

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGIA



TÍTULO:

“Análisis de los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en América en el periodo 2018-2023”

Nombre del estudiante:

José Bernardo Arias Casares

Melina Córdoba Quesada

Tutor profesional:

Dra. Bertha Hernández Agüero.

Año 2024

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

CARTA DE APROBACIÓN DEL FILÓLOGO

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a todas las personas que han contribuido de manera significativa a la realización de este trabajo de investigación.

En primer lugar, queremos agradecer a nuestros directores/as de tesis, Doctora Bertha Hernández, por su orientación, paciencia y dedicación a lo largo de todo este proceso. Sus conocimientos, consejos y apoyo fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

También deseamos agradecer a la Universidad Internacional de las Américas por brindarnos los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación. Su apoyo logístico fue fundamental para el éxito de este proyecto.

Agradecemos también a nuestros profesores y compañeros de clase por sus comentarios, sugerencias y debates enriquecedores que contribuyeron a mejorar este trabajo.

No podemos dejar de mencionar el apoyo incondicional de nuestras familias y amigos. Su aliento, comprensión y amor fueron nuestra mayor fuente de inspiración y motivación en los momentos difíciles.

Por último, pero no menos importante, agradecemos a todas las personas que participaron en este estudio y compartieron su tiempo y conocimientos con nosotros. Sin su colaboración, este trabajo no habría sido posible.

A todos ustedes, nuestro más sincero agradecimiento.

DEDICATORIA

A nuestros padres, cuyo amor, apoyo y sacrificio han sido la fuerza motriz detrás de cada paso que hemos dado en este camino académico. Gracias por ser nuestra inspiración constante y por creer en nosotros incluso cuando dudábamos de nosotros mismos.

A nuestras familias, por su comprensión, paciencia y aliento incondicional durante este arduo proceso. Su apoyo inquebrantable ha sido fundamental en cada etapa de este viaje.

A nuestros amigos, por ser nuestros pilares de fortaleza en los momentos de incertidumbre y por celebrar con nosotros cada pequeño triunfo a lo largo de esta travesía.

A nuestros profesores y mentores, quienes con su sabiduría, orientación y apoyo nos han guiado en el camino hacia la excelencia académica.

A todas las personas que han contribuido de alguna manera a esta experiencia, ya sea con su ayuda directa o sus palabras de aliento, les dedicamos este trabajo. Vuestra influencia y contribuciones han dejado una marca indeleble en nuestras vidas.

Por último, pero no menos importante, dedicamos este logro a nosotros mismos, como un recordatorio de nuestra perseverancia, dedicación y determinación para alcanzar nuestras metas académicas.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I –INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del problema	14
1.3 Objetivos	16
1.3.1 Objetivo General.....	16
1.3.2 Objetivos Específicos	16
1.4 Justificación.....	16
1.5 Antecedentes	22
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	29
2. Marco teórico	30
Definición de cáncer.....	30
Carcinoma hepatocelular.....	32
Síntomas	47
Estadaje del CHC	50
Métodos diagnósticos	53
Prevención del cáncer hepatocelular	63
CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO.....	66
3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)	67
3.2 Fuentes de información	69
3.3 Criterios de búsqueda.....	70
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	71
3.5 Análisis de la información.....	72

3.6	Clasificación de la información según niveles de evidencia.....	72
3.7	Variables de investigación	74
CAPITULO IV– ANALISIS DE LOS RESULTADOS		76
4.1	Principales causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.....	77
4.2	Consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.....	91
4.3	Métodos diagnósticos utilizados en el periodo 2018-2023 en el abordaje medico de personas adultas diagnosticadas con cáncer hepatocelular en América.	97
4.4	Abordaje preventivo de pacientes con cáncer hepatocelular.	107
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		115
5.1	Conclusiones	116
5.2	Recomendaciones	120
CAPITULO VII – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		125
CAPÍTULO VII -ANEXOS.....		140

LISTA DE TABLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE ABREVIATURAS

CHC : Carcinoma hepatocelular

VHB: Virus Hepatitis B

Afp: Alfafetoproteina

CAPÍTULO I –INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El objeto de la investigación es analizar los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en América en el periodo 2018-2023. El cáncer de hígado¹, conocido como carcinoma hepatocelular (CHC), representa una seria amenaza para la salud a nivel global, siendo una de las principales causas de mortalidad asociada al cáncer. La detección temprana es crucial para mejorar el pronóstico de los pacientes. Aunque la resección quirúrgica ofrece una esperanza de supervivencia a largo plazo, lamentablemente, la mayoría de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que limita las opciones de tratamiento y reduce drásticamente las tasas de supervivencia.

Las directrices actuales recomiendan pruebas de detección periódicas, como ecografías combinadas con evaluaciones de alfafetoproteína sérica (AFP), para identificar el CHC en sus primeras etapas. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son insuficientes, especialmente en los estadios iniciales de la enfermedad. En respuesta a esta necesidad, se están desarrollando y refinando técnicas avanzadas de imagen para mejorar la detección y caracterización de los nódulos hepáticos.

Además, se ha despertado un creciente interés en biomarcadores que podrían mejorar la precisión diagnóstica y la vigilancia del CHC. Estudios recientes han identificado biomarcadores en suero/plasma, así como marcadores de ADN/ARN circulantes, que

muestran prometedoras capacidades de diagnóstico. Estos avances ofrecen la esperanza de mejorar la detección temprana y, en última instancia, mejorar los resultados para los pacientes con CHC.

El objetivo fundamental de estos tamizajes es identificar lesiones hepáticas en fase inicial, en donde se tiene mayor probabilidad de una lesión localizada; en la cual aún no haya invasión de tipo hemática, linfática o por continuidad; de manera que las opciones terapéuticas para la población diagnosticada con CHC en este momento, les ofrezca una cura. El cribado se realiza cada seis meses mediante una ecografía y alfafetoproteína (AFP)

Posterior al diagnóstico de CHC, es importante realizar el estadiaje y los estudios de extensión, esto sumado al estado clínico del paciente, determina el abordaje y estrategia terapéutica adecuada. En esta revisión bibliográfica se examinará la epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico, estadiaje y tratamiento actuales para pacientes diagnosticados con CHC; de esta manera de brindar las recomendaciones adecuadas para disminuir los efectos de este padecimiento en pacientes.

1.2 Planteamiento del problema

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa uno de los cánceres con tasas de mortalidad más elevadas a nivel mundial³. El sistema de estadificación del Cáncer de Hígado de la Clínica Barcelona (BCLC) se ha establecido como el estándar de atención para el CHC, con modalidades de tratamiento que abarcan desde ablación hasta trasplante y terapia sistémica. Sin embargo, se ha observado que el CHC puede mostrar un rápido crecimiento, lo que subraya la importancia de un tratamiento oportuno. Aunque existen opciones terapéuticas como la ablación por radiofrecuencia (RFA) o la ablación por microondas (MWA) para CHC en etapas tempranas, los retrasos en el inicio del tratamiento pueden llevar a una progresión tumoral y una disminución de la supervivencia⁴.

La literatura actual sobre el impacto de los retrasos en el tratamiento del CHC es limitada y presenta resultados variables, lo que resalta la necesidad de una investigación más amplia y detallada. Los tiempos de espera para la terapia ablativa hepática pueden ser significativos y están influenciados por diversos factores, como la información del paciente, los procedimientos de autorización y la disponibilidad de recursos médicos. Sin embargo, no existen criterios establecidos para determinar los plazos óptimos de tratamiento del CHC.

Se indica que su incidencia anual global oscila entre los 500 000 y 1 000 000 de casos. El pronóstico de esta patología sigue considerándose reservado. Se reportan por año, un

aproximado de, 800 000 muertes mundialmente por esta causa y una tasa de supervivencia global a los 5 años que actualmente no supera el 20%.

En Latinoamérica la incidencia de carcinoma hepatocelular va desde un rango menor de 2.9 a más de 6.6 casos por cada 100 000 habitantes; en la región de América Central, la mayor cantidad de casos se reportan en Guatemala, Honduras y El Salvador.⁶ Según Pérez et al⁷ mencionan en Costa Rica durante los años de 1990 al 2014, se presentó una mayor afectación por cáncer de hígado en pacientes masculinos. En controversia con las principales causas de carcinoma hepatocelular, en Costa Rica la mayor cantidad de casos no está relacionado con causas virales, sino principalmente relacionada con NASH o hepatopatías metabólicas y consumo de alcohol. La tasa de mortalidad durante este periodo mostró una notoria disminución; sin embargo, en comparación con otros países latinoamericanos la tasa de Costa Rica es superior, siendo similar a la de Estados Unidos.⁵

Tomando como partida estos datos, es notoria la problemática a nivel mundial, sin ser Costa Rica la excepción; donde la mortalidad en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular presenta una cifra elevada y su sobrevivida a los 5 años es poco esperanzadora, esto debido a un retraso en el diagnóstico y por tanto los estadios al momento del diagnóstico dejan al personal médico con pocas posibilidades de ofrecer un tratamiento de tipo curativo.

Debido a lo anterior, se plantea el siguiente problema de estudio:¿Cuáles son los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma Hepatocelular en América en el periodo 2018-2023? Lo que permita concretar recomendaciones preventivas dirigidas al personal de salud sobre el abordaje terapéutico de pacientes con este tipo de padecimiento.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma Hepatocelular en América en el periodo 2018-2023.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Identificar las principales causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.
- Analizar las consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.
- Comparar los métodos diagnósticos utilizados en el periodo 2018-2023 en el abordaje medico de personas adultas diagnosticadas con cáncer hepatocelular en América .
- Generar recomendaciones sobre el abordaje preventivo de pacientes con cáncer hepatocelular.

1.4 Justificación

Según Santibáñez et al⁸ el carcinoma hepatocelular es el tumor hepático primario más frecuente, con aproximadamente 905 677 casos diagnosticados y 830 180 muertes en 2020 en todo el mundo y una incidencia mundial de 9.5 casos por 100 000 personas año. Este ocupa el sexto lugar en cuanto a frecuencia y el tercero en muertes por cáncer. Las tasas de incidencia más altas a nivel mundial se encuentran en Asia y África.

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular es la sexta neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la cuarta causa de muerte asociada a neoplasias en el 2018. El carcinoma hepático ocupa globalmente el séptimo lugar en incidencia y se reporta como la quinta neoplasia más frecuente en el sexo masculino y la novena en el sexo femenino. Se estima mundialmente un aproximado de 841 000 casos nuevos y 782 000 defunciones anuales. Los datos actualizados reportan un incremento a diario en todo el mundo, con su zona geográfica predominante en la población de Asia y África, representando el 85% de los casos reportados. Las zonas con mayor incidencia reportan más de 15 casos por cada 100 000 habitantes y año, cifra que corresponde al 40% del total de los casos reportados; por ejemplo en China, cada año se registran 137 000 casos. En las zonas de baja incidencia se reportan a penas 3 casos por cada 100 000 habitantes⁸.

De acuerdo con Botero et al⁹ se reportan cuatro clases de cáncer primario de hígado: hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, angiosarcoma y hepatoblastoma. El 98% de los casos de cáncer primario de hígado son de origen epitelial; de los cuales 85% corresponden a carcinoma hepatocelular, con más de 450 000 casos anuales a nivel mundial. Es una neoplasia con alta frecuencia en el sureste de Asia y en África subsahariana; sólo en la población China se reportan la mitad de los casos registrados a nivel mundial, incluso en la población descendiente de China que habitan fuera de este país; lo que nos deja en claro la susceptibilidad genética que presenta esta población. En los caucásicos es raro antes de los 40 años de edad y en los africanos e indonesios se presenta generalmente antes de la cuarta década de vida. Este cáncer es más frecuente en población masculina, que femenina; en países desarrollados la tasa de incidencia es de 17.4 en población masculina y 8.7 en

población femenina; con una tasa de mortalidad de 16.8 para los hombres y 8.1 para la población femenina; en Japón es la tercera causa de muerte en hombres y la quinta en mujeres.

En Estados Unidos se reporta una incidencia de 4.9 por cada 100 000 habitantes, pero solo en el 50% se establece la asociación con cirrosis hepática. La tasa de supervivencia general a 5 años en los Estados Unidos es del 20%, en comparación con solo el 3% hace 40 años. La tasa de supervivencia dependen de varios factores, que incluyen el estadio de la enfermedad, las comorbilidades asociadas al paciente y demás factores.

De acuerdo con la American Cancer Society¹⁰, para el 43% de las personas que se logra obtener un diagnóstico en un estadio temprano, la tasa de supervivencia a 5 años es del 35%. Si el cáncer de hígado se ha diseminado hacia los tejidos por proximidad o a los órganos circundantes o los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 12%. Si el cáncer ha metastizado a distancia, la tasa de supervivencia a 5 años es del 3%.

La Sociedad Americana Contra El Cáncer estima que en los Estados Unidos para el cáncer de hígado primario y cáncer del conducto biliar intrahepático se reportarán para 2023:

-Aproximadamente 41 210 nuevos casos (27 980 en hombres y 13 230 en mujeres) de cáncer primario en hígado y cáncer de las vías biliares intrahepáticas.

-Aproximadamente 29 380 muertes (19 000 hombres y 10 380 mujeres) a causa de estos cánceres.

La incidencia de cáncer de hígado habrá triplicado los valores de 1980, lo que pone en evidencia el aumento gradual que ha venido alcanzando el carcinoma hepatocelular en la actualidad.⁶

Aunado a esto, Botero et al⁹ mencionan en Colombia se reportan aproximadamente 1300 defunciones al año por tumores malignos de hígado y vías biliares intrahepáticas, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 3.18 / 100 000 habitantes en población general, 3.23 y 3.09 / 100 000 en población femenina y masculina respectivamente, relacionadas con el carcinoma hepatocelular.

Actualmente áreas como América Latina se consideran de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11 a 20 casos por 100 000 habitantes. En años recientes se ha notado un incremento en la incidencia de carcinoma hepatocelular en áreas de riesgo intermedio y bajo; aunque la causa exacta, este fenómeno se atribuye a una mayor prevalencia de infecciones virales; principalmente la infección por Virus Hepatitis C⁹.

Las muertes por cáncer hepatocelular entre 2000 y 2006 publicadas por el Ministerio de Salud de México fueron recientemente muestran una tendencia creciente de la mortalidad de 2004 a 2006 aumentando un 14% como causa específica de muerte de 4.16 por 100 000 habitantes en el año 2000 a 4.74 por 100 000 habitantes en 2006. La mortalidad más alta se observó en pacientes a partir de la sexta década de vida. Este aumento de la mortalidad coincide con las cifras informadas en Estados Unidos, del cual ha alcanzado 31% en el mismo periodo y con un aumento significativamente mayor y preocupante en la población hispana (60%).⁷

Corrales et al⁶ mencionan que en la región latinoamericana la incidencia de carcinoma hepatocelular caería desde 2.9 a más de 6.6 casos por cada 100 000 habitantes; específicamente en América Central, la mayor cantidad de casos se reportan en Guatemala, Honduras y El Salvador.

En Costa Rica el cáncer de hígado en el año 2014 ocupó el cuarto lugar como causa de mortalidad.⁶ La mayor frecuencia de carcinoma hepatocelular fue identificada en los habitantes de la provincia de San José podría estar relacionada con una mayor densidad poblacional, ya que en esta provincia habita la mayor cantidad de población costarricense y la posibilidad de un mayor acceso a la atención hospitalaria de tercer nivel. Sin embargo, no es posible descartar que dicha población, a su vez, se encuentra expuesta a mayor cantidad de factores de riesgo (consumo de alcohol, obesidad, exposición a toxinas). Se reporta una mayor incidencia de la patología en el sexo masculino, con una relación hombre: mujer identificada de 2.15:1, es ligeramente superior a la relación promedio reportada por el Ministerio de Salud de Costa Rica para tumores hepáticos y de conductos intrahepáticos de las vías biliares durante el periodo 2009-2014.⁶

Si bien se menciona una tendencia a la disminución en la tasa de incidencia del hepatocarcinoma en Costa Rica, las tasas son muy similares a las estimadas en Estados Unidos; en la cual según los datos suministrados el diagnóstico de esta patología sólo un 43% de los pacientes afectados se logra detectar en estadio temprano para la cual su tasa de supervivencia a los 5 años no supera en 20%; esto pone en contexto la falta de cribado a la población mayoritariamente en riesgo y las mínimas opciones de tratamiento al momento de la detección⁶.

Es por lo anteriormente expuesto, que la investigación sobre los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular (CHC) en América durante el período 2018-2023 es de vital importancia por varias razones. En primer lugar, el CHC es uno de los cánceres más comunes y mortales en todo el mundo, y América Latina no es una excepción, enfrentando una alta prevalencia y tasas de mortalidad significativas. La detección temprana del CHC es crucial para un pronóstico favorable, pero en muchos casos, el cáncer hepático se diagnostica en etapas avanzadas, lo que limita las opciones de tratamiento y reduce las tasas de supervivencia.

Las disparidades en el acceso al cuidado de la salud también son un factor importante por considerar. En América, estas disparidades pueden contribuir a la detección tardía del CHC, ya sea debido a la falta de acceso a servicios médicos, la falta de conciencia sobre la enfermedad o sistemas de salud subdesarrollados. Esto dificulta la detección temprana y el tratamiento oportuno del cáncer hepático, especialmente en comunidades marginadas o con recursos limitados.

El impacto económico del CHC también es significativo, considerando que el tratamiento en etapas avanzadas es costoso y ejerce una carga económica considerable sobre los pacientes, las familias y los sistemas de salud. La detección tardía puede aumentar estos costos al requerir tratamientos más intensivos y prolongados, así como hospitalizaciones más frecuentes, lo que resalta la necesidad de abordar los factores que contribuyen a la detección tardía y sus consecuencias económicas.

Además, esta investigación es relevante para la salud pública en América, ya que es importante comprender los factores que contribuyen a la detección tardía del CHC y sus implicaciones puede informar políticas y programas de salud destinados a mejorar la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer hepático en la región. Los resultados de este estudio pueden ayudar a identificar áreas de mejora en los programas de detección y prevención del cáncer hepático, así como respaldar la implementación de estrategias más efectivas para reducir la carga de la enfermedad en la región.

En síntesis, la investigación sobre los efectos de la detección tardía en pacientes con carcinoma hepatocelular en América durante el período 2018-2023 es esencial para abordar un importante problema de salud pública, asimismo, se pretende indagar y analizar los métodos diagnósticos y el tratamiento a ofrecer a la población afectada por esta patología; y como podría ser implementada en el abordaje terapéutico en Costa Rica por parte del personal médico; incluyendo desde el médico de atención primaria; quien usualmente es el primer contacto con el paciente; además de analizar las posibles causas de éxito o fracaso tanto en el diagnóstico temprano; como en el tratamiento que se ofrece a los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma; con el fin de implementar basado en las guías actualizadas sobre este tema, los mejores y más acertados métodos diagnósticos para la población con mayor exposición a los factores de riesgo y a la vez conocer la mejor opción terapéutica en los diferentes estadios de esta patología.

1.5 Antecedentes

En el estudio de Reig et al¹¹ menciona que carcinoma hepatocelular (CHC) es la forma más común de cáncer primario de hígado y representa una de las principales causas de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. En los últimos años, ha habido avances

significativos en el diagnóstico, la evaluación pronóstica y, especialmente, en el tratamiento de esta enfermedad. Reconociendo la importancia clínica de estos avances, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) ha promovido la actualización de las guías de práctica clínica. En este sentido, se ha invitado a todas las sociedades involucradas en el diagnóstico y tratamiento del CHC, como la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), la Sociedad Española de Radiología Vascular e Intervencionista (SERVEI), la Asociación Española de Cirujanos (AEC) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), a colaborar en la redacción y aprobación de estas guías actualizadas.

Las guías de práctica clínica publicadas en 2016 han servido como punto de partida, siendo aceptadas como referencia por el Sistema Nacional de Salud. No obstante, se han incorporado los avances más significativos obtenidos en los últimos años, con un enfoque en la evidencia científica y utilizando el sistema GRADE para determinar la fuerza de las recomendaciones. Esta actualización busca proporcionar a los profesionales de la salud y a los pacientes las herramientas más actualizadas y basadas en evidencia para el manejo efectivo del CHC, con el objetivo último de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad devastadora¹¹.

El CHC es un problema de importancia médica y en general del sistema de salud a nivel mundial. Actualmente es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer. Su distribución mundial es muy variada y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia. La incidencia es máxima al Sudeste asiático y en África subsahariana. La mayor parte de casos que se presentan en esta zona se hallan relacionados con la infección con el

virus de la hepatitis B y la incidencia excede los 15 casos cada 100 000 habitantes por año. El sur de Europa (incluida España) presenta una incidencia intermedia (de 5 a 10 casos por cada 100 000 habitantes por año) y finalmente, el norte de Europa y América tienen la menor incidencia (aproximadamente 5 casos cada 100 000 habitantes por año). En ambas zonas la infección por virus de hepatitis C y el alcoholismo desempeñan un papel predominante. No obstante en los últimos años se han evidenciado ciertos cambios epidemiológicos en diversas áreas¹¹.

Mundialmente, el principal factor de riesgo de CHC es el Virus Hepatitis B asociado o no a aflatoxina; sin embargo en países de primer mundo, los factores de riesgo más frecuentemente asociados al carcinoma hepatocelular son la infección crónica por VHC y el consumo crónico de etanol.

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse al evitar la adquisición de factores de riesgo. La vacuna frente al VHB ha demostrado su eficacia, mientras que la infección VHC, la ingesta de aflatoxina, el consumo de alcohol o el síndrome metabólico pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a mejorar las condiciones socio-sanitarias de los habitantes mayormente expuestos y la promoción de hábitos de vida saludables. Si el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis, mediante la administración de tratamiento antivírico y el abandono de los hábitos que implican riesgo aumentado.⁹

Según el Instituto Nacional de Cáncer se conoce que más del 80% de los pacientes con CHC presentan cirrosis hepática asociada; y su principal causa de muerte en pacientes con cirrosis es el desarrollo de CHC; tomando en cuenta que la única opción de ofrecer un tratamiento curativo es diagnosticar la enfermedad en una etapa inicial asintomática y esto sería solo posible si se realiza un cribado a la población con factores de riesgo; la recomendación es realizar ecografía abdominal a los pacientes con cirrosis. Basándose en un estudio realizado en China demostró que la realización de la ecografía abdominal y en determinación de alfafetoproteína cada 6 meses, aumentaba la supervivencia de la población en estudio, mientras que la determinación de alfafetoproteína no fue eficaz. En términos generales deben considerarse sujetos para cribado a los pacientes cirróticos en clase funcional Child- Pugh A y B. Los pacientes en clase funcional B avanzada y en clase C deben evaluarse para trasplante hepático; ya que la detección de CHC no tendrá impacto clínicamente significativo en caso de que el trasplante no sea factible

Por otro lado, Montalvo et al¹⁴ realizaron una revisión de literatura actualizada que examina los aspectos clínicos y epidemiológicos más destacados relacionados con la supervivencia del carcinoma hepatocelular, así como su vinculación con las estrategias terapéuticas más efectivas. Se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica utilizando bases de datos electrónicas como Medline, Embase, Springerlink y PubMed, con el fin de identificar publicaciones desde el 1 de enero de 1985 hasta agosto de 2020.

Se examinó el abordaje y manejo quirúrgico del carcinoma hepatocelular a nivel global, contrastando las dos principales estrategias terapéuticas que muestran un mayor índice de supervivencia global. Dentro de las conclusiones se destaca un enfoque multidisciplinario es esencial en el protocolo de estudio del carcinoma hepatocelular. Los

pacientes con carcinoma hepatocelular en etapas avanzadas podrían beneficiarse de una estrategia multimodal personalizada que incluya resección en algunos casos y trasplante hepático en otros¹⁴.

En Costa Rica, Mayorga¹⁵ elabora un estudio que tuvo como objetivo analizar los hallazgos radiológicos, así como la detección y el estadiaje del carcinoma hepatocelular, en consonancia con las nuevas políticas establecidas por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, según las normas del sistema de clasificación de cáncer de la clínica de Barcelona. Se examinaron las ventajas y diferencias de este método en comparación con otros sistemas internacionales de clasificación, considerándolo el más idóneo en la actualidad para el carcinoma hepatocelular, dada la creciente incidencia mundial en las últimas dos décadas. El carcinoma hepatocelular puede ser clasificado en estadios que van desde el cero hasta el B y C, permitiendo un abordaje acorde a los factores de riesgo del paciente y su estado de salud al momento del diagnóstico, siendo la mayoría de los pacientes portadores de cirrosis.

Las conclusiones de Mayorga¹⁵ señalan que el carcinoma hepatocelular ha experimentado un incremento en las últimas dos décadas debido a la predisposición causada por la enfermedad hepática crónica, convirtiéndose en el tumor más común del hígado, representando entre el 80% y el 90% de los casos. Es crucial realizar un seguimiento ecográfico de manera regular en pacientes con cirrosis, además de monitorear los niveles de alfafetoproteína. Además, se destaca la importancia de emplear un sistema de diagnóstico que incluya medios de contraste hepato específicos, especialmente a través de resonancia

magnética, los cuales se ha demostrado que actúan de manera más precisa para distinguir entre los nódulos displásicos y el carcinoma hepatocelular.

Otro estudio más reciente a nivel nacional es el de Corrales et al¹², consideran que el hepatocarcinoma, fue mayormente encontrado en hombres y con diagnóstico comúnmente establecido durante la quinta década de vida, representa la forma más común y letal de cáncer hepático. Su aparición está estrechamente ligada a infecciones por virus de Hepatitis B y C, así como al consumo de alcohol y enfermedades metabólicas. El propósito de este estudio fue analizar la incidencia de esta patología, la prevalencia de Hepatitis, el estado del hígado al momento del diagnóstico y la supervivencia general en los principales hospitales de la Seguridad Social en Costa Rica, utilizando datos de registros médicos. Se identificaron 518 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, con una tasa de detección de 52 casos nuevos por año y una incidencia de 1,21 casos por cada 100,000 habitantes. Los diagnósticos se realizaron principalmente a través de biopsias, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 64,2 años.

La enfermedad mostró una tendencia a afectar más a hombres y una prevalencia de Hepatitis B y C del 15,4% y 5,3%, respectivamente, sin diferencias significativas según el sexo. Al momento del diagnóstico, el 55,9% de los casos presentaron un estado de Child-Pugh clase A, y la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 19,5%. Estos resultados reflejan un patrón similar al observado a nivel mundial. La discrepancia en la edad de diagnóstico en comparación con países occidentales podría atribuirse a una identificación más temprana en esas poblaciones. Además, la baja prevalencia de Hepatitis reportada podría explicarse por la ubicación geográfica en una región no endémica, así como por la implementación de programas de vacunación, especialmente contra la Hepatitis B¹².

Por su parte, en el estudio de Pérez et al¹³ se evidencia que el cáncer hepático ha adquirido una relevancia cada vez mayor, especialmente en el Continente Americano, donde se ha registrado un aumento notable en su incidencia, convirtiéndose en una causa significativa de mortalidad a nivel mundial. El cáncer de hígado es una enfermedad que afecta a diversos grupos poblacionales en todo el mundo, siendo el carcinoma hepatocelular el tipo más común.

A pesar de que el cáncer hepático no solía considerarse uno de los principales tipos de cáncer con mayor incidencia en Costa Rica, a nivel mundial se reconoce como un importante problema de salud. Durante el período de 1990 al 2014, en Costa Rica se observó un aumento en la afectación por cáncer de hígado en hombres, siendo el virus de la hepatitis C la causa principal de mortalidad, seguido por el consumo de alcohol y otras causas. El grupo de edad con la mayor tasa de mortalidad fue el de personas mayores de 70 años. Aunque la tasa general de mortalidad ha mostrado una disminución notable, en comparación con otros países latinoamericanos, la tasa en Costa Rica sigue siendo relativamente alta, comparable a la de Estados Unidos. Las características epidemiológicas analizadas muestran una tendencia a la baja en sus tasas. Tanto la tasa de incidencia como la de prevalencia a lo largo de los 25 años de estudio han sido más altas en hombres que en mujeres¹³.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2. Marco teórico

A continuación, se muestran los aspectos que guían el marco teórico del presente estudio, teniendo en cuenta los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma Hepatocelular.

Definición de cáncer

Según la Organización Mundial de la Salud, define la palabra “cáncer” como un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se denominan “tumores malignos” o “neoplasias malignas”¹¹.

Dentro de las características del cáncer se menciona la rápida multiplicación de células anormales que se propaga más allá de los límites habituales y logra invadir tejidos adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos; ya sean cercanos o lejanos; a este término se le denomina “metástasis”

Es importante además mencionar el término “carcinogénesis”: Este proceso es complejo y multifactorial; su definición es la alteración del ciclo celular normal, ocasionado por defectos genéticos o por la acción sostenida y progresiva de agentes químicos para ejemplificar se menciona el amianto, sustancias contenidas en el humo de tabaco, las aflatoxinas que causan contaminación de los alimentos; físicos por ejemplo las radiaciones ultravioletas e ionizantes y biológicos como determinados virus, bacterias y parásitos (carcinógenos) que llevan a malformaciones moleculares y estructurales que alteran el proceso celular. En este proceso existe una multiplicación y crecimiento anormal e incontrolable de las células que finalmente alteran el tejido normal celular.

De esta manera se forma la tumoración inicial que sigue avanzando hasta lograr detectarse clínicamente o por medios radiológicos. Estas células pueden desprenderse y

migrar por diversos mecanismos; ya sea por vasos sanguíneos, linfáticos hacia otros órganos; logrando así el implante metastásico.

Existen muchas clasificaciones de tumores; en esta investigación se menciona la clasificación general: según el órgano de origen y según el tipo histológico o la célula proveniente.

Dentro de los factores de riesgo generales para desarrollar cáncer la OMS menciona el consumo de tabaco y de alcohol, la alimentación poco saludable, la inactividad física y la contaminación del aire; además de algunas enfermedades crónicas; principalmente en los países de ingresos económicos bajos o medios; cercano al 18% de diagnósticos de cáncer en 2018 fueron atribuibles a infecciones carcinogénicas especialmente causadas por *Helicobacter Pylori*, los Virus de Papiloma Humano, virus de Hepatitis B y Hepatitis C y el virus de Epstein-Barr.

Los virus de Hepatitis B y C aumentan el riesgo de contraer cáncer hepatocelular, mientras que la infección por Virus Inmunodeficiencia Humana aumenta hasta seis veces el riesgo de contraer otros tipos de cáncer.¹². El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo dando alrededor de 10 millones de defunciones. En 2020 refiriéndose a casos nuevos o haciendo referencia a estos, los tipos de cáncer más frecuentes fueron: CA de mama con 2.26 millones de casos, Ca de pulmón 2.21 millones de casos, CA coló-rectal 1.93 millones de casos, CA de próstata 1.41 millones de casos, CA de piel (distinto del melanoma 1.20 millones de casos y CA gástrico 1.09 millones de casos.

Lo tipos de cáncer con mayor mortalidad en 2020, fueron: CA de pulmón, Ca coló-rectal, CA hepático, CA gástrico, y CA de mama.

Los tipos de cáncer más frecuentes dependen del país, sin embargo, el de cuello uterino es el más habitual, predominando en 23 países.

En la actualidad se pueden evitar alrededor del 30% al 50 % de cáncer, reduciendo los factores de riesgo y utilizando estrategias preventivas basadas en la evidencia; se logra disminuir mediante la detección precoz, la atención y un tratamiento adecuado. La detección precoz tiene 2 componentes: el diagnóstico precoz y el tamizaje.

Carcinoma hepatocelular

El hígado se localiza en la parte superior derecha del abdomen, con un peso aproximado de 1.3 kg. Consta de 2 lóbulos principales: izquierdo y derecho. Entre las principales funciones del hígado se mencionan: producción de bilis (que ayuda a eliminar los desechos durante la digestión) , producción de determinadas proteínas del plasma sanguíneo , regulación de la coagulación sanguínea, producción de colesterol y proteínas específicas para el transporte de grasas , depuración de la sangre de drogas y de otras sustancias toxicas, conversión de sustancias toxicas en urea para posteriormente ser liberadas por la orina , producción de glucógeno , regulación de los niveles sanguíneos de aminoácidos , almacenamiento de hierro, entre otras.

El hígado tiene un doble aporte sanguíneo: la Arteria hepática y la V. Porta. A través de las venas hepáticas alcanza la vena cava inferior. El hígado se divide en una porción derecha e izquierda, separadas por un plano proyectado por la fosa de la Vesícula biliar y la V. Cava y definido por la V. hepática media.

Funcionalmente el hígado se divide en 4 sectores y 8 segmentos.

Histológicamente el hígado se divide en lóbulos con venas centrales que drenan cada

uno de ellos. La triada portal contiene: los conductos biliares intrahepáticos y el aporte sanguíneo (pequeña rama de la Arteria hepática y la vena porta) y conductos linfáticos intrahepáticos.

Los ganglios linfáticos regionales del hígado son los Iliacos, ubicados en el ligamento hepatoduodenal, los frénicos inferiores, los cavos localizados en la A. Hepática y la V. porta. La diseminación del hepatocarcinoma fundamentalmente se da a través de la V. porta(intrahepáticas) y las hepáticas. La diseminación venosa intrahepática no se logra diferenciar de las lesiones satélites o tumores multifocales. La diseminación más frecuente extrahepática es a pulmones y a huesos, y además puede extenderse a través de la capsula hepática a órganos cercanos, como: glándula suprarrenal, diafragma y colon, y puede causar hemorragia aguda y metástasis peritoneal.

En cuanto a la epidemiología se conoce que el hígado y el pulmón son los órganos más afectados por metástasis y de tumores originados en otros órganos. En relación con los tumores primarios de hígado el hepatocarcinoma es el más frecuente con un 80% a 90% de los tumores hepáticos primarios, en segundo lugar, el Colangiocarcinoma, seguido por, el Angiosarcoma y el Hepatoblastoma(difícilmente se encuentren en la etapa adulta).

En cuanto al hepatocarcinoma su frecuencia depende del género, del grupo étnico y la región geográfica, por lo que algunos de estos se consideran factores de riesgo para esta enfermedad. Se puede hablar de 3 categorías según las áreas geográficas mundiales: Áreas de alta incidencia Sudeste Asiático y África Subsahariana, áreas de mediana incidencia: Países mediterráneos, y norte de Brasil, y áreas de baja incidencia: América, Australia y Norte de Europa.

En cuanto a la edad de aparición habitual es la edad madura en zonas de baja

incidencia, y en zonas de alta incidencia en el adulto joven. Su incidencia prevalece en los varones 3:1, en razón hombres: mujeres, en zonas de bajo riesgo y 7:1 en zonas de alto riesgo.

En cuanto a la etiología y a los factores de riesgo, se cree que hasta un 90% de los hepatocarcinomas, se encuentran en asociación con cirrosis, en el cual las células hepáticas dañadas son reemplazadas por tejido cicatrizal. Entre las causas de las cirrosis no víricas que pueden desarrollar cáncer hepático es el consumo del alcohol. Otras causas son: Hemocromatosis, las aflatoxinas, la desnutrición y el polvo del cloruro de vinilo.

La obesidad y la diabetes ha incrementado la incidencia de hígado graso no alcohólico, que puede llevar a fibrosis – cirrosis y posteriormente Hepatocarcinoma.

Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y C, causantes de cirrosis son factores frecuentemente asociados al cáncer de hígado.

La mayor incidencia de hepatocarcinoma se encuentra en Asia y África Subsahariana, esto debido a que la infección por el virus de la hepatitis B sumado a la exposición de Aflatoxina B1 es muy frecuente. En contraparte la cirrosis alcohólica es la principal causa de hepatocarcinoma en Europa y América.

La prevención data de evitar estos factores de riesgo. La vacunación a hepatitis B, la higiene en los alimentos, evitar la transmisión sanguínea, evitar el paso a hepatitis crónica posterior a una hepatitis aguda y la reducción del consumo del licor es lo primordial para reducir la incidencia de los tumores primarios hepáticos.

Para reducir el riesgo de cáncer hepático , podemos citar:

- Consumo de alcohol de forma moderada
- Cambios en el estilo de vida, para la prevención y tratamiento de la obesidad
- Vacunación de hepatitis B

-Uso de preservativo en relaciones sexuales, principalmente en relaciones no monógamas o si se desconoce la presencia de hepatitis.

- El tratamiento antiviral frente a hepatitis C

-Seguimiento Ecográfico semestral en pacientes con cirrosis y pacientes con hepatitis

B. Este seguimiento se realiza con la finalidad de reducir la mortalidad aun conociendo el déficit de la radiología, principalmente en tumores pequeños. Este seguimiento se da en:

-Pacientes con infección de Hepatitis B: provenientes de Asia – Pacífico mayores de 40 años, mujeres mayores de 50 años, provenientes de Asia –Pacífico. Pacientes con cirrosis, antecedentes heredofamiliares de hepatocarcinoma y africanos mayores a 20 años.

-Pacientes con cirrosis: Por hepatitis C, enfermedad hepática alcohólica, hemocromatosis genética, y cirrosis biliar primaria.

La determinación del marcador tumoral Alfa-Feto proteína, no incrementa la capacidad de detección, asociado a la ecografía; sino que además aumenta los falsos positivos.

El Carcinoma Hepatocelular (CHC) es el tipo más común de cáncer primario del hígado en adultos. Se origina en los hepatocitos, las células principales del hígado. Aunque puede desarrollarse en cualquier persona, es más común en individuos con enfermedades hepáticas crónicas, como la cirrosis hepática, la hepatitis crónica B o C, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) o el consumo excesivo de alcohol.

La cirrosis hepática, en particular, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC. La cirrosis es una enfermedad hepática crónica caracterizada por la formación de tejido cicatricial en el hígado, generalmente como resultado de la lesión hepática crónica y

la regeneración celular continua. Esta cicatrización puede ser causada por diversos factores, como infecciones crónicas del hígado, consumo excesivo de alcohol, enfermedades metabólicas o enfermedades autoinmunes. El CHC puede desarrollarse en la etapa avanzada de la cirrosis hepática.

Los síntomas del carcinoma hepatocelular⁸⁴ pueden variar según el tamaño y la ubicación del tumor, así como la presencia de enfermedad hepática subyacente. Algunos síntomas comunes incluyen dolor abdominal en el lado derecho, hinchazón abdominal (ascitis), pérdida de peso no intencional, fatiga, sensación de llenura temprana después de comer, náuseas y vómitos, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), debilidad, y fiebre.

El diagnóstico del CHC⁸⁴ generalmente implica pruebas de imágenes, como ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), así como análisis de sangre para detectar niveles elevados de ciertas proteínas y enzimas hepáticas. En algunos casos, puede ser necesaria una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento del carcinoma hepatocelular depende de varios factores, incluyendo el tamaño y la ubicación del tumor, el grado de diseminación del cáncer, la salud general del paciente y la presencia de enfermedad hepática subyacente. Las opciones de tratamiento pueden incluir cirugía, como resección hepática (extirpación quirúrgica del tumor) o trasplante de hígado, procedimientos regionales como la ablación por radiofrecuencia o embolización transarterial (TAE), radioterapia, quimioterapia o terapias dirigidas que actúan

sobre moléculas específicas en las células cancerosas.

Es importante destacar que la detección temprana y el tratamiento oportuno del carcinoma hepatocelular pueden mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, las personas con factores de riesgo conocidos, como la cirrosis hepática, deben ser evaluadas regularmente por un médico y someterse a pruebas de detección según sea necesario.

Variantes del Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Se reconocen diversas variantes morfológicas del Carcinoma Hepatocelular (CHC), que pueden presentarse solas o en combinación con la forma clásica del cáncer de hígado. Estas variantes incluyen el carcinoma escirroso, sarcomatoide, de célula clara, inflamatorio, linfopitelioma "like" o medular, con diferenciación de tipo biliar. En muchos casos, estas variantes pueden aparecer junto con la forma clásica, mostrando focos de estas variantes o combinaciones de ellas. Además, también se pueden observar tumores mixtos como el hepatocolangiocarcinoma⁸⁴.

Por ejemplo, la variante de célula clara del CHC presenta células tumorales con citoplasma amplio y claro, causado por un alto contenido de glucógeno. Esta variante puede plantear problemas en el diagnóstico, ya que puede parecerse a otros tipos de cáncer, como el carcinoma adrenal cortical, el carcinoma renal de células claras metastásico o el carcinoma neuroendocrino.

Otra variante es el CHC escirroso, que se caracteriza por un abundante estroma fibroso que puede parecerse a sarcomas, colangiocarcinoma o adenocarcinoma metastásico. En estos casos, el uso de estudios de inmunohistoquímica puede ser de gran utilidad para el diagnóstico preciso.

Hepatocarcinoma Fibrolamelar

El Hepatocarcinoma Fibrolamelar⁸⁴ es un subtipo distinto de CHC que difiere en sus características clínicas y pronósticas. A menudo se presenta en adultos jóvenes y adolescentes, sin asociación con enfermedades hepáticas crónicas como cirrosis, y tiene un crecimiento más lento y un mejor pronóstico en comparación con otras formas de CHC. Esta variante se caracteriza por la presencia de abundante citoplasma eosinófilo y granular en las células tumorales, así como por la disposición distintiva del colágeno en láminas paralelas entre las células tumorales.

Lesiones Precursoras: Nódulos Displásicos

Los Nódulos Displásicos⁸⁴ son lesiones benignas que pueden confundirse con el CHC. Se clasifican en bajo grado o alto grado según sus características morfológicas. Los nódulos de bajo grado contienen áreas portales y se componen de células hepáticas que se asemejan a las normales, mientras que los de alto grado muestran cambios en las células hepáticas, con mayor densidad nuclear y citoplasma basófilo. Estas lesiones pueden ser

difíciles de distinguir del CHC, especialmente en biopsias con aguja, y pueden requerir estudios adicionales, como la inmunohistoquímica, para un diagnóstico preciso.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo del carcinoma hepatocelular (CHC) son diversos y pueden aumentar la probabilidad de desarrollar esta enfermedad. A continuación algunas consideraciones importantes sobre los factores de riesgo del CHC:

Enfermedad hepática crónica: El CHC generalmente se desarrolla en personas con enfermedad hepática crónica, como cirrosis hepática o hepatitis crónica. Estas condiciones pueden ser causadas por infecciones virales, como la hepatitis B o C, consumo excesivo de alcohol, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o enfermedades genéticas del hígado.

Infecciones virales: La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) aumenta significativamente el riesgo de desarrollar CHC. Estos virus pueden causar inflamación crónica del hígado, que con el tiempo puede conducir a la formación de tumores.

Cirrosis hepática: La cirrosis es una condición en la que el tejido hepático normal es reemplazado por tejido cicatricial. Esto puede ocurrir como resultado de una

enfermedad hepática crónica prolongada, como la hepatitis o el consumo excesivo de alcohol. La cirrosis aumenta considerablemente el riesgo de CHC.

Consumo de alcohol: El consumo excesivo de alcohol durante un período prolongado puede dañar el hígado y aumentar el riesgo de cirrosis hepática y CHC.

Exposición a aflatoxinas: Las aflatoxinas son toxinas producidas por ciertos tipos de moho que pueden contaminar los alimentos, como los cacahuetes, el maíz y otros granos. La exposición a aflatoxinas en alimentos contaminados puede aumentar el riesgo de CHC.

Esteatohepatitis no alcohólica (NASH): La esteatohepatitis no alcohólica es una forma de enfermedad del hígado graso que puede progresar a cirrosis y CHC en algunos casos.

Tabaquismo: Fumar cigarrillos se ha asociado con un mayor riesgo de CHC.

Factores genéticos: Algunas afecciones genéticas, como la hemocromatosis hereditaria y la deficiencia de alfa-1 antitripsina, pueden aumentar el riesgo de CHC¹⁷.

Es importante destacar que la presencia de uno o más de estos factores de riesgo no garantiza el desarrollo de CHC, y muchas personas con estos factores de riesgo nunca desarrollarán la enfermedad. Sin embargo, es crucial identificar y controlar estos factores de riesgo para reducir el riesgo de desarrollar CHC y tomar medidas preventivas cuando sea posible.

Aunado a esto, es importante mencionar que en regiones geográficas con recursos limitados y una alta incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC), los principales factores de riesgo son la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y la exposición dietética a la aflatoxina B1 (AFB1), una toxina fúngica. Estos factores suelen estar interrelacionados y potencian los efectos hepatocarcinogénicos entre sí. Por otro lado, en regiones con recursos más abundantes y una baja incidencia de CHC, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un factor de riesgo significativo.

En los últimos años, el síndrome metabólico ha surgido como una causa cada vez más importante de CHC en algunos países con recursos. Aunque el abuso prolongado de alcohol continúa siendo una causa relevante del tumor en muchos lugares, ha recibido menos atención recientemente. La sobrecarga de hierro ya sea hereditaria o adquirida, especialmente entre los africanos subsaharianos negros, es una causa menos común pero significativa de CHC. La obstrucción membranosa de la vena cava inferior (MOIVC) solo causa CHC en algunas regiones, y el tabaquismo desempeña un papel menos relevante en ciertos países.

La cirrosis, independientemente de su causa subyacente, es un factor de riesgo importante para el desarrollo del CHC. El impacto específico de la cirrosis en la etiología del CHC se examina en otros contextos. El posible papel de los esteroides anticonceptivos orales en la aparición del tumor aún no está completamente esclarecido y sigue siendo objeto de investigación.

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)¹⁸ es una condición prevalente a nivel mundial, afectando a alrededor de 2 mil millones de personas, y es una de las principales causas de cáncer de hígado. Se estima que hasta un cuarto de los infectados crónicamente desarrollarán cáncer de hígado. La incidencia de este cáncer varía según la geografía y está fuertemente asociada con la infección crónica por VHB, especialmente en poblaciones chinas y africanas.

En individuos infectados crónicamente con VHB, el riesgo de desarrollar cáncer hepático está influenciado por factores del huésped como el sexo y la edad. Los hombres tienen un mayor riesgo que las mujeres, y la edad también afecta la probabilidad de desarrollo de cáncer, con un cambio hacia edades más tempranas en regiones con recursos limitados.

La transmisión del VHB varía según la población; en poblaciones étnicas chinas, la transmisión perinatal de madres portadoras del virus es común, mientras que en africanos negros subsaharianos, la propagación horizontal del virus entre niños juega un papel más importante. El VHB induce cambios genéticos en el ADN del huésped, especialmente

mediante la integración de su ADN en el del huésped, lo que puede alterar la expresión de genes celulares y promover la carcinogénesis.

Por otro lado, la infección crónica por el virus de la hepatitis C¹⁹ (VHC) también es un importante factor de riesgo para el cáncer de hígado. Se estima que más de 170 millones de personas están crónicamente infectadas con VHC en todo el mundo. Aunque la prevalencia de esta infección varía según la región y la población estudiada, el VHC es una causa significativa de cáncer de hígado en países ricos en recursos.

La progresión del cáncer hepático en pacientes con infección crónica por VHC está influenciada por la edad y el tiempo de infección. El desarrollo de cirrosis y, posteriormente, de cáncer hepático es más común en pacientes mayores y después de un período prolongado de infección.

Los mecanismos precisos por los cuales el VHC induce cáncer hepático no están completamente comprendidos, pero se cree que involucran una combinación de efectos virales directos e indirectos, incluida la inflamación hepática crónica y la interacción con el ADN del huésped.

Además de las infecciones virales, las aflatoxinas²⁰, metabolitos producidos por ciertos hongos en alimentos contaminados, son un factor de riesgo importante para el cáncer

de hígado no relacionado con infecciones. La exposición a aflatoxinas se asocia con un mayor riesgo de cáncer de hígado, especialmente en áreas con altos niveles de contaminación en alimentos básicos como el maíz y los cacahuetes.

Se ha demostrado que existe una interacción sinérgica entre la exposición a aflatoxinas y la infección por VHB en la hepatocarcinogénesis, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepático en individuos infectados con el VHB expuestos a aflatoxinas.

El síndrome metabólico²¹ es un conjunto de condiciones médicas que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y accidentes cerebrovasculares. Estas condiciones incluyen obesidad abdominal, niveles altos de azúcar en la sangre, presión arterial alta, niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) "bueno".

El síndrome metabólico se ha vuelto cada vez más común en muchas partes del mundo, especialmente en países desarrollados, debido a factores como la dieta poco saludable, el estilo de vida sedentario y el aumento de la obesidad. Se ha observado una asociación entre el síndrome metabólico y un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, como el carcinoma hepatocelular (CHC), que es un tipo de cáncer de hígado.

En el caso del CHC, la obesidad y el síndrome metabólico se consideran factores de riesgo importantes. Se cree que la resistencia a la insulina, el aumento de la actividad del

factor de necrosis tisular, las alteraciones en los lípidos séricos, la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) desempeñan un papel central en la conexión entre el síndrome metabólico, la obesidad y el desarrollo del CHC.

Además del síndrome metabólico y la obesidad, otros factores de riesgo importantes para el CHC incluyen el abuso crónico de alcohol y la sobrecarga de hierro. El abuso de alcohol²² durante un período prolongado puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar CHC, especialmente en pacientes con cirrosis hepática inducida por alcohol. Del mismo modo, la acumulación excesiva de hierro en el hígado (sobrecarga de hierro), como en el caso de la hemocromatosis hereditaria, también se ha asociado con un mayor riesgo de CHC, especialmente en presencia de cirrosis hepática.

En resumen, el síndrome metabólico, la obesidad, el abuso crónico de alcohol y la sobrecarga de hierro son factores de riesgo importantes para el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). La comprensión de estos factores y su interacción puede ser crucial para la prevención y el manejo de esta enfermedad.

La obstrucción membranosa de la vena cava inferior (MOIVC)²³ es una condición poco común en la mayoría de los países, pero ocurre con mayor frecuencia en regiones específicas como el sur de África, India, Japón, Nepal, China y Corea. Esta obstrucción, que puede ser congénita o resultar de la organización de un trombo en la porción hepática de la vena cava inferior, impide el drenaje venoso hepático, lo que lleva a la congestión venosa hepática crónica y a la fibrosis centrolobulillar del hígado.

Una complicación significativa de la MOIVC es el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). El riesgo de desarrollar CHC varía según la región geográfica, siendo más alto entre los negros sudafricanos. Se cree que la transformación maligna no es una consecuencia directa de la lesión obstructiva, sino que la necrosis y regeneración hepática resultantes de la hipertensión y la congestión venosa predisponen a los carcinógenos ambientales presentes en las regiones donde la MOIVC es más común.

El **tabaquismo**²⁴ ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de CHC. Los estudios han demostrado mayores probabilidades de desarrollar CHC en fumadores de cigarrillos en comparación con no fumadores, así como un aumento del riesgo en ex fumadores en comparación con aquellos que nunca fumaron. Aunque ha habido incertidumbre debido a los efectos de confusión del consumo de alcohol y las infecciones por virus de la hepatitis B y C, la mayoría de las autoridades coinciden en considerar el tabaquismo como un factor de riesgo para el CHC.

En cuanto a los **esteroides anticonceptivos orales**²⁵, la evidencia disponible sobre su papel en la hepatocarcinogenicidad no es concluyente en la actualidad. Se han publicado varios estudios al respecto, pero aún no se ha llegado a una conclusión definitiva sobre su contribución al desarrollo de CHC.

Síntomas

La gran mayoría de los síntomas en el CA hepatocelular, no son únicamente de esta enfermedad o no solo se presentan en ella , pudiendo también estar presentes en otras patologías. La presentación de estos síntomas habitualmente está relacionados a etapas avanzadas de la enfermedad.

La gran mayoría de estos pacientes están asintomáticos , hasta etapas avanzadas del CA hepatocelular. Entre estos síntomas podemos nombrar:

- Pérdida de peso sin causa aparente.
- Falta persistente de apetito (anorexia)
- Fatiga
- Debilidad
- Agrandamiento o abombamiento de la región superior derecha del abdomen
- Dolor persistente en la zona central superior del abdomen
- Hinchazón abdominal generalizado progresivo
- Coloración amarillento-verdosa de la piel y los ojos (ictericia)
- Fiebre
- Náuseas, vómitos, sensación de saciedad precoz tras haber ingerido alimentos
- Coloración oscura de la orina (coluria) y coloración blanquecina en heces (acolia)
- Picor o quemazón excesivo y generalizado en la piel
- Confusión o somnolencia excesivas

-En caso de padecer de cirrosis o hepatitis crónica , empeoramiento de su estado

Es de gran importancia recalcar que todos estos síntomas también pueden estar causados por otros cánceres , por otras patologías hepáticas o por algunas otras enfermedades menos de causas menos serias . Siempre es de gran importancia que si hay presencia de alguno de estos síntomas se deben consultar a un centro médico.

Diagnóstico

Para mejorar el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular (CHC), es esencial realizar cribados periódicos en pacientes con cirrosis mediante ecografías abdominales, ya que la detección temprana es fundamental para aplicar tratamientos curativos. Aunque las guías clínicas españolas recomiendan el cribado, estudios muestran que solo se detecta el 47% de los casos a través de programas de cribado, y menos de la mitad se diagnostica en estadios iniciales. Esta falta de detección precoz resalta la necesidad de concentrar esfuerzos en mejorar esta área. Programas de formación y el uso de ecógrafos modernos podrían mejorar la detección. Aunque se han evaluado marcadores tumorales para el diagnóstico precoz, su rendimiento ha sido limitado y no se ha mejorado con la combinación con ecografías. Un estudio reciente propone un panel de microARN en plasma, aunque su eficacia aún debe validarse externamente¹⁶.

Además, es crucial identificar la población en la que un programa de cribado sea costo-efectivo. Se recomienda el cribado en pacientes con cirrosis, hepatopatía crónica activa por VHC con fibrosis grado 3 y aquellos con infección crónica por VHB y riesgo aumentado

de CHC. Sin embargo, se han sugerido herramientas para predecir el riesgo de CHC en diferentes grupos de pacientes. En cuanto al diagnóstico no invasivo, las técnicas de imagen han mejorado, pero aún tienen limitaciones, especialmente en nódulos menores de 2 cm¹⁶.

Una vez diagnosticado, es esencial realizar una evaluación pronóstica precisa. El sistema de estadiaje BCLC ha sido ampliamente aceptado, pero hay propuestas para refinarlo. Respecto al tratamiento, la quimio embolización es estándar en estadios intermedios, pero se investiga el uso de radio embolización y terapias moleculares, como sorafenib. Aunque el sorafenib ha mostrado eficacia, se necesitan más estudios para identificar los pacientes que se beneficiarían más y para explorar otras opciones terapéuticas. Los ensayos clínicos actuales están evaluando nuevas moléculas y enfoques terapéuticos, como la inmunoterapia, con el objetivo de ampliar las opciones para los pacientes con CHC en estadio avanzado¹⁶.

En pacientes con cirrosis hepática, la probabilidad de que un nuevo nódulo detectado por ecografía sea un carcinoma hepatocelular (CHC) es alta, especialmente si su diámetro supera los 10 mm. El CHC muestra una vascularización arterial predominante, a diferencia del parénquima hepático que tiene una vascularización mixta arterial y portal. Este patrón vascular característico del CHC se refleja en una intensa captación de contraste en la fase arterial seguida de un lavado en fases venosas en las imágenes radiológicas¹¹.

La sensibilidad del patrón vascular para detectar CHC en nódulos pequeños es del 60-70%, y aproximadamente el 15% de los CHC pequeños pueden ser hipo vasculares. A lo largo del tiempo, los criterios de diagnóstico por imagen se han refinado para aumentar la

sensibilidad sin comprometer la especificidad. Según estos criterios, el diagnóstico de CHC puede establecerse sin confirmación patológica cuando un nódulo de al menos 1 cm en un paciente con hepatopatía crónica muestra captación intensa de contraste en la fase arterial y lavado en la fase portal en un estudio de imagen dinámica (TC o RM)¹¹.

La RM con ácido gadoxético, que combina un componente extracelular y hepatobiliar, ha mostrado mayor sensibilidad que la TC y la RM con contraste extracelular para la detección de CHC, aunque no hay suficiente evidencia para recomendarla como la técnica diagnóstica preferida sobre las otras. La RM con ácido gadoxético puede ser útil en el diagnóstico no invasivo del CHC, especialmente en pacientes con cirrosis hepática establecida, pero se necesitan más estudios prospectivos comparativos para respaldar su uso como primera técnica diagnóstica¹¹.

Estadaje del CHC

Esta clasificación del hepatocarcinoma por estadios debe ser asociada a la capacidad funcional del hígado a fin de establecer una adecuada planificación de la estrategia terapéutica oportuna, ya que es muy frecuente que la enfermedad se produzca sobre un hígado previamente enfermo y que esta circunstancia condicione las opciones de tratamiento.

Existen varias clasificaciones de la capacidad funcional del hígado, entre las que destacan la clasificación Child-Pugh (incluye valores de albumina, bilirrubina, coagulación, y presencia de ascitis o encefalopatía) y la clasificación de Okuda (incluye porcentaje de volumen hepático afecto y valores de albúmina y bilirrubina).

La clasificación de consenso del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), que aúna la extensión de la enfermedad, la evaluación de la función hepática, y el estado general del paciente, agrupa a los pacientes en los siguientes estadios:

- Estadio 0: Tumor único menor de 2 cms, función hepática conservada, estado general muy bueno.
- Estadio A: Tumor único o 3 nódulos menores de 3 cms, función hepática conservada, muy buen estado general.
- Estadio B: Enfermedad voluminosa multinodular, función hepática conservada, estado general muy bueno.
- Estadio C: Enfermedad extrahepática o invasión de la vena porta, función hepática conservada, estado general conservado.
- Estadio D: Cualquier carga tumoral en el contexto de una mala función hepática y un pobre estado general del paciente.

Según un consenso alcanzado por el AJCC (American Joint Committee on Cancer), y dentro de sistema denominado TNM, se han designado diferentes categorías (T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia) que clasifican al cáncer de hígado en diferentes estadios.

Esta clasificación considera existencia o ausencia de invasión de los vasos sanguíneos, el número de nódulos tumorales, y el tamaño del tumor más grande.

Los estadios del hepatocarcinoma, agrupados según pronósticos son:

- Estadio I:
 - estadio IA: tumor único de hasta 2 cms de tamaño, con o sin afectación vascular.
 - estadio IB: tumor único de más de 2 cm sin afectación vascular.

- Estadio II: un sólo tumor que se ha extendido afectando a vasos, o más de un tumor, ninguno mayor de 5 cms.

- Estadio III:
 - estadio IIIA: más de un tumor, alguno mayor de 5 cms.
 - estadio IIIB: existencia de uno o más tumores de cualquier tamaño que afectan a una rama principal de la vena porta o de la vena hepática con invasión directa de órganos vecinos (incluyendo el diafragma), excluyen la vesícula biliar, o con perforación al peritoneo visceral.

- Estadio IV:
 - estadio IVA: el tumor afecta a los ganglios linfáticos regionales.
 - estadio IVB: el tumor se ha extendido más allá del hígado, alcanzando otras partes del cuerpo, tales como los huesos o el pulmón.

Esta clasificación por estadios no aplica para los sarcomas primarios de hígado, a los tumores metastásicos en hígado, ni a los tumores de la vía biliar.

Los tumores se clasifican igualmente según el grado histológico, utilizándose cuatro grados:

- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.

- G3: Pobremente diferenciado.
- G4: Indiferenciado.

Métodos diagnósticos

En pacientes con cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado por ecografía sea un carcinoma hepatocelular (CHC) es alta, especialmente si su tamaño supera los 10 mm. El CHC presenta una vascularización arterial predominante, en contraste con el parénquima hepático que tiene una vascularización mixta arterial y portal. Esta diferencia en la vascularización se refleja en los estudios de imagen, donde el CHC muestra una intensa captación de contraste en la fase arterial seguida de un lavado en las fases venosas. Este patrón vascular característico, junto con la alta probabilidad pretest del CHC en pacientes con hepatopatía crónica, ha demostrado una especificidad cercana al 100% para el diagnóstico de CHC. Sin embargo, la sensibilidad de esta característica vascular es más baja en lesiones pequeñas, y aproximadamente el 15% de los CHC de tamaño pequeño pueden no mostrar este patrón vascular. Los criterios diagnósticos para el CHC se han refinado con el tiempo, centrándose en el tamaño y las características de imagen de la lesión, con el objetivo de aumentar la sensibilidad mientras se mantiene una alta especificidad. Según estos criterios, se puede establecer el diagnóstico de CHC sin confirmación patológica cuando un nódulo de al menos 1 cm de tamaño, detectado en un paciente con hepatopatía crónica, muestra una captación intensa de contraste en la fase arterial seguida de lavado en la fase portal (y/o venosa). Estudios recientes sugieren una mayor eficacia diagnóstica de la resonancia magnética (RM) sobre la tomografía computarizada (TC) para el diagnóstico del

CHC de pequeño tamaño en pacientes de riesgo, aunque no hay diferencias significativas que permitan recomendar una técnica sobre la otra de manera formal⁴³.

El ácido gadoxético⁸⁰ es un tipo de contraste utilizado en resonancia magnética (RM) que combina componentes extracelulares y hepatobiliares. Este contraste se captura rápidamente por las células, lo que resulta en imágenes transicionales con una mezcla de estos componentes. Aunque se ha sugerido que la RM con ácido gadoxético puede ser más sensible que la tomografía computarizada (TC) y la RM con contraste extracelular, la falta de datos específicos sobre su especificidad y la limitación de estudios retrospectivos constituyen desafíos en su evaluación.

La mayoría de los estudios prospectivos hasta la fecha se han realizado en Asia, lo que podría afectar la aplicabilidad de los resultados en poblaciones con cirrosis hepática establecida debido a diferentes perfiles de pacientes. A pesar de que la RM con ácido gadoxético se considera aceptable en las directrices actuales para el manejo del carcinoma hepatocelular (CHC), su eficacia en comparación con la RM con contraste extracelular aún no está suficientemente respaldada por evidencia científica.

Además, las características de captación y lavado del contraste pueden generar artefactos respiratorios transitorios durante la fase arterial en un porcentaje significativo de casos. La evaluación adecuada de la fase hepatobiliar también puede ser desafiante en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Aunque la RM con ácido gadoxético puede ser útil en el diagnóstico no invasivo del CHC, especialmente en la detección de lesiones pequeñas, su uso como primera técnica diagnóstica sobre la RM con contraste extracelular aún no está suficientemente respaldado por datos prospectivos comparativos. Se requieren más estudios para establecer su precisión diagnóstica y su papel óptimo en el diagnóstico del CHC, especialmente en poblaciones con cirrosis hepática establecida⁸⁰.

En pacientes con antecedentes de hepatopatía crónica adquirida durante el período perinatal o la infancia, la detección de lesiones hepáticas malignas como el carcinoma hepatocelular (CHC) a menudo se realiza mediante estudios de imagen. Sin embargo, en el resto de los pacientes, se requiere un estudio anatomopatológico para confirmar el diagnóstico de manera definitiva.

A pesar de la detección de otros parámetros en imágenes, como la presencia de grasa intralesional o la hipo densidad/hipo intensidad en fases venosas, estos no aumentan significativamente la precisión diagnóstica. Para estandarizar la interpretación de informes de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) hepática en pacientes con hepatopatía crónica, el American College of Radiology (ACR) propuso el sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System).

LI-RADS clasifica las observaciones en seis categorías principales, desde LR-1 (definitivamente benigno) hasta LR-5 (definitivamente CHC), con el objetivo de determinar la probabilidad de que una lesión sea un CHC. La última versión de LI-RADS propone considerar como LR-5 cualquier nódulo no inferior a 10 mm que muestre características específicas en TC o RM, como captación arterial y lavado venoso.

A pesar de estos avances, la confirmación patológica de las lesiones categorizadas como LR 2-4 sigue siendo recomendada para evitar demoras en el diagnóstico y tratamiento. Las secuencias de difusión y la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG han mostrado utilidad potencial, aunque no hay estudios prospectivos que demuestren un claro aumento en el rendimiento diagnóstico.

En resumen, a pesar de los avances en técnicas de imagen, en muchos casos sigue siendo necesario realizar una biopsia del nódulo hepático para confirmar el diagnóstico de CHC.

La biopsia hepática⁸⁰ en nódulos de tamaño pequeño no es óptima para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC), con una tasa de falsos negativos cercana al 30%. Esto puede deberse a errores de muestreo y a la dificultad para diferenciar entre nódulos displásicos y CHC incipientes con muestras obtenidas mediante biopsia percutánea.

No hay evidencia suficiente para recomendar una técnica de biopsia específica, ya sea punción-aspiración con aguja fina o punción con aguja de corte. La citología puede ofrecer un alto rendimiento diagnóstico, pero la evaluación de la disposición arquitectural mediante "mini-biopsias" puede proporcionar información adicional.

El uso de marcadores moleculares como glypican 3, heat-shock protein 70 y glutamine synthetase puede ayudar en el diagnóstico de CHC, pero estos paneles inmunohistoquímicos no deben reemplazar la evaluación experta. Además, se ha informado de un riesgo muy bajo de diseminación local (seeding) después de la biopsia de nódulos hepáticos.

Aunque se necesita obtener muestras para investigar las vías moleculares asociadas al CHC, la realización sistemática de biopsias debería reservarse para proyectos de investigación con el consentimiento informado del paciente y la aprobación de los comités éticos de investigación.

La determinación de alfafetoproteína (AFP) no es útil como herramienta diagnóstica debido a su bajo rendimiento y a la posibilidad de elevaciones en otras neoplasias. Por lo tanto, la presencia de niveles elevados de AFP no debe descartar la necesidad de una biopsia confirmatoria si la masa hepática no muestra un patrón vascular específico en las imágenes⁸⁰.

Se recomienda seguir los siguientes pasos:

En pacientes cirróticos con nódulos mayores o iguales a 1 cm, se puede diagnosticar CHC sin necesidad de confirmación histológica si se observa captación de contraste arterial seguida de lavado en fases venosas en imágenes de TC o RM.

Los nódulos menores de 1 cm detectados en ecografía de cribado deben ser seguidos de cerca con ecografías regulares cada 3-4 meses.

Si el patrón vascular de una lesión focal no es específico de CHC, se debe recomendar una biopsia. Si la biopsia es negativa, se debe considerar la posibilidad de una nueva biopsia o seguimiento estrecho.

En pacientes sin hepatopatía crónica, se debe realizar una biopsia para obtener un diagnóstico definitivo.

No se recomienda utilizar la determinación de AFP como herramienta diagnóstica para el CHC⁸⁰.

La detección temprana y la vigilancia regular son fundamentales en la lucha contra el carcinoma hepatocelular (HCC), una forma de cáncer de hígado potencialmente mortal. La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y la European Association for the Study of the Liver (EASL) han establecido pautas para la vigilancia del HCC, recomendando la ecografía abdominal semestral como estrategia principal. Aunque la ecografía abdominal ha sido la herramienta de elección durante décadas debido a su

disponibilidad, seguridad y costo efectivo, se han identificado limitaciones significativas en su uso como método de vigilancia único⁸².

La sensibilidad limitada de la ecografía sola para detectar el HCC en etapas tempranas, especialmente cuando se utiliza sin alfa fetoproteína (AFP), y su dependencia del operador son algunas de las preocupaciones. La calidad de la visualización ecográfica puede ser subóptima en una proporción considerable de pacientes, particularmente en aquellos con obesidad y cirrosis no viral. Esto puede resultar en una menor sensibilidad para detectar lesiones hepáticas, lo que a su vez puede conducir a resultados falsos negativos o la necesidad de pruebas de seguimiento adicionales⁸².

La combinación de ecografía abdominal y AFP puede mejorar la sensibilidad de detección del HCC en etapas tempranas, aunque la sensibilidad de la AFP sola es limitada. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar el papel exacto de la AFP en la vigilancia del HCC, especialmente en pacientes con enfermedad hepática relacionada con la esteatosis.

Otra opción emergente para la vigilancia del HCC es la resonancia magnética (RM), que ha demostrado una mayor sensibilidad para detectar lesiones hepáticas en comparación con la ecografía sola. Aunque la RM puede ser más costosa y menos accesible en algunos entornos, su uso puede ser justificado en pacientes seleccionados con dificultades de visualización ecográfica o alto riesgo de HCC⁸².

Es importante tener en cuenta que no hay un biomarcador único con la precisión suficiente para la detección temprana del HCC. Sin embargo, se están investigando biomarcadores sanguíneos y genómicos que podrían complementar las pruebas de imagen existentes y mejorar la detección precoz del HCC⁸².

En conclusión, la vigilancia del HCC es crucial en pacientes de alto riesgo, como aquellos con cirrosis asociada a la enfermedad hepática por grasa no alcohólica (NAFLD). Aunque la ecografía abdominal sigue siendo la modalidad de imagen principal, se necesitan esfuerzos continuos para mejorar su eficacia y complementarla con otras pruebas, como la RM y biomarcadores sanguíneos, para una detección más precisa y temprana del HCC en pacientes con NAFLD.

El cribado del carcinoma hepatocelular⁸³ (HCC) en poblaciones de alto riesgo es crucial para detectar la enfermedad en etapas tempranas cuando el tratamiento curativo es posible. Las recomendaciones de las principales sociedades científicas de hepatología incluyen realizar ecografías abdominales cada seis meses, junto con mediciones semestrales de alfa-feto proteína (AFP) en la sangre, especialmente en áreas con alta incidencia de HCC.

La eficacia del cribado se sustenta en estudios que demuestran que la detección temprana mediante ecografía y AFP conduce a mejores resultados, como diagnóstico en etapas más tempranas y mayor supervivencia. Sin embargo, la AFP tiene limitaciones, ya que puede presentar falsos positivos y negativos. Por lo tanto, se necesitan otros marcadores y

pruebas de imagen, como tomografías computarizadas (TAC) o resonancias magnéticas (RM), para confirmar los hallazgos sospechosos.

En pacientes con cirrosis⁸³, la vigilancia para el HCC es esencial, pero los estudios muestran que menos del 30% de estos pacientes reciben cribado regular. Además, el tratamiento exitoso de la hepatitis C con antivirales de acción directa (AADs) reduce el riesgo de HCC pero no lo elimina por completo, lo que sugiere la necesidad de seguimiento continuo después de la curación.

El enfoque del cribado varía según la población y los factores de riesgo específicos, como la edad, la presencia de cirrosis, la actividad viral y la historia familiar de HCC. Los métodos de cribado incluyen ecografías, marcadores serológicos como la AFP, y pruebas de imagen adicionales si se detectan lesiones sospechosas.

En resumen, el cribado del HCC en poblaciones de alto riesgo es fundamental para la detección temprana y el tratamiento oportuno, lo que puede mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, se necesitan enfoques más sistemáticos y consistentes para garantizar que se alcancen los objetivos de detección precoz y tratamiento efectivo.

En cuanto a los tipos de cribado para el carcinoma hepatocelular (HCC) implica tanto pruebas radiográficas como marcadores serológicos. En nuestro entorno, la prueba radiológica inicial es la ecografía (US). La tomografía axial computarizada multifásica (TC) y la resonancia magnética (RM) con contraste se indican cuando se detectan lesiones sospechosas en la ecografía⁸³.

La ecografía se ha utilizado desde principios de la década de 1980 para identificar lesiones intrahepáticas. Su sensibilidad varía del 35% al 84% y depende del operador y del equipo. Sin embargo, estudios han reportado una especificidad superior al 90% cuando se usa para el cribado. Los nódulos pequeños de HCC, de 2 cm o menos, representan el 85% de las lesiones no detectadas por ecografía debido a la dificultad en la diferenciación, exacerbada por la obesidad que dificulta la detección de lesiones pequeñas. Tanto la TC como la RM muestran una captación de contraste aumentada (del suministro de sangre arterial al tumor) y una disminución de la concentración de contraste durante la fase portal de las imágenes (lavado) en las lesiones de HCC. Los tumores de 2 cm o más se detectan con TC y/o RM con una sensibilidad del 90%; para tumores entre 1 y 2 cm, la sensibilidad es del 65% y del 92-80%, respectivamente; para tumores menores de 1 cm, es del 10% y del 71-34%, respectivamente.

La alfa-feto proteína (AFP) es una proteína fetal involucrada en la regulación de los ácidos grasos en células hepáticas fetales y proliferativas (tumoraes). Desde 1968, se ha utilizado como marcador serológico para la detección de HCC. Sin embargo, después de

evaluar su sensibilidad y especificidad en varios estudios, se concluyó que no es efectiva para el cribado. Una desventaja es que los niveles de AFP pueden estar falsamente elevados en pacientes con hepatitis activa sin evidencia de HCC. El límite superior normal más común es de 20 ng/mL, ya que los niveles de AFP en individuos sanos rara vez exceden este nivel. En pacientes con hepatitis C crónica sin HCC, la AFP puede estar elevada en el 16% de los casos por encima de 20 ng/mL.

Además, la sensibilidad de la AFP, por encima de 20 ng/mL, es menor cuando las lesiones de HCC son pequeñas. También puede aumentar en hepatitis aguda, cirrosis, colitis, tumores de células germinales y colangiocarcinoma intrahepático. Los niveles de AFP por encima de 400 ng/mL se consideran definitivos para el diagnóstico de HCC⁸³.

Prevención del cáncer hepatocelular

Reducir el riesgo de desarrollar cáncer hepático implica adoptar hábitos saludables y tomar medidas preventivas. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), algunas decisiones clave incluyen mantener un peso adecuado, evitar el consumo de tabaco y alcohol en exceso, y vacunarse contra la hepatitis B, una infección viral que puede aumentar el riesgo de cáncer hepático⁸¹.

La vacunación contra la hepatitis B es fundamental, ya que esta infección viral puede causar daño hepático y aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de hígado. Además, practicar relaciones sexuales seguras y utilizar condones puede prevenir la transmisión de enfermedades hepáticas como la hepatitis B y C⁸¹.

Limitar el consumo de alcohol es esencial para mantener la salud hepática, ya que el abuso crónico puede provocar cirrosis hepática y aumentar el riesgo de cáncer. Mantener un peso saludable mediante una dieta equilibrada y ejercicio regular también es clave, ya que la obesidad se relaciona con un mayor riesgo de cáncer hepático.

Controlar las infecciones crónicas del hígado, como la hepatitis B o C, es vital para reducir el riesgo de cáncer hepático. Esto implica someterse a pruebas regulares y seguir las indicaciones médicas para controlar y tratar adecuadamente estas enfermedades.

Evitar el contacto con sustancias tóxicas como el arsénico y la aflatoxina, que pueden aumentar el riesgo de cáncer hepático, es otra medida preventiva importante. Esto es especialmente relevante en entornos laborales o ambientales donde existe exposición a estas sustancias.

Una dieta saludable, rica en frutas, verduras, granos enteros y proteínas magras, puede contribuir significativamente a la salud hepática y ayudar a prevenir el cáncer de hígado. Es crucial recordar que estos hábitos pueden reducir, pero no garantizan, la protección total contra el cáncer hepático. Si existe preocupación o un alto riesgo debido a antecedentes familiares o condiciones médicas, es recomendable consultar a un médico para recibir una evaluación personalizada y recomendaciones específicas⁸¹.

El cáncer de hígado puede ser una enfermedad grave y potencialmente mortal, especialmente en etapas avanzadas. Sin embargo, el pronóstico y las opciones de tratamiento pueden variar según diversos factores, incluida la etapa de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En caso de inquietudes sobre el cáncer hepático, es fundamental buscar atención médica para recibir un diagnóstico adecuado y obtener información sobre las opciones de tratamiento disponibles.

CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo tiene por objeto, presentar los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma Hepatocelular en América en el periodo 2018-2023, para la generación de recomendaciones aplicables en el contexto medico costarricense, de tal forma que se lleven correctamente los procedimientos para lograr con éxito la investigación. Según Hernández, Fernández y Baptista²⁶ “la investigación es un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno”.

En este capítulo se detallan los aspectos que describen el tipo de investigación, se especifican y cuantifican las personas objeto de estudio, sujetos y fuentes de información, tipo de muestra y se definen los instrumentos mediante los cuales se recopila la información. Finalmente se hace una breve descripción de ellos. Además, de conceptualizar las variables.

3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)

La obtención de la información necesaria para la presente información es realizada por medio de una investigación cualitativa:

Toda investigación se inicia con una idea que se desarrolla paulatinamente. Pero para comenzar una investigación necesitas primero conocer las rutas que han sido construidas por las comunidades científicas para estudiar cualquier tema, fenómeno o planteamiento. Hay tres rutas fundamentales: la cuantitativa, la cualitativa y la mixta⁵⁸.

Desde la perspectiva de Hernández et al²⁶ definen el enfoque cualitativo de la siguiente manera:

el investigador comienza el proceso examinando los hechos en sí y revisado los estudios previos, ambas acciones de manera simultánea, a fin de generar una teoría que sea consistente con lo que está observando que ocurre. De igual forma, se plantea un problema de investigación, pero normalmente no es tan específico como en la indagación cuantitativa. Va enfocándose paulatinamente. La ruta se va descubriendo o construyendo de acuerdo con el contexto y los eventos que ocurren conforme se desarrolla el estudio.

El enfoque cualitativo, permite la revisión bibliográfica exhaustiva, de esta manera, se obtendrá un resultado más preciso para la persona quien realiza la investigación, otorgando la oportunidad de conocer el origen de cada uno de esos descubrimientos.

Los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, las características y los perfiles de las personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a análisis. Por su parte, según Barrantes²⁷ el estudio descriptivo, su objetivo central es la descripción de fenómenos. Se sitúa en un primer nivel del conocimiento científico. Usa la observación, estudios correlacionales y de desarrollo.

Además, este estudio es observacional, transversal, en este tipo de estudio, los investigadores registran información sobre su muestra sin manipular o interferir en su entorno. La característica más importante de este método es que permite comparar diferentes grupos en un mismo período de tiempo.

El estudio observacional, como el presente, se caracteriza por su método estadístico y demográfico, por lo que es una herramienta muy utilizada en ciencias como la sociología y la biología, especialmente para llevar a cabo investigaciones epidemiológica. A diferencia de

otros métodos, el estudio observacional es muy limitado, ya presenta algunos problemas para ser nuevamente reproducido por otros investigadores.

Esta investigación cuantitativa además de ser descriptiva es de carácter retrospectivo, el cual es aquel que tiene como objetivo averiguar los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma Hepatocelular en América en el periodo 2018-2023.

3.2 Fuentes de información

Las fuentes utilizadas son las secundarias que corresponden a los artículos especializados, sitios web confiables, revistas y libros, dado que al ser esta una investigación bibliográfica no se realizará investigación de campo.

Motores de búsqueda utilizados: Scielo, Redalyc, Dialnet, Pubmed, EBSCO y Google Académico.

Descriptores o palabras clave utilizados en la búsqueda: Tratamiento en CHC, Diagnóstico en CHC, Cáncer hepatocelular, Efectividad métodos diagnósticos, Efectividad tratamiento, Cribado CHC, Abordaje médico integral, Sistema salud costarricense, Métodos implementables. Y sus traducciones al inglés: Treatment in HCC, Diagnosis in HCC, Hepatocellular Carcinoma, Diagnostic Methods Effectiveness, Treatment Effectiveness, HCC Screening, Comprehensive Medical Approach, Costa Rican Health System, Implementable Methods.

Mayormente se utilizó el operador booleano “AND” a la hora de realizar las búsquedas, estos porque se consideró el ideal para agrupar términos o subtemas que estuvieran presentes en un mismo documento, por lo que se decidió no utilizar otro operador o criterio de búsqueda.

3.3 Criterios de búsqueda

Tabla 1. Criterios de búsqueda que se utilizan según cada objetivo

Objetivo	Descriptor	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar las principales causas de detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en América en el periodo 2018-2023.	Causas de la detección tardía de CHC	Google académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018 – 2023	Español Inglés
Analizar las consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023	Consecuencias de la detección tardía de CHC	Google académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018 – 2023	Español Inglés
Comparar los métodos diagnósticos utilizados en el periodo 2018-2023 en pacientes diagnosticados con carcinoma	Métodos diagnósticos CHC	Google académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	20178– 2023	Español Inglés

hepatocelular en América.				
---------------------------	--	--	--	--

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población: personas mayores de edad (adultos jóvenes) y adultos mayores.	Publicaciones anteriores al 2017
Tipos de estudio: revisión sistemática, metaanálisis y estudios observacionales que tengan nivel 1 y 2 de evidencia	Estudios experimentales o que tengan niveles de evidencia 3, 4 y 5.
Estudios publicados entre 2017 y 2023.	Artículos que no cumplan los criterios de inclusión descritos anteriormente.
Estudios publicados español e inglés.	Estudios que traten la temática en animales.
Cuestión concreta de la revisión bibliográfica: que traten el tema de los efectos de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma Hepatocelular en América	Publicaciones anteriores al 2017

Fuente: Elaboración propia, 2024.

3.5 Análisis de la información

Las fuentes de información recabadas fueron alrededor de 208, de estos, se eliminaron los que no cumplieron con el rango de publicación (104) y luego, al revisar el resumen de cada una, se desestimaron los que por temática no se apegaban a la presente investigación (53), lo cual deja como resultado 51 artículos para analizar en la sección de resultados. Estos, se clasificaron de la siguiente manera:

- Causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular
- Consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular
 - Métodos diagnósticos utilizados en el periodo en estudio
- Abordaje preventivo

El proceso para la extracción de los datos de los artículos seleccionados consiste primeramente en la ubicación de fuentes de información por medio de artículos científicos que traten el tema siguiendo los criterios de inclusión y de exclusión propuestos. Después de obtener la información más relevante de cada estudio; se ubica la información en cada variable de la matriz según lectura analítica de cada artículo científico.

Finalmente se plasma la información de cada estudio cronológicamente tomando en cuenta las características por incluir en la matriz, las cuales son la delimitación en tiempo y espacio, o sea, los autores que lo elaboraron, nombre de la revista, título del estudio, y el abordaje integral por parte de los profesionales en Medicina y Cirugía por medio de una revisión bibliográfica del 2018-2023. Estos se utilizaron por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes.

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Los artículos utilizados en el estudio fueron clasificados según el nivel de evidencia de Sackett. Además, esta jerarquización permitió clasificar los artículos en 5 niveles, siendo

el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor, la más mala o la menos buena”, según como se quiere leer⁵⁸. (Ver anexos)

Tabla 3. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia ESTO FALTA ESTOY EN LA BUSQUEDA DE LOS ARTICULOS

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según el tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática	24	35	68%
1	Metaanálisis	8		
1	Ensayo controlado aleatorizado	3		
2	Revisión sistemática de cohorte	7	16	32%
2	Cohorte prospectivo observacional	9		
Total		51	51	100 %

Fuente: Elaboración propia, 2024.

3.7 Variables de investigación

Cuadro 1. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Identificar las principales causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.	Causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados	Es el motivo por el cual se detecta tardíamente CHC en los pacientes.	Falta de síntomas perceptibles, falta de conciencia de la enfermedad, acceso limitado a la atención, acceso económico.	Revisión bibliográfica
Analizar las consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.	Consecuencias de la detección tardía	Consiste en el hecho o acontecimiento que se sigue o resulta que la persona no sea detectada con CHC.	Avance de la enfermedad, menos opciones de tratamiento, pronóstico menos favorable	Revisión bibliográfica
Comparar los métodos diagnósticos utilizados en el periodo 2018-2023 en el abordaje médico de personas adultas diagnosticadas con cáncer hepatocelular en América .	Métodos diagnósticos utilizados	Son todas las acciones encaminadas a determinar la presencia o no de CHC	Pruebas de laboratorio, imagenología	Revisión bibliográfica
Generar recomendaciones sobre el abordaje preventivo de pacientes con	Abordaje preventivo	El tratamiento preventivo en Medicina se refiere a las medidas tomadas para	Vacunación, Diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática	Revisión bibliográfica

cáncer
hepatocelular.

prevenir la
aparición de
enfermedades o
para detener su
progresión en
una etapa

Fuente: Elaboración propia, 2024.

CAPITULO IV– ANALISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Principales causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.

La detección tardía del carcinoma hepatocelular (CHC) puede atribuirse a una serie de factores que afectan el diagnóstico oportuno y el tratamiento efectivo durante el período de 2018-2023. En primer lugar, el CHC puede ser inicialmente asintomático o presentar síntomas leves que pueden pasar desapercibidos, lo que retrasa la búsqueda de atención médica. Además, la falta de programas de detección específicos para el CHC en algunas comunidades puede limitar las oportunidades de identificar el cáncer en etapas tempranas, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos, como la hepatitis crónica B o C, la cirrosis hepática o el consumo excesivo de alcohol.

Los aspectos socioeconómicos también juegan un papel crucial, ya que los pacientes con bajos ingresos o acceso limitado a la atención médica pueden enfrentar barreras para someterse a pruebas de detección regulares o buscar atención médica cuando experimentan síntomas. A menudo, la falta de conciencia tanto entre los pacientes como entre los proveedores de atención médica sobre los riesgos y síntomas asociados con el CHC puede contribuir a retrasos en el diagnóstico y tratamiento adecuados. Además, en pacientes con múltiples comorbilidades o que toman varios medicamentos, los síntomas del CHC pueden confundirse con otras condiciones médicas o efectos secundarios de los medicamentos, lo que puede retrasar la evaluación y el diagnóstico correctos.

La subutilización de técnicas de imagen avanzadas también puede ser un factor, ya que algunas veces se recurre a métodos menos sensibles para la detección de lesiones hepáticas en lugar de opciones más avanzadas como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) con contraste. Esto puede resultar en la detección tardía de lesiones pequeñas o difíciles de visualizar. Por último, la ausencia de síntomas específicos en etapas tempranas del CHC puede dificultar su detección precoz en ausencia de pruebas de detección regulares en poblaciones de alto riesgo.

Abordar estas barreras es crucial para mejorar la detección temprana y el tratamiento oportuno del carcinoma hepatocelular, lo que puede tener un impacto significativo en los resultados y la supervivencia de los pacientes afectados.

Lo anterior se evidencia en el estudio de Choi et al²⁸ donde se analizaron a 655 pacientes con cirrosis y diagnóstico de CHC entre 2006 y 2011, el 46,9% tuvo un retraso en el diagnóstico de más de 60 días después de una señal de alerta de CHC. Los retrasos en el diagnóstico de más de 60 días se asociaron significativamente con la falta de cumplimiento de las pautas por parte del proveedor (odds ratio ajustado [OR], 4,82; IC 95 %, 3,12–7,45), una evaluación de diagnóstico por imágenes en lugar de solo la medición de alfa fetoproteína (OR ajustado, 2,63; IC 95 %, 1,09–6,24) y diagnóstico como hallazgo incidental durante el examen de un problema médico no relacionado (en comparación con una evaluación relacionada con el CHC) (OR ajustado, 2,26; IC 95 %, 1,09–4,67) . Los retrasos en el diagnóstico de 60 días o más se asociaron con una menor mortalidad en comparación con los

pacientes sin retraso en el diagnóstico (índice de riesgo no ajustado, 0,57; IC del 95 %, 0,47–0,68 e índice de riesgo ajustado, 0,63; IC del 95 %, 0,50–0,78).

Casi la mitad de los pacientes con cirrosis tienen retrasos en el diagnóstico de CHC de 60 días o más después de una señal de alerta, definida por las pautas. Se necesitan intervenciones para mejorar el seguimiento oportuno de los síntomas de alerta de CHC y el cumplimiento de las pautas, para aumentar la detección temprana de CHC.

Similar situación ocurre en el estudio de Murphy et al²⁹ donde casi la mitad de los pacientes experimentaron retrasos en el diagnóstico de más de 60 días desde la fecha de alerta del CHC. Esto es consistente con los hallazgos de un hospital urbano, donde casi el 40% de los pacientes experimentaron un retraso en el diagnóstico.

Los retrasos se relacionaron con pacientes que faltaron o cancelaron citas y problemas con las pruebas, como que los profesionales de la salud no ordenaron pruebas de seguimiento o no recibieron o no dieron seguimiento a resultados anormales de las pruebas. El cumplimiento de las pautas de diagnóstico de Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) para el CHC fue deficiente³⁰.

Esta estimación es similar a estudios anteriores que observaron grandes proporciones de falta de cumplimiento por parte de los proveedores de las pautas de la AASLD³¹ para el tratamiento de la enfermedad hepática, incluida la vigilancia y el tratamiento del CHC. Esto puede deberse en parte a la confusión entre los proveedores sobre qué guía práctica seguir, así como a la complejidad de los criterios de diagnóstico por imágenes del CHC y los informes radiológicos. Cuestiones relacionadas con la evaluación diagnóstica inicial (p. ej.,

examen clínico y razonamiento diagnóstico precisos y completos), realización e interpretación de las pruebas diagnósticas (p. ej., solicitud de pruebas de laboratorio o de imágenes apropiadas, interpretación de los resultados) y seguimiento y coordinación del diagnóstico (p. ej., seguimiento diagnóstico oportuno). y derivaciones) también se informaron por retrasos en el diagnóstico del cáncer.

Para mejorar el diagnóstico de CHC en entornos clínicos, recomendamos procesos a nivel de sistema para mejorar la educación de los médicos y el cumplimiento de las pautas de la AASLD. Las intervenciones podrían incluir capacitación educativa estandarizada para médicos, el establecimiento de clínicas multidisciplinarias para pacientes de alto riesgo de CHC y una mayor utilización de juntas médicas relacionadas con los tumores de CHC en el proceso de diagnóstico. Se descubrió que una revisión de la junta de tumores dedicada a pacientes con CHC se asocia con una mayor supervivencia³².

De lo anterior se destaca que se ha tenido acceso a las conferencias de la junta médicas y, por lo tanto, la expansión de los programas de la junta de tumores virtuales puede ayudar con la orientación diagnóstica. Estos métodos aumentarían la base de conocimientos, además de mejorar la comunicación entre los médicos y, posteriormente, conducirían a un diagnóstico más oportuno de CHC.

Además, la introducción del sistema Li-RADS³³ estandariza los criterios de diagnóstico por imágenes y sirve para mejorar la comunicación entre radiólogos y médicos al proporcionar categorías para el nivel de sospecha de CHC.

Los informes Li-RADS han mejorado la precisión de la identificación del CHC mediante TC y RM³². Los procesos a nivel del sistema podrían incluir alertas del sistema para imágenes anormales del hígado, inclusión de recomendaciones de guías para estudios de diagnóstico adicionales en los informes de radiología y plantillas de informes de radiología estandarizadas para los criterios Li-RADS. Sin embargo, existen desafíos para la implementación de Li-RADS. El mayor número y complejidad de los criterios de imagen para la evaluación Li-RADS puede llevar mucho tiempo y puede requerir un radiólogo con experiencia en imágenes del hígado, que puede que solo esté disponible en centros más grandes y de mayor volumen³⁴.

Los pacientes con retrasos en el diagnóstico de CHC superiores a 60 días tuvieron una supervivencia más larga en comparación con los pacientes sin retrasos en el diagnóstico. Es necesario tener cautela al interpretar este hallazgo. Los pacientes con retrasos en el diagnóstico pueden tener mejor pronóstico debido a la cirrosis compensada y a un estadio más temprano. Una posible explicación es que los pacientes que presentaban cirrosis más avanzada o de peor gravedad pueden haber recibido un seguimiento más urgente que los pacientes con tumores pequeños, de crecimiento lento y cirrosis compensada. En el estudio de Kim et al³⁵, los pacientes que tuvieron retrasos en el diagnóstico tuvieron una menor gravedad de la enfermedad hepática (Childs A 44,6 % frente a 29,8 %) y un estadio BCLC más bajo (BCLC A 25,7 % frente a 11,1 %) en comparación con los pacientes sin retrasos en el diagnóstico. A favor de este argumento está el hecho de que casi toda la diferencia en la supervivencia se explicó por la supervivencia a 1 año y posteriormente no hubo diferencias significativas entre los grupos sin demora y con demora en las tasas de supervivencia a 3 y 5 años.

Además, el lento tiempo de duplicación del CHC puede crear un tiempo de espera paradójico. La "paradoja del tiempo de espera", según la cual los retrasos más prolongados en la atención se asocian con una mejor supervivencia debido a la etapa temprana del diagnóstico, se ha descrito en otros cánceres. La biología del tumor puede compensar los retrasos en el diagnóstico a la hora de determinar el resultado final. Si la lesión del CHC³⁶ tiene una tasa de progresión lenta, los retrasos en el diagnóstico de los tumores en etapa temprana pueden no tener un impacto significativo en la supervivencia. Dado que casi el 40% de los CHC pueden exhibir un patrón de crecimiento indolente, la paradoja del tiempo de espera también puede aplicarse a un subconjunto de pacientes con CHC.

Por último, actualmente no existe una definición estándar aceptada de retraso en el diagnóstico del CHC, aunque un estudio definió el límite en 60 días basándose en trabajos previos, comentarios de expertos y orientación del Informe de la Oficina del Inspector General de 2013.^{28,29} Un estudio estadounidense²⁸ encontraron que casi el 20% de los pacientes con CHC esperaron más de 3 meses desde la presentación hasta el diagnóstico y atribuyeron los retrasos a la falta de órdenes del proveedor sobre imágenes. Es posible que sea necesario reevaluar la definición tradicional de retraso para la mayoría de los cánceres, que generalmente es de 30 a 60 días, para el CHC, dado el tiempo de duplicación más lento del CHC. Se requieren más estudios para examinar la relevancia de nuestro hallazgo.

De acuerdo con los anteriores, se evidencia que dichos artículos son los primeros en evaluar los retrasos en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC) en el contexto de un sistema de salud nacional integrado. Esto ha permitido capturar posibles fallas en el proceso a lo largo de todas las etapas, desde la presentación inicial hasta el diagnóstico definitivo. Sin embargo,

se encontró que la información disponible en los expedientes médicos era limitada para explicar los motivos detrás de estos retrasos.

Las directrices establecidas por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) siguen siendo de gran valor, ya que evitan que los pacientes con alto riesgo de hemorragia debido a coagulopatía y trombocitopenia se sometan a biopsias innecesarias. Dado que el tratamiento del cáncer de hígado implica una coordinación multidisciplinaria, cualquier reducción en los tiempos de espera durante el proceso de diagnóstico facilitará una intervención más temprana en el tratamiento. Por lo tanto, se requieren intervenciones específicas para mejorar el seguimiento oportuno de los hallazgos de señales de alerta y el cumplimiento de las pautas establecidas, con el fin de mejorar la detección temprana del CHC y, en última instancia, mejorar los resultados clínicos para los pacientes afectados.

De ahí la importancia, que destaca el estudio de Hanna et al³⁷ en donde se menciona que el diagnóstico precoz y el pronto inicio del tratamiento siguen siendo principios clave en el tratamiento del cáncer. Evitar el retraso del tratamiento puede atribuirse al miedo al tumor y a la progresión de la enfermedad. El inicio temprano del tratamiento se ha asociado con mejores resultados oncológicos en diversos tipos de cáncer, como el de mama, próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de colon³⁸.

Liao et al.³⁹ demostró que el tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad y tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer, no fueron inferiores, en comparación con ningún retraso en el tratamiento del CHC. Sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos fueron de naturaleza retrospectiva y los pacientes que recibieron tratamiento retrasado tenían un tamaño de tumor más pequeño.

El retraso en el tratamiento es una gran preocupación y temor tanto para los médicos como para los pacientes, debido al riesgo de progresión del tumor y la eclipsación de la enfermedad. Un metaanálisis reciente realizado por Nathani et al⁴⁰, describió en 20 estudios con 1.374 lesiones de CHC mostraron que el tiempo de duplicación del tumor (TDT) combinado fue de 4,6 meses. Esto plantea la preocupación de si el retraso en el tratamiento puede empeorar el pronóstico con una mayor carga tumoral.

Un postulado sería la biología tumoral de los pacientes incluidos. Los estudios han sugerido que el CHC presenta un crecimiento logarítmico (crecimiento rápido inicial, seguido de un crecimiento indolente posterior con un aumento del tamaño del tumor) Sin embargo, también es importante señalar que la biología del tumor del CHC varía⁴¹, demostraron patrones de crecimiento tumoral heterogéneos en la cohorte occidental, donde una cuarta parte exhibió un crecimiento tumoral rápido (definido como TDT < 90 días) y más de un tercio con un crecimiento indolente (definido como TDT > 365 días). Se ha sugerido que el crecimiento tumoral indolente produce una menor mortalidad, en comparación con el crecimiento tumoral rápido (HR, 0,61; IC 95 %, 0,40–0,95)

.Los pacientes en el grupo de tratamiento retrasado pueden tener una mejor biología tumoral con una Transferasa Terminal (TDT) más prolongada, lo que da como resultado resultados

de supervivencia no inferiores, en comparación con el grupo sin retraso. Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos describió la TDT, lo que limita la interpretación de nuestro estudio.

Las diversas definiciones de retraso del tratamiento en los estudios incluidos, que oscilaron entre 30 y 96 días, podrían contribuir al sesgo en el análisis principal. Dado que la mayoría de los estudios ($n = 7/14$, 50,0%) definieron el tratamiento retrasado como $TTT > 90$ días, se realizó un análisis de subgrupos en estos estudios. De manera similar, el análisis de subgrupos también mostró una SG no inferior para el tratamiento retrasado ($TTT > 90$ días), en comparación con ningún retraso (HR, 1,04; IC del 95 %, 0,93-1,16; $p = 0,51$). En esta discusión se exploran los posibles factores que contribuyen a este resultado inesperado⁴².

Además, el concepto de sesgo de tiempo inmortal es importante a la hora de interpretar los resultados de nuestro estudio. El sesgo del tiempo inmortal también se conoce como sesgo dependiente del tiempo y suele ocurrir en estudios observacionales; Ocorre cuando la exposición al tratamiento ocurre después del inicio de un estudio, y el análisis no tiene en cuenta esta discordancia entre el momento de inicio del estudio y el momento en que se inició el tratamiento. Por ejemplo, en el contexto de este estudio, un paciente del grupo de tratamiento retrasado habría comenzado más tarde en comparación con el grupo sin retraso; sin embargo, la supervivencia se analizó desde el inicio del estudio (que probablemente correspondería al momento del diagnóstico de CHC). La supervivencia del grupo de tratamiento retrasado puede parecer similar a la ausencia de retraso debido al “tiempo inmortal” (definido como el tiempo entre el inicio del estudio y el inicio del tratamiento), cuando en realidad puede ser más corto. Al analizar resultados dependientes del tiempo, como la supervivencia, el sesgo del tiempo inmortal debe abordarse por separado

mediante el uso de otros tipos de análisis, como los modelos de Cox dependientes del tiempo, en lugar de los modelos estándar de regresión de Cox⁴².

Se ha demostrado que los modelos de regresión estándar de Cox sobreestiman significativamente los efectos del tratamiento (que en este estudio pueden haber sobreestimado el beneficio de supervivencia que tiene el tratamiento retrasado, en comparación con la ausencia de retraso)

Hasta la fecha, existen varias pautas para el diagnóstico y tratamiento del CHC, incluidas las pautas del BCLC y el sistema de estadificación del cáncer de hígado de Hong Kong⁴³(HKLC).El tratamiento del CHC se divide en gran medida en tratamientos curativos y paliativos. .El tipo de tratamiento recibido refleja el estadio del CHC en el momento del diagnóstico (p. ej., no se ofrecerá terapia sistémica para el tratamiento curativo del CHC pequeño). Por lo tanto, comparamos los datos demográficos de los pacientes y el tipo de tratamiento recibido entre los grupos de tratamiento retrasado y sin retraso. Los pacientes con tratamiento retrasado tuvieron un tamaño de tumor más pequeño (DM, -0,70 cm; IC del 95 %, -1,14, -0,26; $p = 0,002$) y una mayor incidencia de ARF (OR, 1,22; IC del 95 %, 1,16, 1,27; $p \leq 0,0001$). La RFA es una opción de tratamiento recomendada para pacientes con buena función premórbida, función hepática (Child-Pugh) y tumores pequeños en etapa temprana (tamaño ≤ 3 cm) en varias guías existentes, incluido el sistema de estadificación BCLC y HKLC^{44, 45}. Se ha demostrado que el CHC en estadio temprano y/o más pequeño tiene un mejor pronóstico, donde los tumores en estadio temprano tienen una supervivencia a 5 años superior al 70%, en comparación con el CHC en estadio avanzado con una mediana de supervivencia de 1 a 1,5 años⁴³. Si bien el presente estudio no busca mostrar ninguna diferencia significativa en el estadio del tumor, esto puede verse confundido por el pequeño

tamaño de la muestra de 3 estudios (n = 1040 pacientes). Es difícil sacar conclusiones definitivas en vista de la población heterogénea con tratamientos variados recibidos.

Sin embargo, en vista de esta heterogeneidad de las opciones de tratamiento recibidas, se realizó un análisis de subgrupos para analizar a los pacientes que se sometieron a LR únicamente y para quienes no se observó heterogeneidad ($I^2 = 0\%$)⁴⁸. Curiosamente, el análisis de subgrupos de pacientes sometidos a LR por CHC mostró que el retraso en el tratamiento se asoció con una SG superior, en comparación con ningún retraso (CRI, 0,92; IC del 95 %, 0,87 a 0,98; $p = 0,01$). Esto es inesperado, ya que un retraso en el tratamiento debería tener una peor supervivencia, en comparación con ningún retraso⁴⁸; se demostró que el retraso en la cirugía da como resultado una peor SG para el cáncer de mama, pulmón y colon. Sin embargo, los factores a considerar incluirían los motivos del retraso en el tratamiento. El retraso en el tratamiento puede deberse a la necesidad de una optimización nutricional y funcional preoperatoria para mejorar los resultados postoperatorios⁴⁹.

El retraso en el tratamiento también puede deberse a la necesidad de un aumento hepático preoperatorio debido al riesgo de insuficiencia hepática poshepatectomía, especialmente en pacientes con cirrosis hepática subyacente⁵⁰. Aunque estas técnicas requieren un retraso de varias semanas en la resección quirúrgica, existe la posibilidad de mejorar los resultados perioperatorios y a largo plazo.

Otra razón plausible para una mejor supervivencia con la LR retrasada puede ser el sesgo de selección retrospectiva y la prioridad de asignación de recursos, es decir, a los pacientes con enfermedad más avanzada se les asignaron fechas de cirugía más tempranas, en comparación con aquellos con enfermedad temprana. Los médicos se han referido a este fenómeno como la "paradoja del tiempo de espera", según la cual el CHC más avanzado y/o poco diferenciado

se derivaba con mayor urgencia para recibir tratamiento, lo que daba lugar a menores probabilidades de retraso en el tratamiento. Por lo tanto, los pacientes en el grupo de tratamiento retrasado pueden consistir en pacientes con CHC que fue de crecimiento lento y menos agresivo, lo que tiene mejor pronóstico, en comparación con los tumores de rápido crecimiento. Esto se describió de manera similar en uno de los estudios incluidos; que estudiaron a 12.102 pacientes mostraron una proporción menor de pacientes con CHC > 5 cm y tumor poco diferenciado/indiferenciado en el grupo de tratamiento retrasado, y concluyeron que el tratamiento retrasado se asocia con una mejor supervivencia; Postularon que sus hallazgos pueden deberse a la biología del tumor, más que a la presencia de un tratamiento retrasado únicamente. Sin embargo, en vista del alto peso y el gran tamaño de la muestra de su estudio, realizamos un análisis de sensibilidad excluyendo su estudio, que no logró mostrar una SG estadísticamente significativa (HR, 0,87; IC del 95 %, 0,69-1,12) en pacientes con LR. solo. Se debe tener precaución al concluir que el retraso en la LR se asocia con una SG superior en el CHC; Se necesitarían ensayos aleatorios para demostrar el punto anterior, pero sería un desafío, ya que el retraso intencional del tratamiento se considera poco ético, a menos que sea con el propósito de optimización preoperatoria con la intención de mejorar los resultados postoperatorios y la supervivencia⁵⁰.

Otros datos demográficos de los pacientes y características del tumor, como la presencia de hepatitis B, una mala diferenciación tumoral y la población asiática, son factores de riesgo que predicen un crecimiento tumoral más rápido⁴⁷. El gran tamaño del tumor también se asocia con indicadores de mal pronóstico, como la invasión macro y microvascular, y dificultades técnicas que plantean el riesgo de márgenes de resección positivos⁵³.

Un estudio de PSM realizado por Kabir et al⁵², en 2020, en 863 pacientes sometidos a resección quirúrgica como tratamiento definitivo para el CHC, no se informaron diferencias significativas en la SG entre la LR tardía (> 90 días) y no demorada (\leq 90 días) (HR, 0,86; IC del 95 %, 0,57-1,30; $p = 0,47$). Una razón plausible de las diferencias en los hallazgos obtenidos puede deberse a la diferencia demográfica; Kabir et al⁵² estudiaron una cohorte de pacientes con un tamaño tumoral medio de $5,55 \pm 4,64$ cm, otro estudio solo incluyó CHC con un diámetro tumoral máximo de 5 cm. Sin embargo, Tsilimigras et al⁵⁴ realizó un análisis de subgrupos de HCC en etapa BCLC-0/A y HCC en etapa BCLC-B/C; demostraron que el retraso en el tratamiento no se asoció de forma independiente con una peor SG en ambos subgrupos (estadio BCLC-0/A: HR = 0,90, IC del 95 % = 0,65-1,25, $p = 0,53$; y estadio BCLC-B/C: HR = 0,72, IC del 95% = 0,30-1,74, $p = 0,47$, respectivamente). Como se explicó anteriormente, el tamaño del tumor combinado en nuestro estudio fue menor en el grupo de tratamiento retrasado, lo que puede confundir los resultados de supervivencia.

La TH sigue siendo una cura atractiva pero escasa para el CHC, especialmente para pacientes con cirrosis subyacente. Además, los pacientes en espera de LT se colocan en una lista de espera y se seleccionan y priorizan para LT según criterios de selección estrictos (como la puntuación MELD) La progresión del tumor puede provocar el abandono del LT, y se puede considerar una terapia puente en pacientes con un largo tiempo de espera para el LT⁵⁴. El tiempo de espera para el LT depende de una variedad de factores: disponibilidad de servicios de trasplante, oferta y demanda de órganos y determinantes sociales⁵⁶.

En resumen, la detección tardía del carcinoma hepatocelular (CHC) entre 2018 y 2023 se atribuye a varios factores, incluyendo la naturaleza inicialmente asintomática del CHC, la

falta de programas de detección específicos, limitaciones socioeconómicas que afectan el acceso a la atención médica, la falta de conciencia sobre los riesgos y síntomas asociados, la subutilización de técnicas de imagen avanzadas y la ausencia de síntomas específicos en las etapas tempranas. Estos factores contribuyen a retrasos en el diagnóstico y tratamiento adecuados.

Los estudios analizados destacan que casi la mitad de los pacientes con cirrosis experimentan retrasos en el diagnóstico de CHC, lo que se asocia con una menor mortalidad. Sin embargo, estos retrasos también están relacionados con deficiencias en el cumplimiento de las pautas de detección y tratamiento, así como con problemas en la coordinación de la atención médica.

Para mejorar la detección y el tratamiento oportuno del CHC, se sugieren intervenciones a nivel de sistema, como la educación de médicos, el establecimiento de clínicas multidisciplinarias y el uso de juntas médicas especializadas. Además, la implementación de sistemas estandarizados de diagnóstico por imágenes, como Li-RADS, puede mejorar la precisión y la comunicación entre profesionales de la salud.

Es importante tener en cuenta que el retraso en el tratamiento del CHC puede tener implicaciones variables en la supervivencia de los pacientes, influenciadas por factores como la biología tumoral y el momento de la intervención. Se necesita una definición estándar de retraso en el diagnóstico y tratamiento del CHC, así como más investigación para comprender mejor su impacto en los resultados clínicos.

4.2 Consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023.

La incidencia y distribución del carcinoma hepatocelular (CHC) varían significativamente según el grupo étnico, género, edad y sobre todo la ubicación geográfica, siendo más prevalente en el sureste de Asia y África. Aunque en México se reporta una baja incidencia, existe incertidumbre sobre si esto se debe a un subregistro de casos⁵⁷.

Los pacientes con factores de riesgo elevado para CHC, como cirrosis, infección crónica por virus de la hepatitis B o C, enfermedad hepática alcohólica y esteatohepatitis, acompañados de lesiones detectables en ultrasonido o tomografía, deben considerarse altamente sospechosos de CHC. La relación entre la prevención de la enfermedad hepática viral mediante vacunación y el CHC subraya su naturaleza prevenible.

Es esencial mejorar la vigilancia epidemiológica del CHC para comprender mejor su comportamiento y distribución, especialmente dado que la población mexicana presenta varios factores de riesgo asociados con el cáncer de hígado primario.

Antes de tomar decisiones terapéuticas, es crucial evaluar la función hepática para determinar el enfoque más adecuado para el paciente, considerando su pronóstico inmediato, posquirúrgico y a largo plazo para la supervivencia global. La evaluación clínica de la función hepática puede incluir el uso de escalas como Child-Pugh y MELD (Modelo para la Enfermedad Hepática Terminal), que guían las opciones terapéuticas, desde resección

hepática hasta trasplante ortotópico, o terapia neoadyuvante según la idoneidad del paciente⁵⁸.

La decisión entre diferentes enfoques quirúrgicos depende principalmente de factores como la presencia de hipertensión portal, función hepática y disponibilidad de donantes. El trasplante hepático se considera prioritario debido a su favorable pronóstico a largo plazo, mientras que la resección hepática puede ser una opción intermedia para ganar tiempo en la lista de espera de trasplante. Además, pueden emplearse terapias adyuvantes como quimio embolización transarterial o ablación por radiofrecuencia para reducir el tamaño y actividad tumoral.

Tomar decisiones sobre el abordaje quirúrgico representa un desafío, por lo que el tratamiento debe seguir pautas establecidas internacionalmente, pero adaptarse a las necesidades individuales del paciente para maximizar la supervivencia a largo plazo.

El retraso en el diagnóstico⁵⁹ no se asoció con el estadio avanzado del CHC; los pacientes con retraso en el diagnóstico estaban menos enfermos y tenían una mejor supervivencia al año. Este resultado inesperado en este estudio explica que la definición de retraso en el diagnóstico de CHC es engañosa. Es posible que el mayor tamaño de la lesión hepática haya generado más preocupación y haya introducido un sesgo de verificación diferencial. Como resultado, a pesar de que no hubo retraso en el diagnóstico, estos pacientes con cáncer de hígado avanzado tuvieron una supervivencia deficiente. Las pruebas diagnósticas de vigilancia fueron altas en individuos con retraso diagnóstico, lo que significa que incluso con

retraso en las pruebas diagnósticas iniciales, en este grupo se siguieron las pautas de vigilancia de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas⁵⁹.

El CHC es asintomático en su etapa inicial y el retraso diagnóstico se observa comúnmente. Los pacientes diagnosticados en una etapa tardía tienen cáncer avanzado y las opciones de tratamiento son limitadas, lo que en última instancia conduce a malos resultados clínicos. La ecografía hepática con o sin α -fetoproteína se utiliza para la vigilancia en poblaciones de alto riesgo y la sensibilidad de estas pruebas de detección es subóptima. Por tanto, es fundamental identificar los factores de riesgo que conducen a un diagnóstico tardío del CHC. El retraso desde la prueba de detección positiva hasta las pruebas diagnósticas también es una barrera en el diagnóstico temprano del CHC. El tamaño de la lesión hepática puede aumentar significativamente en 3 meses.

El retraso en el diagnóstico del CHC es común y esta es una causa potencial de detección del cáncer en una etapa avanzada. Es esencial identificar a las personas con mayor riesgo de CHC y el diagnóstico temprano de CHC puede mejorar los resultados clínicos.

Se definieron casos ($n = 238$) como pacientes con cirrosis que murieron por CHC desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de agosto de 2015 y que habían estado bajo atención de VA con un diagnóstico de cirrosis durante al menos 4 años antes del diagnóstico de CHC. Emparejamos cada caso con 1 control ($n = 238$), definido como un paciente con cirrosis que no murió por CHC y había estado bajo atención de VA durante al menos 4 años antes de la fecha del diagnóstico de CHC del caso emparejado. Los controles se emparejaron con los casos por año de diagnóstico de cirrosis, raza y origen étnico, edad, sexo, etiología de la

cirrosis, puntuación del Modelo de enfermedad hepática terminal y centro médico de VA. Identificamos todas las pruebas de USS y AFP en suero realizadas dentro de los 4 años anteriores a la fecha del diagnóstico de CHC en los casos o la fecha índice equivalente en los controles y determinamos mediante extracción de gráficos (cegado al estado del caso o del control) si estas pruebas se realizaron para la detección⁵⁹.

No hubo diferencias significativas entre casos y controles en las proporciones de pacientes que se sometieron a ultrasonido de detección (52,9% frente a 54,2%), medición de detección de AFP sérica (74,8% frente a 73,5%), USS de detección o medición de AFP sérica (81,1 % frente a 79,4%), o ecografía de detección y medición de AFP sérica (46,6% frente a 48,3%) dentro de los 4 años anteriores a la fecha índice, con o sin ajuste por posibles factores de confusión. Tampoco hubo diferencias en la recepción de estas pruebas de detección dentro de 1, 2 o 3 años antes de la fecha índice⁵⁹.

En un estudio de cohorte retrospectivo⁶⁰ siguió a todos los pacientes adultos con cirrosis por VHC que se sometieron a LT debido a CHC o a los que se les identificó CHC incidental mediante examen patológico del hígado explantado en un hospital universitario de Río de Janeiro, Brasil, durante 11 años (1998-2008).

Setenta y seis pacientes fueron seguidos durante una mediana (rango intercuartil (RIQ)) de 4,4 (0,7-6,6) años. Trece (17%) pacientes tuvieron recurrencia del CHC durante el período de seguimiento y 26 (34%) murieron. La mediana de supervivencia fue de 6,6 años (IC del 95%: 2,4-12,0) y la supervivencia a 5 años fue del 52,5% (IC del 95%: 42,3-65,0%). El modelo de regresión final para la supervivencia general incluyó cuatro variables: edad (razón de riesgo (HR): 1,02, IC del 95 %: 0,96-1,08, $P = 0,603$), tiempo de espera del trasplante (HR: 1,00, IC del 95 %: 1,00-1,00, $P = 0,190$), niveles séricos de AFP preoperatorios (HR:

1,01, IC del 95 %: 1,00-1,02, $P = 0,006$) y si se transfundieron >4 PRBCU durante la cirugía (HR: 1,15, IC del 95 %: 1,05-1,25, $P = 0,001$). El modelo final de regresión de Cox por causa específica para la recurrencia del CHC incluyó solo la invasión microvascular (HR: 14,86; IC del 95 %: 4,47-49,39, $P < 0,001$).

Se concluyó en el estudio⁶⁰ de TH para cirrosis por VHC, los niveles preoperatorios de AFP y el número de PRBCU transfundidos durante la cirugía se asociaron con la supervivencia general, mientras que la invasión microvascular con la recurrencia del CHC.

Para Vidal et al⁶¹ con un nuevo diagnóstico de CHC en 2021 a partir de registros médicos electrónicos (N = 2306), se realizaron la extracción estructurada de registros médicos en una submuestra aleatoria del 10 % de veteranos con nuevos diagnósticos de CHC. Los factores asociados con el estadio en el momento del diagnóstico, la recepción del tratamiento y la supervivencia se evaluaron mediante modelos multivariantes. Entre 199 pacientes con CHC confirmado, la edad promedio fue de 71 años y la mayoría (72%) tenía cirrosis subyacente. Más de la mitad (54%) se encontraban en una etapa temprana (T1 o T2) en el momento del diagnóstico. La enfermedad hepática menos avanzada, la cantidad de pruebas de imagen adecuadas para la detección de CHC, el diagnóstico de CHC en los pacientes y la recepción de atención primaria, se asociaron significativamente con el diagnóstico en etapa temprana. Los tratamientos dirigidos al CHC se administraron a 145 (73%) pacientes después de una mediana de 37 días (rango intercuartil, 19-54 días) desde el diagnóstico, incluidos 70 (35%) pacientes que recibieron tratamientos potencialmente curativos. Los factores asociados con tratamientos potencialmente curativos (frente a ningún tratamiento) incluyeron la detección del CHC, la etapa temprana en el momento del diagnóstico y un mejor estado funcional. Tener menos comorbilidades y un mejor estado funcional se asociaron significativamente

con un tratamiento no curativo (frente a ningún tratamiento). El diagnóstico en etapa temprana, el diagnóstico en el sistema VA y la recepción de tratamiento curativo se asociaron significativamente con la supervivencia.

Lo anterior destaca la importancia de la detección del CHC y la participación en la atención para el diagnóstico, el tratamiento y la supervivencia del CHC, al tiempo que demuestran la viabilidad de desarrollar una agenda nacional de mejora de la calidad para la detección, el diagnóstico y el tratamiento del CHC^{62,63}.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo para CHC, como cirrosis o infecciones virales, deben ser considerados sospechosos y sometidos a vigilancia. La prevención mediante la vacunación contra la hepatitis destaca como una medida crucial, asimismo, como mejorar la vigilancia epidemiológica del CHC es esencial para comprender su comportamiento, especialmente en poblaciones con múltiples factores de riesgo.

En resumen, la detección tardía del carcinoma hepatocelular (CHC) entre 2018 y 2023 se atribuye a varios factores, incluyendo la naturaleza inicialmente asintomática del CHC, la falta de programas de detección específicos, limitaciones socioeconómicas que afectan el acceso a la atención médica, la falta de conciencia sobre los riesgos y síntomas asociados, la subutilización de técnicas de imagen avanzadas y la ausencia de síntomas específicos en las etapas tempranas. Estos factores contribuyen a retrasos en el diagnóstico y tratamiento adecuados.

Los estudios analizados destacan que casi la mitad de los pacientes con cirrosis experimentan retrasos en el diagnóstico de CHC, lo que se asocia con una menor mortalidad. Sin embargo, estos retrasos también están relacionados con deficiencias en el cumplimiento de las pautas de detección y tratamiento, así como con problemas en la coordinación de la atención médica.

Para mejorar la detección y el tratamiento oportuno del CHC, se sugieren intervenciones a nivel de sistema, como la educación de médicos, el establecimiento de clínicas multidisciplinarias y el uso de juntas médicas especializadas. Además, la implementación de sistemas estandarizados de diagnóstico por imágenes, como Li-RADS, puede mejorar la precisión y la comunicación entre profesionales de la salud.

Es importante tener en cuenta que el retraso en el tratamiento del CHC puede tener implicaciones variables en la supervivencia de los pacientes, influenciadas por factores como la biología tumoral y el momento de la intervención. Se necesita una definición estándar de retraso en el diagnóstico y tratamiento del CHC, así como más investigación para comprender mejor su impacto en los resultados clínicos, de ahí la importancia de conocer los métodos diagnósticos utilizados, como se muestra en el siguiente apartado.

4.3 Métodos diagnósticos utilizados en el periodo 2018-2023 en el abordaje médico de personas adultas diagnosticadas con cáncer hepatocelular en América.

A diferencia de otras neoplasias malignas, el CHC se puede diagnosticar basándose únicamente en las características de las imágenes. Casi todas las directrices sobre el HCC recomiendan el diagnóstico basado en imágenes. La ecografía⁶⁴ es el método más comúnmente aceptado para la vigilancia y el diagnóstico temprano del CHC debido a su amplia disponibilidad y su naturaleza no invasiva que no requiere radiación excesiva. El diagnóstico temprano proporciona beneficios de supervivencia para aquellos con CHC pero la detección por ultrasonido carece de sensibilidad con una precisión de ~84% para todos los estadios de CHC con una precisión que oscila entre 47 y 63% en pacientes cirróticos con CHC en las etapas tempranas. etapas de la enfermedad. Las enfermedades hepáticas confusas y la obesidad contribuyen a la falta de sensibilidad de la ecografía. Además, las imágenes estadounidenses dependen del operador y persisten desafíos con su estandarización. En la actualidad, para lesiones <1 cm, se recomienda la detección sistemática mediante ecografía repetida a intervalos de 3 a 6 meses, según diversas directrices⁶⁴.

En lesiones ≥ 1 cm, la resonancia magnética, la tomografía computarizada y otras técnicas de imagen transversal proporcionan un diagnóstico definitivo. Según las directrices establecidas por el Sistema de datos e informes de imágenes del hígado de EE. UU. (US-LIRADS), los exámenes ecográficos deben clasificarse como graves, moderados o sin limitaciones⁶⁵.

La resonancia magnética y la tomografía computarizada multifásicas⁶⁶ Las diferentes técnicas de imagen muestran niveles comparables de eficacia en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Mientras que métodos como la resonancia magnética potenciada con ácido gadoxético (o la tomografía computarizada dinámica con contraste mejorado como alternativa) son recomendados en muchos centros de salud en EE. UU. para la detección primaria en grupos de alto riesgo, su aplicación generalizada se ve limitada por los costos asociados. Aunque el uso de agentes de contraste hepatobiliares puede mejorar la sensibilidad de la resonancia magnética, su eficacia para detectar CHC pequeños es limitada.

Un estudio prospectivo encontró que la resonancia magnética superó significativamente a los métodos estadounidenses en términos de sensibilidad, aunque su alto costo y el tiempo necesario para el procedimiento son consideraciones importantes. La tomografía computarizada dinámica con contraste también puede utilizarse para evaluar lesiones hepáticas focales, aunque su sensibilidad para la detección temprana es solo marginalmente superior a los métodos de detección en EE. UU. Sin embargo, la exposición a dosis acumulativas de radiación limita su uso generalizado.

La ecografía con contraste (CEUS), al igual que la resonancia magnética y la tomografía computarizada, desempeña un papel importante en el diagnóstico del CHC, mostrando una sensibilidad ligeramente superior a estas últimas para este propósito. La CEUS puede ser una alternativa en pacientes con contraindicaciones para el uso de otros agentes de contraste, como los a base de gadolinio o yodados. Aunque se ha demostrado que la CEUS es rentable

en la vigilancia del CHC en pacientes con cirrosis hepática, su disponibilidad limitada en EE. UU. restringe su uso generalizado.

Aunque la CEUS no se considera la única herramienta de imagen para la detección del CHC, varias sociedades la recomiendan para la evaluación de nódulos en pacientes cirróticos. Sin embargo, es importante destacar que la CEUS no puede diferenciar entre el CHC y el colangiocarcinoma intrahepático (CCI).

Con el rápido desarrollo de técnicas avanzadas, las modalidades de imágenes han aumentado la sensibilidad de la detección de CHC. Para la vigilancia del CHC, la resonancia magnética abreviada (AMRI) es más rentable⁶⁶.

En una cohorte⁶⁷ de 174 pacientes, la AMRI se realizó para reducir los tiempos y costos de exploración entre un 30,7% y un 49,0%, mientras que se mantuvieron una sensibilidad clínicamente aceptable (80,6%) y especificidad (96,1%).

En estudios adicionales⁶⁸ que se han llevado a cabo en pacientes cirróticos con infección por el virus de la hepatitis B (VHB), la resonancia magnética (RMA) ha demostrado una sensibilidad notable por lesión (85,2%) y valores predictivos negativos superiores en comparación con la ecografía. Además, se observaron valores de predicción positivos y sensibilidad por lesión comparables a la resonancia magnética nuclear (RMN) dinámica completa con contraste.

Los avances en las técnicas de resonancia magnética han elevado tanto la sensibilidad como la especificidad diagnóstica. La resonancia magnética de perfusión ha sido empleada no solo para la detección y caracterización de tumores malignos, sino también para evaluar las respuestas terapéuticas antiangiogénicas y la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). En el diagnóstico, las características vasculares generadas por la angiogénesis tumoral pueden ser monitorizadas mediante la perfusión dinámica por resonancia magnética con contraste. Las técnicas de angiografía por sustracción digital cuantitativa (QDSA) permiten una medición precisa del flujo arterial, lo cual puede diferenciar el CHC pequeño de los hígados cirróticos.

Las técnicas de resonancia magnética funcional, como las imágenes ponderadas por difusión (DWI), ofrecen una evaluación precisa del hígado sin necesidad de utilizar agentes de contraste intravenosos. Al combinar DWI con Gd-EOB-DTPA, se pueden analizar cambios en el tejido hepático y alteraciones vasculares en diferentes etapas de la tumorigénesis. Un metanálisis⁶⁹ ha demostrado que esta combinación mejora significativamente tanto la precisión diagnóstica (con un valor AUC de 0,983 frente a 0,96) como la especificidad (96% frente a 89%) para el carcinoma hepatocelular (CHC) asociado a enfermedad hepática crónica, en comparación con el uso de resonancia magnética mejorada solo con Gd-EOB-DTPA.

Otro método basado en resonancia magnética es la elastografía⁶⁹ por resonancia magnética (MRE), que permite evaluar la rigidez hepática y la fibrosis. La MRE ha sido estudiada para

detectar fibrosis hepática y diferenciar lesiones hepáticas focales, incluido el CHC. Se observa que los tumores malignos tienen una mayor rigidez en la MRE, aunque esta es menor en los casos de CHC pequeño, lo que puede limitar su capacidad para la detección temprana del CHC.

Además de los compuestos de gadolinio, las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) y ultrapequeño óxido de hierro superparamagnético (USPIO) han mostrado promesa como agentes de contraste para resonancia magnética debido a su alta relajación, especificidad de tejido y excelente biocompatibilidad. La resonancia magnética mejorada con SPIO/USPIO puede mejorar la diferenciación entre el CHC y otras lesiones hepáticas focales. Además, las nanopartículas SPIO/USPIO personalizadas pueden dirigirse específicamente a células tumorales mediante el acoplamiento con aptámeros, péptidos y anticuerpos⁶⁹.

Recientemente⁷⁰, se desarrolló una sonda de imágenes USPIO biespecífica para el diagnóstico de CHC conjugando simultáneamente los anticuerpos AFP y GPC3. El sistema ya ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad que el USPIO marcado o no marcado con un solo anticuerpo *in vitro*.

En la tomografía computarizada (TC)⁷¹, las imágenes de perfusión ofrecen datos cuantitativos sobre la perfusión arterial, lo que permite evaluar los cambios hemodinámicos

en el carcinoma hepatocelular (CHC) en etapas tempranas. La TC de perfusión demuestra una especificidad y sensibilidad mejoradas para la detección de CHC en pacientes con cirrosis hepática.

La técnica de TC de energía dual se ha utilizado para mejorar el rendimiento diagnóstico al permitir la adquisición simultánea de información en la misma región anatómica mediante dos niveles diferentes de energía de rayos X. Esto facilita la reconstrucción de imágenes monoenergéticas con una calidad de imagen superior y relaciones contraste-ruido más altas. Gracias a algoritmos de reconstrucción que generan imágenes con menos ruido, la TC de energía dual se presenta como una modalidad prometedora y sensible para la detección de CHC en estadios tempranos, incluidos los tumores pequeños⁷¹.

Además de las modalidades de imagen, los biomarcadores séricos desempeñan un papel importante en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Estas evaluaciones ofrecen una perspectiva más objetiva y reproducible que las técnicas de imagen, constituyendo herramientas complementarias que abarcan proteínas o ARNm desregulados. En particular, la alfafetoproteína (AFP) ha emergido como el biomarcador más estudiado y prometedor en el contexto del CHC. Los niveles alterados de AFP en el plasma muestran una fuerte correlación con la malignidad del CHC.

La combinación de las evaluaciones de los biomarcadores séricos AFP⁷² junto con la ecografía se recomienda para el diagnóstico del CHC según las pautas asiáticas. Sin embargo, las pruebas de AFP aún presentan limitaciones significativas en la detección temprana del CHC, debido a su sensibilidad y especificidad insuficientes. Con un umbral de corte de 20 ng/ml, las sensibilidades informadas de la AFP para la detección del CHC en cualquier etapa en pacientes cirróticos varían entre el 41% y el 65%, con especificidades que oscilan entre el 80% y el 94%. Es importante destacar que durante las etapas tempranas de la progresión del CHC, las tasas de detección pueden ser tan bajas como 1 de cada 3 casos.

La limitación principal de la AFP en la práctica clínica radica en que aproximadamente el 80% de los casos de CHC en estadios iniciales no muestran elevación de AFP sérica. Además, los falsos positivos, que comprometen las especificidades en la distinción entre CHC y otros trastornos hepáticos como la cirrosis y la hepatitis aguda, representan un desafío continuo. Se están realizando esfuerzos para optimizar los métodos relacionados con la AFP y para identificar nuevos biomarcadores proteicos que puedan mejorar la precisión del diagnóstico temprano de CHC⁷².

Durante la última década, los enfoques ómicos⁷³ de alto rendimiento y la bioinformática han sido ampliamente utilizados, brindando una oportunidad invaluable para comprender la complejidad de la tumorigénesis, especialmente en el carcinoma hepatocelular (CHC). Se ha llevado a cabo un análisis multiómico, que incluye ARNm, miARN y ARNc, con el objetivo de identificar biomarcadores sólidos para el CHC. A partir de tres conjuntos de datos ómicos

disponibles, se ha construido una red compuesta por 23 ARNm centrales que interactúan con 9 miARN y 21 ARN no codificantes (lncRNA). Entre estos, los niveles de YWHAZ, ENAH y HMGN4 han surgido como indicadores de pronóstico prometedores, mientras que otros ARNm, como LAMA4, GPC3 y LCN2, se han identificado como marcadores de diagnóstico.

El análisis bioinformático también ha sido utilizado para seleccionar genes críticos en el CHC como posibles biomarcadores. Se han identificado varios genes centrales a partir de redes de interacción proteína-proteína (PPI) de genes expresados diferencialmente (DEG), utilizando software de bases de datos en línea. Por ejemplo, un análisis bioinformático integrado basado en datos de la base de datos Gene Expression Omnibus (GEO) identificó genes centrales asociados estrechamente con vías funcionales implicadas en la carcinogénesis y progresión del CHC, como FOXM1, CCNA2, AURKA, CDKN3, CDC20 y FTCD.

Además, se ha explorado el papel del microbioma intestinal⁷⁴ como herramienta no invasiva para el diagnóstico del CHC. Un estudio basado en la caracterización de la microbiota fecal reveló su potencial aplicación en la detección temprana de CHC. Se observó un aumento en la diversidad microbiana fecal en hígados con CHC temprano en comparación con hígados cirróticos. Un modelo óptimo que incluía 30 marcadores microbianos mostró un alto potencial (AUC 0,806) para distinguir el CHC temprano de controles sanos o cirróticos.

A pesar de que las guías clínicas recomiendan la vigilancia para el diagnóstico temprano del CHC en los Estados Unidos, la combinación de ecografía con AFP, el marcador sérico más

utilizado, sigue siendo insatisfactoria. Se han evaluado nuevas modalidades de imágenes y biomarcadores no invasivos que muestran especificidades y sensibilidades favorables. Sin embargo, se requieren más estudios multicéntricos con cohortes más amplias y evaluaciones a largo plazo para confirmar su utilidad clínica. Es probable que la integración de diferentes metodologías y modelos/algoritmos de marcadores múltiples emerja como una tendencia importante para la detección temprana del CHC.

En resumen, el carcinoma hepatocelular (CHC) se diagnostica principalmente mediante imágenes, con la ecografía como método inicial debido a su disponibilidad y naturaleza no invasiva. Sin embargo, la ecografía puede carecer de sensibilidad, especialmente en etapas tempranas y en pacientes con enfermedades hepáticas concurrentes u obesidad. Para lesiones más grandes, se utilizan resonancia magnética, tomografía computarizada y otras técnicas de imagen transversal para un diagnóstico definitivo. Aunque estas modalidades son efectivas, su costo y disponibilidad limitan su uso generalizado.

Se han desarrollado nuevas técnicas de resonancia magnética, como la resonancia magnética abreviada (AMRI), que ha demostrado ser más rentable y mantener una sensibilidad aceptable. La combinación de biomarcadores séricos, como la alfafetoproteína (AFP), con imágenes también se recomienda, pero las limitaciones en la sensibilidad y especificidad de la AFP resaltan la necesidad de biomarcadores más efectivos.

Los avances en tecnologías ómicas y bioinformáticas están ayudando a identificar nuevos biomarcadores y comprender mejor la biología del CHC. Además, se están explorando el

papel del microbioma intestinal en el diagnóstico del CHC, ofreciendo perspectivas prometedoras pero requiriendo más investigación.

Aunque se han realizado progresos significativos en la detección temprana del CHC, sigue siendo un desafío debido a la complejidad de la enfermedad y la diversidad de factores de riesgo. Se necesitan estudios adicionales para validar y mejorar la precisión de las nuevas modalidades de imagen y biomarcadores, lo que podría llevar a una detección más efectiva y a un mejor pronóstico para los pacientes con CHC. La integración de múltiples enfoques diagnósticos probablemente sea clave para avanzar en este campo.

4.4 Abordaje preventivo de pacientes con cáncer hepatocelular.

Para prevenir el carcinoma hepatocelular (CHC), se utilizan tres enfoques principales: prevención primaria, secundaria y terciaria, cada uno distinguido por la historia del paciente de enfermedad hepática crónica y CHC. La prevención primaria tiene como objetivo identificar y eliminar los factores de riesgo de enfermedad hepática crónica y, en pacientes con cirrosis establecida, tratar las condiciones hepáticas crónicas subyacentes antes de que se desarrolle el CHC. Se han propuesto varias estrategias preventivas primarias y secundarias, aunque pocas han sido validadas en ensayos controlados aleatorios (ECA) prospectivos.⁷⁴ Las estrategias específicas adquieren relevancia según la geografía y el contexto. En regiones donde el virus de la hepatitis B (VHB) es endémico, como Asia Oriental y África subsahariana, los programas de vacunación pueden reducir la carga de CHC mediado por VHB. De manera similar, la exposición a las aflatoxinas sigue siendo una preocupación de salud pública en Asia Oriental, donde los cambios en las políticas para reducir la exposición a las toxinas en la dieta representan otra intervención de alto

rendimiento. Por el contrario, en los países occidentales, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) relacionada con la obesidad es la causa de insuficiencia hepática y CHC de crecimiento más rápido. En este contexto, se ha centrado más atención en la cirugía bariátrica y en agentes farmacológicos antiinflamatorios utilizados para tratar trastornos relacionados con el síndrome metabólico, como aspirina, estatinas, inhibidores de la ciclooxigenasa y agentes antidiabéticos. También hay un gran interés en los suplementos dietéticos, especialmente los polifenoles del café y el té verde, que se cree que tienen efectos antiinflamatorios y anticancerígenos. El virus de la hepatitis C (VHC) tiene una alta prevalencia global, y el reciente desarrollo de antivirales de acción directa (AAD) efectivos ofrece un gran potencial no solo como terapia curativa en pacientes con hepatitis viral crónica, sino también para reducir la transmisión y la incidencia del VHC⁷⁵.

Las estrategias de prevención terciaria están diseñadas para reducir el riesgo de recurrencia del CHC después de la resección curativa de la enfermedad primaria, generalmente en pacientes con enfermedad hepática crónica basal o cirrosis. Muchos de los mismos agentes dietéticos y farmacológicos que se están investigando para la prevención secundaria también se están estudiando en el contexto terciario. Además, también se están investigando agentes quimioterapéuticos adyuvantes dirigidos al cáncer.

Dada la falta de opciones de tratamiento exitosas para el CHC, se debe prestar más atención a la prevención. Las estrategias de prevención primaria ya han demostrado un éxito notable en la reducción de la incidencia del CHC. Por ejemplo, después de décadas de investigación,

los AAD han surgido como un enfoque prometedor para reducir la incidencia de CHC en la mayoría de los pacientes con VHC. El riesgo de CHC aún persiste, especialmente en aquellos pacientes con fibrosis avanzada en el momento del tratamiento, por lo que será necesario implementar estrategias de detección para estos pacientes. Si bien sigue siendo difícil encontrar una vacuna contra el VHC, los esfuerzos en esta área continúan y podrían ofrecer una solución adicional para la cura. Asimismo, la vacunación contra el VHB ha demostrado ser una estrategia muy eficaz para reducir la incidencia del CHC en lugares donde el VHB es endémico. Desafortunadamente, las preocupaciones socioeconómicas se han quedado atrás de la ciencia en estos casos, ya que no todas las personas en riesgo de infección por VHB tienen acceso a una atención médica adecuada con programas de vacunación contra el VHB y, de manera similar, no todos los pacientes con VHC tienen actualmente acceso a AAD debido a su alto costo. En los próximos años será necesario evaluar continuamente las soluciones a estos problemas, como los programas de vacunación de parteras.

No está tan claro si el abandono del alcohol o los cambios en los hábitos alimentarios y la pérdida de peso serán tan sostenibles para reducir el riesgo de CHC como resultado de ASH y NASH, respectivamente. Existen soluciones alternativas como el trasplante de hígado y la cirugía bariátrica, pero también conllevan un alto costo socioeconómico. Se están llevando a cabo una gran cantidad de ensayos para evaluar nuevos medicamentos que se dirigen a diferentes vías en la patogénesis de la enfermedad, incluida la resistencia a la insulina, la lipogénesis de novo, la inflamación y la fibrogénesis, pero se deben realizar más esfuerzos para reutilizar los medicamentos actuales, como la metformina, que se han asociado con Disminución de la incidencia de CHC en análisis retrospectivos⁷⁶.

Dada la larga duración entre la exposición al insulto y el desarrollo del CHC primario, la investigación de terapias preventivas probablemente se realizará en el entorno terciario y/o secundario con el enriquecimiento de la población de cirrosis de alto riesgo⁷⁷. Los diseños de los ensayos podrían incluir la secuenciación del ADN para verificar que los tumores recurrentes sean en realidad cánceres de novo en lugar de un nuevo crecimiento de un tumor tratado previamente sin éxito. Además, se podría evaluar la capacidad de predecir terapias exitosas tanto con biomarcadores invasivos, como las firmas genéticas, como con los no invasivos, como las proteínas séricas o el ADN. Estos biomarcadores serían fundamentales en la evaluación posterior de terapias prometedoras en el entorno primario.

Por lo tanto, dada la población en riesgo fácilmente identificable, la prevención del CHC es un objetivo alcanzable, como lo respaldan numerosos programas exitosos hasta la fecha. Dada la creciente incidencia y la falta de tratamientos eficaces, se deben realizar más esfuerzos en la prevención del CHC para mejorar el pronóstico de esta enfermedad mortal.

Hasta ahora, el progreso en el desarrollo y la traducción clínica de las estrategias de prevención del CHC se ha visto limitado por cuatro barreras importantes. En primer lugar, a pesar de las asociaciones prometedoras entre los factores de estilo de vida de bajo riesgo y el riesgo reducido de CHC, faltan datos sobre los enfoques óptimos para la modificación del estilo de vida que podrían traducirse en una reducción efectiva y duradera del riesgo de CHC

en poblaciones de alto riesgo. En segundo lugar, los mecanismos moleculares de la hepatocarcinogénesis siguen sin caracterizarse en gran medida⁷⁶ modelos animales subóptimos, que limitan la capacidad de traducir hipótesis de estudios preclínicos a humanos. En tercer lugar, la investigación de otros cánceres se beneficia del fácil acceso a muestras biológicas de tumores, lesiones precursoras y tejidos normales adyacentes, lo que facilita el descubrimiento y la validación de estrategias de quimioprevención moleculares específicas. Por el contrario, el acceso a las muestras de CHC es más difícil, ya que los tumores de CHC pueden diagnosticarse sin muestras patológicas confirmatorias. Si bien recientemente se han producido avances prometedores en herramientas moleculares para la predicción del riesgo de CHC y en el uso de biopsia líquida, la utilidad clínica de estos enfoques aún no está establecida.

Finalmente, un desafío importante ha sido la necesidad de un gran número de sujetos y tiempos de seguimiento prolongados en los ensayos de quimioprevención del CHC. Se ha planteado la hipótesis de que estos requisitos de poblaciones grandes y de seguimiento prolongado se deben a la inclusión de poblaciones de estudio heterogéneas, que diluyen los efectos potenciales del tratamiento. Por ejemplo, dos grandes ensayos de quimioprevención con terapia de interferón en dosis bajas para pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis no lograron demostrar una reducción significativa del riesgo de CHC con el tratamiento. Sin embargo, entre los pacientes con cirrosis (el subgrupo con mayor riesgo de desarrollar CHC) se encontró un beneficio significativo del tratamiento. Por lo tanto, es posible que la inscripción de una población de estudio enriquecida y de alto riesgo pueda maximizar el potencial para detectar un efecto del tratamiento. Esto, a su vez, permitiría diseñar ensayos

clínicos más factibles y eficientes, que requieran un menor número de pacientes y tiempos de seguimiento más cortos⁷⁹

Además de la estratificación del riesgo mediante inscripción, se requieren ensayos de quimioprevención del carcinoma hepatocelular (CHC) basados en biomarcadores. Para alcanzar este objetivo, tales biomarcadores deben: (1) predecir el riesgo futuro de desarrollo de CHC, (2) predecir la respuesta a la terapia de quimioprevención y (3) proporcionar información sobre la farmacocinética de los fármacos⁷⁹. Recientemente, se han desarrollado biomarcadores moleculares de riesgo de CHC que están siendo sometidos a una rigurosa validación para estos propósitos. Por ejemplo, las firmas transcriptómicas derivadas del tejido hepático se han validado para predecir el riesgo incidente de CHC entre pacientes con cirrosis de cualquier etiología, incluida la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC), enfermedad hepática relacionada con el alcohol y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Basándose en estos resultados, recientemente se completó la inscripción para un ensayo clínico de fase I/II de Erlotinib para la prevención del CHC en pacientes con cirrosis⁷⁹. Este ensayo utilizó una firma de pronóstico transcriptómico del tejido hepático como factor de selección para la inscripción en el estudio y como criterio de valoración sustituto basado en biomarcadores. Demostrar que una firma transcriptómica de alto riesgo predice una reducción significativa del riesgo de CHC con Erlotinib constituiría una sólida base científica para futuros ensayos de quimioprevención del CHC basados en biomarcadores que utilicen procedimientos de inscripción estratificados por riesgo de base molecular y criterios de valoración de biomarcadores sustitutos validados para el CHC. Dichos ensayos habrían mejorado su

viabilidad, habrían superado muchas de las barreras descritas anteriormente y, por lo tanto, habrían permitido una traducción más rápida de los descubrimientos preclínicos a los seres humanos.

Dada la diversidad del CHC y sus factores de riesgo subyacentes, es probable que las estrategias para la prevención primordial y primaria del CHC tengan una amplia aplicabilidad clínica para pacientes con enfermedad hepática crónica. La modificación del estilo de vida o la reutilización de medicamentos como las estatinas, la aspirina o la metformina podrían combinarse fácilmente con estrategias de prevención del CHC de etiología específica y podrían ofrecer beneficios sinérgicos. Paralelamente, la investigación para caracterizar mejor los determinantes moleculares del CHC ayudará a dilucidar biomarcadores de pronóstico muy necesarios y, por lo tanto, permitirá el diseño de ensayos de quimio prevención del CHC más eficientes y basados en biomarcadores. En última instancia, combinar estrategias de modificación del estilo de vida con el uso de compuestos genéricos seguros y biomarcadores específicos para predecir el riesgo de CHC podría proporcionar una estrategia sólida y rentable para la quimio prevención del CHC entre pacientes en riesgo con enfermedad hepática crónica.

En resumen, el abordaje preventivo se basa en un buen diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC) se basa principalmente en imágenes, con la ecografía como método inicial debido a su disponibilidad y seguridad. Sin embargo, la sensibilidad de la ecografía puede ser limitada, especialmente en etapas tempranas y en pacientes con otras enfermedades hepáticas u obesidad. Para lesiones más grandes, se recurre a técnicas de imagen más

avanzadas como la resonancia magnética y la tomografía computarizada. A pesar de su efectividad, su costo y disponibilidad restringen su uso generalizado.

Se están desarrollando nuevas técnicas de resonancia magnética, como la resonancia magnética abreviada (AMRI), que se ha demostrado ser más rentable y mantener una sensibilidad aceptable. También se recomienda combinar biomarcadores séricos, como la alfafetoproteína (AFP), con imágenes, aunque las limitaciones de la AFP resaltan la necesidad de biomarcadores más precisos.

Los avances en tecnologías ómicas y bioinformáticas están contribuyendo a identificar nuevos biomarcadores y comprender mejor la biología del CHC. Además, se está investigando el papel del microbioma intestinal en el diagnóstico del CHC, ofreciendo perspectivas prometedoras que requieren más estudio.

Aunque se han logrado avances significativos en la detección temprana del CHC, sigue siendo un desafío debido a la complejidad de la enfermedad y los diversos factores de riesgo. Se necesita más investigación para validar y mejorar la precisión de las nuevas modalidades de imagen y biomarcadores, lo que podría mejorar la detección y el pronóstico del CHC. La integración de múltiples enfoques diagnósticos probablemente será crucial para avanzar en este campo.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Al identificar las principales causas de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023, se concluye que la detección tardía del carcinoma hepatocelular (CHC) entre 2018 y 2023 ha sido atribuida a una serie de factores que van desde la naturaleza inicialmente asintomática de la enfermedad hasta las limitaciones socioeconómicas que afectan el acceso a la atención médica. Estos factores han contribuido a retrasos en el diagnóstico y tratamiento oportunos, lo que puede tener un impacto significativo en los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes afectados.
- Los estudios revisados resaltan que casi la mitad de los pacientes con cirrosis experimentan retrasos en el diagnóstico de CHC, lo que, paradójicamente, se ha asociado con una menor mortalidad en algunos casos. Sin embargo, estos retrasos también están relacionados con deficiencias en el cumplimiento de las pautas de detección y tratamiento, así como con problemas en la coordinación de la atención médica.
- Al analizar las consecuencias de la detección tardía en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el periodo 2018-2023, se concluye la detección tardía se atribuye a múltiples factores, incluyendo la naturaleza inicialmente asintomática del CHC, la falta de programas de detección específicos, limitaciones socioeconómicas que afectan el acceso a la atención médica, la falta de conciencia sobre los riesgos y

síntomas asociados, la subutilización de técnicas de imagen avanzadas y la ausencia de síntomas específicos en las etapas tempranas.

- Es importante tener en cuenta que el impacto del retraso en el tratamiento del CHC en la supervivencia de los pacientes puede ser variable y está influenciado por factores como la biología tumoral y el momento de la intervención. Se necesita una definición estándar de retraso en el diagnóstico y tratamiento del CHC, así como más investigación para comprender mejor su impacto en los resultados clínicos. En última instancia, mejorar la detección temprana y el tratamiento oportuno del CHC sigue siendo crucial para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes afectados.
- A pesar de que algunos retrasos en el diagnóstico se asociaron con una menor mortalidad, estos también están relacionados con deficiencias en el cumplimiento de las pautas de detección y tratamiento, así como con problemas en la coordinación de la atención médica.
- Al comparar los métodos diagnósticos utilizados en el periodo 2018-2023 en el abordaje médico de personas adultas diagnosticadas con cáncer hepatocelular en América, se concluye que el diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC) en América se ha centrado principalmente en métodos de imagen, con la ecografía como herramienta inicial debido a su amplia disponibilidad y naturaleza no invasiva. Sin embargo, se ha observado que la sensibilidad de la ecografía puede ser limitada, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad y en pacientes con condiciones hepáticas concomitantes u obesidad.

- Para lesiones más grandes, se recurre a técnicas de imagen avanzadas como la resonancia magnética y la tomografía computarizada, que proporcionan un diagnóstico más definitivo. Aunque estas modalidades son efectivas, su costo y disponibilidad limitada restringen su uso generalizado, lo que destaca la necesidad de alternativas más rentables y accesibles.
- Se han desarrollado nuevas tecnologías de resonancia magnética, como la resonancia magnética abreviada (AMRI), que ha demostrado ser más rentable sin comprometer significativamente la sensibilidad diagnóstica. Además, la combinación de biomarcadores séricos, como la alfafetoproteína (AFP), con imágenes también se recomienda, pero las limitaciones en la sensibilidad y especificidad de la AFP subrayan la necesidad de biomarcadores más efectivos.
- Los avances en tecnologías ómicas y bioinformáticas están contribuyendo a la identificación de nuevos biomarcadores y a una mejor comprensión de la biología subyacente del CHC. Además, se está explorando el papel del microbioma intestinal en el diagnóstico del CHC, ofreciendo prometedoras perspectivas adicionales que requieren más investigación.

- Aunque se han logrado avances significativos en la detección temprana del CHC, persisten desafíos debido a la complejidad de la enfermedad y la diversidad de factores de riesgo. Se necesitan estudios adicionales para validar y mejorar la precisión de las nuevas modalidades de imagen y biomarcadores, lo que podría conducir a una detección más efectiva y a un mejor pronóstico para los pacientes con CHC.
- La integración de múltiples enfoques diagnósticos probablemente sea clave para avanzar en el diagnóstico temprano y preciso del CHC en América. Es crucial continuar la investigación y colaboración en este campo para mejorar la atención y los resultados de los pacientes afectados por esta enfermedad devastadora.
- Al generar recomendaciones sobre el abordaje preventivo de pacientes con cáncer hepatocelular, se determina que es fundamental reconocer los factores de riesgo subyacentes, como la infección por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), la exposición a aflatoxinas y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), mediante programas de vacunación, políticas de control de toxinas en la dieta, manejo de la obesidad y promoción de estilos de vida saludables.

5.2 Recomendaciones

Las recomendaciones establecidas después de la realización de la investigación son las siguientes:

- Para abordar estos desafíos, se sugieren intervenciones a nivel de sistema, como la educación de médicos, el establecimiento de clínicas multidisciplinarias y el uso de juntas médicas especializadas. Además, la implementación de sistemas estandarizados de diagnóstico por imágenes, como Li-RADS, puede mejorar la precisión diagnóstica y la comunicación entre los profesionales de la salud.
- Se recomienda la actualización constante de los profesionales en medicina sobre los factores de riesgo del CHC y las pautas de detección. Asimismo, como el establecimiento de clínicas multidisciplinarias para un enfoque integral en el diagnóstico y tratamiento del CHC, por lo que se hace necesario la utilización constante de juntas médicas especializadas para mejorar la coordinación de la atención y el seguimiento de los pacientes.
- Se recomienda el uso de sistemas como Li-RADS para mejorar la precisión y comunicación entre los profesionales de la salud, facilitando así el diagnóstico temprano del CHC.

- Es necesario establecer criterios claros para definir el retraso en el diagnóstico y tratamiento del CHC, lo que permitirá una evaluación más precisa de su impacto en los resultados clínicos.
- Se requiere más investigación para comprender mejor el impacto del retraso en el diagnóstico y tratamiento del CHC en los resultados clínicos, teniendo en cuenta la biología tumoral y el momento de la intervención.
- Es fundamental asignar recursos y financiamiento adecuados para la investigación en el campo del diagnóstico del CHC. Se deben realizar estudios multicéntricos con cohortes amplias y evaluaciones a largo plazo para validar y mejorar la precisión de nuevas modalidades de imagen y biomarcadores.
- Se deben implementar estrategias para hacer que las técnicas de imagen avanzadas, como la resonancia magnética abreviada (AMRI) y la tomografía computarizada de energía dual, sean más accesibles y económicas para una mayor población de pacientes.
- Es necesario realizar esfuerzos para identificar y validar nuevos biomarcadores séricos y genéticos que mejoren la sensibilidad y especificidad del diagnóstico del

CHC, superando las limitaciones de la alfafetoproteína (AFP) y otras pruebas actuales.

- Se debe fomentar la adopción de enfoques diagnósticos multimodales que combinen imágenes con biomarcadores séricos y análisis genómicos para mejorar la precisión y confiabilidad del diagnóstico del CHC.
- Es fundamental desarrollar programas educativos dirigidos a profesionales de la salud y pacientes para aumentar la conciencia sobre la importancia de la detección temprana del CHC y las opciones de diagnóstico disponibles.
- Es necesario promover la colaboración entre radiólogos, oncólogos, hepatólogos y especialistas en gastroenterología para una evaluación integral y un enfoque coordinado en el diagnóstico y tratamiento del CHC.
- Se deben explorar y apoyar tecnologías emergentes, como la elastografía por resonancia magnética (MRE) y la caracterización del microbioma intestinal, que muestran promesa para mejorar la detección y caracterización del CHC.

- Es importante revisar y actualizar regularmente las pautas clínicas para el diagnóstico del CHC, integrando los últimos avances científicos y tecnológicos para garantizar las mejores prácticas clínicas.
- Al implementar estas recomendaciones, se espera mejorar la detección temprana, el diagnóstico preciso y, en última instancia, los resultados de los pacientes con carcinoma hepatocelular en América.
- Se recomienda implementar programas de detección temprana en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con cirrosis hepática, utilizando técnicas de imagen avanzadas y biomarcadores séricos, así como explorar la viabilidad de la incorporación de nuevas tecnologías, como la resonancia magnética abreviada (AMRI) y el análisis del microbioma intestinal.
- Promover la investigación en la identificación de biomarcadores precisos y el desarrollo de terapias preventivas dirigidas a los mecanismos moleculares específicos de la hepatocarcinogénesis. Esto puede incluir la exploración de nuevas modalidades de imagen, como la AMRI, y la aplicación de tecnologías ómicas y bioinformáticas para comprender mejor la biología del CHC y mejorar la detección temprana.

- Garantizar que todas las poblaciones tengan acceso a programas de vacunación, detección temprana y tratamiento adecuado, superando las barreras socioeconómicas y geográficas mediante políticas de salud pública inclusivas y programas de educación comunitaria.

- Fomentar la colaboración entre profesionales de la salud, investigadores, formuladores de políticas y la comunidad en general para abordar de manera integral el desafío del CHC, compartiendo conocimientos, recursos y mejores prácticas.

CAPITULO VII – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Weiyi Wang, Chao Wei. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes & Diseases*. Volume 7, Issue 3. 2020. Pages 308-319, <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.01.014>.
2. Yuxuan, D; Zhong, L & Uei, P. Impacto del tiempo de espera en la progresión del carcinoma hepatocelular en pacientes sometidos a ablación tumoral curativa Vol 12, N° 2 (01 de febrero de 2022).
3. Tsai WC, Kung PT, Wang YH, Kuo WY, Li YH. Influencia del intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento en la supervivencia del cáncer de hígado en estadio temprano. *PLoS One* 2018;13:e0199532.
4. Hangaard Hansen C, Gögenur M, Tvilling Madsen M, Gögenur I. El efecto del tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía sobre los resultados oncológicos en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon: una revisión sistemática. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1479-85.
5. Chaves M. Epidemiología del cáncer de hígado en Costa Rica. *Rev. Ciencia y Salud*. 2022. 1-2. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/507>
6. Sanabria Castro, A. Carcinoma hepatocelular en Costa Rica: incidencia y características clínicas de pacientes diagnosticados en los Hospitales de tercer nivel de atención de la Seguridad Social. *Rev.Med.UCR*. 2022 [fecha de consulta 16 junio 2023] 3-4. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/50834>

7. Pérez M, González M, Araya R, Víquez K, Castillo N. Epidemiología del cáncer de hígado en Costa Rica. Rev. Ciencia y Salud UCIMED, 2022 [fecha de consulta 18 Junio 2023). Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/507>
8. Santibañez M, Calderón F, Masino E, Caram L, Haddad L, Ganado L et al. Epidemiología de pacientes con hepatocarcinoma en un Hospital Universitario. Scientific Electronic Library Online- Scielo, 2022 [fecha de consulta 16 junio 2023]. 4-5. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000900695
9. Botero A, Londoño M, Navas M. Epidemiología y factores de riesgo de carcinoma hepatocelular. Scielo. 2022. [fecha de consulta 16 junio 2023]. 3-4. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932007000100007&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
10. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de hígado. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-higado/acerca/que-es-estadisticas-clave.html>
11. Reig M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>
12. Corrales-Rodríguez, L. A., Soto-Rodríguez, A., Echeverri-McCandless, A., Porrás-Peñaranda, J., Alfaro-Alcocer, E., Sauma-Rodríguez, J., & Sanabria-Castro, A. (2022). Carcinoma hepatocelular en costa rica: incidencia y características clínicas de pacientes diagnosticados en los hospitales de tercer nivel de atención de la seguridad

- social. Revista Médica De La Universidad De Costa Rica, 16(1), 1–14.
<https://doi.org/10.15517/rmucr.v16i1.50834>
13. Pérez Chaves, M. F., González Martínez , M. E. ., Araya Cascante , R. ., Víquez Redondo, K. F. ., & Castillo Chacón, N. . (2022). Aspectos Epidemiológicos Del Cáncer De Hígado en Costa Rica Años 1990-2014. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 6(6), 29–35.
<https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.507>
14. Montalvo-Javé Eduardo E., Hoyos-Lazaro Ana E., Espejel-Deloiza Mariana, Chernitzky-Camaño Jonathan, Rodríguez-Báez Alejandro, Ortega-León Luis H. Actualidades en la sobrevida del carcinoma hepatocelular. Cir. cir. [revista en la Internet]. 2021 Feb [citado 2024 Mar 04] ; 89(1): 104-114. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2021000100104&lng=es. Epub 08-Nov-2021. <https://doi.org/10.24875/ciru.19001375>.
15. Mayorga, S. Carcinoma Hepatocelular: detección, caracterización y estadiaje radiológico.2015. Universidad de Costa Rica
16. Díaz-González Álvaro, Forner Alejandro, Rodríguez-de-Lope Carlos, Varela María. Nuevos retos en la investigación clínica del carcinoma hepatocelular. Rev. esp. enferm. excavar. [Internet]. Hace 2016 [citado 2024 Mar 04] ; 108(8): 485-493. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016000800007&lng=es. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2015.4012/2015>.
17. Instituto Nacional de Cáncer. Causas, factores de riesgo y prevención del cáncer de hígado. 2023. <https://www.cancer.gov/types/liver/what-is-liver-cancer/causes-risk-factors>

18. Kew MC. Epidemiología de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma hepatocelular inducido por el virus de la hepatitis B. *Pathol Biol (París)* . 2010;58:273–277.
19. Zampino R, Marrone E, Restivo L, et al. Infección e inflamación crónica por VHC: impacto clínico en las manifestaciones hepáticas y extrahepáticas. *Mundo J Hepatol* . 2013;5:528–540.
20. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Aflatoxicosis humana en países en desarrollo: una revisión de la toxicología, la exposición, las posibles consecuencias para la salud y las intervenciones. *Soy J Clin Nutr* . 2004;80:1106–1122.
21. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, et al. Factores de riesgo metabólicos y cáncer primario de hígado en un estudio prospectivo de 578.700 adultos. *Int J Cáncer* . 2012;131:193–200.
22. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol y carcinoma hepatocelular. *Gastroenterología* . 2004;127(5 suplemento 1):S87–S96.
23. Gwon D 2.º, Ko GY, Yoon HK y col. Carcinoma hepatocelular asociado a obstrucción membranosa de la vena cava inferior: incidencia, características y factores de riesgo y eficacia clínica de TACE. *Radiología* . 2010;254:617–626.
24. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Cáncer de hígado: epidemiología descriptiva y factores de riesgo distintos de la infección por VHB y VHC. *Cáncer Lett* . 2009;286:9–14.
25. Maheswari S, Sarraj A, Kramer J, et al. La evidencia en este momento no es concluyente para establecer la relación entre los esteroides anticonceptivos orales y el riesgo de carcinoma hepatocelular. *J. Hepatol* . 2007;47:506–513.

26. Hernández, R., y Mendoza, P. Metodología de la Investigación. Quinta Edición. 2018. Editorial McGraw-Hill. México DF.
27. Barrantes, R. Investigación: Un camino al conocimiento. 2010. San José: EUNED
28. Choi DT, Davila JA, Sansgiry S, David E, Singh H, El-Serag HB, Sada YH. Factors Associated with Delay of Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;19(8):1679-1687. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.026. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32693047; PMCID: PMC7855025. Estudio retrospectivo
29. Murphy DR, Meyer AND, Vaghani V, et al. Desarrollo y validación de algoritmos desencadenantes para identificar retrasos en la evaluación diagnóstica del cáncer gastroenterológico. Clin Gastroenterol Hepatol . 2018; 16 (1): 90–98. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.007 descriptivo
30. Kanwal F, Singal AG. Vigilancia del carcinoma hepatocelular: mejores prácticas actuales y dirección futura . Gastroenterología . 2019; 157 (1): 54–64. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.049. revisión bibliográfica
31. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. Directrices de la AASLD para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Hepatología . 2018; 67 (1): 358–380. doi: 10.1002/hep.29086
32. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, et al. "Exactitud del sistema de datos e informes de imágenes del hígado en tomografía computarizada y análisis de imágenes por resonancia magnética del carcinoma hepatocelular o malignidad general: una revisión sistemática" . Gastroenterología . 2019; 156 (4): 976–986. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.020

33. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Sistema de datos e informes de imágenes del hígado (LI-RADS) versión 2018: imágenes del carcinoma hepatocelular en pacientes en riesgo. *Radiología* . 2018; 289 (3): 816–830. doi: 10.1148/radiol.2018181494
34. Siedlikowski ST, Kielar AZ, Ormsby EL, Bijan B, Kagay C. Implementación de LI-RADS en una práctica radiológica . *Abdomen Radiol* . 2018; 43 (1): 179–184. doi: 10.1007/s00261-017-1219-z
35. Kim YY, Choi JY, Sirlin CB, A C, Kim MJ. Errores y problemas para resolver en el sistema de datos e informes de imágenes del hígado por CT/MRI de diagnóstico (LI-RADS) . *Eur Radiol* . 2019; 29 (3): 1124-1132. doi: 10.1007/s00330-018-5641-6
36. Rich NE, John BV, Parikh ND, et al. "El carcinoma hepatocelular demuestra patrones de crecimiento heterogéneos en una cohorte multicéntrica de pacientes con cirrosis ". *Hepatología* . 2020: 0–3. doi: 10.1002/hep.31159
37. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortalidad por retraso en el tratamiento del cáncer: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ* 2020;371:m4087. Revisión sistemática
38. Cono EB, Marchese M, Paciotti M, Nguyen DD, Nabi J, Cole AP, et al. Evaluación del tiempo hasta el inicio del tratamiento y la supervivencia en una cohorte de pacientes con cánceres comunes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2030072. Revisión bibliográfica
39. Liao YY, Ou J, Luo CP, Peng NF, Zhong JH. ¿El retraso en el tratamiento afecta la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular? *Transl Cancer Res* 2018;7:E14-E16. metaanálisis

40. Nathani P, Gopal P, Rich N, Yopp A, Yokoo T, John B, et al. Tiempo de duplicación del volumen del tumor del carcinoma hepatocelular: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Tripa* 2021;70:401-407.
41. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. El carcinoma hepatocelular demuestra patrones de crecimiento heterogéneos en una cohorte multicéntrica de pacientes con cirrosis. *Hepatología* 2020;72:1654-1665.
42. Agarwal P, Moshier E, Ru M, Ohri N, Ennis R, Rosenzweig K, et al. Sesgo de tiempo inmortal en estudios observacionales de resultados de tiempo transcurrido hasta el evento: evaluación de los efectos de la radioterapia posmastectomía utilizando la Base de datos nacional sobre el cáncer. *Control del cáncer* 2018;25:1073274818789355.
43. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado Á, et al. Estrategia BCLC para predicción de pronóstico y recomendación de tratamiento: la actualización de 2022. *J Hepatol* 2022;76:681-693.
44. Xu K, Watanabe-Galloway S, Rochling FA, Farazi PA, Monirul Islam KM, Wang H, et al. El retraso quirúrgico se asocia con una mejor supervivencia en el carcinoma hepatocelular: resultados de la Base de datos nacional del cáncer. *J Gastrointest Surg* 2019;23:933-943.
45. Rao A, Rich NE, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Retrasos únicos, diagnósticos y terapéuticos en pacientes con carcinoma hepatocelular. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:1063-1071.
46. Govalan R, Luu M, Lauzon M, Kosari K, Ahn JC, Rich NE, et al. Infrautilización terapéutica y retraso en el carcinoma hepatocelular: prevalencia, factores asociados e impacto clínico. *Hepatol Commun* 2022;6:223-236.

47. Nathani P, Gopal P, Rich N, Yopp A, Yokoo T, John B, et al. Tiempo de duplicación del volumen del tumor del carcinoma hepatocelular: una revisión sistemática y un metanálisis. *Tripa* 2021;70:401-407
48. Johnson BA, Waddimba AC, Ogola GO, Fleshman JW Jr, Preskitt JT. Una revisión sistemática y un metanálisis de los retrasos en la cirugía y la supervivencia en los cánceres de mama, pulmón y colon: implicaciones para el triaje quirúrgico durante la pandemia de COVID-19. *Am J Surg* 2021;222:311-318. Revisión sistemática
49. Wang B, Shelat VG, Chow JLL, Huey TCW, Low JK, Woon WWL, et al. El programa de prehabilitación mejora los resultados de los pacientes sometidos a resección hepática electiva. *J Surg Res* 2020;251:119-125
50. Chan KS, Low JK, Shelat VG. Partición hepática asociada y ligadura de la vena porta para hepatectomía por etapas: una revisión. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:37
51. Govalan R, Luu M, Lauzon M, Kosari K, Ahn JC, Rich NE, et al. Infrautilización terapéutica y retraso en el carcinoma hepatocelular: prevalencia, factores asociados e impacto clínico. *Hepatol Commun* 2022;6:223-236
52. Kabir T, Syn N, Ramkumar M, Yeo EYJ, Teo JY, Koh YX, et al. Efecto del retraso quirúrgico en los resultados de supervivencia en pacientes sometidos a resección curativa por carcinoma hepatocelular primario: probabilidad inversa de ponderación del tratamiento utilizando puntuaciones de propensión y ajuste de puntuación de propensión. *Cirugía* 2020;167:417-424.
53. Liang BY, Gu J, Xiong M, Zhang EL, Zhang ZY, Chen XP, et al. El tamaño del tumor puede influir en el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular solitario con cirrosis y sin invasión macrovascular después de la hepatectomía. *Representante de ciencia ficción* 2021;11:16343

54. Tsilimigras DI, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Bagante F, Ratti F, et al. Impacto del tiempo transcurrido hasta la cirugía en los resultados de los pacientes sometidos a resección hepática con intención curativa para el carcinoma hepatocelular BCLC-0, A y B. *J Surg Oncol* 2021;123:381-388.
55. Mehta N, Dodge JL, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Predictores de bajo riesgo de abandono de la lista de espera de trasplante de hígado por carcinoma hepatocelular en regiones con tiempos de espera prolongados: implicaciones para la asignación de órganos. *Am J Transplant* 2019;19:2210-2218.
56. Kanwal F, Hernández R, Liu Y, Taylor TJ, Rana A, Kramer JR, et al. Factores asociados con el acceso y la recepción de un trasplante de hígado en veteranos con enfermedad hepática terminal. *JAMA Inter Med* 2021;181:949-959.
57. Montalvo-Javé Eduardo E., Hoyos-Lazaro Ana E., Espejel-Deloiza Mariana, Chernitzky-Camaño Jonathan, Rodríguez-Báez Alejandro, Ortega-León Luis H. Actualidades en la sobrevida del carcinoma hepatocelular. *Cir. cir.* [revista en la Internet]. 2021 Feb [citado 2024 Mar 20] ; 89(1): 104-114. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2021000100104&lng=es. Epub 08-Nov-2021. <https://doi.org/10.24875/ciru.19001375>.
58. Waseem, A. & Dong, J. Is late detection of hepatocellular carcinoma associated with better clinical outcomes? *AGA*, Volume 20, Issue 9, pp. 2149-2150, September 2022.
59. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018

May;154(6):1706-1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064. Epub 2018 Feb 6.
PMID: 29425931; PMCID: PMC5927818.

60. Moon AM, Weiss NS, Beste LA, Su F, Ho SB, Jin GY, Lowy E, Berry K, Ioannou GN. No Association Between Screening for Hepatocellular Carcinoma and Reduced Cancer-Related Mortality in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1128-1139.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.079. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29981779; PMCID: PMC6180323.
61. Vidal RIO, Vidal EIO, Pereira BB, Assane CC, Ribeiro A, do Nascimento EM, Romeiro FG, Ribeiro Filho J. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Survival after Liver Transplantation in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2020 Oct 17;2020:1487593. doi: 10.1155/2020/1487593. PMID: 33134370; PMCID: PMC7591978.
62. Rogal SS, Taddei TH, Monto A, Yakovchenko V, Patton H, Merante M, Spoutz P, Chia L, Yudkevich J, Aytaman A, Rabiee A, John BV, Blechacz B, Cai CX, Gilles H, Shah AS, McCurdy H, Puri P, Jou J, Mazhar K, Dominitz JA, Anwar J, Morgan TR, Ioannou GN. Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Management in 2021: A National Veterans Affairs Quality Improvement Project. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Feb;22(2):324-338. doi: 10.1016/j.cgh.2023.07.002. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37460005; PMCID: PMC10788380.
63. Waseem, A. & Dong, J. Is late detection of hepatocellular carcinoma associated with better clinical outcomes? *AGA*, Volume 20, Issue 9, pp. 2149-2150, September 2022.
64. JK Heimbach, LM Kulik, RS Finn, et al. Directrices de la AASLD para el tratamiento del carcinoma hepatocelular *Hepatología*, 67 (1) (2018), pp. 358-380

65. TA Morgan , KE Maturen , N. Dahiya , et al. US LI-Rads: sistema de datos e informes de imágenes hepáticas por ultrasonido para la detección y vigilancia del carcinoma hepatocelular *Abdom Radiol (NY)* , 43 (1) (2018) , págs.41 - 55
66. R. Canellas , AB Rosenkrantz , B. Taouli , et al. Protocolos abreviados de resonancia magnética para el abdomen. *Radiografías* , 39 (3) (2019) , págs . 744-758
67. BG Tillman , JD Gorman , JM Hru , et al. Rendimiento diagnóstico por lesión de un protocolo de resonancia magnética abreviada potenciada con gadoxetato disódico simulado para la detección del carcinoma hepatocelular. *Clin Radiol* , 73 (5) (2018) , págs . 485-493
68. CW Chen , LS Hsu , JC Weng , et al. Evaluación del carcinoma hepatocelular pequeño: cuantificación de la perfusión y evaluación de la curva tiempo-concentración mediante angiografía por sustracción digital cuantitativa y codificada por colores. *Medicina (Baltim)* , 97 (48) (2018) , artículo e13392
69. . M. Zhao, Z. Liu, L. Dong, et al. Una sonda de resonancia magnética mediada por aptámero específica de GPC3 para el carcinoma hepatocelular *Int J Nanomed*, 13 (2018), págs. 4433-4443
70. XH Ma , S. Wang , SY Liu , et al. Desarrollo y estudio in vitro de una sonda molecular de resonancia magnética biespecífica para carcinoma hepatocelular *Mundo J Gastroenterol* , 25 (24) (2019) , págs . 3030-3043
71. Matsuda M , Tsuda T , Kido T , et al. Tomografía computarizada de energía dual en pacientes con carcinoma hepatocelular pequeño: utilidad de imágenes monoenergéticas con ruido reducido para la evaluación del lavado y la calidad de la imagen en la fase de equilibrio *J Comput Assist Tomogr* , 42 (6) (2018) , págs . 937-943

72. K. Wang , Y. Bai , S. Chen , et al. La corrección genética del nivel sérico de AFP mejora la predicción del riesgo de carcinoma hepatocelular primario en el estudio de cohorte Dongfeng-Tongji. *Cancer Med* , 7 (6) (2018) , págs . 2691-2698
73. S. Shen , J. Kong , Y. Qiu , X. Yang , W. Wang , L. Yan Identificación de genes centrales y resultados en el carcinoma hepatocelular mediante análisis bioinformático. *J Cell Biochem* , 120 (6) (2019) , págs . 10069-10081
74. Kim NG, Nguyen PP, Dang H, Kumari R, García G, Esquivel CO, et al. Tendencias temporales en la presentación de la enfermedad y la supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular: una experiencia del mundo real de 1998 a 2015. *Cáncer*. 2018;124(12):2588–98
75. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Exclusión de la lista de candidatos a trasplante de hígado infectados por el VHC que mejoraron después de la erradicación viral: resultado 2 años después de la exclusión de la lista. *Hígado Int*. 2018;38(12):2170–7
76. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Factores de riesgo y prevención del carcinoma hepatocelular en la era de la medicina de precisión. *J Hepatol*. 2018;68(3):526–49.
77. Erstad DJ, Razavi AA, Li S, et al. Estrategias de prevención del carcinoma hepatocelular. 6 de agosto de 2019. En: Hoshida Y, editor. *Carcinoma hepatocelular: enfoques de medicina de precisión traslacional* [Internet]. Cham (Suiza): Humana Press; 2019. Capítulo 13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553747/doi> : 10.1007/978-3-030-21540-8_13

78. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, et al. Factores de riesgo y prevención del carcinoma hepatocelular en la era de la medicina de precisión. *J Hepatol* 2018; 68 : 526–549
79. Simon TG, Chan AT. Lifestyle and Environmental Approaches for the Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2020 Nov;24(4):549-576. doi: 10.1016/j.cld.2020.06.002. Epub 2020 Aug 25. PMID: 33012445; PMCID: PMC7536356.
80. Reig M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc).* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>
81. Instituto Nacional del Cáncer. Prevención del cáncer de hígado (hepatocelular) (PDQ®)–Versión para profesionales de salud.2024. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/pro/prevencion-higado-pdq>
82. Singal AG, El-Serag HB, Rational screening approaches for HCC in NAFLD patients, *Journal of Hepatology* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.028>.
83. Asscat. Screening (cribado). 2023. <https://asscat-hepatitis.org/consecuencias-hepaticas/hepatocarcinoma/screening-cribado/>
84. López Panqueva Rocío del Pilar. Neoplasias hepáticas malignas: Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. *Rev Col Gastroenterol [Internet].* Junio de 2015; 30(2): 232-242. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572015000200014&lng=en.

CAPÍTULO VII -ANEXOS

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
<p>1. Choi DT, Davila JA, Sansgiry S, David E, Singh H, El-Serag HB, Sada YH. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;19(8):1679-1687. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.026. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32693047; PMCID: PMC7855025.</p>		<p>Factors Associated With Delay of Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis.</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>5</p>	<p>655 pacientes</p>	<p>En un estudio retrospectivo, recopilamos y analizamos datos de los registros médicos electrónicos de la Administración de Salud de Veteranos.</p>	<p>Entre 655 pacientes con cirrosis y diagnóstico de CHC entre 2006 y 2011, el 46,9% tuvo un retraso en el diagnóstico de más de 60 días después de una señal de alerta de CHC. Los retrasos en el diagnóstico de más de 60 días se asociaron significativamente con la falta de cumplimiento de las pautas por parte del proveedor (odds ratio ajustado [OR], 4,82; IC del 95 %, 3,12-7,45), una evaluación de diagnóstico por imágenes en lugar de solo la medición de alfa fetoproteína (OR ajustado, 2,63; IC del 95 %, 1,09-6,24) y diagnóstico como hallazgo incidental durante el examen de un problema médico no relacionado (en comparación con una evaluación relacionada con el CHC) (OR ajustado, 2,26; IC del 95 %, 1,09-4,67) . Los retrasos en el diagnóstico de 60 días o más se asociaron con una menor mortalidad en comparación con los pacientes sin</p>

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							retraso en el diagnóstico (índice de riesgo no ajustado, 0,57; IC del 95 %, 0,47-0,68 y índice de riesgo ajustado, 0,63; IC del 95 %, 0,50-0,78).
2. Murphy DR, Meyer AND, Vaghani V, et al. Clin Gastroenterol Hepatol . 2018; 16 (1): 90–98. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.007		Desarrollo y validación de algoritmos desencadenantes para identificar retrasos en la evaluación diagnóstica del cáncer gastroenterológico	Estudio cualitativo	5	400 registros	Evaluación diagnóstica de CCR y HCC utilizando códigos de laboratorio, diagnóstico, procedimiento y referencia del Almacén de datos corporativos nacionales del Departamento de Asuntos de Veteranos.	Utilizando datos de la base de datos de registros médicos electrónicos de Veterans Affairs, desarrollamos un algoritmo que reduce en gran medida la cantidad de revisiones de registros necesarias para identificar retrasos en las evaluaciones de seguimiento de pacientes con sospecha de CCR o CHC. Este enfoque ofrece un método más eficiente para identificar la evaluación diagnóstica tardía de los cánceres gastroenterológicos.
Kanwal F, Singal AG. Gastroenterología . 2019; 157 (1): 54–64. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.049.		Vigilancia del carcinoma hepatocelular: mejores prácticas actuales y dirección futura	Revisión bibliográfica	5	17 artículos	Búsqueda en la base de datos	expertos recomiendan la vigilancia del CHC cada 6 meses en personas en riesgo. A pesar de estas recomendaciones, la eficacia de la vigilancia del CHC sigue siendo un tema de debate. Discutimos las mejores prácticas actuales para la vigilancia del CHC y

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							la evidencia que respalda estas recomendaciones. También describimos varias iniciativas que están en marcha para mejorar la vigilancia del CHC y describimos áreas que pueden servir como objetivos de alto rendimiento para futuras investigaciones.
1. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. Directrices de la AASLD para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Hepatología. 2018; 67 (1): 358–380. doi: 10.1002/hep.29086		Directrices de la AASLD para el tratamiento del carcinoma hepatocelular	Revisión bibliográfica	1	10 artículos	Se seleccionaron diez (10) artículos de los buscadores mencionados anteriormente, donde se recopilaron los datos más relevantes para una revisión sistemática, y se comparó los 54 participantes.	Directrices de la AASLD
1. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, et al. " " . Gastroenterología . 2019; 156 (4): 976–986. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.020		Exactitud del sistema de datos e informes de imágenes del hígado en tomografía computarizada y análisis de	Revisión sistemática	4	17 artículos	Se busco en las bases de datos MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL y Scopus de 2014 a 2018 estudios que informaran el porcentaje de	En una revisión sistemática, encontramos que las categorías cada vez mayores de LI-RADS contenían porcentajes cada vez mayores de CHC y malignidad general según la confirmación estándar de referencia. De las

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
		imágenes por resonancia magnética del carcinoma hepatocelular o malignidad general: una revisión sistemática				observaciones en cada categoría LI-RADS v2014 y v2017 que fueron confirmadas como CHC u otras neoplasias malignas según la patología,	observaciones categorizadas como LR-M, el 93% fueron neoplasias malignas y el 36% se confirmaron como CHC. El porcentaje de CHC encontrados en las categorías LR-2 y LR-3 indican la necesidad de una estrategia de gestión más activa que la recomendada actualmente. Se necesitan estudios prospectivos para validar estos hallazgos.
Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Radiología . 2018; 289 (3): 816–830. doi: 10.1148/radiol.2018181494		Sistema de datos e informes de imágenes del hígado (LI-RADS) versión 2018: imágenes del carcinoma hepatocelular en pacientes en riesgo	Revisión Bibliográfica	5	6 artículos	búsqueda en las bases de datos y directrices.	Este informe proporciona una descripción general amplia de LI-RADS, incluido su desarrollo histórico, su relación con otras pautas de imágenes, su composición, sus objetivos y sus direcciones futuras. Además, los lectores comprenderán la motivación y los componentes clave de la actualización de 2018.
Siedlikowski ST, Kielar AZ, Ormsby EL, Bijan B, Kagay C. Abdomen Radiol . 2018; 43 (1): 179–184. doi: 10.1007/s00261-017-1219-z		Implementación de LI-RADS en una práctica radiológica	Revisión bibliográfica	5	24 articulos	Análisis de los expedientes de los pacientes	este artículo general presenta información sobre los métodos para incorporar LI-RADS en una práctica clínica existente, destacando formas concretas de establecer este sistema como un pilar del arsenal

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							basado en evidencia de cualquier radiólogo.
Kim YY, Choi JY, Sirlin CB, An C, Kim MJ. . Eur Radiol . 2019; 29 (3): 1124-1132. doi: 10.1007/s00330-018-5641-6		Errores y problemas para resolver en el sistema de datos e informes de imágenes del hígado por CT/MRI de diagnóstico (LI-RADS)	Revisión bibliográfica	5	24 artículos	Análisis descriptivo de los tipos diagnósticos	Analiza los obstáculos y los problemas que pueden surgir cuando se utiliza el algoritmo de diagnóstico de la versión 2017 para CT y MRI. Los obstáculos incluyen desafíos en la aplicación de características principales y la asignación de la categoría LR-M, así como la discrepancia de categorización entre CT y MRI.
1. Rich NE, John BV, Parikh ND, et al. " ". Hepatología . 2020: 0–3. doi: 10.1002/hep.31159		El carcinoma hepatocelular demuestra patrones de crecimiento heterogéneos en una cohorte multicéntrica de pacientes con cirrosis	estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo	2	242 pacientes de cuatro centros	Los radiólogos midieron los tumores de forma independiente en tres dimensiones para calcular la TDT y la tasa de crecimiento específica (SGR). Utilizamos regresión logística ordinal multivariable para identificar factores asociados con el crecimiento tumoral indolente (TDT > 365 días) y rápido (TDT < 90 días).	n una gran cohorte occidental de pacientes con CHC, encontramos patrones de crecimiento tumoral heterogéneos: una cuarta parte exhibió un crecimiento rápido y más de un tercio tuvo un crecimiento indolente. Comprender mejor los diferentes patrones de crecimiento tumoral puede facilitar un enfoque preciso para el pronóstico y el tratamiento.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
1. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. y metanálisis. BMJ 2020;371:m4087.		Mortalidad por retraso en el tratamiento del cáncer: revisión sistemática	Revisión sistemática	4	La revisión incluyó 34 estudios para 17 indicaciones (n=1.272.681 pacientes).	El análisis primario sólo incluyó estudios de alta validez que controlaban los principales factores pronósticos. Se supuso que los índices de riesgo eran logarítmicos lineales en relación con la supervivencia general y se convirtieron a un efecto por cada retraso de cuatro semanas. Los efectos agrupados se estimaron utilizando los modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird.	El retraso en el tratamiento del cáncer es un problema en los sistemas de salud a nivel mundial. Ahora se puede cuantificar el impacto del retraso en la mortalidad para establecer prioridades y elaborar modelos. Incluso un retraso de cuatro semanas en el tratamiento del cáncer se asocia con una mayor mortalidad en las indicaciones de tratamiento quirúrgico, sistémico y radioterapia para siete tipos de cáncer. Las políticas centradas en minimizar los retrasos a nivel del sistema en el inicio del tratamiento del cáncer podrían mejorar los resultados de supervivencia a nivel de la población.
Cono EB, Marchese M, Paciotti M, Nguyen DD, Nabi J, Cole AP, et al. JAMA Netw Open 2020;3:e2030072.		Evaluación del tiempo hasta el inicio del tratamiento y la supervivencia en una cohorte de pacientes con cánceres comunes.	Estudio de cohorte	4	Este estudio incluyó a 2.241.706 pacientes (edad media [DE] 63 [11,9] años, 1.268.794 [56,6%] mujeres, 1.880.317 [83,9%]	Este estudio de cohorte evaluó la información sobre el tratamiento y los resultados de pacientes con cánceres de mama, próstata, pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y colon no metastásicos de 2004 a 2015, con	En este estudio de cohorte, para todos los cánceres estudiados hubo evidencia de que un TTI más corto se asoció con una menor mortalidad, lo que sugiere una asociación indirecta entre el aplazamiento del tratamiento y la mortalidad que puede no volverse evidente durante años. A diferencia de las directrices actuales

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
					<p>blancos): 1.165.585 (52,0%) con cáncer de mama, 853.030 (38,1%) con cáncer de próstata, 130.597 (5,8%) con NSCLC y 92.494 (4,1%) con cáncer de colon. La mediana (rango Inter cuartil) del TTI por cáncer fue de 32 (21-48) días para el de mama, 79 (55-117) días para el de próstata, 41 (27-62) días para el NSCLC y 26 (16-40) días para el de colon.</p>	<p>datos analizados de enero a marzo de 2020. Datos sobre los resultados asociados con terapia médica, radiológica o quirúrgica con intención curativa adecuada se obtuvieron de la Base de datos nacional sobre el cáncer.</p>	<p>relacionadas con la pandemia, estos hallazgos respaldan un tratamiento definitivo más oportuno para el cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.</p>

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Liao YY, Ou J, Luo CP, Peng NF, Zhong JH. Transl Cancer Res 2018;7:E14-E16.		¿El retraso en el tratamiento afecta la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular?	Metaanálisis	3	15 artículos	literatura indexada en PubMed	Esos estudios concluyen que los pacientes que inician el tratamiento >3 meses después del diagnóstico (4,5), 2 meses después del diagnóstico (3) o incluso 5 semanas después del diagnóstico (2) tienen una supervivencia general y libre de enfermedad significativamente menor (2) que los pacientes que inician el tratamiento antes.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Nathani P, Gopal P, Rich N, Yopp A, Yokoo T, John B, et al. Tripa 2021;70:401-407.		Tiempo de duplicación del volumen del tumor del carcinoma hepatocelular: una revisión sistemática y un metaanálisis.	revisión sistemática y un metaanálisis.	4	20 estudios	Realizamos una revisión sistemática de la literatura de las bases de datos Medline y EMBASE desde su inicio hasta diciembre de 2019 y resúmenes de reuniones nacionales de 2010 a 2018. Identificamos estudios que informan sobre el crecimiento del tumor de CHC o el tiempo de duplicación del volumen del tumor (TVDT), sin tratamiento intermedio, y resumimos los datos. para calcular TVDT y correlaciones de patrones de crecimiento (rápido definido como TVDT <3 meses e indolente como TVDT >9 meses). El TVDT combinado se calculó mediante un	El TVDT del CHC es de aproximadamente 4-5 meses; sin embargo, existe heterogeneidad en los patrones de crecimiento tumoral, incluidos patrones más agresivos en poblaciones asiáticas con predominio de hepatitis B. Identificar correlatos de los patrones de crecimiento tumoral es importante para individualizar mejor el pronóstico y las decisiones de tratamiento del CHC

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatología 2020;72:1654-1665.		El carcinoma hepatocelular demuestra patrones de crecimiento heterogéneos en una cohorte multicéntrica de pacientes con cirrosis.	Estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo	2	242 pacientes	modelo de efectos aleatorios.	En una gran cohorte occidental de pacientes con CHC, encontramos patrones de crecimiento tumoral heterogéneos: una cuarta parte exhibió un crecimiento rápido y más de un tercio tuvo un crecimiento indolente. Comprender mejor los diferentes patrones de crecimiento tumoral puede facilitar un enfoque preciso para el pronóstico y el tratamiento.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Agarwal P, Moshier E, Ru M, Ohri N, Ennis R, Rosenzweig K, et al. Control del cáncer 2018;25:10732748 18789355.		Sesgo de tiempo inmortal en estudios observacionales de resultados de tiempo transcurrido hasta el evento: evaluación de los efectos de la radioterapia posmastectomía utilizando la Base de datos nacional sobre el cáncer.	Estudio de cohorte	2	una cohorte de 11.626 mujeres que recibieron quimioterapia neoadyuvante y se sometieron a mastectomía con ganglios linfáticos patológicamente positivos.	Se utilizaron modelos de regresión estándar de Cox, dependientes del tiempo (TD) y de referencia para comparar la supervivencia general en pacientes que recibieron o no radioterapia posmastectomía (PMRT).	Los resultados del modelo de hitos dependieron en gran medida del momento del hito. Los enfoques estadísticos apropiados que tengan en cuenta la ITB son fundamentales para minimizar el sesgo al examinar las relaciones entre la recepción de PMRT y la supervivencia.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado À, et al. de 2022. J Hepatol 2022;76:681-693.		Estrategia BCLC para predicción de pronóstico y recomendación de tratamiento: la actualización	Revisión bibliográfica	4	127 artículos	Búsqueda y exclusión en las diferentes bases de datos.	La visión crítica y el conocimiento experto que se requieren para tomar decisiones clínicas para pacientes individuales, considerando todos los parámetros que se deben considerar para brindar un manejo clínico personalizado.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Xu K, Watanabe-Galloway S, Rochling FA, Farazi PA, Monirul Islam KM, Wang H, et al. J Gastrointest Surg 2019;23:933-943.		El retraso quirúrgico se asocia con una mejor supervivencia en el carcinoma hepatocelular: resultados de la Base de datos nacional del cáncer.	Estudio descriptivo	2	12102 pacientes	Los pacientes se sometieron a destrucción local del tumor y resección hepática para los estadios I-III del CHC, que se identificaron en la base de datos nacional de cáncer de la Comisión sobre el Cáncer de 2004 a 2013. El retraso quirúrgico se definió como > 60 días desde la fecha del diagnóstico hasta la cirugía. El modelo lineal-mixto generalizado evaluó los factores demográficos y clínicos asociados con el retraso, y el análisis de riesgos proporcionales de Cox de fragilidad examinó los factores pronósticos de la supervivencia general.	Una explicación plausible de este hallazgo puede ser la priorización de casos, en la que los pacientes con enfermedad más grave y avanzada que tenían mayor riesgo de muerte recibieron cirugía más temprana, mientras que los pacientes con tumores menos agresivos fueron operados más tarde y recibieron una evaluación preoperatoria más completa.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Rao A, Rich NE, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:1063-1071.		Retrasos únicos, diagnósticos y terapéuticos en pacientes con carcinoma hepatocelular.	Estudio de cohorte	2	925 pacientes	Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes consecutivos diagnosticados con CHC entre enero de 2008 y julio de 2017 en 2 sistemas de salud de EE. UU.	Los retrasos diagnósticos y terapéuticos superiores a 3 meses son comunes en pacientes con CHC; sin embargo, los retrasos observados en el tratamiento no parecen afectar significativamente la supervivencia general.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Govalan R, Luu M, Lauzon M, Kosari K, Ahn JC, Rich NE, et al. Hepatol Commun 2022;6:223-236.		Infrautilización terapéutica y retraso en el carcinoma hepatocelular: prevalencia, factores asociados e impacto clínico	Estudio cuantitativo descriptivo	2	116.299 pacientes	El análisis de regresión logística identificó factores asociados con la falta de tratamiento y el retraso (>90 días después del diagnóstico) del CHC.	Una cuarta parte de los pacientes con CHC no reciben tratamiento y una quinta parte de los pacientes tratados experimentan retrasos en el tratamiento. Ambos se asociaron con las características demográficas, socioeconómicas y clínicas de los pacientes, así como con el tipo de instalación y la región. La asociación entre el retraso terapéutico y la supervivencia dependió del estadio y del tratamiento.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Johnson BA, Waddimba AC, Ogola GO, Fleshman JW Jr, Preskitt JT. Am J Surg 2021;222:311-318. Revisión sistemática		Una revisión sistemática y un metaanálisis de los retrasos en la cirugía y la supervivencia en los cánceres de mama, pulmón y colon: implicaciones para el triaje quirúrgico durante la pandemia de COVID-19	Revisión sistemática	4	45 artículos	Búsqueda en la base de datos.	La falta de tratamiento y el tratamiento tardío del CHC son ampliamente prevalentes en los Estados Unidos. Hubo disparidades raciales, étnicas y socioeconómicas en la infrautilización y el retraso del tratamiento del CHC. La asociación entre el retraso terapéutico y la SG parece depender del estadio y del tratamiento, observándose una peor supervivencia entre los pacientes con CHC en estadio temprano o que recibieron tratamiento curativo y que experimentaron retrasos terapéuticos. Se necesitan estudios futuros para caracterizar mejor la causa subyacente de las disparidades en la atención médica en la recepción del tratamiento del CHC y los retrasos terapéuticos.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Wang B, Shelat VG, Chow JJJ, Huey TCW, Low JK, Woon WWL, et al. J Surg Res 2020;251:119-125		El programa de prehabilitación mejora los resultados de los pacientes sometidos a resección hepática electiva.	Estudio prospectivo	2	34 pacientes	Este fue un estudio prospectivo que incluyó pacientes sometidos a LR electiva desde febrero de 2016 hasta octubre de 2017. Los resultados de los pacientes inscritos en el PP se compararon con los de los pacientes que recibieron atención estándar. En el PP participaron fisioterapeutas, dietistas y administradores de casos, además de servicios quirúrgicos y de anestesia. Se midieron la morbilidad posoperatoria, la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad a 90 días, la tasa de reingreso, la calidad de vida y el coste.	La PP mejora los resultados en pacientes sometidos a LR electiva.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Chan KS, Low JK, Shelat VG. Transl Gastroenterol Hepatol 2020;5:37		Partición hepática asociada y ligadura de la vena porta para hepatectomía por etapas: una revisión.	Revisión bibliográfica	2	29 artículos	Búsqueda en la base de datos	Los estudios actuales, aunque limitados, demuestran que la ALPPS tiene resultados oncológicos comparables a los de la hepatectomía convencional en dos etapas. Modificaciones como la ALPPS parcial y la mini-ALPPS han mostrado una mejor morbilidad y mortalidad en comparación con la ALPPS clásica. La ALPPS puede ser superior a la hepatectomía convencional en dos etapas en grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados y tiene una perspectiva prometedora en la cirugía hepática.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Kabir T, Syn N, Ramkumar M, Yeo EYJ, Teo JY, Koh YX, et al. Efecto del retraso quirúrgico en los resultados de supervivencia en pacientes sometidos a resección curativa por carcinoma hepatocelular primario: probabilidad inversa de ponderación del tratamiento utilizando puntuaciones de propensión y ajuste de puntuación de propensión. Cirugía 2020;167:417-424.		Infrautilización terapéutica y retraso en el carcinoma hepatocelular: prevalencia, factores asociados e impacto	Revisión retrospectiva	2	863 pacientes	Realizamos una revisión retrospectiva de todos los pacientes sometidos a resección hepática por carcinoma hepatocelular primario entre los años 2000 y 2015.	El tiempo hasta la cirugía no tiene una influencia significativa en la supervivencia general, e incluso retrasos modestos parecen estar asociados con una mejor supervivencia en subconjuntos específicos de pacientes. La importancia de estos hallazgos es que los pacientes con carcinoma hepatocelular deben estar completamente optimizados antes y no apresurarse a la cirugía debido a la preocupación por la progresión del tumor y una menor supervivencia.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Liang BY, Gu J, Xiong M, Zhang EL, Zhang ZY, Chen XP, et al. Representante de ciencia ficción 2021;11:16343		El tamaño del tumor puede influir en el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular solitario con cirrosis y sin invasión macrovascular después de la hepatectomía.	Revisión retrospectiva	1	813 pacientes	Realizamos una revisión retrospectiva de todos los pacientes sometidos a resección hepática por carcinoma hepatocelular primario entre los años 2000 y 2021.	El análisis multivariado indicó que el tamaño del tumor > 5 cm era un factor de riesgo independiente para la recurrencia del tumor y la supervivencia a largo plazo. Estos resultados se confirmaron aún más en la cohorte PSM de 235 pares de pacientes. En pacientes cirróticos con CHC solitario y sin invasión macrovascular, el tamaño del tumor puede afectar significativamente el pronóstico después de la hepatectomía curativa.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Tsilimigras DI, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Bagante F, Ratti F, et al. BCLC-0, A y B. J Surg Oncol 2021;123:381-388.		Impacto del tiempo transcurrido hasta la cirugía en los resultados de los pacientes sometidos a resección hepática con intención curativa para el carcinoma hepatocelular			775 pacientes	Los pacientes que se sometieron a hepatectomía con intención curativa para BCLC-0, A y B HCC entre 2000 y 2017 se identificaron utilizando una base de datos multiinstitucional. Se examinó el impacto del TTS prolongado en la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SSE).	Aproximadamente uno de cada tres pacientes diagnosticados de CHC resecable tuvo un STT prolongado. El retraso en la cirugía no se asoció con peores resultados entre los pacientes con CHC resecable.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Mehta N, Dodge JL, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Predictores de Am J Transplant 2019;19:2210-2218.		bajo riesgo de abandono de la lista de espera de trasplante de hígado por carcinoma hepatocelular en regiones con tiempos de espera prolongados: implicaciones para la asignación de órganos.	Análisis multivariado, descriptivo	2	1500 pacientes	Análisis multivariado	En el momento del trasplante el grupo de bajo riesgo de abandono tenía más probabilidades de tener necrosis tumoral completa (35,5 % frente a 24,9 %, P = 0,01) y menos probabilidades de exceder los criterios de Milán (9,9 % frente a 17,7 %, P = 0,03). Identificamos un subgrupo con bajo riesgo de abandono de la lista de espera que no debería recibir la misma prioridad en la lista de LT.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Kanwal F, Hernández R, Liu Y, Taylor TJ, Rana A, Kramer JR, et al. JAMA Inter Med 2021;181:949-959.		Factores asociados con el acceso y la recepción de un trasplante de hígado en veteranos con enfermedad hepática terminal	Revisión bibliográfica	1	27 artículos	Búsqueda en la base de datos	El trasplante de hígado en personas que viven con el VIH se asocia con resultados comparables a los de los receptores de TH no infectados por el VIH en términos de supervivencia del injerto y del paciente

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
<p>Montalvo-Javé Eduardo E., Hoyos-Lazaro Ana E., Espejel-Deloiza Mariana, Chernitzky-Camaño Jonathan, Rodríguez-Báez Alejandro, Ortega-León Luis H. Cir. [revista en la Internet]. 2021 Feb [citado 2024 Mar 20]; 89(1): 104-114. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2021000100104&lng=es. Epub 08-Nov-2021. https://doi.org/10.24875/ciru.19001375.</p>		Actualidades en la sobrevida del carcinoma hepatocelular.	Revisión bibliográfica	1	37 articulos	Se realizó una búsqueda bibliográfica empleando las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Springerlink y PubMed	<p>Se analizaron el abordaje y el manejo quirúrgico del carcinoma hepatocelular en todo el mundo, comparando las dos principales estrategias terapéuticas que reportan mayor porcentaje de sobrevida global.</p> <p>En el protocolo de estudio del carcinoma hepatocelular es necesario un enfoque multidisciplinario. Los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado se beneficiarían de una estrategia multimodal individualizada que consista en resección y en otros casos con el trasplante hepático.</p>

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Waseem, A. & Dong, J. Is late detection of hepatocellular carcinoma associated with better clinical outcomes? AGA, Volume 20, Issue 9, pp. 2149-2150, September 2022.			Revisión bibliográfica	1	655 pacientes	Búsqueda en las diferentes bases de datos	El retraso en el diagnóstico del CHC es común y esta es una causa potencial de detección del cáncer en una etapa avanzada. Es esencial identificar a las personas con mayor riesgo de CHC y el diagnóstico temprano de CHC puede mejorar los resultados clínicos.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG. Gastroenterology. 2018		Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis.	Revisión sistemática y metaanálisis	2	32 estudios	Dos revisores buscaron en MEDLINE y SCOPUS desde enero de 1990 hasta agosto de 2016 para identificar la sensibilidad y especificidad publicadas de las estrategias de vigilancia para la detección general y temprana del CHC. Las estimaciones agrupadas se calcularon y compararon utilizando el método de DerSimonian y Laird para un modelo de efectos aleatorios. El estudio se realizó de acuerdo con las pautas de elementos de informe preferidos para revisión sistemática y metaanálisis.	la ecografía por sí sola tiene una baja sensibilidad para detectar CHC en estadio temprano en pacientes con cirrosis. La adición de AFP a la ecografía aumenta significativamente la sensibilidad de la detección temprana de CHC en la práctica clínica.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
<p>1Moon AM, Weiss NS, Beste LA, Su F, Ho SB, Jin GY, Lowy E, Berry K, Ioannou GN. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1128-1139.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.079. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29981779; PMCID: PMC6180323.</p>		<p>No Association Between Screening for Hepatocellular Carcinoma and Reduced Cancer-Related Mortality in Patients With Cirrhosis.</p>	<p>Caso controles</p>	<p>1</p>	<p>238 pacientes</p>	<p>Definimos los casos (n = 238) como pacientes con cirrosis que murieron por CHC desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de agosto de 2015 y que habían estado bajo atención de VA con un diagnóstico de cirrosis durante al menos 4 años antes del diagnóstico de CHC.</p>	<p>la detección de CHC en pacientes con cirrosis mediante ecografía, medición de AFP sérica, cualquiera de las pruebas o ambas pruebas no se asoció con una disminución de la mortalidad relacionada con el CHC. Alentamos a realizar estudios de casos y controles adicionales para evaluar la eficacia de la detección de CHC en otros sistemas de atención médica, en los que los registros disponibles sean suficientemente detallados para permitir la identificación de la indicación de las pruebas USS y AFP.</p>

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Vidal RIO, Vidal EIO, Pereira BB, Assane CC, Ribeiro A, do Nascimento EM, Romeiro FG, Ribeiro Filho J. Risk. Biomed Res Int. 2020 Oct 17;2020:1487593. doi: 10.1155/2020/1487593. PMID: 33134370; PMCID: PMC7591978.		Factors for Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Survival after Liver Transplantation in Patients with HCV-Related Cirrhosis	Cohorte retrospectivo	2	76 pacientes	Este estudio de cohorte retrospectivo siguió a todos los pacientes adultos con cirrosis por VHC que se sometieron a LT debido a CHC o a los que se les identificó CHC incidental mediante examen patológico del hígado explanado en un hospital universitario de Río de Janeiro, Brasil, durante 11 años (1998-2008.)	En este estudio de TH para cirrosis por VHC, los niveles preoperatorios de AFP y el número de PRBCU transfundidos durante la cirugía se asociaron con la supervivencia general, mientras que la invasión microvascular con la recurrencia del CHC.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Rogal SS, Taddei TH, Monto A, Yakovchenko V, Patton H, Merante M, Spoutz P, Chia L, Yudkevich J, Aytaman A, Rabiee A, John BV, Blechacz B, Cai CX, Gilles H, Shah AS, McCurdy H, Puri P, Jou J, Mazhar K, Dominitz JA, Anwar J, Morgan TR, Ioannou GN. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Feb;22(2):324-338. doi: 10.1016/j.cgh.2023.07.002. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37460005; PMCID: PMC10788380.		Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Management in 2021: A National Veterans Affairs Quality Improvement Project.	Estudio retrospectivo	4	13.434 pacientes	Utilizando el VA Corporate Data Warehouse, los autores crearon un conjunto de datos nacional completo de pacientes veteranos con CHC diagnosticados entre 2001 y 2015 para comparar pacientes en todas las regiones de VAHS. Se utilizó un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores asociados con la mortalidad por todas las causas a 5 años. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para visualizar la función de supervivencia del paciente y se aplicó la prueba de rangos logarítmicos para probar la significación estadística.	Los patrones de tratamiento y las tasas de supervivencia general de los pacientes con CHC difieren significativamente entre las regiones geográficas del VAHS. Se necesitan intervenciones específicas para aumentar la tasa de tratamiento en las regiones no occidentales para mejorar la supervivencia de los veteranos de HCC y brindar atención uniforme de alta calidad en todas las instalaciones de VAHS.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
JK Heimbach , LM Kulik , RS Finn , et al. Hepatología , 67 (1) (2018) , págs . 358-380		Directrices de la AASLD para el tratamiento del carcinoma hepatocellular	Revisión bibliográfica	1	32 articulos	resúmenes de evidencia seleccionados siguiendo el enfoque GRADE	Desde la perspectiva del paciente, la TC es más rápida, más espaciosa y provoca menos claustrofobia, pero expone a los pacientes a la radiación. Ambas modalidades requieren acceso intravenoso y agentes de contraste, cuyo uso puede ser problemático en pacientes con lesión renal aguda o insuficiencia renal crónica

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
TA Morgan , KE Maturen , N. Dahiya , et al. US rAbdom Radiol (NY) , 43 (1) (2018) , págs.41 - 55		LI-Rads: sistema de datos e informes de imágenes hepáticas por ultrasonido para la detección y vigilancia del carcinoma hepatocelula	Revisión sistemática	1		Búsqueda en las diferentes bases de datos.	La estandarización en la utilización, los informes y el manejo de la ecografía en personas de alto riesgo tiene la capacidad de mejorar la comunicación con los pacientes y los médicos remitentes, unificar los algoritmos de detección y vigilancia, impactar los resultados y proporcionar datos cuantitativos para futuras investigaciones.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
R. Canellas , AB Rosenkrantz , B. Taouli , et al. Protocolos abreviados de resonancia magnética para el abdomen. Radiografías , 39 (3) (2019) , págs. . 744-758		Protocolos abreviados de resonancia magnética para el abdomen	Protocolo	1		Búsqueda en las diferentes bases de datos	este artículo describe algunas aplicaciones exitosas de protocolos abreviados de resonancia magnética, demuestra cómo pueden ayudar a mejorar el flujo de trabajo de la resonancia magnética y explora posibles direcciones futuras.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
BG Tillman , JD Gorman , JM Hru , et al. Clin Radiol , 73 (5) (2018) , págs . 485-493		Rendimiento diagnóstico por lesión de un protocolo de resonancia magnética abreviada potenciada con gadoxetato disódico simulado para la detección del carcinoma hepatocelular	estudio retrospectivo	1	79 pacientes	en este estudio retrospectivo se incluyeron setenta y nueve pacientes consecutivos con riesgo de CHC debido a cirrosis y/o HBC. Para cada paciente, se analizó la primera resonancia magnética potenciada con gadoxetato disódico entre 2008 y 2014.	<p>El acuerdo entre lectores fue sustancial ($\kappa = 0,75$). El estándar de referencia final mostró 27 CHC en 13 pacientes (mediana 21 mm, rango 11-100 mm). Cada uno de los dos lectores obtuvo correctamente una puntuación de 23 como sospechosa de CHC (sensibilidad = 85,2%), obtuvo un total de 27 y 32 observaciones como sospechosas de CHC (valor predictivo positivo [VPP] = 85,2% y 71,9%), y obtuvo una puntuación de 83 y 78. observaciones o exámenes completos como negativos para CHC (valor predictivo negativo [VPN] = 95,2% y 94,9%).</p> <p>Conclusiones: El protocolo AMRI proporciona una sensibilidad por lesión y un VPN más altos que los valores informados para la ecografía, la técnica recomendada actualmente para la detección, y una sensibilidad por lesión y un VPP similares a los valores informados para la resonancia</p>

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
CW Chen , LS Hsu , JC Weng , et al.Evaluación del carcinoma hepatocelular pequeño: cuantificación de la perfusión y evaluación de la curva tiempo-concentración mediante angiografía por sustracción digital cuantitativa y codificada por colores. Medicina (Baltim) , 97 (48) (2018) , artículo e13392		Evaluación del carcinoma hepatocelular pequeño: cuantificación de la perfusión y evaluación de la curva tiempo-concentración mediante angiografía por sustracción digital cuantitativa y codificada por colores.	Estudio retrospectivo	1	146 pacientes	Se revisaron retrospectivamente todos los pacientes que se sometieron a quimioembolización por CHC. Se excluyeron los pacientes con tumores que midieran más de 5 cm o artefactos de imagen evidentes después del procesamiento.	magnética completa con contraste dinámico. La tecnología QDSA se puede utilizar para cuantificar las mediciones de perfusión del CHC y el parénquima hepático y para evaluar los cambios de perfusión después de la quimio embolización del CHC.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
M. Zhao , Z. Liu , L. Dong , et al. Int J Nanomed , 13 (2018) , págs. . 4433-4443		Una sonda de resonancia magnética mediada por aptámero específica de GPC3 para el carcinoma hepatocelular	Estudio descriptivo	1		Las nanopartículas USPIO recubiertas de ácido oleico se modificaron con aminopolietilenglicol en la superficie. Los grupos amino de las nanopartículas USPIO se hicieron reaccionar con el grupo carboxilo de AP613-1 modificado con carboxilo 5', formando una sonda USPIO (Apt-USPIO) mediada por aptámero	En este estudio, se preparó con éxito una sonda de resonancia magnética molecular que era altamente específica para GPC3 en HCC. Nuestros resultados validaron el efecto de imagen dirigido de esta sonda APT-USPIO in vivo para CHC que expresan GPC3 en ratones con xenoinjerto.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
XH Ma , S. Wang , SY Liu , et al. Mundo J Gastroenterol , 25 (24) (2019) , págs. . 3030-3043		Desarrollo y estudio in vitro de una sonda molecular de resonancia magnética específica para carcinoma hepatocellular	Estudio descriptivo	1		Se desarrolló una sonda de resonancia magnética doble dirigida a antígeno para MHCC anti-AFP-USPIO-anti-GPC3 (UAG) conjugando simultáneamente anticuerpos AFP y GPC3 con una nanopartícula de óxido de hierro superparamagnética ultrapequeña (USPIO) de 5 nm	La sonda específica presenta una mayor eficiencia de direccionamiento y sensibilidad de resonancia magnética a las células HCC que la USPIO dirigida de manera única o no, allanando el camino para la traducción in vivo para evaluar más a fondo su potencial clínico.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Matsuda M , Tsuda T , Kido T , et al. J Comput Assist Tomogr , 42 (6) (2018) , págs. . 937-943		Tomografía computarizada de energía dual en pacientes con carcinoma hepatocelular pequeño: utilidad de imágenes monoenergéticas con ruido reducido para la evaluación del lavado y la calidad de la imagen en la fase de equilibrio	Estudio descriptivo	1		Se realizo reconstrucciones monoenergéticas y lineales combinadas (M120) equivalentes a 120 kVp de 40 a 90 keV según el estándar (40, 50, 60, 70, 80, 90) y la novela con reducción de ruido (nMERA: 40+, 50 +, 60+, 70+, 80+, 90+) algoritmos de reconstrucción monoenergéticos. La calidad de la imagen y la visibilidad del tumor del lavado retardado de los CHC en la fase de equilibrio se compararon entre el algoritmo de reconstrucción monoenergético estándar y nMERA mediante análisis objetivos y subjetivos.	La relación contraste-ruido del tumor a 40+ fue la más alta, mientras que la puntuación de visibilidad del tumor alcanzó su punto máximo a 50+. La puntuación de calidad de imagen general en 40+ fue significativamente más baja que la de todas las demás series de imágenes, y la calidad de imagen entre otras series de imágenes no fue significativamente diferente. La imagen monoenergética virtual reconstruida con nMERA 50+ fue la más apropiada para detectar el lavado de CHC pequeños.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
K. Wang , Y. Bai , S. Chen , et al. Dongfeng-TongjiCancer Med , 7 (6) (2018) , págs . 2691-2698		La corrección genética del nivel sérico de AFP mejora la predicción del riesgo de carcinoma hepatocelular primario en el estudio de cohorte	Estudio descriptivo	1		Se utilizaron análisis estadísticos que incluyeron análisis de regresión logística y el área bajo la curva de característica operativa del receptor (ROC) para evaluar la capacidad discriminativa del nivel de AFP corregido genéticamente y original para el riesgo de CHC . Se presentaron los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). A 57 participantes se les diagnosticó CHC por primera vez.	La eficiencia en la predicción del CHC utilizando el nivel de AFP en suero se puede mejorar ajustando el nivel de AFP en función de los efectos genéticos. El efecto de corrección genética sobre la AFP sérica debe considerarse en la aplicación clínica de dichos biomarcadores tumorales.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
S. Shen , J. Kong , Y. Qiu , X. Yang , W. Wang , L. Yan o. J Cell Biochem , 120 (6) (2019) , págs . 10069-10081		Identificación de genes centrales y resultados en el carcinoma hepatocelular mediante análisis bioinformática	Estudio descriptivo	1	606 muestras	Análisis multivariado	El carcinoma hepatocelular (CHC) es la enfermedad hepática maligna más común en el mundo. Sin embargo, las relaciones mecanicistas entre varios genes y vías de señalización aún no están claras. En este estudio, nuestro objetivo fue dilucidar posibles genes y vías candidatos principales en el CHC. Los perfiles de expresión GSE14520, GSE25097, GSE29721 y GSE62232, que cubren 606 muestras tumorales y 550 no tumorales, se descargaron de la base de datos Gene Expression Omnibus GEO.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Kim NG, Nguyen PP, Dang H, Kumari R, García G, Esquivel CO, et al. <i>Cáncer</i> . 2018;124(12):258-8-98		Tendencias temporales en la presentación de la enfermedad y la supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular: una experiencia del mundo real de 1998 a 2015	Estudio descriptivo	1	2106 pacientes consecutivos con CHC	Los datos del estudio se determinaron mediante revisión de historias clínicas individuales con datos de supervivencia también complementados con la consulta del Índice Nacional de Defunción hasta el 31 de diciembre de 2015. Los pacientes se dividieron en tres grupos de 6 años por fecha de diagnóstico (1998-2003, 2004-2009 y 2010). - 2015).	Durante los últimos 18 años, el porcentaje de casos de esteatohepatitis no alcohólica por CHC ha aumentado pero no la supervivencia global. Es interesante observar que sólo el 31% de los pacientes con CHC identificados mediante detección/vigilancia recibieron algún tratamiento curativo. Se necesita más investigación para comprender mejor las barreras a la atención curativa para pacientes con CHC y las causas de la falta de mejora en la supervivencia en la cohorte de pacientes más reciente.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Hígado Int. 2018;38(12):2170 -7		Exclusión de la lista de candidatos a trasplante de hígado infectados por el VHC que mejoraron después de la erradicación viral: resultado 2 años después de la exclusión de la lista.	Estudio retrospectivo	1	565 pacientes	Análisis multivariado	Una estrategia para prevenir la reinfección del inyectador por el VHC es administrar terapia antiviral pretrasplante a los pacientes que se encuentran en lista de espera. En algunos casos, alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) conduce a la estabilización o reversión de la enfermedad hepática, lo que podría evitar la necesidad del trasplante. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes en lista de espera el objetivo principal es eliminar el VHC de la sangre antes del trasplante para alcanzar la erradicación viral postrasplante, definida como la negativización del ARN del VHC 12 semanas o más después del trasplante (lo que se denomina respuesta virológica postrasplante, o RVPT).

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. J Hepatol. 2018;68(3):526– 49.		Factores de riesgo y prevención del carcinoma hepatocelular en la era de la medicina de precisión	Revisión bibliográfica	1	17 artículos	Búsqueda en la base de datos	Se están desarrollando varias estrategias de quimio prevención del CHC genéricas y específicas de etiología. Los estudios epidemiológicos y experimentales han identificado posibles objetivos y terapias de quimio prevención, incluidas estatinas, fármacos antidiabéticos y agentes moleculares selectivos, aunque sus pruebas clínicas se han visto limitadas por el largo proceso de desarrollo del cáncer que requiere estudios costosos y a largo plazo. Se espera que la predicción individual del riesgo de CHC supere el desafío al permitir la quimio prevención personalizada, dirigiéndose a pacientes de alto riesgo para una prevención precisa del CHC y mejorando sustancialmente el sombrío pronóstico del CHC.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Erstad DJ, Razavi AA, Li S, et al. [Internet]. Cham (Suiza): Humana Press; 2019. Capítulo 13. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553747/doi:10.1007/978-3-030-21540-8_13		Estrategias de prevención del carcinoma hepatocelular. 6 de agosto de 2019. En: Hoshida Y, editor. Carcinoma hepatocelular: enfoques de medicina de precisión traslacional	Revisión bibliográfica	1	45 artículos	Búsqueda en las bases de datos	

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Simon TG, Chan AT. Lifestyle and Dis. 2020 Nov;24(4):549-576. doi: 10.1016/j.cld.2020.06.002. Epub 2020 Aug 25. PMID: 33012445; PMCID: PMC7536356.		Environmental Approaches for the Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver	Revisión bibliográfica	1	32 articulos	Búsqueda en las diferentes bases de datos	La prevención primaria se enfoca en evitar la cirrosis hepática, principal factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular y la esteatosis hepática no alcohólica. Se destaca la importancia de educar a la población sobre consumo de alcohol, dieta, ejercicio e infecciones por virus de la hepatitis B y C.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
<p>Reig M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2020. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022</p>		<p>Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>1</p>	<p>5 guías</p>	<p>Se tomaron como documentos de referencia las guías de práctica clínica publicadas en 2016 y aceptadas como Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, incorporando los avances recientes más importantes. La evidencia científica y la fuerza de la recomendación se basan en el sistema GRADE.</p>	<p>El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia hepática primaria más común y una de las causas más comunes de muerte en pacientes con cirrosis hepática. Paralelamente, con el reconocimiento de la relevancia clínica de este cáncer, recientemente han aparecido importantes novedades en su diagnóstico, evaluación pronóstica y, en particular, en su tratamiento.</p>

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Singal AG, El-Serag HB, Journal of Hepatology (2021), doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.028 .		Rational screening approaches for HCC in NAFLD patients	Estudio descriptivo	1		Descriptivo	Hay pocos datos directos que respalden o refuten la eficacia o efectividad de la vigilancia del CHC en la EHGNA o que orienten su aplicación. Utilizamos evidencia sobre la vigilancia en otras condiciones y estudios sobre el curso clínico de pacientes con NAFLD para llegar a recomendaciones para enfoques racionales para la vigilancia del CHC en esta creciente cohorte de pacientes

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
López Panqueva Rocio del Pilar. Rev Col Gastroenterol [Internet]. Junio de 2015; 30(2): 232-242. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572015000200014&lng=en .		Neoplasias hepáticas malignas: Hepatocarcinoma : papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes	Estudio de casos	5	Estudios histológicos	La primera parte de esta revisión se centrará en el hepatocarcinoma, el más frecuente de los tumores hepáticos epiteliales malignos, algunas de sus variantes y sus lesiones precursoras. También en el controvertido papel de la biopsia hepática para su diagnóstico.	os tumores malignos más frecuentes en el hígado son los tumores metastásicos o secundarios y en segundo lugar el hepatocarcinoma como tumor primario, especialmente en pacientes cirróticos de cualquier etiología. A la luz de la medicina actual, cada vez con mejores técnicas de imagen y el auge de las terapias dirigidas a la necesidad del paciente, decidir hacer una biopsia tal vez sea una necesidad ética, que beneficie y ayude a optimizar la interpretación de los resultados, definir subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de una u otra terapia, evitar así la posibilidad de efectos secundarios y disminuir los costos al sistema de salud. En este escenario resulta un gran reto clínico, que puede ser para el patólogo muy sencillo o, por el contrario, ser uno de los especímenes más desafiantes en la patología quirúrgica, incluso para los

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							<p>patólogos más especializados. Requiere un estudio detallado y muy cuidadoso de la citología y arquitectura tumoral con coloraciones de rutina de hematoxilina & eosina, frecuentemente acompañado de estudios adicionales de histoquímica, como el retículo, un panel de estudios de inmunohistoquímica y obviamente el conocimiento de la historia clínica, de los estudios imagenológicos y de la epidemiología.</p>

Autor¹/Revista² Año³/	Re⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ₅	Población	Metodología	Resultados y conclusiones