

PREVENCIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: RECOMENDACIONES INTERNACIONALES, UNA REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Beatriz de la Maza Prado^a
Constanza Troc Platzer^a
Valeria Vaccarezza Flanega^a
Javiera Saitúa Zunzunegui^a
Constanza Massé Riquelme^a
Fernando José Descalzi Rojas^{a*}
Xavieria Molina Avendaño^b
Ximena Aguilera Sanhueza^c

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

^bEnfermera, Mg en Salud Pública, Investigadora y Docente del Centro de Epidemiología, Universidad del Desarrollo.

^cMinistra de Salud de Chile. Médica Cirujana, Especialista en Salud Pública.

Artículo recibido el 1 de octubre, 2023. Aceptado en versión corregida el 29 de noviembre, 2023.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma hepatocelular representa un importante desafío de salud a nivel mundial y en Chile. A pesar de una disminución en la letalidad, otros indicadores como la mortalidad, incidencia y tasa de egresos continúan en aumento en el país. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica de las intervenciones internacionales en los diferentes niveles de prevención para carcinoma hepatocelular, con el propósito visualizar estrategias de prevención en Chile frente a la ausencia de una guía nacional que las sintetice. **Resultado y Discusión:** La prevención primaria se enfoca en evitar la cirrosis hepática, principal factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular y la esteatosis hepática no alcohólica. Se destaca la importancia de educar a la población sobre consumo de alcohol, dieta, ejercicio e infecciones por virus de la hepatitis B y C. Se recomienda el uso de encuestas como el Alcohol Use Disorders Identification Test y legislación para reducir el consumo de alcohol. Se resalta la importancia de la vigilancia poblacional y la identificación de poblaciones de riesgo. La pesquisa temprana es crucial, el tamizaje se realiza con ecografía abdominal y el uso de alfafetoproteína es controversial. Se recomienda el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética para el diagnóstico. El tratamiento depende del estadio, función hepática y comorbilidades del paciente. Las opciones incluyen resección, trasplante, ablación y terapias sistémicas. **Conclusión:** Esta revisión subraya la importancia de la educación, el tamizaje y el acceso a tratamientos adecuados para combatir el carcinoma hepatocelular y reducir su impacto en la salud pública.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, Prevención primaria, Prevención secundaria, Prevención terciaria

INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático es el tercer cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial y séptimo a nivel nacional. Más del 90% de los cánceres primarios de hígado corresponden a carcinoma hepatocelular (CHC), tumor de hepatocitos. Estos se desarrollan generalmente en contexto de cirrosis, cuyas etiologías principales (hígado graso, consumo de alcohol de riesgo y virus hepatotropos) son prevenibles^{1,2}. Se han desarrollado políticas de prevención de los factores de riesgo de CHC a nivel mundial, tales como cuestionarios para detección de consumo de alcohol, vacunación, estilo de vida saludable, entre otros. Pese a lo anterior, la mortalidad, incidencia y tasa de egresos siguen al alza^{3,4}. En Chile, no existe una guía o consenso que describa estrategias para enfrentar el CHC, por lo que surge la necesidad de realizar una revisión bibliográfica de la evidencia disponible a nivel internacional sobre intervenciones de salud pública para cada nivel de prevención contra el CHC, con el objetivo de visualizar las estrategias vigentes para la prevención del hepatocarcinoma.

*Correspondencia: fdescalzir@udd.cl
2023, Revista Confluencia, 6(2), 100-106

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre CHC a nivel internacional en cada nivel de prevención primario, secundario (incluye diagnóstico) y terciario, durante el año 2022, utilizando términos MeSH, que se complementó con literatura indexada y bases de datos (Tabla 1). Con respecto al tipo de publicación, no hay criterios de exclusión, pero se le dio preferencia a metaanálisis, revisiones sistemáticas y *reviews* de menos de 10 años.

Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos encontrados, se eliminaron aquellos que no mencionaban CHC o intervenciones, se eliminaron los duplicados y se seleccionaron artículos para lectura completa. Posteriormente, se realizó una selección final de artículos, y sus hallazgos se describen a continuación.

RESULTADO y DISCUSION

Prevención primaria

Las medidas farmacológicas que disminuyen el riesgo de CHC son: estatinas (37%); metformina (7%) por cada año de uso. Aumenta el riesgo con sulfonilurea



Tabla 1. Estrategia de búsqueda

| Nivel de prevención | Literatura indexada no MeSH y bases de datos internacionales | | | Literatura de MeSH | | |
|---|---|--|--|---|--|---|
| | Primaria | Secundaria (incluye diagnóstico) | Terciaria | Primaria | Secundaria | Terciaria |
| Plataforma/ Institución | OMS, The Lancet, Scielo, Org. Mundial de Gastroenterología, World Journal of Gastroenterology, American Association for the Study of Liver Diseases, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism NIH | American Association for Study of Liver Disease, Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology, Clinical Liver Disease, BioScience Trends | Annals of Palliative Medicine | Pubmed | Pubmed | Pubmed |
| Términos de búsqueda | Libre: primary prevention, hepatocellular carcinoma, vaccines, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis, fatty liver disease, NASH, MAFLD, alcoholism, alcohol, alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, immunoprophylaxis, gammaglobulin, WHO, OMS, guidelines, injectable drugs, iv drugs, coverage, 2022 | Libre: hepatocellular carcinoma, ultrasound, alpha fetoprotein, AFP, CT, MRI, biomarkers, diagnostic imaging, imaging, diagnosis, WHO, OMS, guidelines, coverage, LI-RADS, 2022, actualización | Libre: hepatocellular carcinoma, tertiary prevention, treatment, therapy, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, palliative care, transplant, surgery, oncology, Barcelona Clinic Liver Cancer, tumor size, classification | Búsqueda 1 "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] AND "Primary Prevention"[Mesh] Búsqueda 2 "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] AND "prevention and control"[Subheading] AND "Diet" [Mesh] Búsqueda 3 "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] AND "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] AND "prevention and control"[Subheading] Búsqueda 4 "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] AND "prevention and control"[Subheading] | Búsqueda 1 "Carcinoma, Hepatocellular/prevention and control"[Mesh] AND "Early Detection of Cancer"[Mesh] Búsqueda 2 "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] AND "Early Detection of Cancer"[Mesh] Búsqueda 3: "Carcinoma, Hepatocellular/classification"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular/diagnostic imaging"[Mesh] | Búsqueda 1: "Carcinoma, Hepatocellular" [Mesh] AND "therapy" OR "diet therapy" OR "drug therapy" OR "radiotherapy" OR "surgery" OR "transplantation" [Subheading] |
| Filtros | | - | | Últimos 10 años, Humanos | Últimos 10 años, Metaanálisis, Revisión, Revisión sistemática | Últimos años, Revisión, Revisión sistemática, Humanos |
| Artículos encontrados | 23 | 4 | 1 | 67 | 113 | 302 |
| Revisión de títulos, abstracts y eliminación de duplicados | | | | | | |
| Artículos seleccionados | 23 | 4 | 1 | 4 | 23 | 11 |
| Revisión de texto completo | | | | | | |
| Artículos finales | 23 | 4 | 1 | 2 | 11 | 7 |

e insulina, la última dosis-dependiente. Finalmente, no se encontró asociación entre aspirina, betabloqueadores y CHC^{5,6}. Las limitaciones que existen sobre estos estudios son la poca prescripción de medicamentos a pacientes en riesgo de CHC, y no considerar el uso de otros fármacos e interacciones farmacológicas^{5,7}.

La dieta mediterránea es la principal recomendación para reducir el riesgo de CHC⁸. El café tiene un efecto protector dosis dependiente tanto para CHC como fibrosis y cirrosis^{5,7,8}. Las vitaminas E y D, el pescado alto en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y otras carnes blancas disminuyen el riesgo

de CHC, a diferencia de las carnes rojas y bebidas azucaradas que lo aumentan^{5,7,8}. Hay estudios contradictorios e insuficientes sobre vegetales, las frutas y los lácteos^{5,7,8}.

Dejar de fumar dentro del primer año de diagnóstico de cáncer hepático se asocia a una recurrencia reducida a más de 50% en pacientes con Virus de la Hepatitis B (VHB)⁹.

Prevención de las principales etiologías del CHC
1. Cirrosis hepática alcohólica:

Para pesquisar el consumo riesgoso de alcohol, existen dos cuestionarios internacionales: Car, Relax,



Alone, Forget, Friends, Trouble (CRAFT) y Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Además, medidas que reducen el consumo de alcohol son: aumento de la edad mínima para consumir, reducción de disponibilidad, impuestos específicos, prohibición de consumo en la vía pública, restricción de publicidad y campañas de etiquetado¹⁰.

La literatura demuestra que, a partir del diagnóstico de cirrosis alcohólica, se sospecha ante el antecedente de consumo importante de alcohol y la presencia de síntomas y/o signos clínicos. La confirmación diagnóstica se realiza mediante biopsia hepática, la cual no se recomienda rutinariamente. Otras alternativas son la elastografía, ultrasonografía o biomarcadores hepáticos¹⁰.

El pilar fundamental del tratamiento, en cualquier estadio, es la abstinencia precoz y completa de alcohol. Se describe que intervenciones multidisciplinarias han demostrado mejores resultados en abstinencia y recaída. Esto incluye: fármacos, intervenciones psicosociales, intervenciones familiares y grupales, y manejo nutricional adecuado, este último para disminuir mortalidad e infecciones¹⁰⁻¹².

2. Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA):

En cuanto a su prevención, solo se describe modificación de factores de riesgo. La obesidad, diabetes mellitus tipo 2, edad avanzada, sexo masculino y ciertos polimorfismos genéticos están asociados con un mayor riesgo de CHC¹³. No se recomienda la vigilancia del CHC en pacientes con EHGNA no cirrótico. El tamizaje de pacientes con EHGNA cirrótica, en cambio, es controversial¹³.

El diagnóstico de EHGNA requiere evidencia de esteatosis hepática, ausencia de consumo significativo de alcohol, exclusión de otras causas y ausencia de CHC coexistente. La ecografía es el examen de primera línea, aunque también se puede usar el sistema FibroScan, que es más sensible que el ultrasonido. La biopsia hepática es el *gold estándar* para evaluar esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis, sin embargo, no se recomienda rutinariamente. Todas las guías coinciden en que deben usarse herramientas no invasivas para estratificar a los pacientes. Las guías americana y asiática no proporcionan una secuencia preferida de pruebas. La guía europea proporciona sugerencias para la derivación y una estrategia de seguimiento¹³.

El tratamiento no farmacológico está enfocado en el cambio de estilo de vida; modificar la dieta con una reducción de las calorías en un 25%, abstinencia de alcohol¹⁴, ejercicio cuatro veces por semana, baja de peso de 5-10%, y cirugía bariátrica en pacientes seleccionados¹⁵. Las terapias farmacológicas recomendadas incluyen vitamina E, pioglitazona y liraglutida. Las dos últimas se prefieren en pacientes diabéticos¹³.

3. Infección crónica por virus hepatitis B (VHB):

La principal intervención es la vacuna contra el VHB, que reduce el riesgo de CHC^{16,17}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda vacunación universal con 2 a 4 dosis. A nivel mundial, la cobertura con 3 dosis es de 83% y 113 países tienen indicación de vacuna al nacer¹⁸⁻²⁰.

Las medidas generales de prevención se dividen en tres: a) personal de salud capacitado para manipulación y eliminación segura de objetos cortopunzantes; b) servicios integrales de reducción de daños para los usuarios de drogas endovenosas; y prácticas sexuales seguras, con número limitado de parejas sexuales y c) uso de preservativos^{21,22}.

Otra intervención es el tamizaje de la sangre donada con pruebas serológicas de antígeno de superficie de VHB¹⁸. Por otro lado, también se recomienda el uso de inmunoglobulinas como profilaxis en casos seleccionados²¹.

Se recomienda tamizaje con inmunoensayos o test rápido en todos los adultos de países con seroprevalencia \geq a 2-5%, en poblaciones de riesgo, en personas con sospecha clínica de infección viral crónica de hepatitis y en donantes de sangre. El diagnóstico de infección crónica por VHB se hace con la presencia de HBsAg por más de 6 meses²¹.

Se recomienda el tratamiento de VHB crónico en cirróticos y no cirróticos mayores de 30 años con alanina aminotransferasa elevada persistentemente y/o cargas virales altas (HBV DNA > 20.000 IU/mL)²².

Con respecto a los tratamientos disponibles, estudios demuestran que los análogos de nucleótidos superan al interferón¹⁶, siendo estos no curativos, pero disminuyendo el riesgo de CHC. La primera línea recomendada por la OMS para personas mayores de 12 años son Tenofovir y Entecavir²².

4. Infección por virus hepatitis C (VHC):

No existe vacunación y las recomendaciones de prevención general son similares que en VHB^{19,20}. Se recomienda tamizaje con inmunoensayos de laboratorio o test de diagnóstico rápido (RDT) a todos los adultos en países con seroprevalencia \geq 2-5%, en poblaciones de riesgo y en personas con sospecha clínica de infección viral crónica de hepatitis, además de los donantes de sangre ya mencionados²².

El diagnóstico de infección crónica por VHC incluye la detección de anticuerpos anti-VHC confirmada con una prueba de ARN del VHC^{19,20}. Tiene como objetivo la cura de la infección crónica de VHC, debe ofrecerse a todo paciente infectado con VHC y está asociado con reducción de riesgo y mortalidad por CHC²³. Se recomienda el uso de antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos como Sofosbuvir y Velpatasvir²³. A nivel mundial en 2019 sólo el 21% de las personas infectadas por VHC estaban diagnosticadas y, de estos, cerca de 62% habían sido tratados con AAD^{19,20}.



Prevención secundaria

Actualmente la vigilancia recomendada para CHC es una ecografía abdominal cada 6 meses, con o sin alfafetoproteína (AFP)²⁴. La eficacia del tratamiento del CHC depende del estadio al momento del diagnóstico. Solo el 20-30% de los pacientes con CHC son elegibles para una terapia curativa, lo que está estrechamente relacionado a la baja adherencia a la vigilancia del CHC, siendo esta un 20% en EEUU²⁵. Esto último se atribuye a factores como la falta de indicación médica, niveles subóptimos de conocimiento de las pautas de vigilancia por parte de los médicos, evolución silenciosa de la cirrosis, atención de pacientes con cirrosis en atención primaria y no con especialistas, dificultad en el proceso de toma de horas, y los costos de las pruebas, entre otros²⁵⁻²⁷.

La población objetivo de vigilancia son los pacientes con cirrosis Child A y B, los pacientes Child C candidatos a trasplantes, y los pacientes con VHB sin cirrosis los requisitos^{28,29}. A pesar de que el CHC puede desarrollarse otros grupos de pacientes, el riesgo se considera demasiado bajo para recomendar la vigilancia de rutina²⁸.

El biomarcador de cáncer primario de hígado que más ha sido utilizado en todo el mundo es la AFP. La evidencia que respalda su uso ha sido inconsistente, y la mayoría de las pautas recientes de CHC no recomiendan la AFP para vigilancia y diagnóstico de CHC debido a su baja especificidad y sensibilidad. Por otro lado, existen sociedades orientales de hepatología que sí recomiendan el uso de AFP en combinación con des-γ-carboxi protrombina (DCP) y AFP-L3 para vigilancia en poblaciones y situaciones específicas. Recientemente se están investigando nuevos biomarcadores, pero la investigación aún es incipiente y presenta resultados poco concluyentes^{28,30}.

Actualmente, no existen datos suficientes para respaldar la vigilancia basada en Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RM) en todos los pacientes con cirrosis²⁸. La RM es precisa para la detección del CHC, pero no es factible dado su alto costo. La resonancia magnética abreviada (AMRI) tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de CHC, y aunque la sensibilidad disminuye en tumores con tamaño <2 cm, sigue siendo una alternativa potencial para la detección de CHC en poblaciones de alto riesgo³¹.

En cuanto a la ecografía, su objetivo es la detección de lesiones, no su caracterización. Al realizar la ecografía, los resultados se dividen en 3 categorías: a) US-1 negativo (sin evidencia de CHC, hallazgos benignos, repetir ecografía cada 6 meses), b) US-2 subumbral (hallazgo masa <10 mm, repetir ecografía cada 3 a 6 meses) y c) US-3 positivo (una o más observaciones que justifican una caracterización adicional o masa ≥10 mm)²⁸.

Si en la ecografía de vigilancia se encuentra algún hallazgo, existen dos opciones para continuar con el estudio. La primera es según el tamaño de la masa, y la segunda, es independiente del tamaño (Figura 1)³².

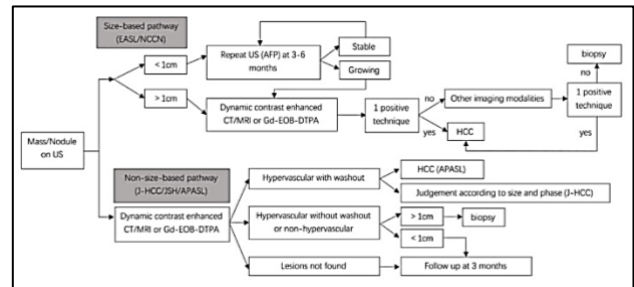


Figura 1. El algoritmo diagnóstico del carcinoma hepatocelular en las guías actuales³².

Las imágenes diagnósticas que se utilizan son la RM con contraste de ácido gadolínico o contraste extracelular, o la TC trifásica con contraste. Ninguna de estas tres técnicas necesita análisis histológico confirmatorio, quedando este reservado para alta sospecha en pacientes con hallazgos, pero sin cirrosis o cirróticos con imágenes poco determinantes³³⁻³⁹.

Prevención terciaria

El tratamiento de los pacientes con CHC es complejo, heterogéneo, multidisciplinario y está en constante cambio³². Existen múltiples sistemas de etapificación para CHC, pero el más ampliamente aceptado es la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), ya que ha probado ser efectiva y es la única que asigna estrategias de tratamiento específicas según etapas basadas en el pronóstico^{32,40-42}.

1. Etapa temprana (BCLC etapa 0 y etapa A):

Existen tres estrategias principales: resección, trasplante y ablación local^{33,44}. Para determinar qué opción elegir, primero se evalúa si el tumor cumple los requisitos para resección³². En el caso de la resección, esta puede ser abierta convencional, laparoscópica (LH) o robótica. Estudios recientes han demostrado que la laparoscópica es más segura que la cirugía convencional e igualmente eficaz⁴³. Si el tumor no es resecable, se debe evaluar si el paciente es candidato a trasplante³². En este caso, se debe considerar la función hepática del paciente, presencia y extensión de la hipertensión portal, estado funcional y características del tumor, además de las normas gubernamentales que rigen la disponibilidad y asignación de órganos³³. Para identificar individuos que se benefician del trasplante hepático se recomiendan los criterios de Milán (CM)^{44,45}. Recientemente se ha propuesto una extensión de los CM, llamada *Up To Seven Criteria*, que permite que más pacientes (31% adicional) accedan a un



trasplante hepático potencialmente curativo. Si el paciente no es candidato a cirugía ni trasplante, se recomienda realizar ablación local (la técnica más utilizada es la ablación por radiofrecuencia)^{32,33}. Otras alternativas son: la inyección percutánea de etanol, ablación por microondas, crioablación, termoterapia intersticial con láser y electroporación irreversible³³.

Se ha descrito que el uso de inmunoterapia adyuvante con células *Cytokine-Induced Killer* (CIK) es beneficioso para etapas tempranas de CHC⁴¹. Además, estudios recientes demostraron que el uso de estatinas en adición a la cirugía, reduce la recurrencia post-quirúrgica en comparación a cirugía sin tratamiento con estatinas⁴⁶.

2. Etapa intermedia (BCLC etapa B):

Se recomienda quimioembolización transarterial (TACE) como primera línea de tratamiento en etapas intermedias de CHC^{32,33,41}. Todas las diferentes formas de TACE han mostrado una eficacia similar. Sus limitaciones principales son su falta de estandarización y que es operador-dependiente⁴⁵. Como alternativa también existe radioembolización transarterial (TARE) con yttrium 90, sin embargo, su uso es controversial³². Además de estas terapias, existe creciente interés por el uso de terapias sistémicas (inhibidores de puntos de control inmunitarios, inhibidores de tirosin kinasa y anticuerpos monoclonales) en pacientes seleccionados^{33,45}.

3. Etapa avanzada (BCLC etapa C):

El uso de terapias sistémicas está ampliamente comprobado^{34,46}. Durante años se usó solo Soranefib, luego se agregó Lenvatinib, y actualmente la primera línea es la combinación de Atezolizumab y Bevacizumab^{32,33,41,45}. Como segunda línea se recomienda uso de Regorafenib, Cabozantinib y Rumucirumab^{33,41}.

4. Etapa terminal (BCLC etapa D):

Se recomiendan cuidados paliativos³². Estos incluyen tratamiento paliativo quirúrgico, radioterapia, quimioterapia y terapia de manejo del dolor⁴⁷.

CONCLUSIÓN

El carcinoma hepatocelular tiene alta morbimortalidad asociada y más aún, en su mayoría es prevenible, por lo que conocer las recomendaciones y consensos internacionales sobre prevención del CHC es relevante tanto para la población general como para los profesionales de la salud que tomarán un rol activo en evitar el desarrollo de esta enfermedad.

La prevención primaria del CHC se basa en la prevención de la cirrosis hepática y por lo tanto apunta a evitar sus distintas etiologías. La medida estructural es la educación poblacional sobre factores de riesgo de patologías prevenibles.

Para el alcohol, la OMS recomienda el uso de

encuestas simples para pesquisar consumidores de riesgo antes del desarrollo de cirrosis. Además, medidas legales han demostrado disminuir el consumo. Para la EHGNA el foco se concentra en la promoción de cambios en el estilo de vida. Para el VHC no existe vacuna, por lo que la prevención también se basa principalmente en educación.

Para la prevención del VHB la intervención más relevante es la introducción de la vacuna, pero también tamizaje de sangre donada, profilaxis en casos específicos. La OMS también propone tamizaje universal en países endémicos, poblaciones de riesgo y en personas con sospecha clínica de infección viral crónica de hepatitis.

Para la prevención secundaria implica tamizaje con ecografía abdominal en población de riesgo. La recomendación de análisis de AFP es discutida. La vigilancia poblacional sigue siendo baja, por diversos factores, dentro de ellos la baja tasa de indicación de tamizaje por profesionales de la salud y el tiempo entre diagnóstico y estudio por especialistas. Así, se recalca la importancia de conocer la población de riesgo a quien tamizar, las indicaciones de estudio y la relevancia de tomar un rol activo en el seguimiento y derivación de pacientes.

Dado que el pronóstico del CHC está principalmente dado por el estadio diagnóstico, la pesquisa temprana es clave. El método de diagnóstico recomendado es TC o RM, siendo la última el *gold standard*.

Para el tratamiento del CHC, existen múltiples opciones, no obstante, la terapia ofrecida va a estar determinada por el estadio al diagnóstico, función hepática, complicaciones asociadas y comorbilidades del paciente. El primer paso es la etapificación del cáncer, la guía más utilizada es la BCLC ya que determina conducta en base a etapa. Existen guías internacionales con algoritmos de tratamiento, sin embargo al incluir terapias complejas y caras no se adaptan a las realidades de países de menos recursos. No obstante son lineamientos que marcan el objetivo al cual orientarse al mejorar las propuestas en salud.

La principal limitación es la cuantía de bibliografía no MeSH y, en consecuencia, la dificultad de reproducir las búsquedas libres. Las búsquedas MeSH sobre prevención primaria se centraron en factores de riesgo del CHC por lo que los resultados de estas no siempre nos fueron útiles ni suficientes para confeccionar la investigación. Así, se decidió incorporar búsquedas libres complementarias. Además no se realizó ningún análisis estadístico, lo que deja un espacio para futuros metaanálisis. También se propone comparar las recomendaciones internacionales con las nacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman ZD. Neoplasms of the liver [Internet]. Modern Pathology. 2007;20(S1):S49–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800682>



2. Quaglia A. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2018;5:99–108. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/JHC.S159808>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Compare Data Visualization [Internet]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
5. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma [Internet]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(1):45–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.143>
6. Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* [Internet]. 2015;35(8):2009–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12782>
7. George ES, Sood S, Broughton A, et al. The Association between Diet and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010172>
8. Simon TG, Chan AT. Lifestyle and Environmental Approaches for the Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020;24(4):549–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2020.06.002>
9. Caini S, Del Riccio M, Vettori V, et al. The Prognostic Impact of Quitting Smoking at or around Diagnosis on the Survival of Patients with Gastrointestinal Cancers: A Systematic Literature Review. *Cancers* [Internet]. 2022 [citado el 10 de octubre de 2022];14(16). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36010851/>
10. Rivas S, Ribao M, Raimann M, Díaz M, Agüero B. Análisis comparativo de las medidas de prevención nacionales e internacionales para cirrosis hepática alcohólica. *Revista Confluencia* [Internet]. 2022 [citado el 6 de septiembre de 2022];5(1):84–91. Disponible en: <http://repositorio.udd.cl/handle/11447/6506>
11. Lefio LÁ, Villarroel SR, Rebolledo C. Intervenciones eficaces en consumo problemático de alcohol y otras drogas. de salud pública [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v34n4/07.pdf
12. Monasor R, Jiménez M, Palomo T. Intervenciones psicosociales en alcoholismo. *Trastor Adict* [Internet]. 2003 [citado 2022 nov 12];5(1):22–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-intervenciones-psicosociales-alcoholismo-13045023>
13. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2021;17(1):23–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.1045>
14. Alcohol facts and statistics [Internet]. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2022. Disponible en: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/alcohol-facts-and-statistics>
15. LaBrecque D., Abbas Z., Anania F., Ferenci P., Ghafoor Khan A., Goh K., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol latinoam* [Internet]. 2014 [citado el 29 de noviembre de 2022];25(4):282–96. Disponible en: https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n400007_b.pdf
16. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2014;11(1):45–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.143>
17. World Health Organization (WHO). Cobertura vacunal [Internet]. Centro de prensa. 22 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/immunization-coverage>
18. Combating hepatitis b and c to reach elimination by 2030 [Internet]. World Health Organization; 2016. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf
19. World Health Organization (WHO). Hepatitis B [Internet]. Centro de prensa. 24 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>
20. World Health Organization (WHO). Hepatitis C [Internet]. Centro de prensa. 24 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>
21. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>
22. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. World Health Organization; 2015. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10179):1453–64. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
24. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* [Internet]. 2020;73(5):1170–218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
25. Zhao C, Jin M, Le RH, et al. Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: A systematic review and meta-analysis of a complex issue. *Liver Int* [Internet]. 2018;38(3):503–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13555>
26. Sachar Y, Brahmania M, Dhanasekaran R, Congly SE. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B. *Viruses* [Internet] 2021 [citado el 29 de noviembre de 2022];13(7):1318. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/7/1318>
27. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(12):2140–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.014>
28. Rodgers SK, Fetzer DT, Gabriel H, et al. Role of US LI-RADS in the LI-RADS Algorithm. *Radiographics* [Internet]. 2019;39(3):690–708. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rq.2019180158>
29. Nazal Ortiz L. Cirrosis Compensada: pronóstico, evaluación (VE/HCC), manejo: profilaxis de HDA, SHR, Infecciones. Fármacos, nutrición y ejercicio, cirugía [Internet]. Hospital FACH y Clínica Las Condes; 2015 [citado 2022 nov 29]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/Cirrosis-compensada.-Dra-Nazal.-02_10_2015.pdf
30. Gao Y, Yang T, Yin J, et al. Progress and prospects of biomarkers in primary liver cancer (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2020 [citado 2022 oct 10];57(1):54–66. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5035>
31. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2021 [citado el 10 de octubre de 2022];75(1):108–19. Disponible en: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016882782100091X/abstract>
32. Wen N, Cai Y, Li F, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends* [Internet]. 2022;16(1):20–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2022.01061>
33. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021;7(1):6



- Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
34. Lee Y-T, Wang JJ, Zhu Y, Agopian VG, Tseng H-R, Yang JD. Diagnostic Criteria and LI-RADS for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2021;17(6):409–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.1075>
 35. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018;68(2):723–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29913>
 36. Kim Y-Y, Lee S, Shin J, et al. Diagnostic Performance of Liver Imaging Reporting and Data System Version 2017 Versus Version 2018 for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2021;54(6):1912–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.27664>
 37. Chen X, Li M, Guo R, et al. The diagnostic performance of contrast-enhanced CT versus extracellular contrast agent-enhanced MRI in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2022;47(6):2057–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-022-03484-7>
 38. Feng Z, Zhao H, Guan S, Wang W, Rong P. Diagnostic performance of MRI using extracellular contrast agents versus gadoteric acid for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* [Internet]. 2021;41(5):1117–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14850>
 39. Peng J, Zhang T, Wang H, Ma X. The Value of Contrast-Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2022;41(6):1537–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jum.15837>
 40. Harding-Theobald E, Louissaint J, Maraj B, et al. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;54(7):890–901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16563>
 41. Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *Biosci Trends* [Internet]. 2022;16(3):178–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2022.01245>
 42. Vilana R, Forner A, García A, Ayuso C, Bru C. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico, estadificación y estrategia terapéutica. *Radiología* [Internet]. 2010 [citado el 29 de noviembre de 2022];52(5):385–98. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-carcinoma-hepatocelular-diagnostico-estadificacion-estrategia-S0033833810002195>
 43. Hendi M, Lv J, Cai X-J. Current status of laparoscopic hepatectomy for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic literature review. *Medicine* [Internet]. 2021;100(50):e27826. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000027826>
 44. Lerut J, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer selection systems and liver transplantation: from the tower of babel to an ideal comprehensive score [Internet]. *Updates in Surgery*. 2021;73(5):1599–614. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-021-01078-4>
 45. Silk T, Silk M, Wu J. Up to seven criteria in selection of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022;28(23):2561–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2561>
 46. Khajeh E, Moghadam AD, Eslami P, et al. Statin use is associated with the reduction in hepatocellular carcinoma recurrence after liver surgery. *BMC Cancer* [Internet]. 2022;22(1):91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-09192-1>
 47. Hammad AY, Robbins JR, Turaga KK, Christians KK, Gamblin TC, Johnston FM. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2017;6(1):26–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/apm.2016.11.02>



Cómo citar

De la Maza Prado B, Troc Platzer C, Vaccarezza Flanega V, Saitua Zunzunegui J, Massé Riquelme C, Descalzi Rojas FJ, et al. Prevención del Carcinoma Hepatocelular: Recomendaciones internacionales, una revisión basada en la evidencia. Rev. Conflu [Internet]. 28 de diciembre de 2023 [citado 8 de enero de 2025];6(2):100-6. Disponible en:<https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/1005>

