

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**



**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ABORDAJE  
TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
CARCINOMA HEPATOCELULAR EN CIRROSIS HEPÁTICA, EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DESDE ENERO  
2015 HASTA DICIEMBRE 2020.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

**XIMENA ELIZABETH CUENCA ÁVILA, MD**

**DIRECTOR DE TESIS: Dr. Wilson Enrique Carrera Estupiñan**

**TUTOR METODOLÓGICO: Carlos Enrique Carrera Reyes M.Sc.**

**QUITO, 2022**

## *Dedicatoria*

*A mi héroe, mejor compañero y amigo, quien me enseñó que todos los sueños pueden convertirse en realidad si tenemos el coraje de perseguirlos; y aunque hoy no esté tangiblemente es la luz de mi vida. Gracias Papá.*

*A mi madre, quien es mi fortaleza, mi guía, mi combustible en los días grises y mi sol en los días felices.*

*A mis hermanos, quienes me han acompañado durante estos años siendo mi refugio y compartiendo mis sueños.*

*A mi amigo Juan Carlos, quien me ha apoyado en los días difíciles y me ha enseñado que no importa lo lento que vaya, sino que no me detenga.*

*A mi maestro y amigo, quien me enseñó a reconocer las "cositas simples que te hacen feliz" y que las adversidades preparan a personas comunes para destinos extraordinarios. Gracias por dibujarme sonrisas.*

*A mis amigas quienes me enseñaron que la amistad no se trata de a quién conoces por más tiempo. Se trata de quien entró en tú vida y dijo: "Estoy para ti y lo hizo".  
Gracias Gabriela y Estíbalys.*

## *Agradecimientos*

*Al Dr. Enrique Carrera por su enseñanza durante estos años, por su colaboración y dedicación para la realización de esta investigación.*

*Al M.Sc. Carlos Carrera y a la Dra. Estefhanie Villalba por facilitar la culminación de este proyecto.*

*A todos quienes colaboraron en este tema de investigación.*

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE IMÁGENES .....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xii
CAPÍTULO I.....	1
1 INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II .....	4
2 MARCO TEÓRICO .....	4
2.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR .....	4
2.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	4
2.2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:.....	5
2.2.1.1 EDAD .....	5
2.2.1.2 SEXO.....	5
2.2.1.3 NIVEL DE INSTRUCCIÓN .....	6
2.2.1.4 ETNIA .....	6
2.2.2 FACTORES DE RIESGO .....	7
2.2.3 FACTORES PROTECTORES .....	8
2.3 PATOLOGÍA.....	9
2.3.1 PATOLOGÍA MICROSCÓPICA.....	9
2.3.2 PATOLOGÍA MACROSCÓPICA .....	10
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	10
2.5 HERRAMIENTAS DE DETECCIÓN .....	12
2.6 DIAGNÓSTICO .....	13
2.6.1 MÉTODOS NO INVASIVOS .....	13
2.6.1.1 ECOGRAFÍA ABDOMINAL.....	14
2.6.1.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DINÁMICA (TC).....	14
2.6.1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DINÁMICA(RMN) ..	16
2.6.1.4 ECOGRAFIA ABDOMINAL CON CONTRASTE (EAC) .....	16
2.6.2 MÉTODOS INVASIVOS.....	17
2.6.2.1 BIOPSIA .....	17
2.7 SISTEMA LIRADS .....	18

2.8	ESTADIFICACIÓN.....	20
2.9	TRATAMIENTO.....	23
2.9.1	TERAPIAS CURATIVAS.....	24
2.9.1.1	RESECCIÓN QUIRÚRGICA.....	24
2.9.1.2	TRASPLANTE HEPÁTICO (TH).....	24
2.9.2	TERAPIAS PALIATIVAS .....	25
2.9.2.1	ABLACIÓN MEDIANTE RADIOFRECUENCIA(RFA). .....	26
2.9.2.2	EMBOLIZACIÓN.....	26
2.9.2.2.1	QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE).....	27
2.9.2.3	RADIOTERAPIA (RT).....	30
2.9.2.4	RADIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TARE).....	31
2.9.2.5	TERAPIA SISTÉMICA.....	32
2.10	IMPORTANCIA DE LA ATENCIÓN MULTIDISCIPLINARIA .....	34
	CAPÍTULO III.....	35
3	METODOLOGÍA.....	35
3.1	OBJETIVOS .....	35
3.1.1	OBJETIVO GENERAL .....	35
3.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
3.2	TIPO DE ESTUDIO Y MUESTREO.....	35
3.3	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	36
3.4	PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	37
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
3.6	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	37
	CAPÍTULO IV.....	40
4.	RESULTADOS .....	40
4.1	ANÁLISIS UNIVARIADO .....	40
	CAPÍTULO V.....	46
5.	DISCUSIÓN .....	46
	CAPÍTULO VI.....	51
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	51
6.1	CONCLUSIONES .....	51
6.2	RECOMENDACIONES .....	53

7	BIBLIOGRAFÍA .....	55
8	ANEXOS: .....	62

## **GLOSARIO Y ABREVIACIONES**

CHC: Carcinoma Hepatocelular

VHB: Virus Hepatitis B

VHC: Virus Hepatitis C

DM: Diabetes Mellitus

HTA: Hipertensión Arterial

ERC: Enfermedad Renal Crónica

TC: Tomografía Computarizada

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

EA: Ecografía Abdominal

EAC: Ecografía abdominal contrastada

HEE: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

AFP:  $\alpha$ -fetoproteína

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

EASL: Asociación Europea para el estudio del Hígado

AASLD: Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades del hígado

ECOG: Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este

NAFLD: Enfermedad de hígado graso no alcohólico

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Caracterización de las variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.....	41
<b>Tabla 2</b> Caracterización de las variables clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.....	42-47
<b>Tabla 3</b> Caracterización de la variable método diagnóstico de los pacientes con cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.....	44

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Distribución de edad por género de pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020..	40
<b>Figura 2</b> Distribución de edad por género de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020..	42
<b>Figura 3</b> Histograma de rango de meses de diagnóstico de Hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.....	43
<b>Figura 4</b> Vía de Diagnóstico de Hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.....	44
<b>Figura 5</b> Caracterización de las variables de abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020. ....	45

## LISTA DE IMÁGENES

<b>Imagen 1</b> Tasas de incidencia global de cáncer de hígado ajustadas por edad, estimadas para 2018 .....	62
<b>Imagen 2</b> Sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System).....	62
<b>Imagen 3</b> Estrategia BCLC para la predicción del pronóstico y la recomendación de tratamiento: actualización 2022. ....	63

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia hepática primaria más común, que se desarrolla mayoritariamente en pacientes con cirrosis, cuya incidencia y mortalidad son equivalentes, afectando más a hombres. Los factores de riesgo atribuibles a esta patología son: los virus de hepatitis B y C, el consumo de alcohol y la enfermedad de hígado graso no alcohólico; siendo esta última la etiología más común en América del Sur.

El CHC puede progresar silenciosamente y escapar al diagnóstico temprano debido a síntomas inespecíficos. El cribado semestral en pacientes con riesgo a través de ecografía abdominal y alfa-fetoproteína permite una detección precoz, por tanto, un tratamiento potencialmente curativo, mismo que dependerá del tamaño de la lesión, número de nódulos, extensión extra hepática y el estado funcional del paciente.

### **Objetivo**

Describir las características sociodemográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y Carcinoma Hepatocelular, atendidos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

## **Metodología**

El presente estudio es de tipo Transversal descriptivo. Se incluyeron 47 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y Carcinoma Hepatocelular desde enero 2015 a diciembre 2020 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. La información se obtuvo posterior a revisión de datos pseudonimizados.

## **Resultados**

El CHC se presentó mayoritariamente en hombres, con una edad media de 66.07 años, de los cuales el 97.87% son mestizos; teniendo la mayoría un nivel de educación primaria 63.83%.

La principal etiología de cirrosis fue NAFLD con 61.7%, determinando como factores de riesgo el sobrepeso (40.43%) y la obesidad (40.42%).

El 80.85% de los pacientes con CHC fueron identificados por síntomas, mediante TC dinámica (87.23%), de los cuales el 53.19% tenía una lesión tumoral, con un tamaño >5cm (55.32%), y con una estadificación BCLC intermedio (B) (51.06%). Dentro de las estrategias de tratamiento ofertadas se detallan principalmente las terapias paliativas (87.24%).

## **Conclusión**

El conocimiento sobre las características sociodemográficas, clínicas y de abordaje terapéutico en nuestra población, permitirá en un futuro establecer medidas preventivas que contribuyan a disminuir la prevalencia de esta enfermedad y minimizar así sus consecuencias.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver neoplasm, which develops mainly in patients with cirrhosis, whose incidence and mortality are equivalent, arising more in men. The risk factors attributable to this pathology are: hepatitis B and C, alcohol consumption and non-alcoholic fatty liver disease; the latter being the most common etiology in South America.

HCC can progress silently and escape early diagnosis due to nonspecific symptoms. Six-monthly screening in patients at risk through abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein allows early detection, therefore, a potentially curative treatment, which determined the size of the lesion, number of nodules, extrahepatic extension and the functional status of the liver. patient

### **Objective**

To describe the sociodemographic and clinical characteristics and therapeutic approach of patients diagnosed with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, treated at the Eugenio Espejo Hospital from January 2015 to December 2020.

### **Methodology**

The present study is descriptive cross-sectional. 47 patients diagnosed with liver cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma were included from January 2015 to

December 2020 at the Eugenio Espejo Hospital. The information was obtained after reviewing pseudonymized data.

## **Results**

HCC occurred mainly in men, with a mean age of 66.07 years, of which 97.87% are mestizos; having the majority a level of primary education 63.83%.

The main etiology of cirrhosis was NAFLD with 61.7%, determining as risk factors overweight (40.43%) and obesity (40.42%).

80.85% of the patients with HCC were identified by symptoms, by means of dynamic CT (87.23%), of which 53.19% had a tumor lesion, with a size >5cm (55.32%), and with intermediate BCLC staging (B) (51.06%). Within the treatment strategies offered, palliative therapies are mainly detailed (87.24%).

## **Conclusion**

Knowledge about the sociodemographic, clinical and therapeutic approach characteristics in our population will allow in the future to establish preventive measures that help reduce the prevalence of this disease and thus minimize its consequences.

# CAPÍTULO I

## 1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado es una enfermedad heterogénea que ocupa el quinto lugar a nivel mundial y es la segunda causa de muerte más frecuente, siendo el principal tipo histológico el Carcinoma Hepatocelular (Galle et al., 2018) .Según el Registro Nacional de Tumores de La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) 2019 éste representa la onceava causa de muerte por cáncer en la población ecuatoriana (Cueva et al., n.d.).

El cáncer de manera general representa una carga significativa en el paciente, la familia y la sociedad, definiéndose como una patología con impacto en la salud pública, tanto por la forma en que la población lo percibe, como por los recursos (médicos, económicos y tecnológicos) que demanda su tratamiento (Cueva et al., n.d.)

Los factores de riesgo que tienen impacto en el CHC incluyen: la edad, el nivel de educación y raza (Lu et al., 2022), siendo la edad media de presentación en los países europeos de 60 años o más y en aquellos en vías de desarrollo de 30 -60 años (Reig et al., 2021a). En cuanto a la incidencia en relación al sexo, en la mayoría de los países la tasa es de 4:2 entre hombres(M) y mujeres(F) respectivamente. La raza es otro factor importante a tomar en cuenta en el desarrollo de CHC; en sociedades multiétnicas como los Estados Unidos se ha

identificado que las tasas más altas se encuentran en los isleños del Pacífico, seguido por los latinos y los indios de Alaska (J. D. Yang et al., 2019a)

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC varían de acuerdo a la región, siendo la cirrosis la principal etiología subyacente, y en aquellos que no la padecen: la hepatitis B y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Angeli et al., 2018)

Debido a la alta mortalidad que representa el CHC se han establecido programas de cribado en las poblaciones de riesgo, para aumentar así la sensibilidad en el diagnóstico (Foerster & Galle, 2019) según las recomendaciones de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades del hígado (AASLD), se debe realizar una ecografía abdominal asociada a  $\alpha$ -fetoproteína cada 6 meses (Marrero et al., 2018).

El diagnóstico de CHC debe basarse en criterios no invasivos, que consisten en técnicas de imagen, teniendo como primera opción la ecografía abdominal que es considerada como un pilar importante en cuanto al screening en el diagnóstico precoz, seguido de un estudio contrastado dinámico como son: la Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RMN) (Sparchez et al., 2021), para cuyo reporte se cuenta con un método estandarizado denominado: Sistema de datos e informes de imágenes hepáticas (LI-RADS, por sus siglas en inglés), que evalúa cinco características típicas de CHC: El hiperrealce en la fase arterial, el lavado no periférico, la cápsula, el tamaño y el umbral de crecimiento, determinando así 5 categorías que van desde LR-1(definitivamente benigno) hasta LR-5 (definitivamente CHC), permitiendo de ésta manera categorizar la lesión en

estudio y consecuentemente valorar una estrategia de tratamiento(Y.-T. Lee et al., 2021)

La evaluación histológica mediante biopsia no suele ser necesaria y esta deberá direccionarse para aquellas lesiones hepáticas que generen incertidumbre diagnóstica (Paik et al., 2018)

Posterior a establecer el diagnóstico de CHC, se realizará un estudio de extensión, mismo que permitirá determinar el pronóstico y la selección adecuada del tratamiento, para lo cual el sistema de estadificación de cáncer de Hígado de la Clínica de Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés) ofrece el mejor valor predictivo (Reig et al., 2022)

Una vez que se ha definido el estadio del CHC y se ha direccionado al paciente a un tratamiento curativo o paliativo, se debe evaluar la respuesta al mismo a través de: imágenes, serología y estado clínico(Zhou et al., 2020a). Los mejores resultados se logran cuando los pacientes son seleccionados adecuadamente y han sido discutidos en un comité multidisciplinario (H. Zhang et al., 2022).

En Ecuador no se cuenta con datos acerca de las características sociodemográficas, clínicas y de abordaje terapéutico asociados al Carcinoma hepatocelular (CHC), ni con estudios concluyentes sobre las variables que influyen en su presentación, pronóstico y complicaciones más frecuentes, por tanto, la información a obtenerse a través de este estudio es fundamental para en un futuro orientar el diagnóstico precoz y abordaje de esta patología.

## **CAPÍTULO II**

### **2 MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia hepática primaria más común, con 854.000 casos nuevos y 810.000 muertes por año, con una incidencia creciente, ubicándose como la segunda causa de mortalidad a nivel mundial (Galle et al., 2018), mientras que en Ecuador representa la onceava causa de muerte según el Registro Nacional de Tumores de La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) 2019 (Cueva et al., n.d.).

#### **2.2 EPIDEMIOLOGÍA**

El Carcinoma hepatocelular (CHC) es el principal tipo histológico descrito, su mortalidad ha aumentado en muchos países en la última década debido a la prevalencia variable de etiologías asociadas, en América del norte representa el 5%, en Asia el 72% (China, Japón, Mongolia, Corea del Norte, Corea del Sur y Taiwán) y en África el 50% (McGlynn et al., 2021).*(Imagen 1)*

Se considera que el CHC tiene mal pronóstico debido a que la mayoría de los casos son detectados tardíamente cuando solo hay opciones de tratamiento paliativo, por lo tanto, la supervivencia global al año es inferior al 50 % (Philips et al., 2021).

En el 2018 la tasa de incidencia global de cáncer hepático por 100.000 habitantes fue de 9.3 mientras la tasa de mortalidad fue de 8.5(Singal et al., 2020).

### **2.2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:**

Los factores de riesgo sociodemográficos incluidos son: edad, sexo, nivel de instrucción y raza, que tienen un impacto en la tasa de incidencia de CHC.

#### **2.2.1.1 EDAD**

En la mayoría de las poblaciones, las tasas de incidencia de CHC y la edad están directamente correlacionadas hasta los 75 años aproximadamente. Sin embargo, la mediana de edad en el momento del diagnóstico suele ser menor; es así por ejemplo que en Estados Unidos (EE UU) es de 60 a 64 años, mientras que en África existe una diferencia significativa, identificándose esta patología entre los 46 y 58 años de edad (Beutler et al., 2020).

#### **2.2.1.2 SEXO**

La tasa de incidencia de CHC es de 3:1 entre hombres y mujeres respectivamente, presentando gran variabilidad en los distintos países, reportándose incluso tasas casi iguales. Se cree que dicha variación está dada por la distribución de los diferentes factores de riesgo debido a que las tasas más altas de NAFLD y síndrome metabólico se encuentra en mujeres, mientras que la hepatitis viral, el consumo de alcohol y el

tabaquismo se observan con mayor frecuencia en los hombres (Kulik & El-Serag, 2019).

### **2.2.1.3 NIVEL DE INSTRUCCIÓN**

El Nivel de educación está estrechamente relacionado con el grado de entendimiento sobre salud, comprensión de una enfermedad y la adherencia a los tratamientos; es así que se ha logrado identificar que, a menor educación, el CHC es detectado en estadios avanzados lo que conlleva a menor supervivencia. Algunos estudios han determinado que un mayor nivel educativo se asocia con un efecto beneficioso en la supervivencia de ciertos pacientes con cáncer, sin embargo, otros han concluido que los efectos de la educación no se asocian con algunos cánceres de alta mortalidad (Shen et al., 2017).

### **2.2.1.4 ETNIA**

En países multiétnicos como en EE. UU se encuentra gran variación en cuanto al desarrollo de CHC, conociendo así que en 2001 los asiáticos/isleños del Pacífico tenían las tasas más altas (11,3 por cada 100.000 habitantes), secundario a la alta prevalencia de hepatitis B, sin embargo, estas tasas han ido disminuyendo debido a que se han instaurado programas de vacunación y mejoras en la terapia antiviral. No obstante, en 2016, los indios americanos de Alaska tuvieron la incidencia más alta (11,4 por cada 100.000 habitantes), las razones de que esto ocurra es el aumento de factores de riesgo tales como: infección por VHC, diabetes, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Rich et al., 2019)

### **2.2.2 FACTORES DE RIESGO**

La cirrosis representa el principal factor de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular, mientras que en pacientes sin esta patología se ha identificado al virus de hepatitis B y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), como la principal amenaza en América Latina, se conoce que aproximadamente el 30 % de las personas con NAFLD desarrollan cirrosis y posterior CHC con una incidencia anual del 1 -2% (Li et al., 2020).

Los factores de riesgo metabólicos como: la obesidad, la diabetes, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial aumentan el riesgo de CHC. La obesidad conlleva a una inflamación crónica de bajo grado lo que determina un incremento en el riesgo de padecer cáncer en general. En una revisión sistemática se encontró que un índice de masa corporal (IMC) entre 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) aumenta en un 17% el riesgo de desarrollar CHC (C. Zhang et al., 2021)

Las aflatoxinas, particularmente la B1 (AFB1), que actúan a través del daño oxidativo del ADN de los hepatocitos es otro factor a tomarse en cuenta, ya que contaminan cultivos de cereales y semillas oleaginosas en Asia y África principalmente (Chu et al., 2017a)

Fumar es otro factor de riesgo importante. El tabaquismo contribuye al 13 % de todos los casos de CHC en todo el mundo(Chu et al., 2017a, 2017b)

Las mutaciones en los genes de la hemocromatosis (HFE), la deficiencia de alfa 1-antitripsina (SERPINA1), las enfermedades por almacenamiento de glucógeno

(G6PC, SLC37A4), las porfirias (HMBS, UROD), la tirosinemia (FAH) y la enfermedad de Wilson (ATP7B) aumentan la susceptibilidad para CHC (Gómez-Quiroz & Román, 2022).

### **2.2.3 FACTORES PROTECTORES**

Existen factores que han demostrado que promueven la prevención del CHC tanto en la población general como en los pacientes con cirrosis, y esta puede subdividirse en: primaria, secundaria y terciaria.

La prevención primaria se enfoca en eliminar los factores que predisponen al cáncer a través de la vacunación temprana, modificaciones en el estilo de vida e intervenciones ambientales. La vacunación contra el VHB puede prevenir la infección activa y por lo tanto disminuir el riesgo de CHC, mientras que el tratamiento cuando existe infección reduce entre 50 a 60 % la aparición de esta neoplasia (Fujiwara et al., 2018).

Metaanálisis y revisiones sistemáticas han demostrado que en pacientes con cirrosis por VHC que alcanzan una respuesta viral sostenida (SVR) después del tratamiento se reduce hasta en un 80 % el riesgo de CHC, no siendo así cuando dichos pacientes presentan consecuentemente factores tales como: consumo continuo de alcohol, edad avanzada, infección por el genotipo 3 y fibrosis hepática (Kanwal et al., 2017).

La abstinencia del consumo de alcohol reduce el riesgo de CHC en un 6-7% anual (Kanwal et al., 2017).

La prevención secundaria tiene como fin retardar la progresión de la enfermedad hepática crónica mediante la erradicación de los agentes etiológicos (VHB y VHC) o

inhibiendo la progresión carcinogénica. Y la prevención terciaria tiene como objetivo vigilar la recurrencia del cáncer dentro de 1 a 2 años después del tratamiento de tipo curativo (Fujiwara et al., 2018).

El uso de estatinas, aspirina, metformina, tener niveles adecuados de Vitamina D y el consumo de café se han asociado con una disminución en el riesgo de desarrollar CHC. Existen varios estudios de tipo observacional que han demostrado sobre todo que consumir café (2 a 3 tazas por día) reduce el riesgo de CHC en un 40 % debido a las grandes cantidades de antioxidantes que éste posee (Loftfield et al., 2020).

## 2.3 PATOLOGIA

### 2.3.1 PATOLOGÍA MICROSCÓPICA

El CHC se desarrolla en un contexto de inflamación y daño orgánico, que incluye lesiones que van desde nódulos displásicos (bajo y alto grado) hasta lesiones neoplásicas tempranas, mismas que presentan una acumulación progresiva de anomalías morfológicas y moleculares (Renne et al., 2021).

El avance de la tecnología ha permitido identificar los principales genes implicados en el desarrollo de CHC, siendo a nivel molecular principalmente la mutación del promotor TERT (telomerasa de transcriptasa inversa).

El CHC se puede dividir en 2 subgrupos principales:

- **La clase no proliferativa:** se caracteriza por la estabilidad cromosómica y mutaciones del promotor TERT (telomerasa de transcriptasa inversa). Estas lesiones generalmente están relacionadas con NAFLD y hepatitis B, por tanto,

suelen ser menos agresivas, presentan diferenciación histológica moderada y niveles bajos de  $\alpha$ -fetoproteína (Renne et al., 2021)..

- **La clase proliferativa:** se caracteriza por presentar una elevada inestabilidad cromosómica, sobreexpresión de genes del ciclo celular y mutaciones en TP53, de esta manera son lesiones más agresivas con pobre diferenciación histológica y niveles elevados de  $\alpha$ -fetoproteína (Shimada et al., 2019).

La OMS clasifica el CHC en subtipos específicos en los que se incluye: esteatohepático, de células claras, macro trabecular masivo, escirroso, cromóforo, fibrolamelar y rico en linfocitos/neutrófilos.(Revisión et al., n.d.)

El conocimiento de las vías de señalización y mutaciones que se presentan en esta neoplasia han permitido direccionar y mejorar los tratamientos que se ofertan en la actualidad.

### **2.3.2 PATOLOGÍA MACROSCÓPICA**

El CHC macroscópicamente se presenta como lesiones solitarias o multinodulares, blandas, de color canela o amarillo que muestran áreas de necrosis y hemorragia.

Los tumores pequeños (<5 cm si son solitarios, o hasta tres nódulos, cada uno menor de 3 cm) tienen un mejor pronóstico (Shimada et al., 2019).

### **2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Existe un espectro de presentaciones clínicas en los pacientes con diagnóstico de CHC, siendo unos asintomáticos y otros con síntomas inespecíficos.

Debido a que la mayoría de los casos de CHC ocurren en el contexto de una enfermedad hepática crónica subyacente, los síntomas y los hallazgos físicos frecuentemente se deben a la cirrosis hepática más que al tumor; por tanto, pueden desarrollar síntomas o signos característicos de descompensación como: ascitis o hemorragia variceal, secundario a la extensión del CHC a las venas hepáticas o vena porta(Marrero et al., 2018).

En cuanto a los pacientes con tumores avanzados pueden presentar dolor abdominal superior (65.5%), pérdida de peso, saciedad precoz o una masa palpable en la parte superior del abdomen; e incluso pueden desarrollar un síndrome paraneoplásico que generalmente tiene mal pronóstico y suele manifestarse con: hipoglicemia, eritrocitosis, hipercalcemia, diarrea y lesiones cutáneas (Maharani et al., 2021).

La hipoglicemia ocurre como consecuencia de las altas necesidades metabólicas del tumor, aunque esta suele ser leve y no presenta grandes manifestaciones, cuando es marcada puede generar letargia y confusión(Philips et al., 2021).

La eritrocitosis puede aparecer en el 23% de los pacientes, secundario a la producción de eritropoyetina del tumor, aunque debería aumentar la concentración de hemoglobina esto no ocurre debido a otros efectos del tumor, por tanto, los pacientes suelen presentarse con anemia. La hipercalcemia puede estar presente debido a metástasis ósea y aún sin la misma, debido a que el tumor secreta proteína relacionada con la paratohormona(Marrero et al., 2018).

Los pacientes con CHC pueden presentar diarrea y trastornos hidroelectrolíticos, secundaria a la secreción de péptido intestinal. Otras manifestaciones clínicas incluyen: hemorragia intraperitoneal por rotura del tumor, ictericia obstructiva

producto de la invasión de las vías biliares, fiebre que se asocia a la necrosis tumoral o absceso hepático, éste último muy raro en presentarse (Philips et al., 2021).

Las metástasis extrahepáticas se presentan en el 10 al 15% de los casos en el momento del diagnóstico siendo los sitios más comunes los pulmones, ganglios linfáticos intra abdominales, óseo (costillas y columna lumbar) y las glándulas suprarrenales.(J. D. Yang et al., 2019a).

## **2.5 HERRAMIENTAS DE DETECCIÓN**

Los programas de screening de CHC facilitan el diagnóstico y el tratamiento temprano a fin de aumentar la sobrevida de los pacientes.

Las poblaciones de alto riesgo comprenden principalmente personas con: cirrosis hepática, hepatitis B y/o, hepatitis C, consumo excesivo de alcohol, NAFLD, consumo prolongado de alimentos contaminados con aflatoxinas y antecedentes familiares de CHC(Philips et al., 2021).

Las técnicas de cribado de CHC se dividen en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica recomendada es la ecografía abdominal semestral, con una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90%. Sin embargo, en la práctica clínica debido a la mala aplicación de los programas de cribado un número importante de pacientes no son diagnosticados en estadios iniciales(Heimbach et al., 2018).

Actualmente se dispone de varios marcadores tumorales. El biomarcador más evaluado es la Alfa-fetoproteína (AFP), ésta es una glicoproteína sérica producida por el saco vitelino fetal y el hígado fetal durante la gestación. Presenta una sensibilidad del 60% y especificidad del 80%, sin embargo, ha mostrado un bajo rendimiento ya

que sus valores en muchos casos son normales en tumores iniciales, presentando incluso elevaciones transitorias en pacientes con cirrosis hepática en ausencia de CHC. Existe una correlación entre los niveles de AFP y el estadio tumoral, siendo la AFP un marcador de enfermedad avanzada(J. D. Yang et al., 2019a).

Las guías de práctica clínica recomiendan la combinación de la ecografía más AFP en la vigilancia de CHC ya que aumentan la tasa de detección de dicho tumor hasta en un 60%. Debido a que la AFP puede ser normal en alrededor del 40 % de los pacientes con enfermedad temprana, se han estudiado otros marcadores como la fracción de alfafetoproteína unida a lectina, des-gamma carboxiprotrombina (DGCP), proteína de Golgi 73 (GP73), glypican-3 98 o Dickkopf-1 (DKK1), no obstante, ninguno de ellos tiene mayor precisión en comparación con AFP(J. D. Yang et al., 2019a).

## **2.6 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de CHC se basa en pruebas no invasivas determinadas por las técnicas de imagen y las invasivas como la biopsia que será únicamente realizada cuando haya duda diagnóstica.

### **2.6.1 MÉTODOS NO INVASIVOS**

La elección del tipo de estudio de imagen que se realizará debe individualizarse de acuerdo a la tecnología disponible, la experiencia en imágenes, las contraindicaciones y preferencias del paciente. La Tomografía computarizada (TC) dinámica, la Resonancia magnética nuclear (RMN) o la ecografía abdominal simple y con contraste (EAC) son suficientemente precisas para orientar y diagnosticar CHC si los criterios se aplican de manera adecuada(Reig et al., 2021b).

### **2.6.1.1 ECOGRAFÍA ABDOMINAL**

La ecografía abdominal es el método más utilizado en la práctica clínica, ya que ofrece facilidad de uso y es económica, con una sensibilidad del 58 al 80% cuando es realizada en manos de un experto.

Una vez identificada la lesión y el tamaño de la misma se deberá establecer estrategias específicas basadas en algoritmos internacionales. Los nódulos con un diámetro  $\leq 1$  cm es poco probable que correspondan a CHC y dada la dificultad para su caracterización se deberá realizar un seguimiento estrecho mediante ecografía cada 3 meses a fin de detectar crecimiento e indicar de manera oportuna técnicas diagnósticas. Si dicha lesión permanece sin modificar su tamaño durante un período de 24 meses se deberá volver al cribado semestral, y si al contrario la lesión crece la misma deberá ser caracterizada mediante técnicas de imagen contrastada (Singal et al., 2017).

Los nódulos  $> 1$  cm tienen mayor riesgo de ser malignos por tanto deben ser evaluados mediante TC o RMN dinámica para determinar un diagnóstico oportuno (Singal et al., 2017).

### **2.6.1.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DINÁMICA (TC)**

La tomografía computarizada dinámica es una de las técnicas de imagen que permiten caracterizar los nódulos evidenciados mediante ecografía abdominal, cuya sensibilidad y especificidad es del 81 y el 93 % respectivamente.

La alergia al contraste yodado es una contraindicación relativa para la realización de TC dinámica por tanto la RMN con contraste es la alternativa en estos pacientes. La

insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es otro de los factores a tomarse en cuenta, siendo necesario seguir medidas profilácticas si se indica este tipo de técnica(Zhou et al., 2020b).

Para este estudio es necesario la administración de medio de contraste, que debe infundirse a una velocidad de 4-6 ml/segundo con dosis de 1.5 a 2 ml/kg de peso; logrando de esta manera obtener tres fases: fase arterial hepática tardía, fase veno-portal y fase tardía (Zhou et al., 2020b).

La fase arterial tardía se caracteriza por el realce completo de la arteria hepática y sus ramas, así como el de la vena porta, que coincide con la perfusión arterial máxima y el realce de los tumores hepáticos. La fase venosa portal se adquiere a los 60-80 segundos después de la administración del medio de contraste, se caracteriza por el realce de las venas hepáticas, así como de la vena porta; y la fase tardía que se adquiere a los 3-5 minutos; estas últimas fases son fundamentales para caracterizar el lavado inmediato y la presencia de la cápsula tumoral(Ren et al., 2020).

El patrón vascular típico del CHC está determinado por una intensa captación de contraste en la fase arterial tardía (wash-in), seguida de un lavado de la lesión en fases venosas (wash -out), siendo posible establecer el diagnóstico sin necesidad de confirmación patológica(Pawlotsky et al., 2018).

La TC trifásica también se utiliza para evaluar la respuesta del CHC al tratamiento locorregional, particularmente después de una Quimioembolización transarterial (TACE). Además, permite valorar la invasión vascular y extrahepática (Pawlotsky et al., 2018).

### **2.6.1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DINÁMICA(RMN)**

La resonancia magnética nuclear con contraste es otra técnica de imagen que permite el diagnóstico de CHC y según varios estudios se ha determinado que tiene mayor eficacia que la TC, aunque sin diferencias significativas que permitan hacer una recomendación específica de una técnica sobre la otra. El gadolinio es el medio de contraste utilizado, que se administra por vía intravenosa a una velocidad de 1 a 2 ml/segundo, considerándose como criterio diagnóstico la captación arterial y lavado en la fase portal de la lesión, con una sensibilidad y especificidad del 91 y el 95 % respectivamente(Kim et al., 2017)

Una limitación común al utilizar esta técnica es la claustrofobia, ya que los pacientes deben permanecer quietos en el escáner de 30 a 40 minutos y contener la respiración durante 20 a 25 segundos a la vez; si el paciente no puede cumplir con estos requisitos la TC trifásica es una alternativa a tener en cuenta. En caso de insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se deberá tener precaución debido a que algunos tipos de contraste de gadolinio están contraindicados(Kim et al., 2017)

En la actualidad existe información en la que se hace referencia a la RMN con ácido gadoxético en comparación con la RMN que utiliza contraste extracelular sin que la primera ofrezca mayor sensibilidad ni precisión diagnóstica (Kim et al., 2017).

### **2.6.1.4 ECOGRAFIA ABDOMINAL CON CONTRASTE (EAC)**

Otra de las técnicas que se ha establecido en la actualidad como test de segunda línea es la Ecografía abdominal con contraste (EAC), misma que se ha propuesto para ser utilizada cuando el patrón vascular de un nódulo es atípico en TC dinámica o RMN, y

no muestra hallazgos que sugieran que se trate de un proceso neoplásico. El patrón vascular del CHC en la EAC se basa en la captación arterial homogénea de la lesión y un lavado lento que se produce más allá de los 60 segundos posterior a la inyección del contraste, cuya sensibilidad y especificidad es del 91,1% y 83,3 % respectivamente(Sparchez et al., 2021).

La EAC se aplica a las lesiones que se pueden ver con ecografía sin contraste y no se puede utilizar para caracterizar lesiones insospechadas en el resto del hígado (Sparchez et al., 2021).

## **2.6.2 MÉTODOS INVASIVOS**

### **2.6.2.1 BIOPSIA**

La biopsia es una técnica invasiva que se recomienda realizar cuando la lesión por CHC no presenta patrón vascular típico por TC o RMN. Una vez planteada llevar a cabo una biopsia, se deberá evaluar el recuento de plaquetas y los tiempos de coagulación previo al procedimiento debido a que el principal riesgo es el sangrado. Además, es importante conocer que dicho procedimiento debe ser realizado bajo guía ecográfica o por TC con aguja de 18G o 16G para obtener muestras de la lesión, así como del tejido hepático normal a fin de mejorar el diagnóstico histológico. La tasa de falsos negativos es cercana al 30% cuando la lesión es menor a 2 cm lo que dificulta realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC, por tanto, un resultado negativo no excluye la posibilidad de neoplasia hepática por lo que se recomienda repetir la biopsia(Y.-T. Lee et al., 2021).

En la actualidad se han propuesto diferentes formas diagnósticas basadas en expresión génica y también tinciones inmunohistoquímicas como la tinción por (glypican 3, heat-shock protein 70 y glutamine synthetase) cuando es positiva asegura el diagnóstico de CHC, sin embargo, no sustituye a la evaluación histológica habitual, por lo que debe reservarse para ser utilizada en aquellas muestras con escaso material o para patólogos con poca experiencia en el diagnóstico de tumores hepáticos(Ren et al., 2020).

## 2.7 SISTEMA LIRADS

Desde el 2011 se propuso un sistema estandarizado para la interpretación y notificación de lesiones hepáticas, denominado: Sistema de datos e informes de imágenes hepáticas (LI-RADS, por sus siglas en inglés), mismo que clasifica las lesiones en seis categorías según la captación y el lavado del contraste, identificándose así: LR-1 (definitivamente benigno), LR-2 (probablemente benigno), LR-3 (probabilidad intermedia para CHC), LR-4 (probablemente CHC), LR-5 (definitivamente CHC) y LR-M (lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes de CHC). Este sistema se puede aplicar en Tomografía Trifásica, Resonancia magnética o en Ecografía con contraste, además es utilizado para evaluar la respuesta del tumor posterior al tratamiento(Y.-T. Lee et al., 2021). (*Imagen 2*)

Es importante mencionar que LI- RADS solo debe aplicarse a pacientes con las siguientes características:

- Cirrosis
- Infección crónica por VHB.
- Diagnóstico previo o recurrente de CHC.

LI-RADS no debe aplicarse en los siguientes pacientes:

- Menores de 18 años
- Cirrosis por fibrosis hepática congénita
- Cirrosis secundaria a un trastorno vascular (síndrome de Budd-Chiari, oclusión crónica de la vena porta, congestión cardíaca, telangiectasia hemorrágica hereditaria).

Una vez se ha clasificado la lesión según el sistema LI-RADS se establecerá la vigilancia que debe mantener cada paciente(Y.-T. Lee et al., 2021).

Las lesiones clasificadas como LR-1 y LR-2 (0% de probabilidad de CHC) deben mantener vigilancia rutinaria, mientras que los nódulos LR-3 (31% de probabilidad de CHC) deben ser evaluados cada 3 o 6 meses mediante TC o RMN hasta que hayan ocurrido más de 24 meses o dicha lesión tenga un diagnóstico concluyente, si la lesión permanece como LR-3 por más de 24 meses se debe regresar a una vigilancia rutinaria(College, 2018).

Los Nódulos LR-4 (64%de probabilidad de CHC) requieren de una discusión multidisciplinaria para un manejo individualizado, que puede incluir: seguimiento, realización de imágenes alternativas, biopsia o tratamiento presuntivo sin diagnóstico concluyente de CHC(Fetzer et al., 2019).

Los nódulos LR-5 (95%de probabilidad de CHC) deben ser evaluados para definir el tipo de tratamiento a instaurar(Fetzer et al., 2019).

Los nódulos clasificados como LR-M (33%de probabilidad de CHC) merecen ser discutidos multidisciplinariamente a fin de individualizar su manejo que generalmente

incluye la toma de biopsia para establecer un diagnóstico definitivo(Fetzer et al., 2019).

## 2.8 ESTADIFICACIÓN

Después de haber realizado el diagnóstico de CHC es necesario estadificar al paciente a fin de determinar el pronóstico, la extensión del tumor y elegir el tipo de tratamiento más adecuado.

El pronóstico depende principalmente del estadio tumoral, sin embargo, debido a que el CHC se desarrolla mayoritariamente en pacientes con cirrosis, es fundamental considerar en conjunto el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral, ya que de ellas dependen las opciones terapéuticas y la supervivencia. Dentro de las escalas que valoran el grado de disfunción hepática tenemos: la clasificación de Child-Pugh y el sistema MELD(Azam et al., 2019).

La presencia de síntomas relacionados con el cáncer es otra característica a tener en cuenta ya que condicionan la aplicación de los distintos métodos de tratamiento, por tanto, el estado funcional y la capacidad de autocuidado de un paciente deben ser evaluados y las escalas utilizadas para ello son: el Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) o el índice de Karnofsky(Azam et al., 2019)

La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria.

- **ECOG 1:** El paciente desempeña actividades cotidianas, trabajos ligeros sin complicaciones y permanece en cama solo durante las horas de sueño nocturno, sin embargo, tiene síntomas que le impiden realizar trabajos difíciles.
- **ECOG 2:** El paciente permanece en cama durante varias horas al día que no supera el 50%, además de las del sueño nocturno; no es capaz de desempeñar ningún trabajo sin embargo es independiente para realizar sus necesidades personales.
- **ECOG 3:** El paciente necesita ayuda para la mayor parte de las actividades de la vida diaria, además tiene síntomas que lo hacen permanecer en cama más del 50% del día.
- **ECOG 4:** El paciente permanece en cama el 100% del día y es completamente dependiente de terceros para las actividades de la vida diaria tales como: la higiene, alimentación y movilización incluso en la cama.
- **ECOG 5:** Describe al paciente fallecido (Azam et al., 2019).

La escala de Karnofsky o KPS evalúa el estado funcional de los pacientes mediante puntajes que oscilan entre 0 y 100; un puntaje alto significa que el paciente tiene menor dependencia para realizar las actividades cotidianas (Mehta et al., 2021).

En la actualidad la estadificación de los pacientes con CHC se basa en el Sistema de Cáncer de Hígado de la Clínica Barcelona (BCLC, por sus siglas en inglés) ya que permite valorar factores asociados con el estadio tumoral, la función hepática y la presencia de síntomas, estableciendo el pronóstico según cinco estadios a fin de identificar el tratamiento idóneo para cada paciente (Reig et al., 2022) (*Imagen 3*).

El estadio 0(muy temprano) incluye pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), asintomáticos, que presentan tumores únicos menores o iguales a 2

cm sin invasión vascular ni diseminación extra hepática. Esta etapa es denominada como carcinoma in situ, siendo la mejor opción terapéutica la ablación percutánea ya que ofrece una alta probabilidad de curación, con tasas de supervivencia similares a las obtenidas con la resección quirúrgica, pero con menor costo y morbilidad (Reig et al., 2022b).

El estadio A (estadio temprano) abarca pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un nódulo solitario o un máximo de tres nódulos de hasta 3 cm de diámetro. En estos pacientes los tratamientos a considerar son: la resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una tasa de supervivencia esperada a los 5 años del 50% al 75% (Reig et al., 2022b).

El estadio B (intermedio) incluye pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios descritos en el estadio A, ausencia de invasión vascular o extrahepática, función hepática conservada y buen estado general de salud (ECOG 0-1), con una media de supervivencia de 2.5 años (Reig et al., 2022b).

La versión actual BCLC 2022 clasifica el estadio B en 3 grupos según la carga tumoral y la función hepática:

- El primer subgrupo incluye pacientes con nódulos bien definidos que son candidatos a trasplante hepático TH si cumplen con los criterios de Milán o extendidos
- El segundo subgrupo se encuentran pacientes sin criterios para TH, pero que conservan el flujo portal y tienen una carga tumoral definida, por lo tanto, son candidatos a TACE.
- El tercer subgrupo comprende pacientes con compromiso hepático y extenso de CHC, en este caso se recomienda la terapia sistémica (Biolato et al., 2018).

El estadio C (avanzado) engloba pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o metástasis extrahepática o con un estado de salud general levemente deteriorado (ECOG 1- 2), son candidatos a tratamiento sistémico, con una mediana de supervivencia de 4 a 8 meses sin tratamiento (Reig et al., 2022b).

El estadio D (terminal) corresponde a los pacientes que presentan un deterioro grave del estado general (ECOG 4) y/o función hepática descompensada (Child-Pugh C) y que no son candidatos a tratamiento, consecuentemente tienen una mediana de supervivencia menor a 3 meses (Reig et al., 2022b).

La progresión tumoral y el fracaso del tratamiento, aunque son desalentadores deben tenerse en cuenta para definir la transición a otra línea terapéutica que debe ser discutida por equipos multidisciplinarios.

## **2.9 TRATAMIENTO**

Las estrategias de tratamiento que se ofrecen para el manejo del CHC requiere de la selección adecuada e individualizada mediada por un equipo multidisciplinario, mismas que se dividen en terapias potencialmente curativas (resección quirúrgica y trasplante hepático) y terapias paliativas, algunas de las cuales permiten control de la enfermedad (Reig et al., 2021a)

## **2.9.1 TERAPIAS CURATIVAS**

### **2.9.1.1 RESECCIÓN QUIRÚRGICA**

La terapia de elección para el CHC localizado es la resección quirúrgica. Los pacientes que se benefician de este tratamiento deben cumplir los siguientes criterios:

- Un nódulo menor a 3 cm sin invasión vascular ni extra hepática.
- Función hepática conservada (Child Pugh A)
- Estado de salud general conservado (ECOG 0-1)

El riesgo de morbimortalidad por fallo hepático postoperatorio es alto tras realizar resecciones quirúrgicas amplias por lo que debe evaluarse la función y el volumen hepático previo en cada paciente. Las tasas de supervivencia son del 90% hasta 5 años en pacientes que han sido seleccionados cuidadosamente (Azoulay et al., 2021)

La recurrencia tumoral puede ocurrir en el 70% de los casos a los cinco años posterior a la resección quirúrgica, debido a metástasis intrahepáticas o por desarrollo de CHC de novo, es por esto que en la actualidad se estudia terapias adyuvantes o neoadyuvantes a fin de reducir dicha recurrencia (Azoulay et al., 2021).

### **2.9.1.2 TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)**

El trasplante hepático (TH) es la opción de tratamiento potencialmente curativo en los pacientes que presentan lesiones que no son resecables quirúrgicamente y que cumplen con los criterios de Milán que se mencionan a continuación:

- Un nódulo mayor o igual 5 cm de diámetro o hasta tres nódulos con diámetro de hasta 3 cm.

- Sin invasión vascular macroscópica.
- Sin metástasis ganglionares regionales o a distancia.

La supervivencia a 5 años, supera el 70% en los pacientes que han sido cuidadosamente seleccionados y cumplen los criterios mencionados.

En la actualidad la priorización de TH se basa en la puntuación/score MELD (valora los siguientes parámetros de laboratorio: bilirrubina, función renal y coagulación INR), ya que es más objetiva, cuyo valor debe ser de 15 puntos en los candidatos a ser trasplantados. Un MELD mayor de 35 predice mayor riesgo de complicaciones postrasplante(Gråt et al., 2019).

Aunque las complicaciones postrasplantes se han reducido de manera significativa, cuando se presentan tiene gran impacto en el pronóstico, siendo estas mayoritariamente de tipo vascular y biliar(Gråt et al., 2019).

## **2.9.2 TERAPIAS PALIATIVAS**

Los pacientes que presentan extensión del CHC (vascular o extrahepática) y una función hepática disminuida son candidatos para las siguientes opciones de tratamiento: terapias locorreionales (ablación térmica, embolización, quimioterapia con infusión arterial hepática y radioterapia) y terapia sistémica.

La evaluación de la respuesta del tratamiento locorreional debe ejecutarse mediante imágenes multifásicas con contraste (TC o RMN) dentro de los 3 primeros meses, y deben ser reportadas mediante Sistema LI-RADS. La eficacia de la terapia también puede controlarse con AFP (Reig et al., 2021b).

### **2.9.2.1 ABLACIÓN MEDIANTE RADIOFRECUENCIA(RFA).**

La ablación mediante radiofrecuencia (RFA) constituye la técnica de referencia ya que ha demostrado mayor capacidad ablativa, y ventaja en supervivencia sobre todo en tumores mayores de 2 cm. Sin embargo, presenta una frecuencia elevada de efectos adversos, mayor costo y menor aplicabilidad especialmente en tumores subcapsulares cercanos a la vesícula biliar e hilio hepático por riesgo de complicaciones. Además, existen limitaciones cuando los tumores están en contacto con vasos sanguíneos por el fenómeno de disipación de la energía térmica lo que dificulta la ablación completa de la lesión (J. J. X. Lee et al., 2021).

La ablación por microondas (MWA, por sus siglas en inglés) es una técnica recientemente estudiada, misma que mediante la creación de un campo electromagnético genera, temperaturas más altas y mayores volúmenes de ablación en menos sesiones y menos efecto disipado (J. J. X. Lee et al., 2021).

### **2.9.2.2 EMBOLIZACIÓN**

La embolización de la arteria hepática es una opción de tratamiento en pacientes con tumores grandes no resecables o multifocales que tengan las siguientes características:

- Función hepática relativamente conservada: Child Pugh A o B 8 puntos
- Ausencia de invasión vascular o extrahepática
- Ausencia de trombo tumoral en la vena porta principal o una de sus ramas.

Debido a que la arteria hepática se encarga del suministro de sangre al tumor se han diseñado varias técnicas que eliminan este efecto fisiopatológico tales como: embolización de partículas blandas; quimioterapia transarterial sola o con microesferas

liberadoras de fármacos (DEB) y con o sin lipiodol; Quimioembolización transarterial (TACE), con y sin otras terapias locales (radioterapia [RT] o ablación tumoral); y radioembolización.

#### **2.9.2.2.1 QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE)**

La embolización transarterial se combina con la inyección de agentes quimioterápicos con o sin lipiodol en la arteria hepática, lo que proporciona una mayor supervivencia en comparación con TACE sola en pacientes con tumores grandes no resecables.

Los candidatos para la aplicación de esta terapéutica deben cumplir los siguientes requisitos(Chang et al., 2020):

- CHC no resecable.
- Ausencia de invasión vascular o extrahepática
- Función hepática conservada: Child Pugh A o B (< 8 puntos)
- Ausencia de trombo en la vena porta u oclusión parcial o segmentaria.

La TACE tiene contraindicaciones absolutas que incluyen:

- Ausencia de flujo en la vena porta.
- Cirrosis descompensada: Child Pugh B (> 8 puntos) o C

Las contraindicaciones relativas que deben tomarse en cuenta son:

- Bilirrubina sérica >2 mg/dL
- Lactato deshidrogenasa LDH >425 unidades/L
- Aspartato aminotransferasa AST >100 unidades/L
- Tamaño del tumor, que involucra >50 % del hígado

- Comorbilidades graves
- Várices esofágicas sin tratamiento con alto riesgo de sangrado
- Derivación portosistémica intrahepática transyugular previa (TIPS), si se realiza TACE en este contexto, deberá ser selectiva para minimizar la isquemia hepática.

Aproximadamente el 40% de los pacientes que se someten a TACE tienen respuesta antitumoral (reducción en el tamaño del tumor mayor o igual a 25%); sin embargo, en el 60% restante no se cumple este objetivo a pesar de un tratamiento exitoso. Generalmente no está indicada antes de una resección potencialmente curativa, debido a que aumenta la mortalidad (Chang et al., 2020)

En el 60- 80% de los pacientes la complicación más común tras la realización de TACE es el síndrome posterior a la embolización teniendo como explicación dos teorías: la necrosis tumoral o la isquemia del parénquima hepático normal. Se caracteriza por dolor localizado en el cuadrante superior derecho de diferente intensidad, náusea, íleo, fatiga, fiebre y elevación transitoria de los valores de aspartato aminotransferasa AST alanina aminotransferasa ALT y bilirrubina. Los síntomas generalmente suelen ser autolimitados y tienen una duración de 3 a 4 días cuya resolución ocurre entre los 7 a 10 días(J. J. X. Lee et al., 2021).

La descompensación hepática es otra de las complicaciones que está estrechamente relacionada con la función hepática previa al tratamiento y se cree que ocurre debido al daño isquémico del tejido normal del hígado. Otras complicaciones menos comunes son: absceso hepático, colecistitis aguda, lesión del tracto biliar, úlcera gastroduodenal, úlceras por estrés, disfunción renal, neumonía intersticial y

embolización de lipiodol cerebral o pulmonar, aunque estos dos últimos son muy raros y cuando se presentan tienen alta mortalidad(J. J. X. Lee et al., 2021).

La tasa de mortalidad en TACE es de aproximadamente el 1%, que puede aumentar hasta 3% cuando los tumores son muy grandes debido a que se desarrolla síndrome de lisis tumoral posterior a la embolización (J. J. X. Lee et al., 2021).

Cuando el tratamiento no ha sido efectivo deberá evaluarse la realización de retratamiento mediante respuesta tumoral y reserva hepática; en general menos del 2 % de los pacientes logran una respuesta completa con una sola Quimioembolización sobre todo en CHC pequeños. Los tumores residuales pueden beneficiarse de series repetidas de TACE no obstante debe tenerse en cuenta que cada ciclo causa algún grado de isquemia en el tejido y daño en la arteria hepática lo que puede conducir a una descompensación mayor particularmente en aquellos pacientes con cirrosis, por tanto esto limita la capacidad de llevar a cabo procedimientos repetitivos, incluso cuando estos son factibles se ha demostrado que la interrupción de la arteria hepática o disección arterial puede conducir al desarrollo de colateralización extrahepática lo que crea un suministro de sangre al tumor y contribuye al fracaso del tratamiento (Chang et al., 2020)

La quimioembolización también puede utilizarse con otros tratamientos locales, pero estos dependen de las características de los tumores para elegirlos, aunque se cree que en conjunto estos aumentan la supervivencia, siendo la más estudiada TACE más RFA que es indicada en CHC de tamaño intermedio (3-5 cm)(Katsanos et al., 2017).

### 2.9.2.3 RADIOTERAPIA (RT)

La radioterapia es una opción de tratamiento para aquellos pacientes que tienen una carga tumoral limitada, trombo de la porta, función hepática preservada (Child Pugh A) y ausencia de invasión extrahepática. Una de las técnicas más estudiada es la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, por sus siglas en inglés) que utiliza un número reducido de fracciones de RT de dosis alta que se dirigen a la lesión específica, disminuyendo la exposición del tejido normal adyacente.(J. F. Yang et al., 2019)

Las contraindicaciones para RT son:

- Child Pugh B o C.
- Volumen hepático disminuido.
- RT hepática previa.

Las complicaciones que suelen presentarse tras recibir radioterapia incluyen(J. F. Yang et al., 2019):

- Debilidad y náuseas transitorias.
- Dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho sobre todo cuando existen lesiones cercanas a la cápsula hepática.
- Empeoramiento de la función hepática: ascitis, hepatomegalia, trombocitopenia y pruebas de función hepática elevadas
- Estenosis biliar o insuficiencia hepática inducida por radiación
- neumonitis por radiación, fractura de costillas, dolor en la pared torácica, ulceración intestinal o estomacal o efectos cardíacos, que generalmente aparecen cuando hay radiación de los órganos adyacentes al hígado.

#### **2.9.2.4 RADIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TARE)**

La radioembolización se realiza mediante inyección intraarterial de microesferas de resina o vidrio marcadas con itrio-90 (90Y) lo que produce necrosis tumoral extensa y generalmente se prefiere cuando existe un tumor con presencia de un trombo en la vena porta, en enfermedad avanzada o para reducción del estadio previo a resección o TH. Esta técnica tiene baja toxicidad, efectos adversos limitados y puede ser utilizada en pacientes con una carga tumoral alta; sin embargo, el alto costo limita su uso(Salem et al., 2021).

Las contraindicaciones para radioembolización incluyen:

- Encefalopatía hepática.
- Obstrucción biliar.
- Cirrosis: Child Pugh C.
- Bilirrubina >2 mg/dl.
- Ascitis.

La presencia de trombos u obstrucción de la vena porta y TIPS previos no son una contraindicación para realizar este procedimiento, por el contrario, una gammagrafía con albúmina macroagregada de tecnecio-99m anterior o la Radioterapia hepática previa son contraindicaciones absolutas para radioembolización(Salem et al., 2021).

Los principales efectos adversos que pueden presentarse son: debilidad, síntomas constitucionales y dolor abdominal en el 70% de los pacientes, mientras que las complicaciones menos comunes son: neumonitis por radiación, lesión gástrica o duodenal, lesión vascular y linfopenia. La disfunción hepática secundaria a la radiactividad conocida como RILD por sus siglas en inglés (Radiation-induced Liver

disease), puede ocurrir de 1 a 2 meses posterior al procedimiento y se caracteriza por ictericia y ascitis(Salem et al., 2021).

La evaluación de respuesta tumoral al tratamiento se realiza a los 3 meses ya que la necrosis del tumor es relativamente tardía y suele ocurrir entre los 30 a 120 días, la misma se debe realizar mediante TC dinámica o RMN con contraste. Existen pocos datos sobre el retratamiento con radioembolización(Salem et al., 2021).

#### **2.9.2.5 TERAPIA SISTÉMICA**

La terapia sistémica para el CHC ha evolucionado en los últimos años, y es aplicada en pacientes con BCLC-C o BCLC- B que progresan después de haber recibido terapia locorregional.

Actualmente, la combinación de atezolizumab con bevacizumab (Atezo-Bev), es el tratamiento de primera línea. Los candidatos para este tipo de terapia deben presentar: función hepática conservada (Child-Pugh A), ECOG 0-1 y ausencia de estigmas de sangrado. El Atezolizumab actúa inhibiendo el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), mientras que Bevacizumab inhibe los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Gordan et al., 2020).

Las contraindicaciones para el uso de estos fármacos incluyen:

- Trastornos vasculares.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos autoinmunitarios graves y trasplante hepático previo.

El principal evento adverso descrito con esta terapia es la hemorragia y está asociada a bevacizumab.

Cuando existan contraindicaciones para la prescripción de Atezo-Bev, los inhibidores de la tirosina quinasa: sorafenib o lenvatinib pueden ofertarse, siendo el primero más beneficioso en pacientes con VHC, presentando como efectos adversos: diarrea, fatiga y reacción cutánea en manos y pies (Gordan et al., 2020).

El sorafenib se aprobó tras la revisión de 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados: el ensayo SHARP y el Asia-Pacífico en donde se concluyó que existe mejoría en la supervivencia general de los pacientes con CHC siendo esta de 10.7 meses. Este fármaco está indicado en pacientes con Child Pugh A, mientras que para B aún sigue siendo controversial debido a la poca tolerabilidad y la disminución de la media de supervivencia. La dosis recomendada es de 400 mg vía oral cada 12 horas (en la práctica común se indican dosis de 200 mg/ día incrementando la misma de manera paulatina a fin de disminuir los eventos adversos), es necesario mencionar que deberá ser utilizada con extrema precaución en pacientes que presenten elevación de enzimas hepáticas (Ferrante et al., 2020).

Lenvatinib al igual que el sorafenib actúa inhibiendo la tirosina cinasa, además tiene efectos anti-angiogénicos y sobre los receptores del factor de crecimiento, fue aprobado en 2018 tras el resultado del estudio REFLECT, en donde se demostró que no existe diferencia en cuanto a tiempo de supervivencia en comparación con sorafenib (Ferrante et al., 2020).

Las opciones de segunda línea incluyen:

- regorafenib y cabozantinib (inhibidores de tirosina quinasa)
- ramucirumab (inhibidor monoclonal de VEGF)
- nivolumab y pembrolizumab (proteínas de muerte celular programada 1 (PD-1), inhibidores del punto de control)

- nivolumab e ipilimumab (régimen combinado dirigido a PD-1 y antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos).

Todos estos fármacos han sido evaluados a fin de ofrecer otras opciones de tratamiento cuando el sorafenib ha fracasado, aún existen ensayos en curso para terapias combinadas que mejoren la supervivencia de los pacientes con CHC (Ferrante et al., 2020).

## **2.10 IMPORTANCIA DE LA ATENCIÓN MULTIDISCIPLINARIA**

La evaluación y la planificación de un equipo multidisciplinario constituido por diferentes especialidades: hepatología, gastroenterología, cirugía hepato-biliar, oncología radioterápica/clínica y radiología diagnóstica/intervencionista permiten recomendaciones minuciosas e individualizadas para elegir un tratamiento, además se ha demostrado que dicha intervención mejora la supervivencia a mediano plazo (J. J. X. Lee et al., 2021).

## **CAPÍTULO III**

### **3 METODOLOGÍA**

#### **3.1 OBJETIVOS**

##### **3.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las características sociodemográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular en cirrosis hepática, atendidos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

##### **3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con Carcinoma Hepatocelular.
- Especificar las características clínicas de los pacientes con Carcinoma Hepatocelular.
- Describir los métodos diagnósticos y tratamientos aplicados en los pacientes con Carcinoma Hepatocelular

#### **3.2 TIPO DE ESTUDIO Y MUESTREO**

Se realizó un estudio de tipo Transversal descriptivo. El muestreo realizado es no probabilístico de tipo casual, incidental o por conveniencia ya que se escogió a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

### **3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

Se tomaron a todos los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular en cirrosis hepática del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo enero 2015 a diciembre 2020. Dicha información se obtuvo mediante la revisión de datos pseudonimizados entregados por el Departamento de estadística del HEEE obteniéndose una muestra de 47 pacientes.

En este estudio se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que se detallan a continuación:

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años, de nacionalidad ecuatoriana o extranjeros con residencia en Ecuador por más de 10 años, con diagnóstico de cirrosis hepática y Hepatocarcinoma, valorados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Historias clínicas de mujeres embarazadas.
- Historias clínicas de pacientes con VIH.
- Historias clínicas de pacientes con neoplasia diferente a Carcinoma Hepatocelular.
- Historias clínicas de pacientes que tengan enfermedades víricas diferentes a Hepatitis B o Hepatitis C.

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico.

### **3.4 PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Una vez se obtuvo la base de datos pseudonimizados entregada por el Departamento de estadística del HEEE, se construyó un instrumento de trabajo digitalizado en programa Excel 2015; con la información recolectada se realizó la tabulación de datos de acuerdo a las variables planteadas; mismos que a posterior fueron analizados en el programa estadístico R Software for Statistical analysis versión 4.1.1.

### **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizaron los análisis estadísticos con ayuda del paquete estadístico R Software for Statistical analysis versión 4.1.1.

. El análisis univariado fue realizado dependiendo del tipo de variable. Las variables cuantitativas se analizaron mediante estadísticas de tendencia central y de dispersión. Mientras que para las cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

### **3.6 ASPECTOS BIOÉTICOS**

Con el fin de cumplir con los principios de respeto a la persona, con normas de justicia, beneficencia y no maleficencia, tomando en cuenta las consideraciones bioéticas para el presente estudio, este se realizó basándose en las recomendaciones éticas internacionales para la investigación en seres humanos tanto del Código de

Nüremberg como en la Declaración de Helsinki con el fin de precautelar la salud y bienestar de los derechos de las personas que participaron del mismo.

La información obtenida en el presente estudio no afectó de ninguna manera el manejo o tratamiento de los participantes. En este estudio no se consideró necesario el empleo de consentimiento informado, ya que, la fuente de información de datos necesarios fue proporcionada por el HEEE de manera pseudonimizada, misma que fue archivada y es custodiada por la Investigadora de este estudio tal cual lo dictamina la ley.

Así mismo el manejo de información y datos de los pacientes se ajustará de acuerdo a lo estipulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (“LOPD”), publicada en el Quinto Suplemento del Registro Oficial No. 459 del 26 de mayo del 2021.

Toda la información obtenida ha sido manejada de manera confidencial, los formularios para la recolección de datos han sido digitalizados, la identificación de cada paciente se basa en un código encriptado para el procesamiento informático de los datos, asegurando de esta manera la no vulnerabilidad de principios deontológicos de los participantes involucrados en el estudio, al igual que al momento de dar a conocer los resultados que arroje este.

Se han considerado para el estudio únicamente los datos de pacientes mayores de edad que cumplieron con los criterios de inclusión, cuya información ha sido manejada y codificada tal cual se lo describe previamente, además de ello, no se discriminó entre género, identificación étnica, nacionalidad ni ningún otro criterio.

La información obtenida de esta investigación tanto física como en formato digital estarán disponibles al público. Los datos confidenciales proporcionados por la institución donde se realizó la investigación serán guardados en archivo digital único durante 7 años en custodia del investigador principal del trabajo tal cual lo dictamina la ley.

El investigador principal del estudio declara no tener ningún conflicto de interés al momento de elaborar y ejecutar el presente estudio.

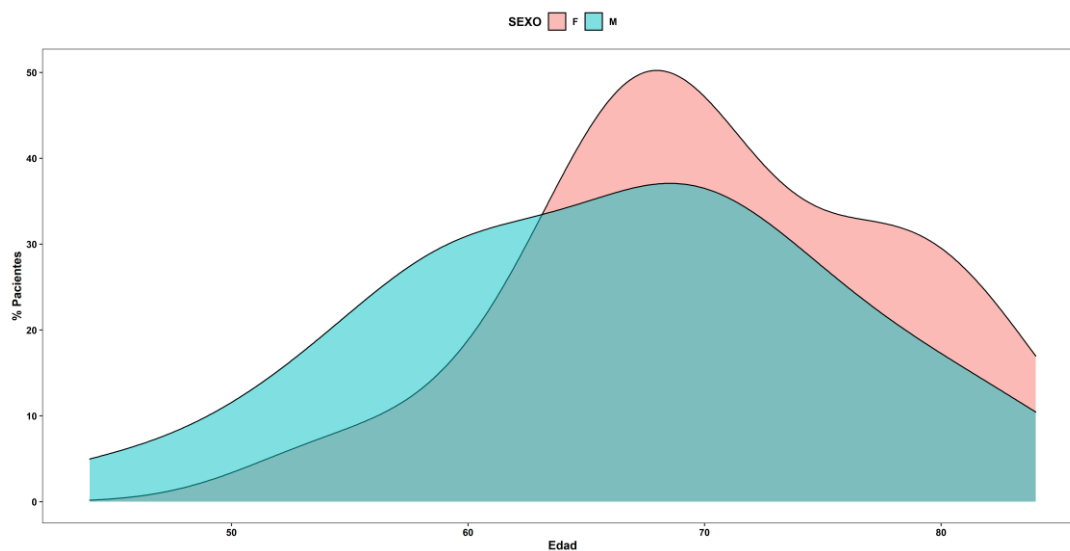
## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

Se analizaron un total de 47 pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020. En cuanto a las variables sociodemográficas en este estudio destaca que la mayoría son hombres (59.57%), ecuatorianos (97.87%), de etnia mestiza (97.87%), con nivel de instrucción primaria (63.83%), con una edad media de hombres 66.07 años (SD 9.73) y de mujeres de 70.47 años (SD 7.65) (Tabla 1, Figura 1).

**Figura 1** Distribución de edad por género de pacientes con diagnóstico de Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.



**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020.

**Elaborado por:** Cuenca X.

**Tabla 1** Caracterización de las variables sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n =47</b>	<b>Porcentaje =100%</b>
<b>Etnia</b>	Indígena	1	2.13
	Mestizo	46	97.87
<b>Nacionalidad</b>	Ecuatoriana	46	97.87
	Extranjera	1	2.13
<b>Nivel de instrucción</b>	Analfabeta	2	4.26
	Primaria	30	63.83
	Secundaria	11	23.4
	Superior	4	8.51
<b>Sexo</b>	Femenino	19	40.43
	Masculino	28	59.57

**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020.

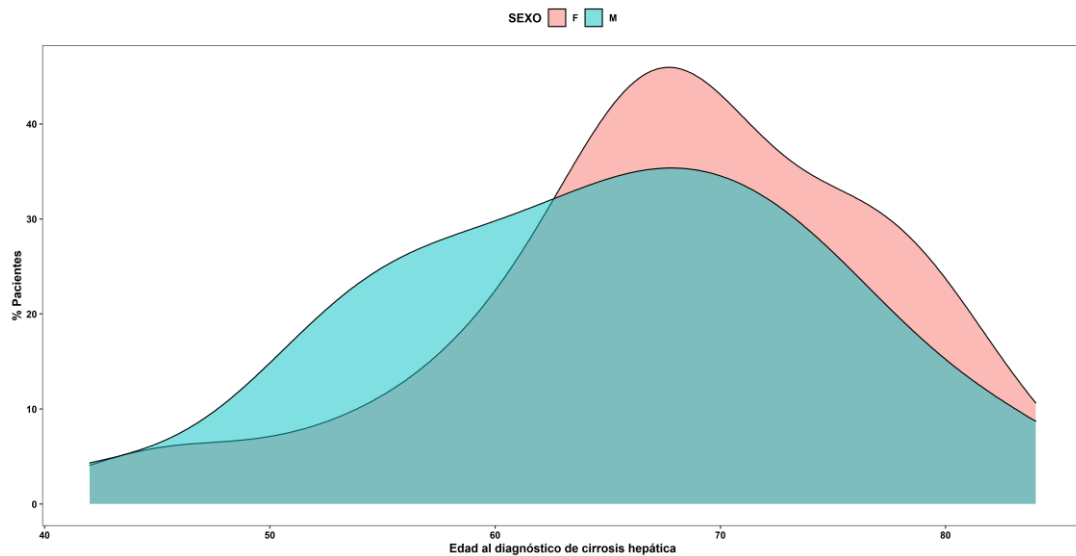
**Elaborado por:** Cuenca X.

En relación a las variables clínicas se detalla que la principal etiología en el desarrollo de cirrosis es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (61.7%), siendo el factor de riesgo más importante el sobrepeso (40.43%), presentándose mayoritariamente al momento del diagnóstico en estadio Child Pugh B (51.06%) con una edad promedio de 65.04 años de edad (Tabla 2; Figura 2).

Las características de las lesiones de CHC que desarrollaron los pacientes de este estudio fueron mayoritariamente una lesión (53.19%), de más de 5cm (55.32%); de las cuales el 78.72% presentó invasión vascular y en menor cantidad enfermedad extrahepática (17.02%). (Tabla 2).

La identificación de los pacientes con CHC en su mayoría fue por síntomas (80.85%), presentando una  $\alpha$ -fetoproteína < 400 ng/mL (51.06%) la mayoría de ellos, con una estadificación según el Sistema de Cáncer de Hígado de la Clínica Barcelona (BCLC): intermedio B (51.06%), determinando además que el tiempo de diagnóstico de CHC fue en su mayoría de 1 a 6 meses. (Tabla 2, Figura 3).

**Figura 2** Distribución de edad por género de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.



**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020.

**Elaborado por:** Cuenca X.

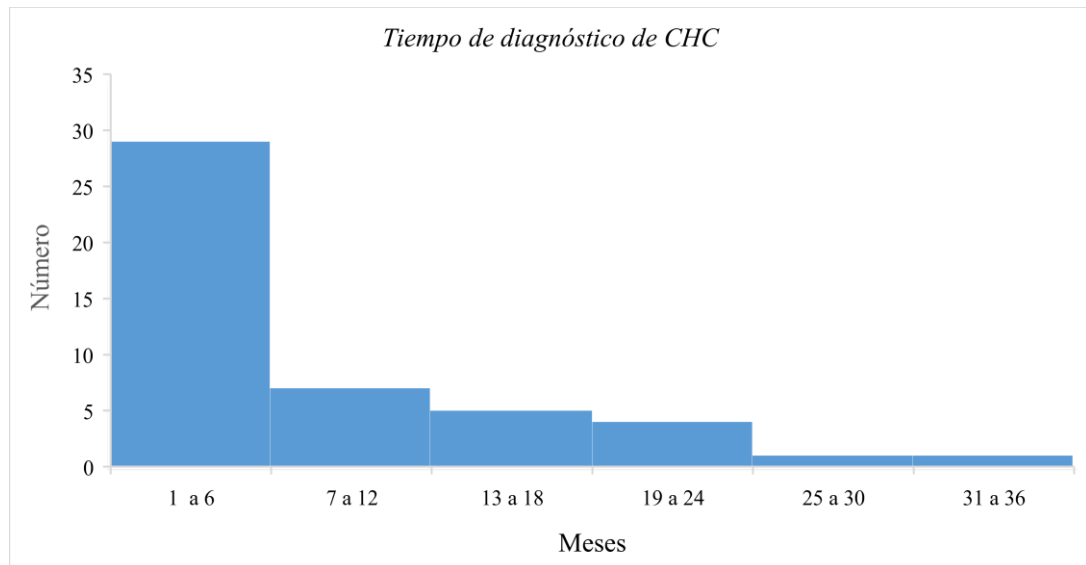
**Tabla 2** Caracterización de las variables clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia n =47</b>	<b>Porcentaje =100%</b>
<b>Etiología de la cirrosis</b>	Alcohólica	5	10.64
	Autoinmune	1	2.13
	Criptogénica	9	19.15
	Hepatitis B	3	6.38
	Nash/NaflD	29	61.7
<b>Índice de masa corporal</b>	Normal	9	19.15
	Obesidad Clase I	16	34.04
	Obesidad Clase II	3	6.38
	Sobrepeso	19	40.43
<b>Invasión extrahepática</b>	No	39	82.98
	Si	8	17.02
<b>Invasión vascular</b>	No	37	78.72
	Si	10	21.28
<b>Número de lesiones</b>	1 lesión	25	53.19
	Más de 1 lesión	22	46.81
<b>Score Child pugh</b>	A	16	34.04
	B	24	51.06
	C	7	14.89

**Tabla 3** Caracterización de las variables clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia n =47</i>	<i>Porcentaje =100%</i>
<b>Tamaño del tumor</b>	< 3 cm	3	6.38
	> 5 cm	26	55.32
	3 - 5 cm	18	38.3
<b><math>\alpha</math>-fetoproteína</b>	< 400 ng/mL	24	51.06
	> 400 ng/mL	23	48.94
<b>Sistema de Cáncer de Hígado de la Clínica Barcelona (BCLC)</b>	A	10	21.28
	B	24	51.06
	C	10	21.28
	D	3	6.38

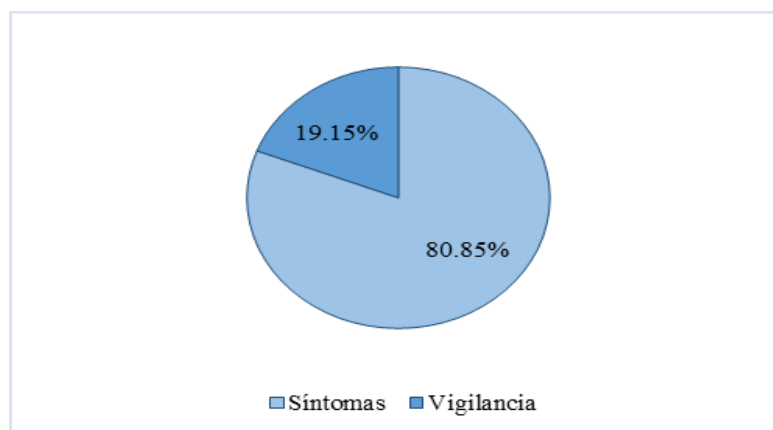
**Figura 3** Histograma de rango de meses de diagnóstico de Hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.



**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020.

**Elaborado por:** Cuenca X.

**Figura 4** Vía de Diagnóstico de Hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.



**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020

**Elaborado por:** Cuenca X.

Los métodos no invasivos fueron los más utilizados para el diagnóstico de CHC teniendo en primer lugar la Tomografía dinámica (87.23%), mientras que los métodos invasivos se aplicaron en apenas el 10.64% de los pacientes (Tabla 3).

**Tabla 4** Caracterización de la variable método diagnóstico de los pacientes con cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.

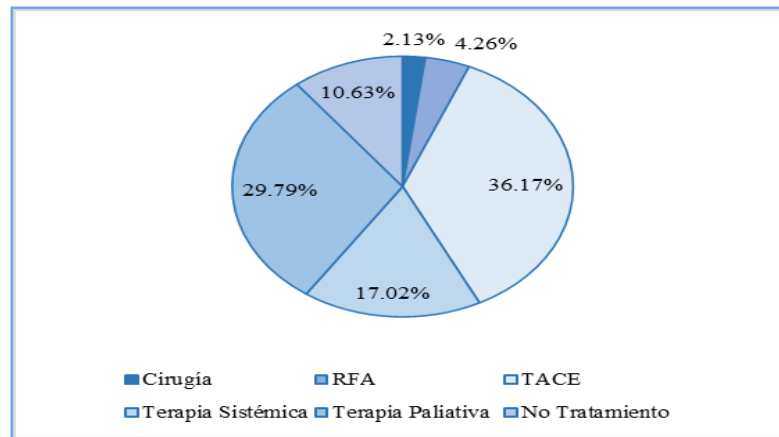
<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia n = 47</i>	<i>Porcentajes = 100%</i>
<b>Tomografía dinámica</b>	41	87.23
<b>Biopsia</b>	5	10.64
<b>Resonancia Magnética</b>	1	2.13

**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020.

**Elaborado por:** Cuenca X.

Las principales estrategias de tratamiento ofertadas en los pacientes con CHC fueron las terapias de tipo paliativas representadas en su mayoría por Quimioembolización transarterial (TACE) (36.17%), mientras que el 10.63% no accedió a ningún tipo de terapéutica (Figura 5).

**Figura 5** Caracterización de las variables de abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de cirrosis y Hepatocarcinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde enero 2015 hasta diciembre 2020.



**Fuente:** Base de datos HEEE 2015-2020.

**Elaborado por:** Cuenca X.

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica subyacente en la mayoría de los casos; globalmente las tasas de incidencia y mortalidad son variables secundario a la distribución heterogénea de los factores de riesgo. En el presente estudio se logró identificar que la edad media de aparición es de 66.07 años y se notifica más en hombres, similar a lo reportado por Zambrano(2020) en un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín donde de un total de 102 pacientes el 54.90% fueron hombres con una edad media de 66 años, lo que además coincide con estudios internacionales en donde se estable un pico de incidencia en la séptima década de la vida, con una relación de 3:1 entre hombres y mujeres respectivamente, aunque se han reportado tasas casi iguales en los distintos países (Beutler et al., 2020).

Otro de los factores sociodemográficos analizado que destaca es el nivel de instrucción, teniendo como resultado que la mayoría de los pacientes cuentan con un nivel primario de educación, existen pocas investigaciones en las que se hace referencia sobre este apartado, siendo ejecutadas en su mayoría en el continente asiático. En 2017 se realizó un estudio retrospectivo en China donde se incluyeron 1622 pacientes con diagnóstico de CHC, de los cuales el 60,7% tenía educación de nivel secundario y el 18,1% educación básica; encontrando correlación de éstos últimos con estadios más avanzados de BCLC en el momento del diagnóstico y menor acceso a terapias curativas, por tanto, un aumento significativo de mortalidad, siendo

importante conocer dicha premisa aunque no se haya estudiado dicha correlación a fin de realizar estudios ulteriores. (Shen et al., 2017).

En cuanto a la etnia, se encontró una prevalencia significativa de CHC en la etnia mestiza, aunque ésta no es comparable debido a que la proporción es baja en este estudio, sin embargo, es necesario mencionar lo reportado por Zambrano (2020) en donde el 70.59% de la población que desarrolló cáncer hepático fue mestiza. No obstante, en países multiétnicos tales como Estados Unidos en 2016 se determinaron que los indios americanos de Alaska tuvieron la incidencia más alta, seguidos de los hispanos, y los negros no hispanos de desarrollar CHC, las razones de que esto ocurra es el aumento de factores de riesgo tales como: infección por VHC, diabetes, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Rich et al., 2019)

La principal etiología de cirrosis fue la enfermedad de hígado graso no alcohólico, lo que contrasta con las nuevas tendencias epidemiológicas en donde se ha determinado que la prevalencia de NAFLD se encuentra en aumento en los países de Latinoamérica (Ferrante et al., 2020); lo que demuestra que la misma se ha modificado con el pasar de los años ya que en anteriores estudios tales como Abarca et al (2006), Vinueza (2013) y Sánchez & Sigüencia (2018) la principal etiología fue la enólica, esto se relaciona con datos de la Organización Mundial de la Salud en los que América y Europa tiene el consumo de alcohol más elevado (Asrani et al., 2019), sin embargo se debe tener en cuenta que para definir un trastorno por consumo de alcohol, este debe basarse y apoyarse en herramientas objetivas tales como el cuestionario AUDIT, (por sus siglas en inglés de *Alcohol Use Disorders Identification Test*), que permite evaluar la dependencia del consumo de alcohol que presenta un individuo y una historia clínica detallada en la que se describa los gramos de alcohol, patrón de

consumo y tipo de bebida (Angeli et al., 2018), que no se hace referencia en los datos analizados en los estudios mencionados lo que determina que en muchos escenarios este diagnóstico sea subjetivo y poco preciso.

Se identificaron además en este estudio como principales factores de riesgo para NAFLD el sobrepeso (40.43%) y la obesidad (40.42%). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en Ecuador es elevada según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) publicada en el 2014, la cual informó que el 62,8% de adultos tiene sobrepeso (Freire et al., 2012). La obesidad se asocia de forma independiente con el cáncer de hígado, lo que se ratifica en un metaanálisis de 11 estudios de cohortes en donde se concluyó que el riesgo de cáncer de hígado fue mayor en pacientes con obesidad en comparación con los de peso normal (C. Zhang et al., 2021).

La mayoría de los pacientes con cirrosis presentaba un estadio clínico B, lo que se traduce en un mayor grado de disfunción hepática y aumento de complicaciones, lo que concuerda con Zambrano (2020), determinando de esta manera que la mayoría de pacientes son diagnosticados de manera tardía.

Los pacientes que desarrollaron CHC fueron identificados mayoritariamente mediante síntomas, esto se corrobora en un estudio similar sobre caracterización de CHC en México donde se concluye que el 61% de la población fue diagnosticada de la misma forma (Cisneros-Garza et al., 2018); lo que permite establecer que no se realiza un screening adecuado en los pacientes con factores de riesgo mediante ecografía abdominal más alfa-fetoproteína cada 6 meses como lo recomienda la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades del hígado (AASLD) a fin de aumentar la sensibilidad de diagnóstico precoz (Galle et al., 2018).

Para el diagnóstico de CHC, los métodos no invasivos fueron los más utilizados, siendo la TC dinámica la que se empleó en la mayoría, lo que se coteja con estudios internacionales donde se concluye que en el 90% de casos de cáncer hepático se realiza mediante imágenes (TC) sin necesidad de confirmación patológica, cuando esta es interpretada por radiólogos expertos mediante los lineamientos LI-RADS (Lin et al., 2016; Ren et al., 2020), corroborando que se cumple dicha aseveración en este estudio.

Los tumores en el presente análisis se detectaron inicialmente como lesiones únicas, mayores de 5 cm, siendo similares dichas especificaciones en Cisneros (2018) y Garza (2017), dichas características limitan del uso de terapias locorregionales consecuentemente un aumento de mortalidad (J. J. X. Lee et al., 2021).

La invasión vascular y extrahepática de CHC también fue evaluada a la hora de ofertar un tratamiento, identificándose en este estudio que aproximadamente el 20% de la población presentó dicha invasión lo que establece un mayor uso de terapias de tipo paliativo, observándose datos diferentes en un estudio realizado en Colombia donde se describe que de un total de 219 pacientes el 55% presentó invasión vascular y apenas el 28% diseminación extrahepática.(Renne et al., 2021), esto podría ser explicado debido a las estrategias de screening aplicadas en las diferentes localidades.

El 51% de la población de este estudio presentó una  $\alpha$ -fetoproteína  $< 400$  ng/mL al momento de diagnóstico de CHC, datos similares se detallan en Cisneros (2018). Varios estudios internacionales establecen que los valores de AFP tienen un bajo rendimiento diagnóstico, debido a que en muchos casos estos son normales en lesiones iniciales, o ligeramente aumentada en lesiones avanzadas, presentándose incluso elevaciones transitorias en pacientes con cirrosis hepática sin CHC. (Marrero

et al., 2018), ratificando así que valores normales o incluso levemente elevados no descartan neoplasia hepática como ocurre en nuestra población.

La estadificación posterior al diagnóstico desempeña un papel clave en las decisiones de tratamiento y es un indicador de pronóstico en los pacientes con CHC. El BCLC, es el sistema de elección para establecer dicho objetivo (Reig et al., 2022). En este estudio, se encontró que el estadio intermedio (B) fue el más predominante, existiendo concordancia con Zambrano (2020) y Cisneros (2018). El Estadio BCLC B engloba pacientes con tumores multinodulares, con ausencia de invasión vascular o extrahepática, función hepática conservada y buen estado general de salud (Biolato et al., 2018), esto indica que, aunque no se realice un diagnóstico temprano, aun se pueden ofertar cierto tipo de terapéutica de manera individualizada.

Dentro de este estudio las estrategias de tratamiento ofertadas en su mayoría son de tipo paliativo, con resultados parecidos en un estudio realizado en Argentina donde se evaluó 150 pacientes de los cuales el 66.2% accedió a terapias no curativas (Marín et al., 2018), estableciendo así que la mayoría de los casos son diagnosticados de manera tardía (Ferrante et al., 2020)

## **CAPÍTULO VI**

### **6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **6.1 CONCLUSIONES**

- El Carcinoma Hepatocelular se desarrolla en pacientes mayores a 65 años de edad predominantemente en el sexo masculino corroborando así la epidemiología descrita en la serie de estudios a nivel mundial que se asemejan a nuestra población. Además, se identificó que mayoritariamente las personas incluidas en este estudio fueron mestizos con un nivel de educación primaria.
- Las características clínicas que se han logrado conocer durante la realización de este estudio permiten establecer que la etiología de la cirrosis es predominantemente por NAFLD con una edad media de 66 años, teniendo como principales factores de riesgo el sobrepeso y la obesidad, lo que contrasta con las actualizaciones sobre epidemiología de CHC. Además, se logró identificar que la mayoría de estos pacientes presentan un estadio Child Pugh B.
- La caracterización de las lesiones hepáticas identificadas en este estudio se detalla como lesiones únicas, mayores de 5cm, con invasión vascular y extrahepática, aunque las dos últimas en menor proporción. Estas condiciones

predicen la existencia de mayor riesgo de mortalidad, debido a que los tratamientos que se ofertan en estos casos no tienen una respuesta adecuada como se detalla en estudios internacionales. El método para estadificación de CHC utilizado fue el BCLC, determinando que la mayoría de los pacientes presentan un estadio intermedio al momento del diagnóstico.

- La identificación de CHC se basa específicamente en síntomas, lo que corrobora que el screening semestral basado en ecografía abdominal más  $\alpha$ -fetoproteína en pacientes con factores de riesgo es deficiente en nuestra población. El método diagnóstico estándar para CHC fue la TC dinámica, lo que permite corroborar que los métodos de imagen y el reconocimiento de lesiones mediante sistemas normatizados es el adecuado en nuestra población.
- La terapéutica ofertada se basa mayoritariamente en terapias paliativas debido a que las lesiones son identificadas en etapas avanzadas, teniendo en cuenta que la población de este estudio es referida desde unidades básicas, lo que determina un sesgo importante.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Existen limitaciones claras en este estudio, en particular la falta de datos detallados en las historias clínicas, debido al uso de 2 modalidades de registro (físico y digital) en este hospital durante el período establecido en esta investigación, encontrando folios incompletos en historias clínicas físicas, lo que restringe el número de pacientes incluidos, en consecuencia, las historias clínicas digitalizadas contribuyen a un mejor registro de datos
- Se recomienda la realización de estudios similares en otros hospitales del país a fin de conocer el comportamiento del CHC en las diferentes regiones, y establecer a posterior, estrategias para identificar de manera precoz esta neoplasia, para así mejorar la supervivencia.
- Varios pacientes se presentaron con síntomas llevando a diagnósticos simultáneos de CHC y cirrosis. Esto podría ser una falla en el sistema de detección temprana y/o una falta de conocimiento de las recomendaciones de vigilancia, por tanto, se debería fortalecer los programas de cribado de CHC en pacientes con factores de riesgo en los distintos niveles de atención en salud.
- Debido al aumento de factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis y consecuentemente CHC en nuestra población, genera la necesidad de promocionar y fomentar la creación de equipos multidisciplinarios a fin de

brindar un manejo individualizado y mejorar la supervivencia de los pacientes diagnosticados con esta patología.

- La implementación de una guía de práctica clínica, diagnóstica y terapéutica para CHC a nivel nacional es otra de las estrategias a tener en cuenta para mantener un algoritmo de manejo adecuado.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

- Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, *69*(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- Azam, F., Latif, M. F., Farooq, A., Tirmazy, S. H., Alshahrani, S., Bashir, S., & Bukhari, N. (2019). Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Reports in Oncology*, *12*(3), 728–736. <https://doi.org/10.1159/000503095>
- Azoulay, D., Ramos, E., Casellas-Robert, M., Salloum, C., Lladó, L., Nadler, R., Busquets, J., Caula-Freixa, C., Mils, K., Lopez-Ben, S., Figueras, J., & Lim, C. (2021). Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *JHEP Reports*, *3*(1). <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100190>
- Beutler, B. D., Ulanja, M. B., Krishan, R., Aluru, V., Ndukwu, M. L., Hagen, M. M., Dupin, Z. D., Willyard, C. E., Moody, A. E., Boampong-Konam, K., & Zell, S. C. (2020). Sociodemographic Characteristics as Predictors of Outcomes in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Control*, *27*(1). <https://doi.org/10.1177/1073274820956615>
- Biolato, M., Gallusi, G., Iavarone, M., Cabibbo, G., Racco, S., de Santis, A., Corte, C. della, Maida, M., Attili, A. F., Sangiovanni, A., Cammà, C., la Torre, G., Gasbarrini, A., & Grieco, A. (2018). Prognostic ability of BCLC-B subclassification in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Annals of Hepatology*, *17*(1), 110–118. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7542>
- Chang, Y., Jeong, S. W., Jang, J. Y., & Kim, Y. J. (2020). Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 21, pp. 1–20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21218165>

- Chu, Y. J., Yang, H. I., Wu, H. C., Liu, J., Wang, L. Y., Lu, S. N., Lee, M. H., Jen, C. L., You, S. L., Santella, R. M., & Chen, C. J. (2017a). Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *International Journal of Cancer*, *141*(4), 711–720. <https://doi.org/10.1002/ijc.30782>
- Chu, Y. J., Yang, H. I., Wu, H. C., Liu, J., Wang, L. Y., Lu, S. N., Lee, M. H., Jen, C. L., You, S. L., Santella, R. M., & Chen, C. J. (2017b). Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *International Journal of Cancer*, *141*(4), 711–720. <https://doi.org/10.1002/ijc.30782>
- Cisneros-Garza, L. E., González-Huezo, M. S., López-Cossio, J. A., & Kuljacha-Gastelum, A. L. (2018). Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Revista de Gastroenterología de México*, *83*(3), 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.06.003>
- College, A. of radiology. (2018). *LI-RADS PARA CT / RM* ® v2018.
- Cueva, P., Yépez, J., & Tarupi, W. (n.d.). *Epidemiología del cáncer en Quito 2011-2015 = Cancer epidemiology in Quito*.
- Debes, J. D., Chan, A. J., Balderramo, D., Kikuchi, L., Gonzalez Ballerga, E., Prieto, J. E., Tapias, M., Idrovo, V., Davalos, M. B., Cairo, F., Barreyro, F. J., Paredes, S., Hernandez, N., Avendaño, K., Diaz Ferrer, J., Yang, J. D., Carrera, E., Garcia, J. A., Mattos, A. Z., ... Roberts, L. R. (2018). Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver International*, *38*(1), 136–143. <https://doi.org/10.1111/liv.13502>
- Ferrante, N. D., Pillai, A., & Singal, A. G. (2020). Update on the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. In *506 Gastroenterology & Hepatology* (Vol. 16).
- Fetzer, D. T., Gabriel, H., Seow, J. H., Choi, H. H., Maturen, K. E., Ashish, P., Morgan, T. A., & Boyle, M. K. O. (2019). Role of US LI-RADS in the LI-RADS Algorithm. *Radiographics*, *5*, 690–708.

- Foerster, F., & Galle, P. R. (2019). Comparison of the current international guidelines on the management of HCC. *JHEP Reports*, *1*(2), 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.005>
- Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J. L., Schirmacher, P., & Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, *69*(1), 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Grąt, M., Krawczyk, M., Stypułkowski, J., Morawski, M., Krasnodębski, M., Wasilewicz, M., Lewandowski, Z., Grąt, K., Patkowski, W., & Zieniewicz, K. (2019). Prognostic Relevance of a Complete Pathologic Response in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, *26*(13), 4556–4565. <https://doi.org/10.1245/S10434-019-07811-Z>
- Heimbach, J. K., Kulik, L. M., Finn, R. S., Sirlin, C. B., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., Zhu, A. X., Murad, M. H., & Marrero, J. A. (2018). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *67*(1), 358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>
- Katsanos, K., Kitrou, P., Spiliopoulos, S., Maroulis, I., Petsas, T., & Karnabatidis, D. (2017). Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, *12*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184597>
- Kim, S. Y., An, J., Lim, Y. S., Han, S., Lee, J. Y., Byun, J. H., Won, H. J., Lee, S. J., Lee, H. C., & Lee, Y. S. (2017). MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncology*, *3*(4), 456–463. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3147>
- Kulik, L., & El-Serag, H. B. (2019). Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *156*(2), 477–491.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>

- Lee, J. J. X., Tai, D. W. M., & Choo, S. P. (2021). Locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: when to start and when to stop and when to revisit. In *ESMO Open* (Vol. 6, Issue 3). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100129>
- Lee, Y.-T., Wang, J. J., Zhu, Y., Agopian, V. G., Tseng, H.-R., & Yang, J. D. (2021). An Official Learning Resource of AASLD review Diagnostic Criteria and li-raDs for Hepatocellular Carcinoma. In *409 / Clinical liver Disease* (Vol. 17, Issue 6).
- Lin, M. T., Wang, C. C., Cheng, Y. F., Eng, H. L., Yen, Y. H., Tsai, M. C., Tseng, P. L., Chang, K. C., Wu, C. K., & Hu, T. H. (2016). Comprehensive comparison of multiple- detector computed tomography and dynamic magnetic resonance imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma with varying degrees of fibrosis. *PLoS ONE*, *11*(11), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166157>
- Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., & Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *68*(2), 723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. (2021). Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. In *Hepatology* (Vol. 73, Issue S1, pp. 4–13). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hep.31288>
- Paik, Y. H., Seo, Y. S., Kim, M. Y., Park, J. Y., Suk, K. T., Song, D. S., Sinn, D. H., Lee, J. H., Jeong, S. W., & Jung, Y. K. (2018). Kasl clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clinical and Molecular Hepatology*, *24*(3), 230. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.1005>
- Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., Marra, F., Puoti, M., & Wedemeyer, H. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, *69*(2). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

- Philips, C. A., Rajesh, S., Nair, D. C., Ahamed, R., Abduljaleel, J. K., & Augustine, P. (2021). Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.19274>
- Reig, M., Forner, A., Ávila, M. A., Ayuso, C., Mínguez, B., Varela, M., Bilbao, I., Bilbao, J. I., Burrel, M., Bustamante, J., Ferrer, J., Gómez, M. Á., Llovet, J. M., de la Mata, M., Matilla, A., Pardo, F., Pastrana, M. A., Rodríguez-Perálvarez, M., Tabernero, J., ... Bruix, J. (2021a). Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Medicina Clinica*, *156*(9), 463.e1-463.e30. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>
- Reig, M., Forner, A., Ávila, M. A., Ayuso, C., Mínguez, B., Varela, M., Bilbao, I., Bilbao, J. I., Burrel, M., Bustamante, J., Ferrer, J., Gómez, M. Á., Llovet, J. M., de la Mata, M., Matilla, A., Pardo, F., Pastrana, M. A., Rodríguez-Perálvarez, M., Tabernero, J., ... Bruix, J. (2021b). Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Medicina Clinica*, *156*(9), 463.e1-463.e30. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>
- Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., Kelley, R. K., Galle, P. R., Mazzaferro, V., Salem, R., Sangro, B., Singal, A. G., Vogel, A., Fuster, J., Ayuso, C., & Bruix, J. (2022). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. In *Journal of Hepatology* (Vol. 76, Issue 3, pp. 681–693). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
- Ren, Z., Ma, X., Duan, Z., & Chen, X. (2020). Diagnosis, Therapy, and Prognosis for Hepatocellular Carcinoma. *Analytical Cellular Pathology*, *2020*, 3–4. <https://doi.org/10.1155/2020/8157406>
- Renne, S. L., Sarcognato, S., Sacchi, D., Guido, M., Roncalli, M., Terracciano, L., & di Tommaso, L. (2021). Hepatocellular carcinoma: A clinical and pathological overview. In *Pathologica* (Vol. 113, Issue 3, p. 203). Pacini Editore S.p.A./AU-CNS. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-295>

- Revisión, P., De, G., Ministerio, E., & Sanidad, D. E. (n.d.). *CIE-O Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología Tercera Edición*.
- Rich, N. E., Hester, C., Odewole, M., Murphy, C. C., Parikh, N. D., Marrero, J. A., Yopp, A. C., & Singal, A. G. (2019). Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(3), 551-559.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.039>
- Salem, R., Johnson, G. E., Kim, E., Riaz, A., Bishay, V., Boucher, E., Fowers, K., Lewandowski, R., & Padia, S. A. (2021). *Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study*. *74*(5), 2021. <https://doi.org/10.1002/hep.31819/supinfo>
- Shen, Y., Guo, H., Wu, T., Lu, Q., Nan, K. J., Lv, Y., & Zhang, X. F. (2017). Lower education and household income contribute to advanced disease, less treatment received and poorer prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer*, *8*(15), 3070–3077. <https://doi.org/10.7150/JCA.19922>
- Shimada, S., Mogushi, K., Akiyama, Y., Furuyama, T., Watanabe, S., Ogura, T., Ogawa, K., Ono, H., Mitsunori, Y., Ban, D., Kudo, A., Arii, S., Tanabe, M., Wands, J. R., & Tanaka, S. (2019). Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*, *40*, 457–470. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.058>
- Singal, A. G., Lampertico, P., & Nahon, P. (2020). Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. In *Journal of Hepatology* (Vol. 72, Issue 2, pp. 250–261). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
- Sparchez, Z., Craciun, R., Caraiani, C., Horhat, A., Nenu, I., Procopet, B., Sparchez, M., Stefanescu, H., & Mocan, T. (2021). Ultrasound or Sectional Imaging Techniques as Screening Tools for Hepatocellular Carcinoma: Fall Forward or Move Forward? *Journal of Clinical Medicine*, *10*(5), 903. <https://doi.org/10.3390/jcm10050903>
- Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019a). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and

management. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 10, pp. 589–604). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>

Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019b). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 10, pp. 589–604). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>

Yang, J. F., Lo, C. H., Lee, M. S., Lin, C. S., Dai, Y. H., Shen, P. C., Chao, H. L., & Huang, W. Y. (2019). Stereotactic ablative radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A retrospective analysis. *Radiation Oncology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1382-1>

Zhang, C., Liu, S., & Yang, M. (2021). Hepatocellular Carcinoma and Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease: Causing Factors, Molecular Links, and Treatment Options. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.808526>

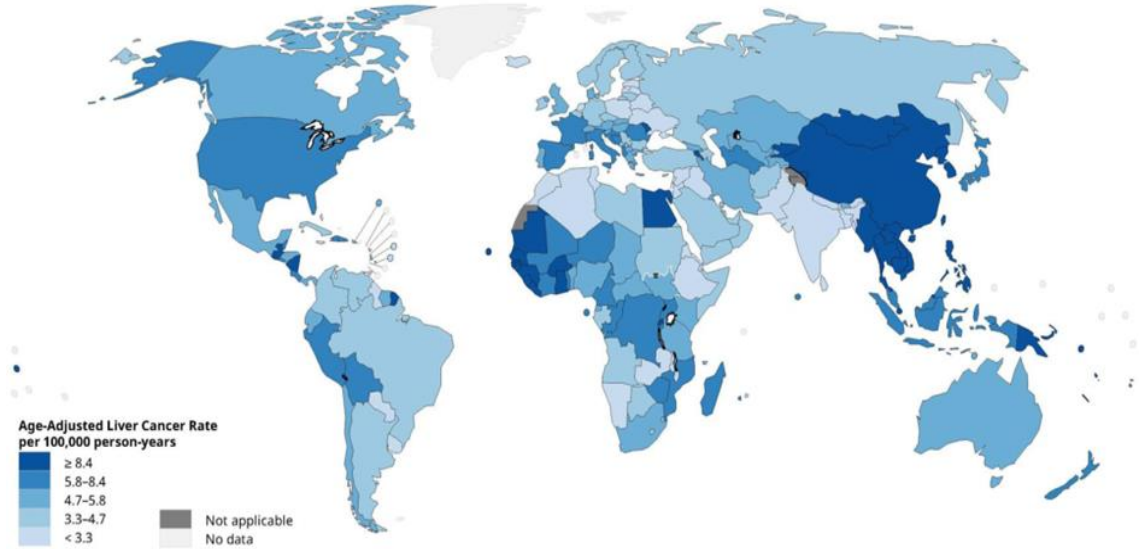
Zhang, H., Zhang, W., Jiang, L., & Chen, Y. (2022). Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. In *Biomarker Research* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00350-4>

Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., Wang, J., Zeng, M., Zhou, W., Bie, P., Liu, L., Wen, T., Han, G., Wang, M., Liu, R., Lu, L., Ren, Z., Chen, M., Zeng, Z., Liang, P., Liang, C., ... Fan, J. (2020a). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer*, 9(6), 682–720. <https://doi.org/10.1159/000509424>

Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., Wang, J., Zeng, M., Zhou, W., Bie, P., Liu, L., Wen, T., Han, G., Wang, M., Liu, R., Lu, L., Ren, Z., Chen, M., Zeng, Z., Liang, P., Liang, C., ... Fan, J. (2020b). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). In *Liver Cancer* (Vol. 9, Issue 6, pp. 682–720). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000509424>

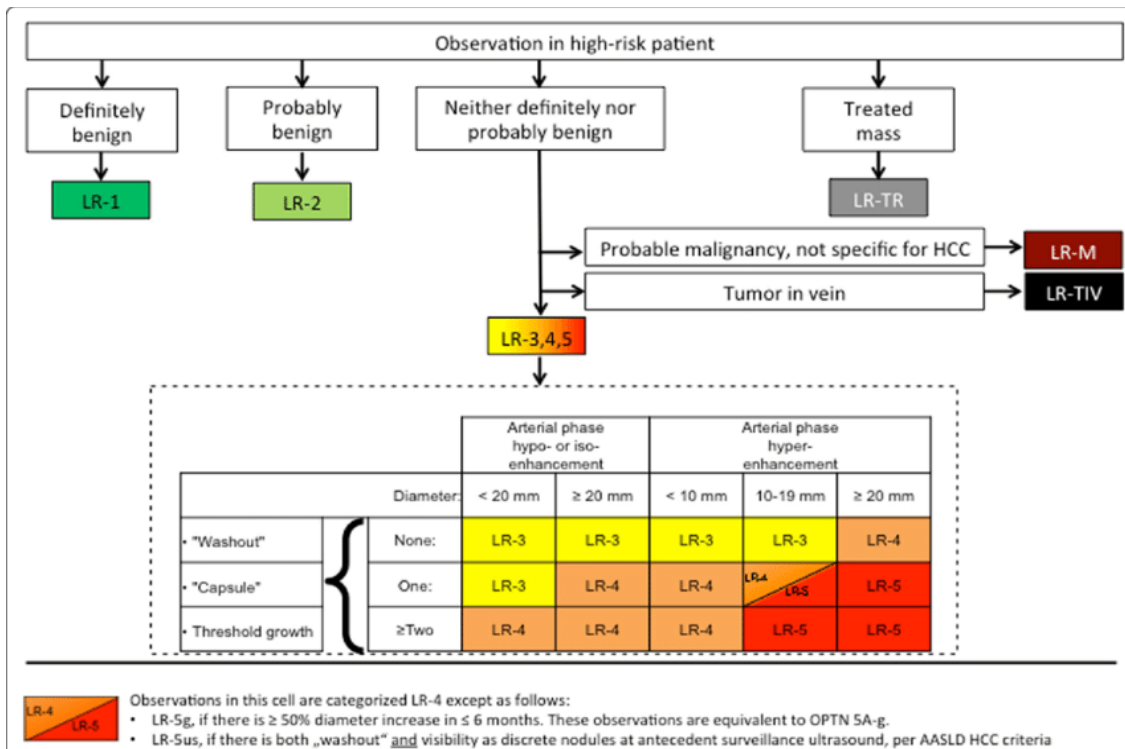
## 8 ANEXOS:

**Imagen 1** Tasas de incidencia global de cáncer de hígado ajustadas por edad, estimadas para 2018



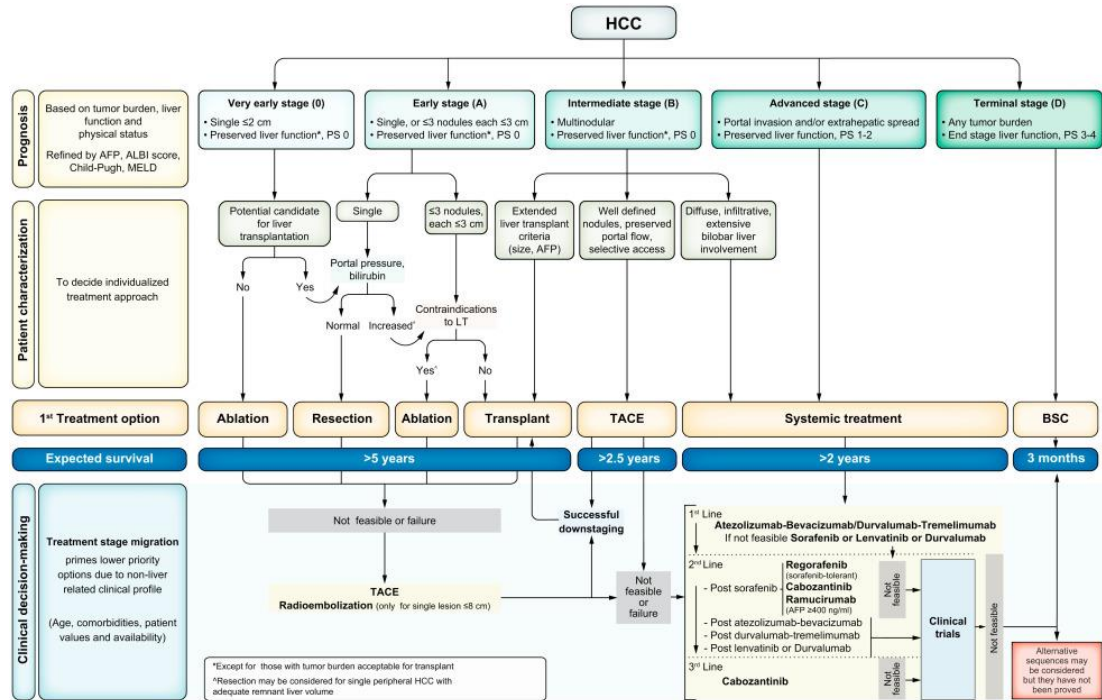
**Fuente:** GLOBOCAN 2018. Producción de gráficos: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>), Organización Mundial de la Salud

**Imagen 2** Sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)



**Fuente:** American College of Radiology. Liver Reporting & Data System v2018.

**Imagen 3** Estrategia BCLC para la predicción del pronóstico y la recomendación de tratamiento: actualización 2022.



Fuente: Journal of hepatology, EASL 2022.