hemos detectado una asociación entre tabaco y desarrollo de enfermedad hepática en los portadores de VHB de nuestro estudio (Tabla 24). Nuestros resultados son similares a los hallados en el estudio realizado en Grecia, que hallaron únicamente un efecto de la exposición de tabaco entre los casos de CH que eran seronegativos al VHB⁶⁵. Por el momento, los resultados en estudios de casos y controles y estudios prospectivos realizados en diferentes países para determinar el tabaco como factor de riesgo para la enfermedad hepática son inconsistentes, y no se ha podido determinar si el tabaco es un factor de riesgo para el CH.

Coinfección con el VHC, VHD, HIV: Se ha detectado un incremento del riesgo de progresión a enfermedad hepática en los individuos que presentaban marcadores serológicos de infección del VHC y del VHD. Para los individuos con coinfección VHB/VHC la regresión logística polinómica evidenció un exceso de riesgo respecto a los infectados solo por el VHB, de 11,97 para la enfermedad hepática inespecífica (IC 95%: 4,61-31,10), de 14,66 para la cirrosis hepática (IC 95%: 2,66 – 80,88) y de 33,56 para el CH (IC 95%: 5,08-221,67). La coinfección del VHD presentó un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y CH (OR cirrosis: 49,51 IC 95%: 2,86-857,46; OR CH: 194,01 IC 95%: 9,08-Infinito) (Tabla 25). En el análisis multivariado sólo se constató un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática en aquellos portadores del VHB

que fueron anti-VHC positivos (OR: 6,85; IC 95%: 2,28-20,52) (Tabla 26). Seguramente la infección del VHD no se asoció a la progresión de la enfermedad hepática en el análisis multivariante por el limitado número de pacientes con las dos infecciones. La coinfección de estos virus podría estimular la lesión necroinflamatoria de las células hepáticas mediada por la inmunidad celular y jugar un papel importante en la carcinogénesis de los sujetos infectados por el VHB.

La regresión politómica constató un riesgo 6 veces superior de desarrollar CH entre los portadores que habían sido transfundidos antes de entrar en la cohorte respecto a los que no recibieron ninguna transfusión (OR CH: 5,89; IC 95%: 1,14-30,58), desapareciendo este efecto en el análisis multivariado (Tablas 25 y 26). Este efecto se ha hallado en otros estudios²⁵⁸, y probablemente es debido a una mayor probabilidad de coinfección con el VHC ya que los dos virus comparten vías de transmisión.

Aunque por falta de consentimiento informado no se determinó el HIV a todos los miembros del estudio, parece detectarse un papel de esta infección en el desarrollo de la enfermedad hepática. No se evidenció ningún sujeto seropositivo al HIV en los controles, y la infección por el HIV estuvo presente en el 12,5% de los casos con enfermedad hepática inespecífica y en el 27,3% de los cirróticos. Solo pudo determinar la infección por HIV en dos casos de CH y fueron negativos (Tabla 25). Es probable que entre los casos la prevalencia de la infección del HIV este infraestimada, ya que los casos detectados mediante el cruce con el Registro de Mortalidad y fallecidos antes de 1984 no fue posible determinar la infección.

En la regresión politómica se observó un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática en los usuarios de drogas por vía parenteral (OR: 29,18; IC 95%: 1,71-499,08) y de CH en los hombres homosexuales (OR: 53,22; IC 95%: 2,76-Infinito) (Tabla 24). El mayor riesgo de progresión de enfermedad hepática en individuos con comportamientos de alto riesgo hallado en nuestro estudio, puede ser el resultado de una medición indirecta de la coinfección del VHB con el HIV, el VHC o el VHD, debido a la alta

prevalencia de estas infecciones en estos grupos. De hecho, en el análisis multivariado el riesgo asociado a desarrollar cirrosis y CH en los grupos de riesgo desapareció al ajustar por la presencia de estas infecciones (Tabla 26).

Diabetes Mellitus: Otro factor que podría contribuir a la progresión de enfermedad hepática es la presencia de Diabetes Mellitus. Estudios poblacionales han sugerido la hipótesis de que la diabetes se asociaba a una mayor incidencia de CH^{262,263}. Estudios de cohorte y estudios de casos y controles han confirmado esta asociación^{154,264-268}. Nuestro estudio ha constatado una asociación entre diabetes y cirrosis hepática (OR: 3,88, IC95%:1,36-11,08), no detectándose para la enfermedad hepática inespecífica y el CH (Tabla 24). El análisis multivariado, después de ajustar por la presencia de otros factores de riesgo, no ha confirmado esta asociación (OR: 1,67; IC95%: 0,76-3,69) (Tabla 26) pero si se ha detectado una interacción entre la diabetes y el consumo de alcohol incluso ajustando por la presencia de otros factores (Tabla 27). Para los sujetos sin diabetes, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática asociado al consumo de más de 60 gr. de alcohol diarios fue 2,20 (IC 95%: 1,28-3,78). En los sujetos con consumo de menos de 60 gr. alcohol diarios, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática asociado a la diabetes fue 1,22 (IC 95%: 0,48-3,10). Para los sujetos con consumo de más de 60 gr. de alcohol diarios, el riesgo de desarrollar enfermedad hepática asociado a la diabetes fue 12,71 (IC 95%: 2,12-75,96).

Se ha postulado diferentes mecanismos carcinógenos de la diabetes : i) la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia característica de la diabetes tipo II podría estimular en las células hepáticas la mitogénesis al estimular el crecimiento o bien al disminuir la capacidad de apoptosis, ii) los efectos metabólicos de la diabetes podría aumentar el riesgo de CH a través de desarrollar esteatosis no relacionada con el alcohol y la progresión de fibrosis, conduciendo a cirrosis hepática debido a la disminución de la oxidación de los ácidos grasos provocando una acumulación de triglicéridos intracitoplasmáticos; iii) los pacientes con lesión hepática prolongada incrementan la resistencia de la insulina, que explicaría la alta prevalencia de intolerancia de la

glucosa en los enfermos hepáticos, explicándose por cambios mutagénicos del propio hepatocito^{155,269}. La interacción hallada entre el consumo de alcohol y diabetes sugiere que el consumo de alcohol podría potenciar la esteatosis hepática asociada en los pacientes diabéticos.

Casos clínicos singulares

Dos pacientes de la cohorte presentaron otros factores de riesgo asociados al CH, la ingesta de arsénico y la hemocromatosis hereditaria.

Arsénico: El arsénico pertenece al grupo 1 de los compuestos químicos considerados carcinógenos en el hombre según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC). Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que la ingesta crónica de arsénico aumenta el riesgo de desarrollar CH respecto a la población no expuesta²⁷⁰⁻²⁷³. La mayoría de estos estudios se han realizado en cohortes de trabajadores expuestos al arsénico^{274,275}, en pacientes tratados con la solución de Fowler²⁷⁶⁻²⁷⁸ y en población general que reside en áreas geográficas donde el agua está contaminada por este producto (India, Taiwan, Argentina, Chile)²⁷⁹⁻²⁸¹. Hay pocas publicaciones, la mayoría son series limitadas de casos, de intoxicaciones agudas al arsénico y describen la sintomatología, las complicaciones y el tratamiento administrado. Ninguna de estas publicaciones incluye un seguimiento a largo plazo (más de 10 años) de estos pacientes en que se describa la aparición de complicaciones hepáticas tardías. En nuestra cohorte, detectamos un CH en un varón que ingirió hace 20 años, 10 mg. de arsénico. El paciente sobrevivió a la intoxicación con secuelas asociadas a la ingesta aguda de AS (polineuropatía y cardiomiopatía con arritmia secundaria). Cuando el paciente asistió a nuestra visita médica no presentaba sintomatología hepática y en los análisis solo destacó una discreta hipertransaminemia. Los marcadores serológicos del VHB fueron negativos para el HBsAg, anti-HBs, HBeAg y el DNA del VHB (por PCR), y positivos el anti-HBe y el anti-HBc total. Los marcadores serológicos para el VHC, VHD y HIV fueron negativos. La tomografía y la resonancia magnética confirmaron

radiológicamente un CH multinodal, que por su patología de base y el tratamiento con Sintrom® no se pudo confirmar mediante biopsia hepática. El paciente actualmente está en remisión tras administrar tratamiento con inyecciones intrahepáticas de etanol y lipiodol.

Hemocromatosis hereditaria: La Hemocromatosis Hereditaria se ha descrito como factor de riesgo de la cirrosis hepática y el CH²⁸²⁻²⁸⁵. El riesgo estimado del CH en los pacientes diagnosticados de hemocromatosis es de 200. Los determinantes genéticos de la hemocromatosis se describieron en 1996 y el gen clonado se denomina HFE^{286,287}. El espectro de las enfermedades asociadas a la hemocromatosis y su contribución en el CH es bastante desconocida. Un estudio realizado en población de etnia negra de Sudáfrica, donde la exposición a la infección del VHB y a aflatoxinas es importante, constató que la sobrecarga de hierro incrementaba 10 veces el riesgo de desarrollar CH, y en los individuos portadores del VHB lo incrementaba unas 33 veces ²⁸⁸. En nuestro estudio se detectó un varón diagnosticado de hemocromatosis que falleció a causa de una cirrosis hepática. La revisión de la historia clínica y la entrevista a los familiares permitieron detectar que el paciente además de la hemocromatosis consumía más de 60 gr. de alcohol diarios y era diabético. No se pudo recoger información de los marcadores serológicos del VHB, VHC y HIV.

Limitaciones del estudio

El estudio caso-control anidado en la cohorte presenta algunas limitaciones que deben de tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados. La primera limitación es que acudieron a la visita médica el 44,6% (n=1.000) de los 2.243 sujetos invitados. La pérdida de sujetos en el seguimiento puede inducir un sesgo de selección, aunque no se constataron diferencias entre los individuos que acudieron y los que no a la visita médica respecto al sexo, la edad media de entrada en la cohorte y en el tiempo de seguimiento. Para minimizar este sesgo, en el estudio de casos y controles se han incluido todos los casos de la cohorte detectados con enfermedad hepática en el

período 1972-2000. Los casos incluidos fueron los detectados en la visita médica del seguimiento activo, los detectados en el registro de mortalidad (fallecidos y que no asistieron a la visita) y los que no aceptaron participar en el estudio (vivos y que no asistieron a la visita).

Otra limitación a tener en cuenta es el posible error de clasificación de los individuos de la cohorte entre casos y controles. Por razones éticas el diagnóstico del estudio fue básicamente clínico ya que no se pudo realizar biopsias hepáticas a todos los sujetos. La posible transferencia de casos en el grupo control o viceversa podría haber ocasionado una infraestimación de los riesgos estimados en nuestro estudio, siendo por tanto nuestros resultados conservadores.

La tercera limitación es que el 25,4% de los casos fueron detectados a través del cruce informático de la cohorte con el Registro de Mortalidad. La información de la exposición a los factores de riesgo de interés en estos sujetos se recogió mediante la revisión de historias clínicas y la entrevista epidemiológica a los familiares, siendo menos precisa que la obtenida por medición directa a los individuos que asistieron a la visita médica²⁸⁹⁻²⁹¹. Además en los casos fallecidos antes de 1984 y 1991 fue imposible obtener información sobre la exposición al VIH y al VHC respectivamente. El sesgo de información incluido ha originado un incremento de información desconocida en algunas variables y por tanto no se ha dispuesto del poder estadístico suficiente para determinar el papel de estas en la etiología de CH.

En resumen, este estudio es importante ya que es la primera cohorte de portadores del VHB con un seguimiento medio de 20,5 años realizado en un país occidental que ha tenido en cuenta el papel de otros factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad hepática. La historia de episodios de hepatitis agudas y la detección de marcadores serológicos de replicación del VHB en portadores del VHB incrementa el riesgo de progresión a cirrosis o al CH. La presencia de factores de riesgo ambientales como la ingesta de alcohol, la infección por el VHC, el VHD, el HIV y la diabetes mellitus

estimulan dicha progresión, reforzando la hipótesis multifactorial en la etiología del CH.

Estos resultados implican que a los pacientes infectados por el VHB se les ha de asegurar un seguimiento médico, sobretodo a aquellos que presentan historia de episodios de hepatitis agudas y marcadores biológicos de replicación del VHB, para detectar precozmente enfermedad hepática. Además se ha de fomentar cambios en algunos hábitos del estilo de vida con el objetivo de: i) prevenir la sobreinfección por el VHD, el VHC y el HIV; ii) abandonar el consumo de alcohol y iii) control de la obesidad con el fin de prevenir el diagnóstico de diabetes mellitus, dada la considerable prevalencia de esta patología y su incremento en los países occidentales.

C conclusiones

Estudio de tendencias

Mortalidad por cirrosis hepática

1. En Catalunya, en el período 1980-1997, se ha evidenciado una disminución significativa de las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en ambos sexos y para todos los grupos de edad, a excepción de los hombres de 25 a 35 en que se ha detectado un aumento significativo de la mortalidad por esta causa (4,5% anual).
2. La disminución de la mortalidad por cirrosis hepática detectada en ambos sexos en Catalunya en el periodo 1980-1997 está en concordancia con la tendencia hallada en muchos países industrializados. La mejor supervivencia de estos pacientes, puede ser explicada en parte por la disminución del consumo de alcohol y las mejoras introducidas en el tratamiento de la cirrosis y sus complicaciones en la década de los 80.
3. El aumento de mortalidad por cirrosis hepática en los hombres de 25 a 35 años detectado en Catalunya en el período de estudio podría explicarse en parte a que este grupo de edad incluye grupos de alto riesgo para la enfermedad hepática crónica (p.e. usuarios de drogas por vía parenteral).

Mortalidad por cáncer hepático

4. En Catalunya, para el mismo período se ha constatado una disminución significativa de las tasas de mortalidad por cáncer hepático en los hombres menores de 60 años. Para los hombres mayores de 60 años, la tendencia de la mortalidad por este cáncer ha permanecido estable.

5. En las mujeres y para todos los grupos de edad, las tasas de mortalidad por cáncer hepático han disminuido significativamente durante todo el periodo de estudio.
6. En Catalunya para el mismo periodo, se ha detectado un aumento significativo de las tasas de mortalidad por tumores de las vías biliares intrahepáticas en ambos sexos.

Incidencia del cáncer hepático

7. Según los datos del Registro de Cáncer Poblacional de Tarragona, las tasas de incidencia del cáncer hepático han permanecido constantes durante el período de estudio en ambos sexos.
8. El aumento significativo detectado en las tasas de incidencia del carcinoma hepatocelular en ambos sexos, en la provincia de Tarragona, podría explicarse por la disminución significativa de la incidencia de tumores hepáticos sin confirmación histológica.
9. En nuestro estudio no se ha constatado un aumento de la mortalidad y la incidencia de cáncer hepático como en otros países europeos (Francia e Italia), los E.U.A. o en Japón, donde el incremento de las tasas de cáncer hepático se ha asociado a la exposición del VHC.

Estudio de cohorte

Seguimiento pasivo: estudio de la mortalidad

10. En los hombres de la cohorte se ha constatado un riesgo 18 veces superior de fallecer por carcinoma hepatocelular respecto a los hombres del grupo control. En las mujeres de la cohorte no se ha evidenciado un riesgo mayor de fallecer por esta causa. Estos resultados son similares a los hallados en estudios prospectivos de sujetos infectados por el VHB realizados en Europa, los E.U.A. y Japón.
11. Para ambos sexos, la infección crónica por el VHB se ha asociado a un mayor riesgo de fallecer por cirrosis hepática (RME hombres: 10,48; RME mujeres: 7,23).
12. El riesgo de fallecer por SIDA en los hombres de la cohorte es 4,6 veces superior al de los hombres del grupo control. El mayor riesgo de fallecer por SIDA en los hombres de la cohorte podría explicarse porque el VHB y el HIV comparten vías de transmisión y por tanto cabría esperar que la coinfección viral fuese mayor en los hombres de la cohorte que en los del grupo control.
13. El exceso de mortalidad por enfermedad infecciosa detectada en los hombres de la cohorte respecto a los del grupo control, es debida a errores en la cumplimentación del certificado de defunción y su posterior codificación. La revisión de las historias clínicas ha permitido constatar que todos los casos de fallecimientos de la cohorte por esta causa estaban directamente relacionados con la infección crónica por el VHB.

14. La tasa de mortalidad anual para el carcinoma hepatocelular en los hombres de la cohorte es 34,1 por 100.000 personas año, similar a la hallada en el Reino Unido, los E.U.A y Japón.
15. La tasa de mortalidad anual para la cirrosis hepática en los hombres de la cohorte, ha sido de 86,8 por 100.000 personas año, y en las mujeres de 22,9.

Seguimiento activo: caso-control anidado

16. La regresión logística politómica del estudio caso-control, ajustando por edad y sexo, identificó como posibles factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática en portadores del VHB: la edad avanzada, el sexo masculino, la historia de episodios de hepatitis agudas, las transfusiones sanguíneas, la diabetes mellitus, el consumo de alcohol, pertenecer a un grupo de alto riesgo, marcadores serológicos de replicación del VHB, la coinfección con el VHC y el VHD. Los factores con efecto protector identificados fueron: estado civil casado y presencia de anticuerpos contra el HBeAg en suero. Los factores identificados en este análisis no difieren de los descritos en los estudios prospectivos y de casos y controles realizados en diferentes áreas geográficas.
17. El análisis de regresión logística multivariada, después de ajustar por todos los factores de riesgo identificados en la regresión logística politómica, constató en portadores del VHB los siguientes factores de progresión a enfermedad hepática: estado civil separado o divorciado, historia de episodios de hepatitis agudas, consumo de más de 60 gr. de alcohol diarios a lo largo de la vida, marcadores serológicos de replicación del VHB y la coinfección con el VHC.
18. En portadores del VHB, existe una interacción supramultiplicativa entre el consumo de más de 60 gr. de alcohol diarios a lo largo de la vida y los antecedentes de episodios de hepatitis aguda en el desarrollo de enfermedad hepática.

19. En portadores del VHB, existe una interacción supramultiplicativa entre el consumo de más de 60 gr. de alcohol diarios a lo largo de la vida y la presencia de diabetes en el progreso de enfermedad hepática.

Bibliografía

1. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965; 191: 541-6.
2. IARC. Hepatitis Viruses, Vol 59. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994
3. Echevarria JM, León P. Virus de la hepatitis B: biología, historia natural y diagnóstico de la infección. *Enfer Infecc Microbiol Clin*. 1995; 13(S1): 22-30.
4. Liang TJ, Ghany M. Hepatitis B e Antigen-the dangerous endgame of hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002; 347(3): 208-10.
5. Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. *Semin Liver Dis*. 2003; 23(1): 5-20.
6. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, Carey W, Brown RS Jr, Luketic VA, Terrault N, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*. 2003; 125(2): 444-51.
7. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology*. 2003; 37(1): 19-26.
8. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*. 2002; 123(6): 1848-56.
9. Nakayoshi T, Maeshiro T, Nakayoshi T, Nakasone H, Sakugawa H, Kinjo F, Orito E, Mizokami M. Difference in prognosis between patients infected with hepatitis B virus with genotype B and those with genotype C in the Okinawa Islands: a prospective study. *J Med Virol*. 2003; 70(3): 350-4.
10. Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver disease. *J Med Virol*. 2003; 70(4): 537-44.
11. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H.

- Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterology*. 2003; 38(7): 656-62.
12. Yuen MF, Sablon E, Wong DK, Yuan HJ, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Role of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B exacerbation. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(4): 593-97.
 13. Sánchez Tapias, JM. Virus de las hepatitis. *Enfer Infecc Microbiol Clin*. 1995; 13(S1), 3-15.
 14. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *J Hepatol*. 2003; 39: S160-S163.
 15. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, Carey W, Brown, RS Jr, Luketic VA, Terrault N, Lok AS. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology*. 2003; 38(3): 619-28.
 16. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B genotypes and precore/basal core promoter mutants in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2002; 37(4): 283-87.
 17. Rokuhara A, Kiyosawa K. Hepatitis B virus: mutations in the precore/basal core promoter and viral replication. *J Gastroenterol*. 2002; 37(4): 318-20.
 18. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology*. 2003; 124(2): 327-34.
 19. Oon CJ, Chen WN, Zhao Y, Teng SW, Leong AL. Detection of hepatitis B surface antigen mutants and their integration in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 1999; 136: 95-99.
 20. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003; 39: S64-S69.
 21. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362(9401): 2089-94.
 22. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol*. 2003; 39: S50-S58.

23. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003; 23(1): 47-58.
24. Lok AS. Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med.* 2002; 346(22): 1682-83.
25. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, IARC Press, 2001.
26. Parkin DM, Whelan, SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII.* Lyon: IARC Scientific Publications N° 143, 1997.
27. Levi F. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI.* *Eur J Cancer.* 1994; 29A: 2315-19.
28. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VIII.* Lyon: IARC Scientific Publications N° 155, IARC Press, 2002
29. WHO Mortality Database. *World Health Statistics Annuals.* 1998. Disponible en internet: (www-dep.iarc.fr)
30. Lee HS, Han ChJ, Kim Ch.Y. Predominant Etiologic Association of Hepatitis C Virus with Hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B Virus in Elderly Patients in a Hepatitis B-Endemic Area. *Cancer.* 1993; 72: 2564-67.
31. Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC, Mason WS, Shen F, Chen GC, Lin WY, Dia A, M'Boup S, Dramé B, London WT. Geographic variations in viral load among Hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 559-65.
32. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003; 23(1): 39-46.
33. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of Primary Liver Cancer. *Semin Liver Dis.* 1999; 19 (3): 271-85.
34. Bosch FX. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. Eds.: Okuda K and Tabor E. In: *Liver cancer.* 1[2], 13-28. Churchill Livingstone. London, 1997.

35. Yu MW, Chang HC, Chang SC, Liaw YF, Lin SM, Liu CJ, Lee SD, Lin CL, Chen PJ, Lin SC, Chen CJ. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B-and C-related risk. *Hepatology*. 2003; 38(6): 1393-400.
36. Yu MW, Yang YC, Yang SY, Cheng SW, Liaw YF, Lin SM, Chen CJ. Hormonal markers and Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(21): 1644-51.
37. International Classification of Diseases, adapted for use in the United States. 8th Revision. Washington, DC: Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication No. 1693, 1967.
38. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification. Washington DC: Department of Health and Human Services (DHHS No. (PHS) 80-1260), 1979.
39. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Clèries R. Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends. *Gastroenterology*. 2004 (in press).
40. World Health Organization. International Classification of Diseases, 10th Revision. Geneva: WHO, 1992.
41. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003; 14 (S5): V128-V149.
42. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. Bethesda: MD National Cancer Institute, 2004.
43. Sharp GB, Cologne JB, Fukuhara T, Itakura H, Yamamoto M, Tokuoka S. Temporal changes in liver cancer incidence rates in Japan: Accounting for death certificate inaccuracies and improving diagnostic techniques. *Int J Cancer*. 2001; 93(5): 751-58.
44. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni jr JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer*. 2001;94: 290-96.

45. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res.* 1987; 47: 4967-72.
46. Benhamiche AM, Faivre C, Minello A, Clinard F, Mitry E, Hillon P, Faivre J. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined french population: 1976-1995. *J Hepatol.*1998; 29: 802-6.
47. Ferlay J, Valdivieso MT. EUCAN Database. Cancer in the European Union in 1990. Unit of Descriptive Epidemiology. Version 1.0. Lyon: International Agency of Research on Cancer, 1996.
48. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN Database. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union (1996 estimates). Version 3.1. Lyon: European Network of Cancer registries. International Agency for Research on Cancer, 1998.
49. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet.* 1997; 350: 1142-43.
50. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999; 340: 745-50.
51. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med.* 2003; 139(10): 817-23.
52. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol.* 2002; 37(6):806-13.
53. Patel T. Increasing Incidence and Mortality of Primary Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology.* 2001; 33: 1353-57.
54. Parkin DM. Studies of cancer in migrant populations: methods and interpretation. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1992; 40: 410-24.
55. Hanley AJG, Choi BCK, Holowaty EJ. Cancer mortality among Chinese migrants: a review. *Int J Epidemiol.* 1995; 2: 255-65.
56. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Cancer Mortality of Chinese in New York City 1988-1992. *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 907-12.

57. Bouchardy C, Parkin DM, Khat M. Cancer mortality among Chinese and South-East Asian migrants in France. *Int J Cancer*. 1994; 58: 638-43.
58. McCredie M, Williams S, Coates M. Cancer mortality in East and Southeast Asian migrants to New South Wales, Australia, 1975-1995. *Br J Cancer*. 1999; 79: 1277-82.
59. Khat M, Bouchardy C, Parkin DM. Cancer mortality among Near Eastern migrants in Australia. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1993; 41: 208-17.
60. Grulich AE, Swerdlow AJ, Head J, Marmot MG. Cancer mortality in African and Caribbean migrants to England and Wales. *Br J Cancer*. 1992; 66: 905-11.
61. King H, Lucke FB. Cancer Mortality among Chinese in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1980; 65: 1141-48.
62. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Liver cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 345-50.
63. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998; 75: 347-54.
64. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero M, Tomasoni V, Fasola M, Gelatti U, Portera G, Boffetta P, Nardi G. Hepatitis B and C virus infection, Alcohol drinking, and Hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology*. 1997; 26(3): 579-84.
65. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D, Stuver SO. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000; 85(4): 498-502.
66. Henry SH, Bosch FX. Foodborne disease and mycotoxin epidemiology. Hui YH, Smith RA, Spoerke jr DG. *Foodborne diseases handbook, vol 3: plant toxicants*. Second Edition, revised and expanded, 593-626. New York. Basel, 2000. Marcel Dekker, Inc.
67. la Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini, F. Oral contraceptives and cancer. *Drug Saf*. 1996; 14: 260-72.

68. Kew MC, Song E, Mohammed A. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case control study in south African black. *Hepatology*. 1990;11: 298-302.
69. The Collaborative MILTS Project Teams. Oral Contraceptives and liver Cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception*. 1997; 56: 275-84.
70. Tanaka K, Hirohata T, Fukuda K, Shibata A, Tsukuma H, Hiyama T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer Causes Control*. 1995;6: 91-8.
71. Austin H. Chap.: 5. The role of tobacco use and alcohol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma.ps: 57-75. In: Eds.:Tabor E, di Bisceglie AM, Purcell RH. *Etiology, pathology, and treatment of hepatocellular carcinoma in North America*. Houston, 1991. PPC - Gulf Publising Company.
72. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tasopoulos N, Lagiou P, Trichopoulos D, Stuver S. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 171-5.
73. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. Vol. 38. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
74. FAO, WHO, Expert Committee, JECFA, and Bosch, F. X. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO food additives series 37. Geneva: WHO/IPCS, 1996.
75. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Ishibashi H. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer*. 1992; 51: 509-14.
76. Tanaka K, Ikematsu H, Hirohata T, Kashiwagi S. Hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese: possible role of type 1b (II) infection. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88: 742-6.
77. Wild CP, Hall AJ. Hepatitis B virus and liver cancer: unanswered questions. Newton R, Beral V, Weiss RA. *Cancer Surveys: Infections and Human Cancer*. Vol 33 , 35-54. NY, 1998. Imperial Cancer Research Fund. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

78. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 387-400.
79. WHO. Geographic Pattern of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Seroprevalence. 1997. Disponible en Internet (www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/HBsAgseroprevalence.htm)
80. WHO. Hepatitis C. Global prevalence (Update). *Wkly Epidemiol Record* 2001; 75: 18-9.
81. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-asians in Los Angeles County, California. *Hepatology.* 1997; 25: 226-8.
82. Yu MC, Tong MJ, Coursaget P, Ross RK, Govindarajan S, Henderson BE. Prevalence of Hepatitis B and C Viral Markers in Black and White Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82(12): 1038-41.
83. Chuang WL, Chang WY, Lu SH, Su WP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, You SL, Chen ChJ. The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *Cancer.* 1992; 69(8): 2052-4.
84. Sun ChA, Farzadegan H, You SL, Lu SN, Wu MH, Wolfe L, Hardy W, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Chen ChJ. Mutual confounding and interactive effects between hepatitis C and Hepatitis b viral infections in hepatocellular carcinogenesis: A population-based Case-control study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 173-8.
85. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of Hepatitis B and C viruses in the etiology of Hepatocellular Carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology.* 1997; 112: 184-7.
86. Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatzilyannis S. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA.* 1991; 265(15): 1974-6.
87. Tzonou A, Trichopoulos D, Kaklamani E, Zavitzanos X, Koumantaki Y, Hsieh CC. Epidemiologic assessment of interactions of hepatitis-C virus with

seromarkers of hepatitis-B and -D viruses, cirrhosis and tobacco smoking in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1991; 49: 377-80.

88. Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY, Ohno E, Okudaira T, Payawal DA, Ono-Nita SK, Imamura M, Kato N, Omata M. Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan?. *Cancer*. 1996; 80: 2060-7.
89. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Cottone M, Rapicetta M, Marino L, Fiorentino G, Craxi A, Ciccaglione A, Giuseppetti R, Stroffolini T, Pagliaro L. Hepatitis C Virus Infection as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. A Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 97-102.
90. Tanaka K, Hirohata T, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Nawata H, Ishibashi H, Maeda Y, Kiyokawa H, Tokunaga K, Irita Y, Takeshita S, Arase Y, Nishino N. Hepatitis C and Hepatitis B in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma in the Japanese Population. *Cancer Res*. 1991; 51: 2842-7.
91. Levrero M, Tagger A, Balsano C, De Marzio E, Avantaggiati ML; Natoli G, Diop D, Villa E, Diodati G, Alberti A. Antibodies to hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1991; 116: 97-102.
92. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, Alberti A. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer*. 1994; 74(9): 2442-8.
93. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, Trande P, Merighi A, Fratti N, Seium Y, Cioni G, Manenti F. Evidence for hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C with and without serological markers of hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 8-13.
94. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent Hepatitis B Virus infection in subjects without Hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001; 34: 194-203.
95. Shibata Y, Nakata K, Tsuruta S, Hamasaki K, Hayashida Y, Kato Y, Nakao K, Eguchi K. Detection of hepatitis B virus X-region DNA in liver tissue from patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis who subsequently developed hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. 1999; 14: 1153-6.

96. Bréchet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Büschenfelde KM, Papakonstantinou A, Hadziyannis S, Romeo R, Colombo M, Rodes J, Bruix J, Williams R, Naoumov N. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol.* 1998; 29: 173-83.
97. Hsia CC, Scudamore CH, di Bisceglie AM., Tabor E. Molecular and serological aspects of HBsAg-negative hepatitis B virus infections in North America. *J Med Virol.* 2003; 70(1): 20-6.
98. Shin H-R, Lee ChU, Park HJ, Seol S-Y, Chung JM, Choi HC, Shigemastu T. Hepatitis B and C virus, clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 933-40.
99. Chang CC, Yu MW, Lu CF, Yang CS, Chen CJ. A nested case-control study on association between Hepatitis C virus antibodies and Primary liver cancer in a cohort of 9,775 men in Taiwan. *J Med Virol.* 1994; 43: 276-80.
100. Park BC, Han BH, Ahn SY, Lee SW, Lee DH, Lee YN, Seo JH, Kim KW. Prevalence of Hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Korea. *J Viral Hepat.* 1995; 2: 195-202.
101. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Hepatitis B and C Virus Infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Chinese : a case-control study. *Int J Cancer.* 1994; 56: 619-21.
102. Liang T, Jeffers L, Cheinquer H, Reddy R, Idrovo I, Parker T, Rabassa A, de Medina M, Schiff E. Viral etiology of hepatocellular carcinoma in United States. *Hepatology.* 1992; 16: 128.
103. Dazza MC, Meneses LV, Girard PM, Paterlini P, Villaroel C, Bréchet C, Larouze B. Polymerase chain reaction for detection of hepatitis B virus DNA in HBsAg seronegative patients with hepatocellular carcinoma from Mozambique. *Ann Trop Med Parasitol.* 1991; 85: 277. 1991.
104. Paterlini P, Gerken G, Khemeny F, Franco D, d'Errico A, Grigioni W, Wands J, Kew M, Pisi E, Tiollais P, Bréchet C. Primary liver cancer in HBsAg negative patients: a study of HBV genome using the polymerase chain reaction. In: Eds.: Hollinger FB, Lemon SM, Margolies HS. *Viral Hepatitis and Liver Disease.* 222. Baltimore, 1991. Williams&Wilkins.
105. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, Wu MH, Chen CJ. Incidence and Cofactors of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular

Carcinoma: A Prospective Study of 12,008 Men in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(8): 674-82.

106. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Bonino F, Chiaramonte M, Colombo M, Craxi A, Manghisi OG, Pasquale G, Pastore G, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy over the last 18 years. *Prog Clin Biol Res.* 1993; 382: 287-94.
107. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Arico S, et al. Chronic hepatitis in carriers of Hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 437-41.
108. Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, Amoroso P, Caredda F, Farci P, Piantino P, Bonino F, Rizzetto M. Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol.* 1987; 5(3): 274-81.
109. Hadziyannis SJ. Hepatitis delta: an overview. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. *Viral Hepatitis and Liver Disease.* 283-9. Turin, 1997. Minerva Medica.
110. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000; 46: 420-6.
111. Nalpas B. Chap.: 16. Alcohol and hepatocellular carcinoma. In: Eds: Bréchet C. *Primary liver cancer: etiological and progression factors.* 231-45. Boca Raton, 1994. CRC Press.
112. Bisceglie AM, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998; 28: 1161-5.
113. Mohamed AE, Kew MC, Groeneveld HT. Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban Southern African blacks. *Int J Cancer.* 1992; 51: 537-41.
114. Chen ChJ, Liang KY, Chang AS, Chang YCh, Lu SN, Liaw YF, Chang WY, Sheen MCh, Lin TM. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1990; 13: 398-406.

115. Oshima A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I, Yamamo H, Tanaka M. Follow-up study of HBsAg-positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. *Int J Cancer*. 1984; 34: 775-9.
116. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and Hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(4): 323-31.
117. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med*. 2002; 347(3): 168-74.
118. Corrao G, Aricò S, Zambon A, Torchio P, Lepore AR, Busellu G, di Orio F, Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti-HCV negative subjects?. *J Hepatol*. 1997; 27: 470-6.
119. Wang LY, You SL, Lu SN, Ho HC, Wu MH, Sun CA, Yang HI, Chien-Jen C. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control*. 2003; 14(3): 241-50.
120. Hirayama T. A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 23(suppl): 114-7.
121. Mayans MV, Calvet X, Bruix J, Bruguera M, Costa J, Estève J, Bosch FX, Bru C, Rodes J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*. 1990; 46: 378-81.
122. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-Pearson Haimen City Cohort: I. Hepatocellular Carcinoma Mortality, Risk factors, and Gender Differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11: 369-76.
123. Ross RK, Yuan JM, Yu MW, Wogan GN, Tu JT, Groopman JD, Gao YT, Henderson BE. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1992; 339: 943-6.

124. Mori M, Hara M, Wada I, Yamamoto K, Honda M, Naramoto J. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 131-9.
125. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki I, Kawashima T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1797-801.
126. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to humans. Tobacco Smoking, Vol. 38. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
127. Yu MW, Hsu FCh, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen ChJ, Liaw YF. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol.* 1997; 145(11): 1039-47.
128. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer.* 2003; 107(1): 106-12.
129. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol. 83. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.
130. Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, Wang J, Wu Y, Liu G, Zhu Y. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male Hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology.* 1999; 30: 379-83.
131. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, people's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3: 3-10.
132. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some traditional herbal medicines, some mycotoxines, naphthalene and styrene. Vol. 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002.
133. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2003; 23(6): 405-9.

134. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, Shao Y, Wu Z, Liu G, Wang X, Sun Z. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology*. 2002; 36(5): 1214-20.
135. Farrell GC, Joshua DE, Uren RF, Baird PJ, Perkins KW, Kronenberg H. Androgen-induced hepatoma. *Lancet*. 1975; 1: 430-2.
136. Yu MW, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-asians of Los Angeles county, California. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83: 1820-6.
137. Mant JW, Vessey MP. Trends in mortality from primary liver cancer in England and Wales 1975-92: influence of oral contraceptives. *Br J Cancer*. 1995; 72: 800-3.
138. Waetjen LE, Grimes DA. Oral contraceptives and primary liver cancer: temporal trends in three countries. *Obstet Gynecol*. 1996; 88: 945-9.
139. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999; 318: 96-100.
140. Beasley RP. Hepatitis B Virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988; 61: 1942-56.
141. Kuper H, Ye W, Broome U, Romelsjo A, Mucci LA, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D, Nyren O. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology*. 2001; 34: 714-8.
142. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1997; 28: 930-8.
143. Mazzella G, Saracco G, Festi D, Rosina F, Marchetto S, Jaboli F, Sostegni R, Pezzoli A, Azzaroli F, Cancellieri C, Montagnani M, Roda E, Rizzetto M. Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(8): 2246-50.

144. di Marco V, lo Iacono O, Cammà C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, Fuschi P, Almasio PL, Craxi A. The long-term course of chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 1999; 30: 257-64.
145. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology*. 1988; 8(6): 1651-4.
146. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M, David E, Verme G, Bonino F. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology*. 1989; 10(2): 198-202.
147. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001; 120(4): 1009-22.
148. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000; 118(3): 554-9.
149. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, Leung NW, Tam JS, Sung JJ. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(2): 406-12.
150. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004; 53(5): 744-9.
151. Fattovich G, Tagger A, Brollo L, Giustina G, Pontisso P, Realdi G, Alberti A, Ruol A. Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis*. 1991; 163(2): 400-2.
152. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pornaro E, Stenico D, Alberti A, Ruol A, Realdi G. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*. 1987; 155(5): 931-5.
153. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, Degott C, Benhamou JP, Erlinger S, Valla D, Marcellin P. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999; 29(4): 1306-10.

154. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 126: 460-8.
155. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Jepsen P, Thulstrup AM, Baron J, Olsen JH, Vilstrup H. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(4): 356-9.
156. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004; 53(5): 750-5.
157. Incidence of acute hepatitis B. United States, 1990-2002. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004; 52(51-52): 1252-4.
158. Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. *J Med Virol*. 2002; 67(3): 444-6.
159. Whittle HC, Maine N, Pilkington J, Mendy M, Fortuin M, Bunn J, Allison L, Howard C, Hall A. Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet*. 1995; 345: 1089-92.
160. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, Lu JCF, Two DM, Lee CC, Lu HC, Cheng SH, Wang YF, Wang Chen C, Lo KJ, Shih CJ, Sung JL, and The hepatitis control committee, The hepatitis steering committee. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA*. 1988; 260: 2231-5.
161. Purcell RH. Chap.: 28. Prospects for prevention of Hepatitis types B and C in North America. In: Tabor E, di Bisceglie AM, Purcell RH. *Etiology, Pathology and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America. Advances in Applied Biotechnology Series, vol.13. p.: 343-54. The Woodlands, TX, 1991. The Portfolio Publishing Company.*
162. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS, and for the Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Universal Hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of Hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1855-907.
163. Lee MS, Kim DW, Lee HS, Kim ChY, Park TS, Yoo KY, Park BJ, Ahn YO. Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male adults: a cohort study in Korea. *Int J Epidemiol*. 1998; 27: 316-9.

164. Namgyal P. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. *J Hepatol.* 2003; 39: S77-S82.
165. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp Belgium. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat.* 1998; 6: 35-47.
166. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Yoshizawa K, Yabu K, Furuta K, Imai H, Nakano Y, Usuda S, Uemura K, and et al. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. The South Kiso Hepatitis Study Group. *Gastroenterology.* 1994; 106: 1596-602.
167. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ.* 1999; 77: 801-7.
168. Epidemiology and prevention of hepatitis B in migrants and sex workers. In: *Viral Hepatitis, 2000;2002; 8(2):6-7.* Disponible en: www.vhpb.org/vhbn2.pdf
169. Hall AJ, Wild CP. Liver cancer in low and middle income countries. *BMJ.* 2003; 326: 994-5.
170. Wild CP, Hall AJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res.* 2000; 462: 381-93.
171. Henry SH, Bosch FX, Troxell TC, Bolger PM. Reducing liver cancer. Global control of aflatoxin. *Science.* 1999; 286: 2453-4.
172. Calvet X, Bruix J, Bru C, Gines P, Vilana R, Sole M, Ayuso MC, Bruguera M, Rodes J. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *J Hepatol.* 1990; 10(3): 311-7.
173. Bruix J, Calvet X, Costa J, Ventura M, Bruguera M, Castillo R, Barrera JM, Ercilla G, Sánchez-Tapias JM, Vall Mayans M, Bru C, Rodes J. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet.* 1989; 8670: 1004-6.
174. Puig X, Puigdefàbregas A, Torné MM. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2001. Busquets E. and Gispert R. 2003. Barcelona, Servei d'Informació i Estudis. Direcció General de Recursos Sanitaris.

175. Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, González JR, Izquierdo A, Marcos R, Moreno V, Peris M, Puig X, Sánchez V, Viladiu P. Càncer Catalunya 2001. Institut Català d'Oncologia. Departament de Sanitat i Seguretat Social. L'Hospitalet de Llobregat, 2001.
176. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the seroepidemiology of Hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine*. 2000; 18: 2345-50.
177. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001; 65(4): 688-93.
178. Sola R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas I, Marrugat J, S.C.D. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin*. 2002; 119(3): 90-5.
179. Salleras Ll, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Bayas JM, Pumarola T, Jiménez de Anta MT. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol*. 1992; 8: 640-4.
180. Fernández E, Schiaffino A, Segura A. Prevalença del consum diari d'alcohol, estat de salut i utilització de serveis sanitaris de la població catalana. Institut Universitari de Salut Pública de Catalunya. L'Hospitalet de Llobregat, 1996.
181. Pardell H, Saltó E, Treserras R, Juncà S, Fernández E, Vicente R, Segura A, Rius E, Salleras L. La evolución del hábito tabaquico en Cataluña. *Med Clin*. 1997; 109(4): 125-9.
182. Departament de Sanitat i Seguretat Social. L'hàbit tabàquic a Catalunya. Situació actual a Catalunya 2002. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 2004.
183. Montesano R, Hainaut P, Wild CP. Hepatocellular carcinoma: from gene to Public Health. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 1844-51.
184. Van der Poel CL, Seifried E, Schaasberg WP. Paying for blood donations: still a risk? *Vox Sang*. 2002; 83(4): 285-93.
185. Dos Santos-Silva I. *Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos*. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. 1999.

186. Bosch FX, Ribes J. Chap.: 1. The epidemiology of primary liver cancer: global epidemiology. In: Tabor E. *Viruses and Liver Cancer*. pp: 1-16. 2002. Elsevier Science.
187. Hall AJ, Winter PD, Wright R. Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. *Lancet*. 1985; 91-3.
188. Crook PD, Jones ME, Hall AJ. Mortality of hepatitis B surface antigen-positive blood donors in England and Wales. *Int J Epidemiol*. 2003; 32: 118-24.
189. Prince AM, Alcabes P. The risk of development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carrier in New York. A preliminary estimate using death-records matching. *Hepatology*. 1982; 2: 15-20.
190. Dodd RY, Nath N. Increased risk for lethal forms of liver disease among HBsAg-positive blood donors in the United States. *J Virol Methods*. 1987; 17: 81-94.
191. Sakuma K, Saitoh N, Kasai M, Jitsukawa H, Yoshino I, Yamaguchi M, Nobutomo K, Yamumi M, Tsuda F, Komazawa T, Nakamura T, Yoshida Y, Okuda K. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology*. 1988; 8(6): 1642-6.
192. Sakuma K, Takahara T, Okuda K, Tsuda F, Mayumi M. Prognosis of Hepatitis B Virus Surface Antigen Carriers in Relation to Routine Liver Function tests: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 1982; 83: 114-7.
193. Iijma T, Saitoh N, Nobutomo K, Mambu M, Sakuma K. A prospective cohort study of hepatitis B surface antigen carriers in a working population. *Gann*. 1984; 75: 571-3.
194. Tokudome S, Ikeda M, Matsushita K, Maeda Y, Yoshinari M. Hepatocellular carcinoma among female japanese hepatitis B virus carriers. *Hepatogastroenterology*. 1987; 34: 246-8.
195. Tokudome S, Ikeda M, Matsushita K, Maeda Y, Yoshinari M. Hepatocellular Carcinoma among HBsAg positive blood donors in Fukuoka, Japan. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988; 2: 235-9.

196. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien SC. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981; ii: 1129-33.
197. Yeh FS, Yu MC, Mo ChCh, Luo S, Tong MJ, Henderson BE. Hepatitis B virus, Aflatoxins and hepatocellular carcinoma in Southern Guangxi, China. *Cancer Res*. 1989; 49: 2506-9.
198. London WT, Evans AA, McGlynn K, Buetow K, An P, Gao L, Lustbader E, Ross E, Chen G, Shen F. Viral, host and environmental risk factors for hepatocellular carcinoma: a prospective study in Haimen City, China. *Intervirolology*. 1995; 38(3-4): 155-61.
199. Tu JT, Gao RN, Zhang DH, Gu BC. Hepatitis B virus and primary liver cancer on Chongming Island, People's Republic of China. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985; 69: 213-5.
200. Percy C, Van Holten V, Muir C International Classification of Diseases for Oncology, 2nd edition (ICD-O-2). Geneva, 1990. World Health Organization.
201. Breslow NE, Day NE, Davis W. Statistical methods in Cancer research. Vol II. The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC Scientific Publications Nº 32, 1987.
202. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthume DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19: 335-51.
203. Gonzalez JR, Llorca FJ, Moreno V. Algunos aspectos metodológicos sobre los modelos edad-período-cohorte. Aplicación a las tendencias de mortalidad por cáncer. *Gac Sanit*. 2002; 16 (3): 267-73.
204. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983; 39: 311-24.
205. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates: age-period and age-cohort models. *Stat Med*. 1987; 6: 449-67.
206. Majó X, Ollé JM, Suelves JM, Torralba L, Colom J. El consum i les actituds de la població catalana respecte a l'alcohol i les drogues socialment no integrades. Enquesta 1990. *Salut Catalunya*. 1994; 8: 115-20.

207. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Eds: Barnett, V., Bradley, R. A., Hunter JS, Kadane JB, Kendall DG, Smith FM, Stigler SM, Watson GS. United States of America, 1989. John Wiley & Sons, Inc.
208. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Aricò S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol.* 1997; 26(1): 100-9.
209. Singh GK, Hoyert DL. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol.* 2000; 72(5): 801-20.
210. Hurwitz ES, Holman RC, Strine TW, Chorba TL. Chronic liver disease mortality in the United States, 1979 through 1989. *Am J Public Health.* 1995; 85(9): 1256-60.
211. Halliday ML, Coates RA, Rankin JG. Changing trends of cirrhosis mortality in Ontario, Canada, 1911-1986. *Int J Epidemiol.* 1991; 20(1): 199-208.
212. la Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Franceschi S, Negri E. Worldwide patterns and trends in mortality from liver cirrhosis, 1955 to 1990. *Ann Epidemiol.* 1990; 4(6): 480-6.
213. Chap.5: Trends in factors that may cause or prevent cancer. Eds.: Swerdlow A, Dos Santos-Silva I, Doll R. Cancer incidence and mortality in England and Wales. Trends and Risk Factors. pp: 19-70. Oxford, 2001. Oxford University Press.
214. Vass A. Rates of liver cirrhosis rise in England, fall in Europe. *BMJ.* 2001; 323(7326): 1388.
215. Corrao G, Rubbiati L, Zambon A, Aricò S. Alcohol-attributable and alcohol-preventable mortality in Italy. A balance in 1983 and 1996. *Eur J Public Health.* 2002; 12: 214-23.
216. Roizen R, Kerr WC, Fillmore KM. Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United states, 1949-94: trend analysis. *BMJ.* 1999; 319: 666-70.
217. Gual A, Colom J. Why has alcohol consumption declined in countries of southern Europe? *Addiction.* 1997; 92 Suppl 1: S21-S31.

218. WHO Regional Office for Europe and European Commission. Highlights on health in Spain. WHO. 1997.
219. Buti M, Bruguera M, Carmona G, Domínguez A, Esteban JJ, Esteban R, Guardia J, Sauleda S, Vidal J. Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública. Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C.(Quaderns de Salut Pública;13). pp: 15-22. Barcelona, 1999. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
220. González A, Esteban JI, Madoz P, Viladomiu L, Genescà J, Muñiz E, Enríquez J, Torras X, Hernández JM, Quer J, Vidal X, Alter HJ, Shih JW, Esteban R, Guardia J. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. *Hepatology*. 1995; 22: 439-45.
221. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*. 2000; 20: 1-16.
222. García Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez Rosado R, Carbó J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 179-83.
223. Amela C, del Amo J, Bruguera M, Castilla J, Echevarría JM, Esteban-Mur JI, and et al. Coinfection by HIV and hepatitis A, B and C virus in adult patients. Review and GESIDA/PNS recommendations. Practice guidelines for the management of HIV infection (2000-2002). GESIDA Consensus Conference [González-García J; Guerra L]. 2003.
224. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338 (13): 853-60.
225. Altes J, Guadarrama M, Force L, Tapiz A, Vilaro J, Garcia I. The impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related hospitalizations in 17 county hospitals in Catalonia, Spain. *Catalonian County Hospitals HIV Infection Study Group. AIDS*. 1999; 13(11): 1418-9.
226. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 492-7.

227. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 240-7.
228. Thomas DL. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus infection. *Hepatology.* 2002; 36 (Suppl.1): S201-S209.
229. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Kozjel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 562-9.
230. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Registre de Trasplantament hepàtic de Catalunya 1984-1994. Servei Català de la Salut. Barcelona 1996.
231. Noble JA, Caces MF, Steffens RA, Stinson FS. Cirrhosis hospitalization and mortality trends, 1970-87. *Public Health Rep.* 1993; 108 (2): 192-7.
232. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron A. J. Trends in primary liver cancer (letter). *Lancet.* 1998; 351: 214-5.
233. Percy C, Ries LG, Van Holten VD. The accuracy of liver cancer as the underlying cause of death on death certificates. *Public Health Rep.* 1990; 105: 361-7.
234. Ribes J, Clèries R, Borràs J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980-1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(9): (in press).
235. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1733-45.
236. Ozturk M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet.* 1991; 338: 1356-9.
237. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology.* 1995; 22: 432-8.

238. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology*. 1987; 7: 302-6.
239. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The Natural History of Asymptomatic Hepatitis B Surface Antigen carriers. *Ann Intern Med*. 1993; 118, 191-4.
240. Feinman SV, Berris B, Cooter N, Sinclair JC, Wrobel DM. Results of a long-term prospective study of the Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) carrier state. *Hepatogastroenterology*. 1982; 29: 58-61.
241. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, Dunaway E, Williams J. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Alaska natives infected with chronic Hepatitis B: A 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000; 32: 842-6.
242. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1051-4.
243. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988; 8: 493-6.
244. Moreno-Otero R, Garcia-Monzón C, Garcia-Sánchez A, Buey LG, Pajares JM, di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow-up study of 46 HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86: 560-4.
245. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M, Alberti A, Realdi G. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*. 1986; 6(2): 167-72.
246. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology*. 1987; 7(4): 758-63.
247. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*. 2001; 135(9): 759-68.

248. Tang B, Kruger WD, Chen G, Shen F, Lin WY, Mboup S, London WT, Evans AA. Hepatitis B viremia is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers. *J Med Virol.* 2004; 72(1): 35-40.
249. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002; 35(6): 1522-7.
250. Johnson PJ. Chap.: 8. The molecular biology of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. In: Tabor E. *Viruses and Liver Cancer.* pp: 101-11. Amsterdam, 2002. Elsevier Science.
251. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1987;4: 140-7.
252. Berman JJ. Cell proliferation and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1988; 7(3): 305-9.
253. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002; 360(9349): 1921-6.
254. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH. Effect of Hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer.* 1997; 76: 968-74.
255. Fong TL, di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 1991; 14(1): 64-7.
256. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, Piccinino F. Virological and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of Hepatitis B, C, and Delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology.* 2000; 32: 1106-10.
257. Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Goedert JJ, Hainaut P, Hall AJ, Whittle H, Montesano R. The Gambia Liver Cancer Study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology.* 2004; 39(1): 211-9.
258. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiamonte M, Stroffolini T, Colucci G, Rizzetto M. Epidemiological and clinical burden of chronic

- hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol.* 2003; 39(6): 1036-41.
259. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35(3): 421-30.
260. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, Sagnelli E, Brunetto MR, Rizzetto M. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology.* 2000; 32: 824-7.
261. Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, Rocca G, Giuliani A, Cozzolongo R, Niro G, Smedile A, Saracco G, Andriulli A, Manghisi OG, Rizzetto M. Changing pattern of chronic Hepatitis D in Southern Europe. *Gastroenterology.* 1999; 117: 161-6.
262. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne Ch, Linet MS, Ekblom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni jr JF. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1472-7.
263. Wideroff L, Gridley G, Mellekjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. Cancer Incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1360-5.
264. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Diabetes mellitus as a risk factor of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30: 250-4.
265. la Vecchia C, Negri E, de Carli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and the risk of primary liver disease. *Int J Cancer.* 1997; 73: 204-7.
266. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami HO. Role of Diabetes Mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(13): 1096-9.
267. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(8): 2462-7.

268. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17(5): 374-9.
269. di Bisceglie AM. What every hepatologist should know about endocrinology: obesity, diabetes, and liver disease. *Gastroenterology.* 2004; 126: 604-6.
270. Nevens F, Fevery J, Van Steenberghe W, Sciote R, Desmet V, De Groote J. Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. A report of eight cases. *J Hepatol.* 1990; 11(1): 80-5.
271. Guo HR. The lack of a specific association between arsenic in drinking water and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2003; 39(3): 383-8.
272. Centeno JA, Mullick FG, Martinez L, Page NP, Gibb H, Longfellow D, Thompson C, Ladich ER. Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Perspect.* 2002; 110 (Suppl 5): 883-6.
273. Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001; 172(3): 249-61.
274. Pimentel JC, Menezes AP. Liver disease in vineyard sprayers. *Gastroenterology.* 1977; 72(2): 275-83.
275. Luchtrath H. The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1983; 105(2): 173-82.
276. Kasper ML, Schoenfield L, Strom RL, Theologides A. Hepatic angiosarcoma and bronchioloalveolar carcinoma induced by Fowler's solution. *JAMA.* 1984; 252(24): 3407-8.
277. Lander JJ, Stanley RJ, Sumner HW, Boswell DC, Aach RD. Angiosarcoma of the liver associated with Fowler's solution (potassium arsenite). *Gastroenterology.* 1975; 68(6): 1582-6.
278. Regelson W, Kim U, Ospina J, Holland JF. Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. *Cancer.* 1968; 21(3): 514-22.

279. Khan MM, Sakauchi F, Sonoda T, Washio M, Mori M. Magnitude of arsenic toxicity in tube-well drinking water in Bangladesh and its adverse effects on human health including cancer: evidence from a review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003; 4(1): 7-14.
280. Santra A, Das Gupta J, De BK, Roy B, Guha Mazumder DN. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol.* 1999; 18(4): 152-5.
281. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health.* 1999; 54(3): 186-93.
282. Hsing AW, McLaughlin JK, Olsen JH, Mellekjær L, Wacholder S, Fraumeni jr JF. Cancer risk following primary hemochromatosis: a population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer.* 1995; 60: 160-2.
283. Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish G. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of multiple-cause mortality data. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 946-53.
284. Stevens RG, Jones Y, Micozzi MS, Taylor PR. Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1047-52.
285. Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer.* 1994; 56: 379-82.
286. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA., McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Wolff RK, A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996; 13(4): 399-408.
287. Bodmer JG, Parham P, Albert ED, Marsh SG. Putting a hold on "HLA-H". The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. *Nat Genet.* 1997; 15(3): 234-5.
288. Mandishona E, MacPhail P, Gordeuk VR, Kedda MA, Paterson AC, Rouault TA, Kew MC. Dietary iron overload as a factor for hepatocellular carcinoma in black africans. *Hepatology.* 1998; 27: 1563-6.

289. Gavaldà L, Porta M, Malalts N, Piñol JL, Fernández E, Maguire A, Cortés I, Carrillo E, Marrugat M, Rifà J, Carrato A, en nombre de los investigadores del Estudio PANKRAS II. Concordancia entre la información facilitada por el paciente y un familiar sobre antecedentes patológicos, consumo de tabaco, de alcohol, de café, y dieta en el cáncer de páncreas exocrino y del sistema biliar extrahepático. *Gac Sanit.* 1995; 9: 334-42.
290. Harlow SD, Linet MS. Agreement between questionnaire data and medical records. The evidence for accuracy of recall. *Am J Epidemiol.* 1989; 129(2): 233-48.
291. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK, McCaffrey LD. A comparison of interview data and medical records for previous medical conditions and surgery. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42(12): 1207-13.

Anexos



Cuestionario epidemiológico

DECÁLOGO DEL ENTREVISTADOR

- 1. PROFESIONALIDAD*
- 2. ADEMÁS DE CODIFICAR, ANOTAR LAS RESPUESTAS QUE NO SEAN NÚMEROS*
- 3. CUANDO SE HA DE ANOTAR LA RESPUESTA, SE ESCRIBIRÁ SIEMPRE EN EL ESPACIO PUNTEADO*
- 4. LEER LAS DIFERENTES OPCIONES DE RESPUESTA, EXCEPTO EL (9.) NO SABE/NO CONTESTA, Y LAS NOTAS*
- 5. LAS PREGUNTAS QUE SE SALTEN QUEDAN EN BLANCO.*
- 6. LAS PREGUNTAS SOBRE CANTIDADES DONDE LA RESPUESTA SEA NINGUNO, SE DEJAN EN BLANCO*
- 7. SITUACIONES EN CURSO, LA FECHA DE FINALIZACIÓN ES LA ACTUAL*
- 8. NO SABE O NO CONTESTA ES 9, 99, Ó 999*
- 9. LOS NÚMEROS SE CODIFICAN OCUPANDO EL ESPACIO DEL EXTREMO DERECHO*
- 10. SE LEERÁN EN VOZ ALTA TODAS LAS PREGUNTAS Y LAS ANOTACIONES ESCRITAS CON MAYÚSCULAS Y NEGRITA*

INTRODUCCIÓN

1. INICIALES DEL
ENTREVISTADOR

--	--	--

2. CÓDIGO ENTREVISTADOR

--

BUENAS TARDES, MI NOMBRE ES

DURANTE EL PERIODO 1970-1982 USTED FUE DONANTE DE SANGRE EN EL HOSPITAL DE BELLVITGE DONDE LE PRACTICARON UNOS ANÁLISIS QUE INDICARON QUE HABÍA PASADO UNA HEPATITIS, Y POR ESTA RAZÓN ERA MEJOR QUE NO DONARA SANGRE. COMO YA SE LE INFORMÓ EN LA CARTA QUE SE LE MANDÓ, HOY LE HAREMOS UNA VISITA MÉDICA Y UNA ENTREVISTA CON TAL DE EVALUAR SI SU HEPATITIS ESTÁ CURADA O BIEN ES NECESARIO REALIZAR UNAS PRUEBAS MÁS ESPECÍFICAS Y SI ES EL CASO FACILITARLE TRATAMIENTO MÉDICO.

QUEREMOS RECORDARLE QUE TODAS SUS RESPUESTAS SON ESTRICTAMENTE CONFIDENCIALES Y QUE NO SERÁN DIVULGADAS A NINGUNA PERSONA FUERA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. UNA VEZ ACABADA LA ENCUESTA, SU NOMBRE SERÁ SEPARADO DEL RESTO DEL CUESTIONARIO, Y POR LO TANTO, SUS RESPUESTAS NO SERÁN RELACIONADAS CON USTED.

ANTES DE EMPEZAR LE QUERRÍA AGRADECER EN NOMBRE DE TODO EL EQUIPO INVESTIGADOR SU PRESENCIA Y COLABORACIÓN EN ESTA ENTREVISTA.

¿TIENE ALGUNA PREGUNTA A POR HACER ANTES DE EMPEZAR?

.....

.....

19. ESTADO CIVIL

- 1. soltero
- 2. casado
- 3. convivencia sin vínculo legal
- 4. viudo
- 5. separado
- 6. divorciado
- 9. desconocido

20. ¿A QUE EDAD EMPEZÓ LA RELACIÓN CON SU PAREJA?

21. ¿A QUÉ EDAD HA FINALIZADO ESTA RELACIÓN?

22. ¿QUÉ ESTUDIOS HA REALIZADO ?

- 1. ninguno
- 2. primarios
- 3. bachillerato
- 4. técnico de grado medio
- 5. licenciatura (Universidad)
- 8. otros
- 9. no sabe/no contesta

23. ¿CUANTOS AÑOS TENIA CUANDO DEJÓ DE ESTUDIAR ?

24. ¿A LO LARGO DE SU VIDA, HA TENIDO ALGUNA ACTIVIDAD PROFESIONAL?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

Si el entrevistado/ada no ha trabajado nunca (ama de casa), que responda la actividad realizada por su marido.

25. ¿CUÁL ES EL TRABAJO QUE HA REALIZADO DURANTE MÁS TIEMPO EN SU VIDA (usted o su marido)?

.....

26. ¿ QUÉ CARGO OCUPA O HA OCUPADO EN ESTE TRABAJO (usted o su marido) ?

.....

27. ¿ POR SU TRABAJO HABITUAL, HA NECESITADO UN TÍTULO ACADÉMICO DETERMINADO ?

AHORA PASAREMOS A FORMULARLE UNAS PREGUNTAS SOBRE LA ÉPOCA EN QUE USTED SE OFRECIÓ A HACER UNA DONACIÓN DE SANGRE Y SE LE DETECTÓ QUE ERA PORTADOR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B.

28. ANTES DE MANDARLE NUESTRA CARTA, ¿SABIA USTED QUE ERA PORTADOR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B?

- 1. sí
- 2. no (pregunta 35)
- 9. no sabe/no contesta

En caso afirmativo:

29. ¿ CUANDO FUE LA PRIMERA VEZ QUE LO SUPO ?

- 1. al donar sangre en el Hospital de Bellvitge
- 2. en un análisis de sangre en otro Centro
- 3. al pasar una hepatitis anterior a la donación de sangre a la CSUB
- 9. no sabe/no contesta

EDAD ÍNDICE

30. ¿ QUÉ EDAD TENIA CUANDO LO SUPO POR PRIMERA VEZ ?

FECHA ÍNDICE

31. ¿ QUÉ AÑO ERA CUANDO LO SUPO POR PRIMERA VEZ ?

1 9

32. ¿ CUANDO LE DIJERON QUE ERA PORTADOR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B, LE HICIERON ANÁLISIS DE SANGRE ?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

33. DESPUÉS DE SABER QUE ERA PORTADOR (EDAD ÍNDICE), ¿LE HAN REALIZADO OTROS ANÁLISIS PARA SABER SI SE HABÍA CURADO?

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 35*)
- 9. no sabe/no contesta

34. ¿TRAE LOS ANÁLISIS QUE LE HAN HECHO?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

35. ¿HA SIDO DIAGNOSTICADO ALGUNA VEZ DE HEPATITIS ? (ICTERÍCIA: piel de color amarillo y/o orines oscuros , y/o heces de color blanco, y/o cansancio)

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 38*)
- 9. no sabe/no contesta

36. ¿ QUÉ EDAD TENIA CUANDO PASÓ LA HEPATITIS?

37. ¿ QUE AÑO ERA CUANDO PASÓ LA HEPATITIS ?

1 9

38. ¿HA PASADO ALGÚN PERIODO ENFERMO Y QUE TUVIERA QUE GUARDAR REPOSO EN LA CAMA DURANTE MÁS DE UNA SEMANA SIN NINGÚN DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO ?

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 42*)
- 9. no sabe/no contesta

¿QUÉ EDAD TENIA CUANDO PASÓ ESTE/OS EPISODIO/S DE MALESTAR ?

39. 40. 41.

42. ¿ HA REALIZADO ALGUNA VEZ UN VIAJE A ÁFRICA, ASIA O SUDAMÉRICA?

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 52*)
- 9. no sabe/no contesta

	PAÍS	EDAD	CÓDIGO PAÍS	DURACIÓN VIAJE
¿A QUÉ PAÍS/ES HA ESTADO?	43. <input type="text"/> <input type="text"/>	44. <input type="text"/> <input type="text"/>	45. <input type="checkbox"/>
.....	46. <input type="text"/> <input type="text"/>	47. <input type="text"/> <input type="text"/>	48. <input type="checkbox"/>
.....	49. <input type="text"/> <input type="text"/>	50. <input type="text"/> <input type="text"/>	51. <input type="checkbox"/>

Rellenar el tiempo de duración de cada viaje con los siguientes códigos:

1. menos de un mes, 2. > 1 mes - ≤ 1 año, 3. 1 año - 5 años, 4. más de 5 años , 9. no lo sabe

52. A LO LARGO DE SU VIDA, ¿HA RECIBIDO TRANSFUSIONES DE SANGRE O PLASMA ?

1. sí
2. no (*pregunta 57*)
9. no sabe/no contesta

. ¿ QUE EDAD TENIA CUANDO RECIBIÓ LA/LAS TRANSFUSIÓN/ES DE SANGRE O PLASMA ?

53.

54.

55.

56.

57. AL LO LARGO DE SU VIDA, ¿SE LE HA PRACTICADO ALGUNA OPERACIÓN ?

1. sí
2. no (*pregunta 62*)
9. no sabe/no contesta

. ¿A QUÉ EDAD/ES FUE OPERADO?

58.

59.

60.

61.

62. AL LO LARGO DE SU VIDA, ¿SE LE HA PRACTICADO ACUPUNTURA O SE HA PERFORADO LAS OREJAS PARA COLOCARSE PENDIENTES?

1. sí
2. no (*pregunta 67*)
9. no sabe/no contesta

. ¿ QUÉ EDAD TENIA CUANDO LE HICIERON ACUPUNTURA I/O PERFORADO LAS OREJAS?

63.

64.

65.

66.

67. A LO LARGO DE SU VIDA, ¿SE HA HECHO TATUAJES EN LA PIEL ?

1. sí
2. no (pregunta 72)
9. no sabe/no contesta

¿ QUÉ EDAD TENIA CUANDO SE HIZO LOS TATUAJES ?

68.

69.

70.

71.

72. APROXIMADAMENTE, ¿CUANTAS VECES HA IDO AL DENTISTA A LO LARGO DE SU VIDA?

1. nunca
2. un vez
3. de 2 a 5 veces
4. de 6 a 10 veces
5. de 11 a 20 veces
6. de 21 a 50 veces
7. de 51 a 100 veces
8. más de 100 veces
9. no sabe/ no contesta

73. APROXIMADAMENTE, ¿CUANTAS VECES HA IDO AL CALLISTA A LO LARGO DE SU VIDA?

1. nunca
2. un vez
3. de 2 a 5 veces
4. de 6 a 10 veces
5. de 11 a 20 veces
6. de 21 a 50 veces
7. de 51 a 100 veces
8. más de 100 veces
9. no sabe/ no contesta

74. A LO LARGO DE SU VIDA, ¿SE HA PINCHADO ALGUNA VEZ CON MATERIAL POSIBLEMENTE CONTAMINADO POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (por ejemplo: jeringas, agujas hospitalarias, material utilizado por un enfermo con hepatitis B)?

1. sí
2. no (*pregunta 79*)
9. no sabe/no contesta

. ¿ QUÉ EDAD TENIA CUANDO SE PINCHÓ CON EL MATERIAL CONTAMINADO ?

75.

76.

77.

78.

79. DURANTE SU INFANCIA (< DE 10 AÑOS), ¿CUANTAS INYECCIONES INTRAMUSCULARES LE ADMINISTRARON ?

1. nunca
2. un vez
3. de 2 a 5 veces
4. de 6 a 10 veces
5. de 11 a 20 veces
6. de 21 a 50 veces
7. de 51 a 100 veces
8. más de 100 veces
9. no sabe/ no contesta

80. DESPUÉS DE SU INFANCIA (> 10 AÑOS), ¿CUANTAS INYECCIONES INTRAMUSCULARES LE ADMINISTRARON ?

1. nunca
2. un vez
3. de 2 a 5 veces
4. de 6 a 10 veces
5. de 11 a 20 veces
6. de 21 a 50 veces
7. de 51 a 100 veces
8. más de 100 veces
9. no sabe/ no contesta

81. ¿ HA SIDO USTED HIJO ADOPTADO ?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

82. ¿HA VIVIDO USTED EN UN ORFANATO ?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

83. ¿HA ESTADO ALGUNA VEZ INGRESADO EN UNA PRISIÓN?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

84. ¿HA PRACTICADO A MENUDO LA NATACIÓN DURANTE SU INFANCIA Y/O JUVENTUD ?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS VAN DIRIGIDAS A TODAS LAS RELACIONES SEXUALES QUE EL ENTREVISTADO/A HAYA MANTENIDO A LO LARGO DE SU VIDA. ES DECIR LAS RELACIONES SEXUALES MATRIMONIALES Y EXTRAMATRIMONIALES, ASÍ COMO TODAS AQUELLAS RELACIONES SEXUALES OCASIONALES O DE CORTA DURACIÓN.

85. ¿ HA MANTENIDO RELACIONES SEXUALES COMPLETAS?

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 103*)
- 9. no sabe/no contesta

86. ¿A QUÉ EDAD EMPEZÓ A MANTENER RELACIONES SEXUALES COMPLETAS ?

relaciones sexuales con el sexo contrario. Se incluyen las prostitutas.

87. DURANTE SU VIDA, ¿CUANTOS COMPAÑEROS HETEROSEXUALES HA TENIDO?

Si tiene alguna dificultad para contestar, sugiera al entrevistado/a los siguientes intervalos:

(1) ninguno, (2) uno, (3) de 2 a 5, (4) de 6 a 10, (5) de 11 a 20, (6) de 21 a 50, (7) de 51 a 100, (8) más de 100, (9) no sabe

relaciones sexuales con el mismo sexo. Se incluyen las prostitutas.

88. DURANTE SU VIDA, ¿CUANTOS COMPAÑEROS HOMOSEXUALES HA TENIDO ?

Si tiene alguna dificultad para contestar, sugiera al entrevistado/a los siguientes intervalos:

(1) ninguno, (2) un, (3) de 2 a 5, (4) de 6 a 10, (5) de 11 a 20, (6) de 21 a 50, (7) de 51 a 100, (8) más de 100, (9) no sabe

Mujeres: pasar a la pregunta 93

89. ¿HA MANTENIDO ALGUNA VEZ CONTACTOS SEXUALES CON PROSTITUTAS?

1. sí
2. no (pregunta 93)
9. no sabe

90. ¿A QUÉ EDAD MANTUVO LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL CON UNA PROSTITUTA?

91. ¿A QUÉ EDAD HA MANTENIDO LA ÚLTIMA RELACIÓN SEXUAL CON UNA PROSTITUTA?

92. ¿CON CUANTAS PROSTITUTAS DIFERENTES HA MANTENIDO RELACIONES SEXUALES DURANTE SU VIDA?

Si tiene alguna dificultad para contestar, sugiera al entrevistado/a Los siguientes intervalos:

(1) ninguna, (2) una, (3) de 2 a 5, (4) de 6 a 10, (5) de 11 a 20, (6) de 21 a 50, (7) de 51 a 100, (8) más de 100, (9) no sabe

93. ¿HA EJERCIDO ALGUNA VEZ LA PROSTITUCIÓN ? 1. sí
2. no (pregunta 97)
9. no sabe/no contesta

94. ¿A QUÉ EDAD EMPEZÓ EN LA PROSTITUCIÓN ?

95. ¿A QUÉ EDAD DEJÓ LA PROSTITUCIÓN ?

96. ¿PODRÍA DECIR EL NÚMERO DE CLIENTES/AS QUE TUVO EL ÚLTIMO AÑO ?

Si tiene alguna dificultad para contestar, sugiera al entrevistado/a
Los siguientes intervalos:

(1) ninguno, (2) uno, (3) de 2 a 5, (4) de 6 a 10, (5) de 11 a 20, (6) de 21 a 50,
(7) de 51 a 100, (8) más de 100, (9) no sabe

DURANTE EL PERIODO QUE ESTUVO EN EL PAÍS/ES ANTES CITADOS

97. ¿MANTUVO RELACIONES SEXUALES CON PERSONAS NATIVAS DE AQUEL PAÍS/ES?

1. sí
2. no (pregunta 100)
9. no sabe/no contesta

Mujeres: pasar a la pregunta 100

98. ¿MANTUVO RELACIONES SEXUALES CON PROSTITUTAS DE AQUEL PAÍS/ES?

1. sí
2. no (pregunta 100)
9. no sabe

99. ¿CUÁNTOS CONTACTOS CON PROSTITUTAS DIFERENTES MANTUVO DURANTE EL
TIEMPO QUE PERMANECIÓ EN AQUEL PAÍS/ES?

Si tiene alguna dificultad para contestar, sugiera al entrevistado/a
los siguientes intervalos de frecuencia:

(1) uno, (2) de 2 a 5, (3) de 6 a 10, (4) de 11 a 20, (5) de 21 a 50,
(6) de 50 a 100, (7) más de 100, (9) no sabe

100. ¿ES SU MARIDO/MUJER O SU COMPAÑERO/A ACTUAL PORTADOR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B?

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 103*)
- 9. no sabe/no contesta

101. ¿SE LE HA PRACTICADO ALGUNA ANALÍTICA PARA SABERLO ?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

102. ¿DESDE CUANDO SU COMPAÑERO/A SEXUAL ACTUAL ES PORTADOR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B?

- 1. antes de iniciar la relación sexual con usted
- 2. después de iniciar la relación sexual con usted
- 9. no sabe/no contesta

103. ¿SABE SI ALGÚN OTRO FAMILIAR SUYO ES PORTADOR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B?

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 105*)
- 9. no sabe/no contesta

104. ¿QUIÉNES SON ESTOS FAMILIARES ?

anotar el parentesco

105. DURANTE SU VIDA, ¿HA FUMADO (100 O MÁS CIGARRILLOS, O 12 O MÁS PIPAS, O 12 O MÁS "PUROS"?)

- 1. sí
- 2. no (*pregunta 159*)
- 9. no sabe/no contesta

DESCRÍBAME, POR FAVOR LOS PERIODOS DE SU VIDA DE FUMADOR Y LAS CANTIDADES QUE HA CONSUMIDO. POR FAVOR OLVIDE LOS DETALLES DE CORTA DURACIÓN (POR EJEMPLO SI DEJÓ DE FUMAR DURANTE 6 MESES O MENOS). INTENTE RESUMIR LOS CAMBIOS MÁS IMPORTANTES DE SU VIDA EN RELACIÓN A LA CANTIDAD DEL TABACO Y AL TIPO DE TABACO.

NORMAS PARA CUMPLIMENTAR LAS TABLAS DE CONSUMO DE TABACO, ALCOHOL , DROGAS INTRAVENOSAS, ANTICONCEPTIVOS Y TRATAMIENTOS HORMONALES

Los intervalos de edad formados entre la primera y la segunda columna, han de estar anotados en orden cronológico, desde la edad más antigua a la más actual.

Si un intervalo es inferior a un año, la edad de inicio y la edad final será la misma.

Primera columna " edad inicio":

. cuando el entrevistado/ada en lugar de dar una edad concreta da un intervalo, se anotará siempre el punto medio de este. Por ejemplo: empezó a fumar entre los 17 y 19 años, se anotará 18 años.

. si el entrevistado/ada en lugar de dar una edad concreta, da 2 edades consecutivas, se anotará siempre la más pequeña. Por ejemplo: empezó a fumar a los 17 ó 18 años, se anotará 17 años.

Segunda columna "edad final":

. no puede nunca quedar en blanco. Se siguen las mismas instrucciones que a la 1ª columna "edad inicio".

. si la persona fuma p.e. en la actualidad, siempre se pondrá la edad actual para cerrar este periodo.

. si la persona ha mantenido el hábito siempre, pero se ha rellenado más de una fila, debido a cambios en la cantidad del consumo, en esta columna se ha de mantener la misma edad que la primera columna de la fila siguiente. Por ejemplo: fumó desde los 15 a los 30 años, pero a los 20 años cambió de cigarrillos negros a rubios, las columnas serán 15-20 y 20-30.

Columnas " N° de cigarrillos o N° de unidades" y " Periodo"

. el n° de unidades consumidas se anotará en la columna destinada a esta finalidad.

. si la persona no contesta un número concreto de cigarrillos p. e., sea cual fuere la frecuencia con que se fuma, se anotará el punto medio del intervalo de números que conteste. Por ejemplo: de 20 a 30 cigarrillos (25), o bien de un paquete a un paquete y medio (25 cigarrillos).

. la frecuencia con que se consume un producto puede ser muy diferente (diario, semanal, mensual, ...). Por este motivo la columna "periodo" se ha incluido en las tablas, para señalar la periodicidad del consumo anotado en la columna "n° de unidades".

CIGARRILLOS

EDAD INICIO	EDAD FINAL	(*) COLOR	(**) FILTRO	Nº CIGARRILLOS	PERIODO (***)
106. <input type="text"/>	107. <input type="text"/>	108. <input type="text"/>	109. <input type="text"/>	110. <input type="text"/>	111. <input type="text"/>
112. <input type="text"/>	113. <input type="text"/>	114. <input type="text"/>	115. <input type="text"/>	116. <input type="text"/>	117. <input type="text"/>
118. <input type="text"/>	119. <input type="text"/>	120. <input type="text"/>	121. <input type="text"/>	122. <input type="text"/>	123. <input type="text"/>
124. <input type="text"/>	125. <input type="text"/>	126. <input type="text"/>	127. <input type="text"/>	128. <input type="text"/>	129. <input type="text"/>
130. <input type="text"/>	131. <input type="text"/>	132. <input type="text"/>	133. <input type="text"/>	134. <input type="text"/>	135. <input type="text"/>

(*) (1. rubio, 2. negro, 3. los dos tipos, 9. no sabe)

(**) (1. con filtro, 2. sin filtro, 3. los dos tipos, 9. no sabe)

(***) (1. por día, 2. por semana, 3. por mes, 4. por año, 9. no sabe/no contesta)

SI NO HA FUMADO NUNCA CIGARRILLOS, LA TABLA HA DE QUEDAR EN BLANCO !!!

PIPAS Y/O PUROS

EDAD INICIO	EDAD FINAL	(*) TIPO DE TABACO	Nº DE UNIDADES	PERIODO (**)
136. <input type="text"/>	137. <input type="text"/>	138. <input type="text"/>	139. <input type="text"/>	140. <input type="text"/>
141. <input type="text"/>	142. <input type="text"/>	143. <input type="text"/>	144. <input type="text"/>	145. <input type="text"/>
146. <input type="text"/>	147. <input type="text"/>	148. <input type="text"/>	149. <input type="text"/>	150. <input type="text"/>
151. <input type="text"/>	152. <input type="text"/>	153. <input type="text"/>	154. <input type="text"/>	155. <input type="text"/>

(*) (1. puros, 2. pipas, 3. los dos tipos alternativamente, 4. otros tipos de tabaco, 9. no sabe)

(**) (1. por día, 2. por semana, 3. por mes, 4. por año, 9. no sabe/no contesta)

SI NO HA FUMADO NUNCA PUROS/PIPAS, LA TABLA HA DE QUEDAR EN BLANCO !!!

SI HA FUMADO CIGARRILLOS:

156. ¿ASPIRA/BA USTED EL HUMO DEL CIGARRILLO?

- 1. nunca
- 2. a veces
- 3. siempre
- 9. no sabe/no contesta

157. ¿UTILIZA O HA UTILIZADO FILTROS?

- 1. nunca
- 2. a veces
- 3. siempre
- 9. no sabe/no contesta

158. ¿FUMA/BA LOS CIGARRILLOS HASTA EL FILTRO?

- 1. nunca
- 2. a veces
- 3. siempre
- 9. no sabe/no contesta

159. ¿DURANTE SU VIDA HA BEBIDO ALCOHOL? (20 Ó MÁS CERVEZAS, 20 Ó MÁS VASOS DE VINO, 10 Ó MÁS COPAS DE LICOR)

- 1. sí
- 2. no (pregunta 235)
- 9. no sabe/no contesta

DESCRÍBAME POR FAVOR, SU CONSUMO DE ALCOHOL Y LAS CANTIDADES QUE HA TOMADO. POR FAVOR, OLVIDE LOS DETALLES DE CORTA DURACIÓN (POR EJEMPLO SI DEJÓ DE BEBER DURANTE 6 MESES O MENOS). INTENTE RESUMIR LOS CAMBIOS MÁS IMPORTANTES DE SU VIDA EN RELACIÓN A LA CANTIDAD DE ALCOHOL Y EL TIPO DE ALCOHOL.

CERVEZA

EDAD INICIO	EDAD FINAL	(*) TIPOS DE ENVASE	Nº UNIDADES	PERIODO (**)
160. <input type="text"/>	161. <input type="text"/>	162. <input type="text"/>	163. <input type="text"/>	164. <input type="text"/>
165. <input type="text"/>	166. <input type="text"/>	167. <input type="text"/>	168. <input type="text"/>	169. <input type="text"/>
170. <input type="text"/>	171. <input type="text"/>	172. <input type="text"/>	173. <input type="text"/>	174. <input type="text"/>
175. <input type="text"/>	176. <input type="text"/>	177. <input type="text"/>	178. <input type="text"/>	179. <input type="text"/>
180. <input type="text"/>	181. <input type="text"/>	182. <input type="text"/>	183. <input type="text"/>	184. <input type="text"/>

(*) (1. un tercio, 2. un "quinto", 3. lata, 4 cualquiera de les tres anteriores, 9. no sabe)
 (**) (1. por día, 2. por semana, 3. por mes, 4. por año, 9. no sabe/no contesta)

SI NO HA BEBIDO NUNCA CERVEZA, LA TABLA HA DE QUEDAR EN BLANCO !!!

VINO/CAVA

EDAD INICIO	EDAD FINAL	(*) TIPOS DE ENVASE	Nº UNIDADES	PERIODO (**)
185. <input type="text"/>	186. <input type="text"/>	187. <input type="text"/>	188. <input type="text"/>	189. <input type="text"/>
190. <input type="text"/>	191. <input type="text"/>	192. <input type="text"/>	193. <input type="text"/>	194. <input type="text"/>
195. <input type="text"/>	196. <input type="text"/>	197. <input type="text"/>	198. <input type="text"/>	199. <input type="text"/>
200. <input type="text"/>	201. <input type="text"/>	202. <input type="text"/>	203. <input type="text"/>	204. <input type="text"/>
205. <input type="text"/>	206. <input type="text"/>	207. <input type="text"/>	208. <input type="text"/>	209. <input type="text"/>

(*) (1. vaso (200 cc = copa de agua), 2. vaso (100 cc = copa de vino) , 3. cualquiera de los anteriores, 9. no sabe)
 (**) (1. por día, 2. por semana, 3. por mes, 4. por año, 9. no sabe/no contesta)

SI NO HA BEBIDO NUNCA VINO/CAVA, LA TABLA HA DE QUEDAR EN BLANCO !!!

LICORES

EDAD INICIO	EDAD FINAL	(*) TIPOS DE ENVASE	Nº UNIDADES	PERIODO (**)
210. <input type="text"/>	211. <input type="text"/>	212. <input type="text"/>	213. <input type="text"/>	214. <input type="text"/>
215. <input type="text"/>	216. <input type="text"/>	217. <input type="text"/>	218. <input type="text"/>	219. <input type="text"/>
220. <input type="text"/>	221. <input type="text"/>	222. <input type="text"/>	223. <input type="text"/>	224. <input type="text"/>
225. <input type="text"/>	226. <input type="text"/>	227. <input type="text"/>	228. <input type="text"/>	229. <input type="text"/>
230. <input type="text"/>	231. <input type="text"/>	232. <input type="text"/>	233. <input type="text"/>	234. <input type="text"/>

(*) (1. vaso pequeño (100 cc), 2. copas pequeñas de licor, 3. combinados (cubalibres, "carajillos"), 4. cualquiera de las tres anteriores, 5. otros, 9. no sabe)

(**) (1. por día, 2. por semana, 3. por mes, 4. por año, 9. no sabe/no contesta)

SI NO HA BEBIDO NUNCA LICORES, LA TABLA HA DE QUEDARSE EN BLANCO !!!

235. ¿HA TOMADO ALGUNA VEZ DROGAS POR VÍA PARENTERAL (VÍA ENDOVENOSA)?

1. sí
2. no (*pregunta 257*)
9. no sabe/no contesta

236. ¿CUÁNTAS VECES SE HA PINCHADO DURANTE SU VIDA?

1. un vez
2. de 2 a 5 veces
3. de 6 a 10 veces
4. de 11 a 50 veces
5. más de 50 veces
9. no sabe/no contesta

EDAD INICIO	EDAD FINAL	HA COMPARTIDO JERINGUILLAS?	Nº PINCHAZOS	PERIODO (*)
237. <input type="text"/>	238. <input type="text"/>	239. <input type="checkbox"/>	240. <input type="checkbox"/>	241. <input type="checkbox"/>
242. <input type="text"/>	243. <input type="text"/>	244. <input type="checkbox"/>	245. <input type="checkbox"/>	246. <input type="checkbox"/>
247. <input type="text"/>	248. <input type="text"/>	249. <input type="checkbox"/>	250. <input type="checkbox"/>	251. <input type="checkbox"/>
252. <input type="text"/>	253. <input type="text"/>	254. <input type="checkbox"/>	255. <input type="checkbox"/>	256. <input type="checkbox"/>

(*) (1. por día, 2. por semana, 3. por mes, 4. por año, 9. no sabe/no contesta)

SI NUNCA SE HA PINCHADO, LA TABLA HA DE QUEDAR EN BLANCO !!!

Hombres: pasar a la pregunta 346

257. ¿ HA TOMADO ALGUNA VEZ EN SU VIDA ANTICONCEPTIVOS ORALES Y/O INYECTABLES PARA CONTROLAR LA NATALIDAD O POR ALGÚN OTRO MOTIVO ?

- 1. sí
- 2. no (pregunta 276)
- 9. no sabe

INTENTE RECORDAR POR FAVOR LOS ANTICONCEPTIVOS QUE HA TOMADO O TOMA PARA NO QUEDAR EMBARAZADA Y CUANTO TIEMPO LOS HA TOMADO:

EDAD INICIO	EDAD FINAL	MARCA	(*) CÓDIGO	(**) VÍA
256. <input type="checkbox"/>	257. <input type="checkbox"/>	258.	<input type="checkbox"/>	259. <input type="checkbox"/>
260. <input type="checkbox"/>	261. <input type="checkbox"/>	262.	<input type="checkbox"/>	263. <input type="checkbox"/>
264. <input type="checkbox"/>	265. <input type="checkbox"/>	266.	<input type="checkbox"/>	267. <input type="checkbox"/>
268. <input type="checkbox"/>	269. <input type="checkbox"/>	270.	<input type="checkbox"/>	271. <input type="checkbox"/>
272. <input type="checkbox"/>	273. <input type="checkbox"/>	274.	<input type="checkbox"/>	275. <input type="checkbox"/>

RECORDATORIO

Microdiol
Gynovin
Minulet
Microgynona
Triagynon
Ovoplex
Topasel
Primosiston
Neogymona
Depo-progevera

(*) 1. estrógeno + progesterona, 2. estrógeno, 3. progesterona, 9. otros)
(**) 1. oral, 2. inyectable, 3. vaginal, 4. cutánea, 9. no sabe)

¿ HA TENIDO QUE TOMAR A LO LARGO DE SU VIDA ALGÚN TRATAMIENTO HORMONAL POR LOS SIGUIENTES MOTIVOS?

1. sí, 2. no, 9. no sabe

276. REGULACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN

277. PROBLEMAS DE LACTANCIA

278. DIFICULTAD EN QUEDAR EMBARAZADA

279. DOLORES EN LOS PECHOS

280. DOLOR CON LAS MENSTRUACIONES

281. ACNÉ

282. PÉRDIDAS DE SANGRE VAGINALES

283. TRATAMIENTOS CUTÁNEOS (antiarrugas, flexibilidad en la piel)

284. SÍNTOMAS MENOPAUSIA (sofocones)

285. DESGASTE EN LOS HUESOS (osteoporosis)

286. PICOR Y DOLOR DURANTE EL ACTO SEXUAL (vaginitis atrófica)

287. PREVENCIÓN DE ABORTOS

INTENTE RECORDAR POR FAVOR CUALES SON ESTOS FÁRMACOS DE TIPO HORMONAL, Y EN QUE PERIODO DE SU VIDA LOS TOMÓ

EDAD INICIO	EDAD FINAL	MARCA	(*) CÓDIGO	(**) VÍA
288. <input type="text"/>	289. <input type="text"/>	290.	<input type="checkbox"/>	291. <input type="checkbox"/>
292. <input type="text"/>	293. <input type="text"/>	294.	<input type="checkbox"/>	295. <input type="checkbox"/>
296. <input type="text"/>	297. <input type="text"/>	298.	<input type="checkbox"/>	299. <input type="checkbox"/>
300. <input type="text"/>	301. <input type="text"/>	302.	<input type="checkbox"/>	303. <input type="checkbox"/>
304. <input type="text"/>	305. <input type="text"/>	306.	<input type="checkbox"/>	307. <input type="checkbox"/>

RECORDATORIO

Gynovin
 Microdiol
 Minulet
 Microgynona
 Triagynon
 Ovoplex
 Topasel
 Primositon
 Depo-progevera
 Diane
 Fertinorm
 HCG-HMG leporide
 Luferan 500
 Progyluton
 Estraderm
 Progesterona
 Novaldex
 Zoladex
 Pergonal
 Danatrol
 Progyluton
 Equin
 Tamoxifeno

(*) 1. estrógeno + progesterona, 2. estrógeno, 3. progesterona, 9. otros)

(**) 1. oral, 2. inyectable, 3. vaginal, 4. cutánea, 9. no sabe

308. ¿HA ESTADO EMBARAZADA ?

1. sí
 2. no (pregunta 346)
 9. no sabe/no contesta

309. ¿CUANTOS HIJOS VIVOS HA TENIDO?

AHORA LE PEDIRÉ INFORMACIÓN SOBRE CADA UNO DE SUS EMBARAZOS. ES IMPORTANTE QUE RECUERDE CADA EMBARAZO Y CADA ABORTO VOLUNTARIO Y/O ESPONTÁNEO QUE HAYA TENIDO.

EDAD EMBARAZO	MESES EMBARAZO	TIPO DE PARTO (*)	ESTADO HIJO AL NACER (**)	Nº DE HIJOS EN EL PARTO	MESES DE LACTANCIA NATURAL
310. <input type="text"/>	311. <input type="text"/>	312. <input type="text"/>	313. <input type="text"/>	314. <input type="text"/>	315. <input type="text"/>
316. <input type="text"/>	317. <input type="text"/>	318. <input type="text"/>	319. <input type="text"/>	320. <input type="text"/>	321. <input type="text"/>
322. <input type="text"/>	323. <input type="text"/>	324. <input type="text"/>	325. <input type="text"/>	326. <input type="text"/>	327. <input type="text"/>
328. <input type="text"/>	329. <input type="text"/>	330. <input type="text"/>	331. <input type="text"/>	332. <input type="text"/>	333. <input type="text"/>
334. <input type="text"/>	335. <input type="text"/>	336. <input type="text"/>	337. <input type="text"/>	338. <input type="text"/>	339. <input type="text"/>
340. <input type="text"/>	341. <input type="text"/>	342. <input type="text"/>	343. <input type="text"/>	344. <input type="text"/>	345. <input type="text"/>

NOTA: los abortos y los embarazos con hijos nacidos muertos también se anotan.

(*) 1. vía vaginal
 2. cesárea
 3. aborto espontáneo
 4. aborto voluntario
 9. no sabe

(**) 1. vivo
 2. muerto
 9. no sabe

346. ¿HA SIDO DIAGNOSTICADO/A DE DIABETES?

1. sí
2. no (*pregunta 350*)
9. no sabe

347. ¿A QUE EDAD FUE DIAGNOSTICADO DE DIABETES?

348. ¿QUÉ TIPO DE CONTROL Y/O TRATAMIENTO HA SEGUIDO PARA LA DIABETES?

1. sólo dieta
2. dieta i tratamiento con pastillas (antidiabéticos orales)
3. dieta i insulina
9. No sabe/no contesta

349. ¿CUÁL ES EL MEDICAMENTO QUE HA TOMADO DURANTE MÁS TIEMPO PARA LA DIABETES?

RECORDATORIO:

DAONIL, DIABINESE, DIAMICRON, GLIBENESE, GLUCOBAY, GLUMIDA, GLURENOR, NORGLICEM,
STATICUM, GLUCAGON NOVO, EUGLUCON, MINODIAB, GLURENOR

350. ¿HA ESTADO ALGUNA VEZ INGRESADO O CON SEGUIMIENTO AMBULATORIO POR ALGUNA ENFERMEDAD?

1. sí
2. no
9. no sabe

¿ HA SIDO DIAGNOSTICADO DE ALGUNA DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES ?

1. sí, 2. no, 9. no sabe

351. ¿ ANEMIA?
352. ¿ HEMOFILIA?
353. ¿ INFERTILIDAD ?
354. ¿ PROBLEMAS RENALES? (riñón, vías urinarias, cálculos renales,...)
355. ¿ DIALIZADO ?
356. ¿ AUMENTO DE PELO CUTÁNEO, FOTOSENSIBILIDAD (REACCIONES ADVERSAS CON EL SOL), ?.....
357. ¿ LE HAN DICHO ALGUNA VEZ QUE TENIA UN "TUMOR" ?
358. ¿ ENFERMEDADES DEL CORAZÓN ? (infarto, angina de pecho, insuficiencia cardiaca,...)
359. ¿ PROBLEMAS EN LAS ARTICULACIONES ? (artritis, artrosis, deformaciones óseas,...)
360. ¿ ENFERMEDADES DE LA TIROIDES ?
361. ¿ SEQUEDAD EN LAS MUCOSAS? (boca seca, no tener lágrimas,...)
362. ¿ CÁLCULOS EN LA VESÍCULA BILIAR?
363. ¿HA SIDO INTERVENIDO DE LAS AMÍGDALAS O DE LOS ADENOIDES ?
364. ¿HA SIDO INTERVENIDO DEL APARATO DIGESTIVO? (vesícula biliar, úlcera de estómago o duodeno, apendicitis,..)
365. ¿HA TENIDO TRAUMATISMOS? (accidentes de cualquier tipo, fracturas óseas,...)
- Sólo hombres:*
366. ¿HA PRESENTADO EN ALGÚN MOMENTO IMPOTENCIA?
367. ¿ HA SIDO INTERVENIDO O TRATADO POR PROBLEMAS EN LA PRÓSTATA?

368. ¿HA RECIBIDO ALGUNA VEZ A LO LARGO DE SU VIDA TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA?

1. sí
2. no (*pregunta 371*)
9. no sabe/no contesta

369. ¿DURANTE CUANTO TIEMPO SIGUIÓ EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA?

(semanas)

370. ¿QUÉ PARTE DE SU CUERPO IRRADIARON ?

1. cabeza y cuello
2. mama
3. otras partes del tórax
4. abdomen
5. extremidades
6. otros
9. no sabe/no contesta

371. ¿SU MARIDO/MUJER, O ALGUIEN DE SU FAMILIA TIENE O HA TENIDO ENFERMEDADES DEL HÍGADO?

1. sí
2. no (pregunta 384)
9. no sabe/no contesta

¿QUÉ FAMILIAR PRESENTA ENFERMEDADES HEPÁTICAS? (anota en el espacio con puntos los familiares: abuelos paternos y maternos, padres, marido/mujer, hijos, hermanos,...) Y CUALES SON ESTAS ENFERMEDADES

FAMILIAR	CÓDIGO (*)	ENFERMEDAD	CÓDIGO(**)
372.	<input type="text"/>	373.	<input type="checkbox"/>
374.	<input type="text"/>	375.	<input type="checkbox"/>
376.	<input type="text"/>	377.	<input type="checkbox"/>
378.	<input type="text"/>	379.	<input type="checkbox"/>
380.	<input type="text"/>	381.	<input type="checkbox"/>
382.	<input type="text"/>	383.	<input type="checkbox"/>

- (*)
- | | |
|-------------------|---------------------------|
| 1. Abuelo paterno | 11. Cuñado/ada |
| 2. Abuela paterna | 12. Hermano/a |
| 3. Abuelo materno | 13. Sobrino/a |
| 4. Abuela materna | 14. Tío-abuelo |
| 5. Padre | 15. Suegro/a |
| 6. Madre | 16. Padrastro |
| 7. Hijo/hija | 17. Madrastra |
| 8. Tíos/tías | 18. El mismo entrevistado |
| 9. Primos/primas | 19. Nieto |
| 10. Marido/mujer | 20. Yerno |
| | 99. Desconocido |

- (**)
1. Hepatitis aguda
 2. Hepatitis crónica
 3. Cirrosis hepática
 4. Cáncer de hígado
 5. Hepatopatía inespecífica
 6. Otros

384. ¿ALGUIEN DE SU FAMILIA HA SIDO DIAGNOSTICADO DE CÁNCER?

- 1. sí
- 2. no
- 9. no sabe/no contesta

¿QUÉ FAMILIAR HA SIDO DIAGNOSTICADO DE CÁNCER? anota en el espacio con puntos los familiares: abuelos paternos y maternos, padres, marido/mujer, hijos, hermanos, ...) Y CUALES SON ESTAS ENFERMEDADES:

FAMILIAR-ESPOSO/A	CÓDIGO (*)	LOCALIZACIÓN TUMORAL	CÓDIGO
385.	<input type="text"/>	386.	<input type="text"/>
387.	<input type="text"/>	388.	<input type="text"/>
389.	<input type="text"/>	390.	<input type="text"/>
391.	<input type="text"/>	392.	<input type="text"/>
393.	<input type="text"/>	394.	<input type="text"/>
395.	<input type="text"/>	396.	<input type="text"/>

La localización (CÓDIGO) del cáncer será codificada después de la encuesta.

- (*)
- 1. Abuelo paterno
 - 2. Abuela paterna
 - 3. Abuelo materno
 - 4. Abuela materna
 - 5. Padre
 - 6. Madre
 - 7. Hijo/hija
 - 8. Tíos/tías
 - 9. Primos/primas
 - 10. Marido/mujer
 - 11. cuñado/ada
 - 12. Hermano/a
 - 13. sobrino/a
 - 14. Tío-abuelo
 - 15. Suegro/a
 - 99. Desconocido

FIN DEL CUESTIONARIO

HEMOS ACABADO,

MUCHAS GRACIAS POR EL TIEMPO QUE HA DEDICADO A RESPONDER TODAS LAS PREGUNTAS QUE SE LE HAN FORMULADO.
EN CASO DE NECESITAR ALGUNA INFORMACIÓN ADICIONAL, ¿TENDRÍA ALGÚN INCONVENIENTE EN QUE LE LLAMÁRAMOS
O NOS FUSIÉRAMOS EN CONTACTO CON USTED?

NO TELEFONEAR

TELEFONEAR

397. HORA QUE FINALIZA LA ENTREVISTA

(horas)

(minutos)

Cuestionario clínico

Antecedentes Hepáticos

Revisión Historia Clínica	<input type="checkbox"/>	Fecha de la revisión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pendiente de:	Cuestionario epidemiológico	<input type="checkbox"/>			
	Cuestionario epidemiológico y visita médica	<input type="checkbox"/>			

1. HISTORIA CLÍNICA

2. D.N.I.

3. NOMBRE

4. PRIMER APELLIDO

5. SEGUNDO APELLIDO

6. FECHA DE NACIMIENTO

(dd)

(mm)

(aa)

7. RESIDENCIA ACTUAL

8. MUNICIPIO DE RESIDENCIA

9. PROVINCIA DE RESIDENCIA

10. TELÉFONO

prefijo

teléfono

ANAMNESIS

H.C.

Nº IDENTIFICACIÓN

edad

sexo

Orden cohorte

ANTECEDENTES FAMILIARES:

.....

.....

.....

.....

ANTECEDENTES PERSONALES:

.....

.....

.....

.....

ANTECEDENTES DE PATOLOGIA HEPÁTICA EN EL PORTADOR

(a rellenar por el médico especialista del aparato digestivo)

DIAGNÓSTICO	FECHA	BASE DIAGNÓSTICA (*)
Exacerbación de una hepatitis aguda	11. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	12. <input type="checkbox"/> 13. <input type="checkbox"/> 14. <input type="checkbox"/>
Hepatopatía inespecífica	15. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	16. <input type="checkbox"/> 17. <input type="checkbox"/> 18. <input type="checkbox"/>
Hepatitis crónica inespecífica	19. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	20. <input type="checkbox"/> 21. <input type="checkbox"/> 22. <input type="checkbox"/>
Hepatitis crónica persistente	23. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	24. <input type="checkbox"/> 25. <input type="checkbox"/> 26. <input type="checkbox"/>
Hepatitis crónica lobulillar	27. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	28. <input type="checkbox"/> 29. <input type="checkbox"/> 30. <input type="checkbox"/>
Hepatitis crónica activa	31. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	32. <input type="checkbox"/> 33. <input type="checkbox"/> 34. <input type="checkbox"/>
Cirrosis hepática	35. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	36. <input type="checkbox"/> 37. <input type="checkbox"/> 38. <input type="checkbox"/>
Hepatocarcinoma	39. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	40. <input type="checkbox"/> 41. <input type="checkbox"/> 42. <input type="checkbox"/>
Esteatosis hepática	43. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	44. <input type="checkbox"/> 45. <input type="checkbox"/> 46. <input type="checkbox"/>
Otras	44. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	45. <input type="checkbox"/> 46. <input type="checkbox"/> 47. <input type="checkbox"/>

(poner sólo la primera)

- (*)
1. Ecografía abdominal
 2. Citología hepática
 3. Arteriografía hepato-esplénica
 4. Biopsia hepática
 5. T.A.C.
 6. Aumento α -fetoproteína
 8. Otros
 9. Desconocido

TRATAMIENTO QUE HA ESTADO TOMANDO PARA LA HEPATOPATÍA HASTA LA ACTUALIDAD

48. ¿HA SIDO TRACTADO POR SU HEPATOPATÍA?

(1. si, 2. no, 9. no sabe)

¿QUÉ TRATAMIENTO HA RECIBIDO?

.....

49.

.....

50.

.....

51.

ESTADO ACTUAL DEL PORTADOR

ESTADO CLÍNICO A PRIMERA VISTA

52. ¿PRESENTA SÍNTOMAS DE HEPATOPATÍA? (1. si, 2. no, 9. no es valorable)

¿QUÉ SIMPTOMATOLOGÍA PRESENTA? (marcar con una cruz lo que proceda)

53. Dolor hipocondrio derecho

54. ascitis

55. HDA

56. ictericia

57. encefalopatía

58. infección

59. astenia

60. OTROS

EXPLORACIÓN FÍSICA:

61. ¿PRESENTA SIGNOS DE HEPATOPATÍA CRÓNICA? (1. si, 2. no,)

(marcar con una cruz lo que proceda)

62. hepatomegalia

63. esplenomegalia

64. ascitis

65. circulación colateral

66. OTROS

BIOQUÍMICA

67. FECHA DEL ANÁLISIS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(dd)	(mm)	(aa)

68. UREA (mmol/l)

69. CREATININA ($\mu\text{mol/l}$)

71. SODIO (mmol/l)

73. POTASIO (mmol/l)

75. GLUCOSA (mmol/l)

77. ASPARTATO ($\mu\text{kat/l}$)
AMINOTRANSFERASA

79. ALANINA ($\mu\text{kat/l}$)
TRANSFERASA

70. ALBÚMINA (g/l)

72. BILIRRUBINA ($\mu\text{mol/l}$)

74. BILIRRUBINA ($\mu\text{mol/l}$)
ESTERIFICADA

76. γ - GLUTAMILTRANSFERASA
($\mu\text{kat/l}$)

78. FOSFATASA ALCALINA
($\mu\text{kat/l}$)

80. α -FETOPROTEINA
(ng/ml)

COMENTARIOS:

.....

HEMOGRAMA

81. FECHA DEL ANÁLISIS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(dd)	(mm)	(aa)	

82. LEUCOCITOS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>
(10 ³ /μl)			

84. NEUTRÓFILOS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>
(10 ³ /μl)			

86. MONOS+EOS+BASOS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>
(10 ³ /μl)			

88. LIMFOCITOS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>
(10 ³ /μl)			

90. PLAQUETAS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(10 ³ /mm ³)		

92. PROTROMBINA

<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(r)			

83. HEMATIES

<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(10 ⁶ /μl)			

85. HEMOGLOBINA

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(g/dl)				

87. HEMATOCRITO

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>
(%)			

89. V.C.M.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(fl)		

91. FIBRINÓGENO

<input type="text"/>	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(mg/dl)				

COMENTARIOS:

.....

.....

SEROLOGIA

81. FECHA DEL ANÁLISIS

(dd)	(mm)	(aa)		

1. positivo, 2. negativo	(U.I.)
94. HBs Ag <input type="checkbox"/>	
95. anti - HBs Ag <input type="checkbox"/>	96. anti - HBs <input style="width: 50px;" type="text"/>
97. HBe Ag <input type="checkbox"/>	
98. anti - HBe <input type="checkbox"/>	99. anti - HBe <input style="width: 50px;" type="text"/>
100. anti - core IgM <input type="checkbox"/>	101. anti - core IgM <input style="width: 50px;" type="text"/>
102. anti - core Total <input type="checkbox"/>	103. anti - core Total <input style="width: 50px;" type="text"/>
104. DNA - VHB <input type="checkbox"/>	
105. HDEL <input type="checkbox"/>	
106. anti - VHC (2ª generación) <input type="checkbox"/>	
107. anti - VHC (3ª generación) CONFIRMATORIO <input type="checkbox"/>	
108. HIV <input type="checkbox"/>	

COMENTARIOS:.....

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

PRUEBA (*)		FECHA DE LA PRUEBA	RESULTADO	CÓDIGO (**)
109. ECOGRAFÍA ABDOMINAL	<input type="checkbox"/>	110. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) (mm) (aa)	111.	<input type="text"/> <input type="text"/>
112. γ-GRAFÍA HEPATO/ESPL	<input type="checkbox"/>	113. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) (mm) (aa)	114.	<input type="text"/> <input type="text"/>
115. TAC ABDOMINAL	<input type="checkbox"/>	116. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) (mm) (aa)	117.	<input type="text"/> <input type="text"/>
118. CITOLOGÍA HEPÁTICA	<input type="checkbox"/>	119. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) (mm) (aa)	120.	<input type="text"/> <input type="text"/>
121. BIOPSIA HEPÁTICA	<input type="checkbox"/>	122. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (dd) (mm) (aa)	123.	<input type="text"/> <input type="text"/>

(*) 1. realizada, 2. no realizada, 9. desconocido

(**) 1. elevación de las transaminasas, 2. exacerbación de una hepatitis aguda, 3. hepatitis crónica inespecífica
 4. hepatitis crónica persistente, 5. hepatitis crónica lobulillar, 6. hepatitis crónica activa, 7. cirrosis hepática,
 8. complicaciones de la cirrosi, 9. hepatocarcinoma, 10. esteatosis hepática, 11. hepatopatía inespecífica, 99. desconocido

COMENTARIOS:

.....

.....

.....

DIAGNÓSTICO

124. DIAGNÓSTICO FINAL

- 1. portador sa
- 2. hígado graso (esteatosis)
- 3. hepatitis crónica persistente
- 4. hepatitis crónica lobulillar
- 5. hepatitis crónica activa
- 6. hepatitis crónica sin especificar
- 7. cirrosis
- 8. hepatocarcinoma
- 9. patología hepática inespecificada
- 10. falso positivo
- 11. colestasis
- 12. VHB replicante
- 13. hepatopatía crónica de posible origen enólico
- 99. desconocido

TRATAMIENTO

125. ¿SE LE HA SUMINISTRADO (PRESCRITO) TRATAMIENTO?

(1. si, 2. no, 9. desconocido)

TIPO DE TRATAMIENTO SUMINISTRADO:

FECHA DE INICIO	TIPO DE TRATAMIENTO	CÓDIGO
126. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (año)	127.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
128. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (año)	129.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
130. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (año)	131.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
132. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (año)	133.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

(*) 1. no tratamiento, 2. dieta, 3. Interferón, 4. otros.....
9. desconocido

SEGUIMIENTO DEL PORTADOR

134. EL PORTADOR SERÁ CONTROLADO POR:

1. su médico de cabecera (CENTRO)
2. el Servicio del aparato digestivo (CSUB)
3. otro centro hospitalario (CENTRO:)
4. no desea seguir ningún tipo de control
9. desconocido

SEGUIMIENTO DE LOS FAMILIARES DEL PORTADOR

135. ¿LOS FAMILIARES HAN IDO AL SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA A SUMINISTRARSE LA VACUNA ANTI-VHB?

(1. sí, 2. no, 9. desconocido)

Artículos publicados

Artículos aceptados en revistas internacionales:

FX Bosch, J Ribes, R Clèries, M Díaz. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease* (en prensa).

FX Bosch, J Ribes, M Díaz, R Clèries. Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends. *Gastroenterology*. 2004; 127 (5 Suppl 1): S5-S16.

J Ribes, R Clèries, J Borràs, J Galceran, FX Bosch. Time Trends in Incidence and Mortality for Liver Disease during 1980 to 1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterology & Hepatology*. 2004; 16(9): 865-72.