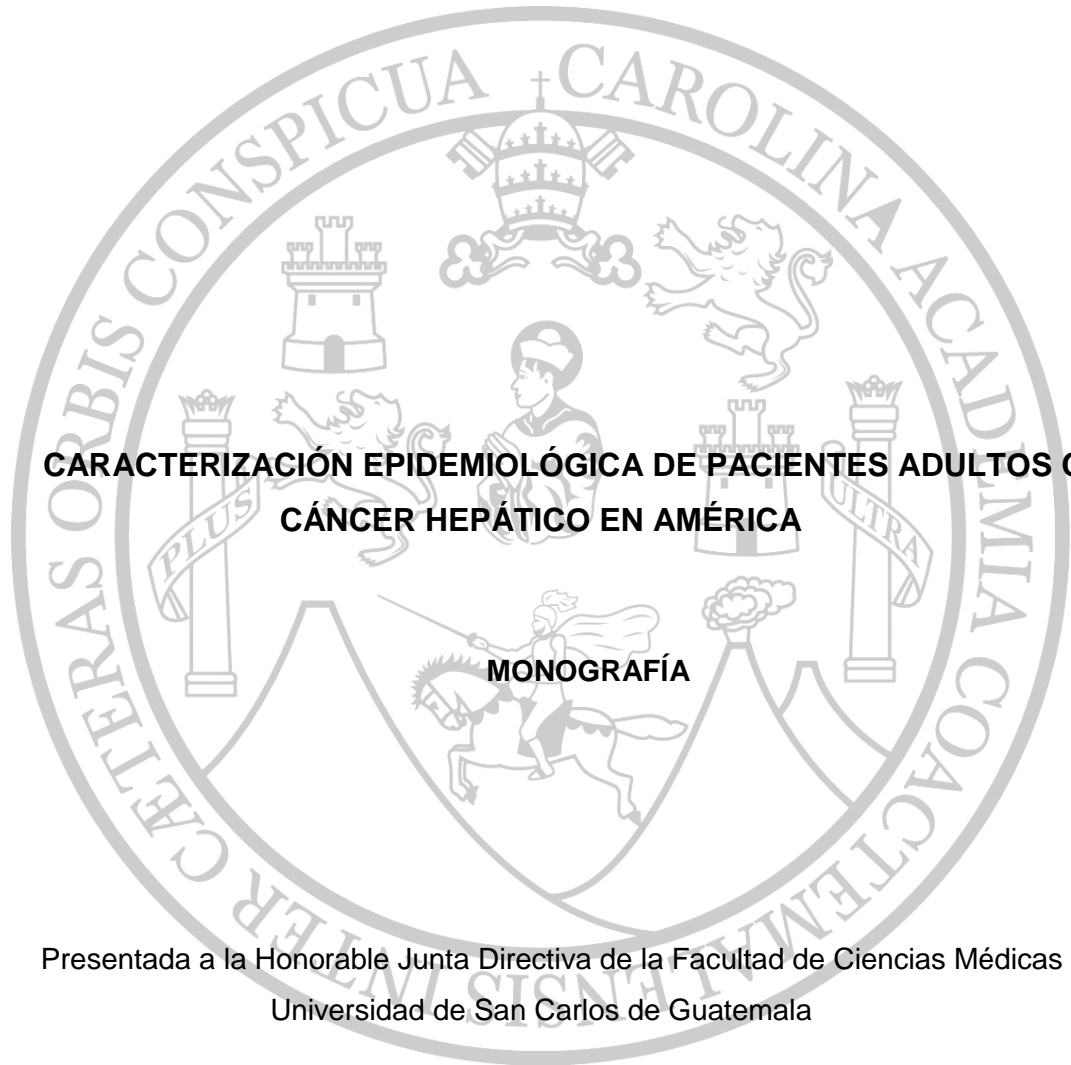


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES ADULTOS CON
CÁNCER HEPÁTICO EN AMÉRICA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Oscar Ricardo Rivas Mahler

Mynor Ezequiel Ajuquejay Ichaj

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. MYNOR EZEQUIEL AJQUEJAY ICHAJ 201021261 1976139690401
2. OSCAR RICARDO ANTONIO RIVAS MAHLER 201210186 2169556531214

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER HEPÁTICO EN AMÉRICA**

Trabajo asesorado por el Dr. Paúl Antulio Chinchilla Santos y revisado por el Dr. Miguel Ángel García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN


En la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de octubre del año dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Verasquez Toñón
Coordinadora





Facultad de
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

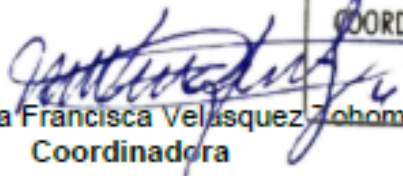
1. MYNOR EZEQUIEL AJQUEJAY ICHAJ 201021261 1976139690401
2. OSCAR RICARDO ANTONIO RIVAS MAHLER 201210186 2169556531214

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER HEPÁTICO EN AMÉRICA**

El cual ha sido revisado y aprobado por la Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Zohom
Coordinadora




Guatemala, 25 de octubre del 2021

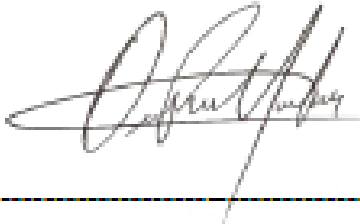
Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. MYNOR EZEQUIEL AJQUEJAY ICHAJ
2. OSCAR RICARDO ANTONIO RIVAS
MAHLER





Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER HEPÁTICO EN AMÉRICA**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.


FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos



Paul Antulio Chinchilla Santos
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 3154

Revisor: Dr. Miguel Ángel García García,



930570
DR. MIGUEL ANGEL GARCÍA GARCÍA
MAESTRIA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
COLEGIADO 8,007

Reg. de personal

DEDICATORIA

A Dios por sus incontables bendiciones, por darnos vida y salud, por guiarnos cada día en esta noble carrera y por darnos la inteligencia para alcanzar el éxito de este trabajo.

A nuestra familia por apoyarnos incondicionalmente día con día en cada etapa de la carrera, por inculcarnos buenos principios y valores que nos ha permitido llegar a culminar exitosamente esta etapa de nuestras vidas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los catedráticos de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala por su arduo trabajo en enseñarnos y motivarnos a ser mejores cada día.

Dr. Paúl Antulio Chinchilla Santos

Por acompañarnos en la realización de este trabajo, por ser un ejemplo a seguir y por brindarnos un sin número de enseñanzas que nos servirán por el resto de nuestras vidas.

Dr. Miguel Ángel García García

Por acompañarnos en la realización de este trabajo y por su cordialidad brindada durante todo el proceso.

Dra. María Estela Vásquez

Por las incontables horas dedicadas en apoyarnos para culminar con éxito este trabajo.

ÍNDICE

Introducción	i
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Capítulo 1: Características sociodemográficas de pacientes adultos con cáncer hepático en América.....	1
Capítulo 2: Factores que favorecen el desarrollo de cáncer hepático en pacientes adultos en América.....	8
Capítulo 3: Presentación clínica del cáncer hepático en América.....	21
Capítulo 4: Análisis	30
Conclusiones	33
Recomendaciones	35
Referencias bibliográficas	36
Anexos	48



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
DEPARTAMENTO DE

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

La presente monografía producto de una exhaustiva búsqueda de artículos de la última década expone las características epidemiológicas más relevantes sobre la carga del cáncer hepático en la región de las Américas considerando a las personas adultas el grupo de mayor interés al ser esta una enfermedad crónica.

Este trabajo está conformado por cuatro capítulos, en el primero reúne información reciente sobre como las características sociodemográficas del continente influyen en la manera en que se comporta esta enfermedad; el segundo capítulo presenta una serie de factores que recientemente están en aumento en la región, que favorecen el desarrollo de cáncer hepático, en él se argumenta como la falta de estilos de vida saludable, entre ellos los malos hábitos alimenticios, conducen al exceso de peso corporal, aumento de casos de hígado graso y el consecuente apareamiento precoz y desenlace de la enfermedad, el cual se enfatiza precisamente por estar actualmente en auge, aunque como se describe más adelante este no actúa como causa determinante pues en la mayoría de casos de esta recopilación actuaron agentes infecciosos y sustancias carcinogénicas; a continuación en el tercer capítulo se detalla la presentación clínica del cáncer hepático en pacientes adultos mencionando la epidemiología, fisiopatología, manifestación clínica, diagnóstico, tratamiento y complicaciones de esta enfermedad.

Posteriormente se culmina con el análisis de la información, el cual será de mucho beneficio para el lector, considerando a la comunidad médica en el papel de preservar la salud y ser educadores en materia de prevención, y mientras el campo de investigación sobre ciertas afecciones humanas se va profundizando a manera de alcanzar una solución específica, se encuentran nuevos retos, lo que obliga a estar actualizándose constantemente.

Dr. Paúl Chinchilla Santos

INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado un desorden de células que se dividen anormalmente, crecen produciendo daño a tejidos adyacentes, se nutren del organismo y alteran su fisiología, pudiendo tener la capacidad de migrar e invadir tejidos distantes y causar la muerte.⁷¹

El presente trabajo expondrá las características epidemiológicas del cáncer hepático o cáncer de hígado en adultos en el continente americano, haciendo referencia particular al carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (CHC), ya que este representa más del 80% de todos los tipos de cánceres de hígado,^{49,54} cabe resaltar que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través de la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC) en el año 2017 describe que en la región de las Américas, el cáncer afecta cada año a casi 3 millones de personas, y causa 1.3 millones de muertes y en su mayoría menores de 70 años, siendo el cáncer hepático el cuarto cáncer con mayor número de muertes en hombres de 2 a 3 veces más que en mujeres, este se desarrolla en un gran porcentaje en el contexto de la cirrosis hepática con diversas etiologías, sin embargo en el continente americano la patogenia de esta enfermedad difiere de una población a otra en el sentido que depende del factor prevalente que subyace en determinada region.^{5,7,9,69,72,73}

Se debe resaltar que en América del Norte alrededor del 59% de casos de CHC se pueden atribuir a 6 factores de riesgo, entre estos se encuentran los trastornos metabólicos 32%, siendo el factor más alto, e involucra la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el exceso de peso corporal en general, seguido del alcohol alrededor del 13%, *Virus de la Hepatitis C* (VHC) 20%, tabaquismo 9%, y *Virus de la Hepatitis B* (VHB) 4%,¹⁷ no obstante el continente presenta contrastes muy acentuado en cuanto a índices de desarrollo humano y acceso a la salud, en el caso de América del Sur 17% de cánceres surgen a partir de alguna infección en comparación con América del Norte 3% y específicamente la infección por VHB es responsable del 60% de los casos de CHC en países en vías de desarrollo, mientras que en países desarrollados es del 23%.^{20,23,22}

Aunque el mundo de los virus es sin duda un gran reto para la medicina, no obstante en relación a los virus de la hepatitis que de hecho representan factores importantes para desarrollar la enfermedad de cáncer hepático, se ha descrito que las terapias antivirales bien toleradas logran tasas de curación mayores del 90% en el caso de la hepatitis C, y la introducción de la vacuna contra la Hepatitis B en el esquema de vacunación parecen haber modificado la tendencia en ciertas regiones hacia una disminución de casos de cáncer hepático relacionado a virus de la hepatitis como consecuencia de sus complicaciones, sin embargo el acceso a servicios de salud adecuados y vacunación en las áreas marginadas es un gran desafío para varios países

latinoamericanos, en donde según la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en el año 2018 reporto que alrededor del 30% de las personas en Latinoamérica viven en pobreza, haciendo de esta manera plausible la inequidad en el acceso a los servicios de salud, en relación a pruebas para un diagnóstico y control temprano de la enfermedad resaltando un aspecto importante a considerarse para caracterizar la carga de esta enfermedad en la region.^{7,20,22—24}

En relación al sobrepeso y obesidad, en el presente trabajo se basa en la medida del índice de masa corporal (IMC) descrito por la OMS, donde un IMC mayor o igual a 25 corresponde a sobrepeso y un IMC mayor o igual a 30 corresponde a obesidad. La bibliografía explica que la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) está estrechamente relacionado a la obesidad y es la tercera causa más común de CHC en los Estados Unidos, en donde para el año 2014 el 38.3% de mujeres y el 34.3% de hombres eran obesos.^{27,31}, observándose un alza de esta tendencia en el resto del continente en general, así para el año 2017 el 26.8% de personas eran obesas, más del doble del promedio observado a nivel global 12.9%⁹. En este sentido el cáncer hepático relacionado al EHGNA se sustenta en que esta grasa acumulada a nivel hepático puede producir inflamación en la condición llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y consecuentemente desarrollar la enfermedad de cáncer hepático.^{24, 28—30}

Por otra parte, el alcohol está clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) como cancerígeno del grupo 1, de una clasificación de 4 grupos, es decir en el que hay pruebas suficientes que confirman que este puede causar cáncer en humanos, y en relación al cáncer hepático existe un 4% de probabilidad de riesgo de afección el consumo de tan solo 10 gramos (g) de alcohol por día, considerando que en la región de las Américas la tasa de consumo de alcohol en adultos es mayor que el resto del mundo hasta un 30% más, esto sin tomar en cuenta que muchos de los factores antes mencionados actúan casi de manera conjunta.^{8,49,50,13,14,15}

También es importante recalcar la relación que existe entre ciertas micotoxinas como el caso de las aflatoxinas principalmente en la génesis de la enfermedad, considerando el hecho de que estas sustancias proliferan en ciertos granos básicos, como el maíz, con alto consumo en varios países Latinoamericanos y que contribuye posiblemente a la carga del cáncer hepático en las áreas donde el consumo del mismo es parte de la canasta básica.

Por anterior se plantea la pregunta ¿Cómo es la caracterización epidemiológica de pacientes adultos con cáncer hepático en América?, ya que existen tratamientos para amortiguar el avance de esta morbilidad, pero estos se encuentran sujetos específicamente a la fase en la que se diagnostique. Por lo tanto, es una enfermedad clasificada como crónica no transmisible que avanza silente, retando al campo de la salud publica en cuanto a prevención y control de la

enfermedad, puesto que muchos factores que influyen en el cáncer hepático en América, estos son potencialmente modificables.

Por lo tanto se realizó la siguiente monografía de tipo compilatorio diseño descriptivo en el que se hizo una búsqueda de material bibliográfico de la última década en idioma español e inglés principalmente en las diferentes bases de datos como SciElo, PubMed, Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud y otros con base a descriptores obtenidos con Medical Subject Heading (MeSH) y descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), y con la asistencia del gestor bibliográfico Mendeley Desktop y la opción subrayado, se organiza la información en cuatro capítulos, el primero contiene las características sociodemográficas de los pacientes adultos con cáncer hepático en América, el segundo capítulo contiene los factores que favorecen el desarrollo del cáncer hepático en la región, el tercer capítulo ofrece la presentación clínica del cáncer hepático y el cuarto capítulo engloba un análisis de toda la información recabada. A partir de los resultados se describe una serie de recomendaciones que se consideran pertinentes a involucrar por los distintos sectores afectados, con vista a una mejor prevención individual y colectiva en referencia a esta patología.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la caracterización epidemiológica de pacientes adultos con cáncer hepático en América.

Objetivos Específicos

1. Exponer características sociodemográficas de pacientes adultos con cáncer hepático en América
2. Discutir los factores que favorecen el desarrollo de cáncer hepático en pacientes adultos en América.
3. Detallar la presentación clínica del cáncer hepático en pacientes adultos en América.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

La presente monografía fue de tipo compilatorio diseño descriptivo, se recabó información a través de libros de texto, enciclopedias, artículos, revistas científicas y a través del catálogo en línea de la biblioteca Dr. Julio de León Méndez de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, de las diferentes bases de datos como SciElo, PubMed, Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud y algunos motores de búsqueda como Google Académico en lo concerniente a la caracterización epidemiológica de pacientes adultos con cáncer hepático en América.

Para poder recopilar y organizar todas las fuentes de información, se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley, se trata de una red virtual y académica que permitió generar referencias de manera automática en *Microsoft Word* gracias a los complementos *plug in* y *web importer*. Además, gracias a esa opción, fue de utilidad para encontrar más artículos académicos que enriquecieron el contenido de la investigación.

Asimismo, se utilizó la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) creado por BIREME con base a Medical Subject Headings (MeSH), producido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, donde se identificó la terminología médica y calificadores para guiar la búsqueda los datos acordes al tema en cuestión.

Se dispuso de una base amplia de información sin embargo se tomaron en cuenta búsquedas en idioma principalmente inglés y alguna información en español, cuya publicación no fuese menor al año 2010, de esta manera se organizó la información recabada confluyendo en el análisis respectivo mediante información actualizada en lo relacionado al cáncer hepático y su caracterización epidemiológica en adultos en el continente americano. Se consideraron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados, revisión sistemática de estudios de cohorte, estudio individual de cohortes, revisión sistemática de casos y controles, estudio individual de casos y controles, y serie de casos.

Los descriptores a utilizados fueron liver neoplasms, carcinoma hepatocellular, nonalcoholic fatty liver disease, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, hepatic cirrosis, alcoholism, dietary exposure, aflatoxins, obesity, hepatitis B y C los cuales a través de operadores lógicos “AND, OR”, calificadores, sinónimos y comodines correspondientes se filtró los datos a manera de excluir información fuera de los objetivos propuestos.

CAPITULO 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER HEPÁTICO EN AMÉRICA

SUMARIO

- **Características demográficas de la región**
- **Prevalencia del consumo de alcohol en la región de las Américas**
- **Prevalencia de trastornos metabólicos de obesidad y diabetes en América**
- **Características socioeconómicas y educación**

Este capítulo permitirá al lector comprender el contexto actual de las características sociodemográficas de la región de las Américas en relación al cáncer hepático, a través de la exposición de aspectos demográficos, la prevalencia del consumo de alcohol en la región, la prevalencia de trastornos metabólicos como obesidad y diabetes, como también características socioeconómicas que repercuten en el proceso de salud de esta patología. Los aspectos sociodemográficos del estado más actualizado de esta enfermedad permiten denotar el alcance del cáncer hepático en este lado del mundo.

1.1 Características demográficas de la región

El departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas (DAES) a través de su división de estadística difunde datos demográficos y sociales oficiales de los diferentes países, en este caso de la región del continente americano, quien nos brinda información para el año 2019 en los artículos *Demographic Yearbok* y *Population and Vital Statistics* sobre el tamaño de la población de la región, a saber iniciando por América del Norte, con una población aproximada de 366 millones de personas de las cuales 49.8% son hombres y el 50.1% son mujeres, a su vez el 68% son adultos. Por otra parte, la Comisión Económica de las Naciones Unidas para América Latina y el Caribe (CEPAL) en su artículo *Anuario Estadístico* publicado en el 2020 refiere que la población aproximada de Latinoamérica y El Caribe es de 653 millones de personas de los cuales el 49% corresponde a los hombres y 51% a mujeres respectivamente y el 59% aproximadamente pertenece a la población adulta.¹⁻⁴

Está documentado a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, El Fondo Mundial de Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer que esta afección hepática es más elevada en hombres en comparación con las mujeres en la región de las Américas, hasta tres veces más, esto según las tendencias internacionales, en contraste con algunos países de América como Costa Rica y Colombia con una relación

hombre mujer de 1:6 y Ecuador 1:0, así como también más del 80% de casos de cáncer hepático se presentan en países menos desarrollados.⁵⁻⁸

En cuanto a la población urbana, la región de las Américas en general presenta la proporción de población urbana más elevada del mundo superando el 80%, tanto para Norteamérica como para Latinoamérica y el Caribe, lo que implica que la región dejó de ser predominantemente rural en las últimas décadas involucrando tres de las seis megalópolis del mundo, ciudad de México, Nueva York en Estados Unidos y Sao Paulo en Brasil con 20 millones de habitantes cada una de ellas aproximadamente, dato importante debido a que mucha de las poblaciones rurales se van desplazando a las áreas urbanas dentro de un mismo país, como también entre países, por ejemplo entre el 2010 y el 2015 el número de inmigrantes latinoamericanos y caribeños representaban el 5% de la población total de Estados Unidos, misma situación se va reflejando en el comportamiento alimentario de este grupo de personas quienes se van adaptando a la forma de vida de la urbe.⁹

En referencia a lo anterior el reflejo del tipo de alimentación en el área urbana actual en combinación con el sedentarismo, es una creciente tendencia de personas con exceso de peso corporal, esto debido a un aumento del consumo de alimentos industrializados y proliferación de comidas rápidas en comparación con la zona rural cuya alimentaciones es más monótona y depende de ciclos estacionarios, sin embargo no queda excluido que ciertas regiones pobres se vean influenciados por alimentos poco nutritivos y ricos en calorías, situación que favorece la formación de hígado graso.¹⁰⁻¹²

1.2 Prevalencia del consumo de alcohol en la región de las Américas

Un estudio publicado en el año 2016 por el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos basado en los datos de vigilancia epidemiológica Medicare investigó que porcentajes representaban cada uno de los factores más importantes en relación al cáncer hepático, concluyó que el 59.5% de los casos de CHC se pueden atribuir a 6 factores tales como consumo de alcohol 13.4%, tabaquismo 9%, trastornos metabólicos 32%, VHC alrededor del 20.5%, y VHB alrededor del 4.3%. Como se observa los trastornos metabólicos contribuyen en mayor medida a la carga de carcinoma hepatocelular, seguido de hepatitis C y en tercer lugar se encuentra el alcohol.¹⁷

En referencia al consumo de alcohol y su relación al cáncer hepático, Norte América posee el mayor consumo per cápita de alcohol con 9.7 litros de alcohol puro per cápita anual por persona, seguido de Latinoamérica y el Caribe donde el consumo fue de 6.8 litros de alcohol puro per cápita anual por persona. En el año 2018 en Norte América se reporta que el 67% de adultos

consume actualmente alcohol, el 5% informa haber ingerido más de 14 bebidas por semana el último año en hombres, y más de 7 bebidas por semana en mujeres.^{5,13,14}

La OPS en los artículos *Prevention of alcohol-related injuries in the Americas* y *Regional status report on alcohol and health in the Americas* publicados en el año 2013 y 2015 respectivamente describe que las tasas de consumo de alcohol en adultos de la región de las Américas es mayor que el resto del mundo, 8.7 litro de alcohol puro promedio por año, un 30% mayor en comparación con el promedio mundial 6.1 litro de alcohol puro, que equivale aproximadamente a 13 g de alcohol puro por día (1.5 bebidas aproximadamente).^{9,13,15}

Por otra parte, el consumo episódico excesivo de alcohol *Heavy Episody Drinking* (HED) es un indicador clave para medir los riesgos para la salud causados por el consumo de alcohol, misma que en la región la prevalencia de HED es alta, 1 de cada 5 que corresponde al 22%, tiene un episodio de consumo de alcohol excesivo una vez al mes en comparación con el promedio global 16%, por lo que esta modalidad de consumo se ha incrementado en los últimos 5 años del 4.6% al 13% en mujeres y del 17% al 29.4% en hombres.^{9,13,15}

La OPS en su artículo *Regional Status Report on Alcohol and Health in The Americas 2020* describe que 2 de cada 5 personas adultas participa en un patrón de bebida que se considera nociva para la salud. Aunque desde el 2012 el consumo de alcohol per cápita en adultos se mantuvo estable con una pequeña disminución a 8.0 litros de alcohol puro anual, y si bien el número de bebedores se ha mantenido casi sin cambios ante el incremento de la población, no obstante, los porcentajes de HED entre bebedores aumento de 14.7 a 15.1 litros de alcohol puro per cápita anual por persona, un alza del 12%, lo que se traduce en que los bebedores actuales están consumiendo más en los últimos años.¹⁴

Para el año 2016 había 222 millones de adultos entre la categoría de HED de los cuales 42% viven en Estados Unidos, 18% en Brasil y 10.3% en México, 4.5% en Argentina. La Tasa de HED entre bebedores masculinos fue más alta en el Caribe, incluida Trinidad y Tobago 64.8%, Saint Kitts y Nevis 64.5%, Granada 63.7% y Saint Lucia 62.9%, sin embargo la disparidad entre HED entre hombres y mujeres fue mayor en Centroamérica incluyendo Guatemala 87.3%, Honduras 86.6%, El Salvador 86.4%, y Nicaragua 85.2%, así también describe que el consumo también se ve influenciado por las diversas economías, en países con ingresos bajos y medios el consumo fue de 4.4 litros de alcohol puro, países con ingreso medio y alto el consumo fue de 6.8 litros, y en países con ingresos altos fue de 9 litros de alcohol puro per cápita, dando la pauta que entre mayor ingreso tiene la subregión hay más tendencias al consumo del mismo frente a la contraparte de subregiones con bajos ingresos.¹⁴

Es importante considerar que aproximadamente el 14% del alcohol consumido en las Américas no está registrado por lo tanto los gobiernos no pueden regularlos ni darles un monitoreo adecuado, situación que es más acentuada en 7 de los 35 estados miembros de la OMS para las Américas, especialmente en países como Guatemala, Ecuador y Bolivia. Entre las bebidas alcohólicas más consumidas por volumen de alcohol puro destaca la cerveza, aunque las preferencias varían según la subregión por factores ambientales o históricos, por ejemplo, las bebidas espirituosas son de preferencia en países caribeños, mientras que el vino es más popular en Argentina, Chile y Uruguay.^{9,13,15}

Según el consenso mexicano de hepatitis alcohólica una bebida estándar contiene entre 10-14 g de alcohol, y respecto a los patrones de consumo se define como a) “consumo riesgoso de alcohol” al consumo de más de tres bebidas estándar por día en hombres (>30 gr/día) y más de dos bebidas estándar por día en mujeres (>20 gr/día); b) “episodio de consumo excesivo” al consumo de 6 o más bebidas estándar (>60 g de alcohol en una ocasión); c) “consumo por atracón” al consumo de 4 o más bebidas estándar en mujeres y 5 o más bebidas en hombres en menos de dos horas.¹⁶

En el 2016 en Estados Unidos la fracción de personas que vivían con infecciones virales asociadas con el VHC murieron por progresión de la enfermedad atribuible al alcohol (cáncer de hígado: 16,1%, cirrosis hepática: 15,8%) fue superada solo por la región europea (cáncer de hígado: 18,3%, cirrosis hepática: 17.1%).¹⁴

1.3 Prevalencia de trastornos metabólicos de obesidad y diabetes en América relacionado a cáncer hepático

Entre el año 2013 y 2016, el 13% de los adultos estadounidenses ≥ 18 años tenían diabetes, más del 90% de los cuales eran de tipo 2.⁵ Para el año 2017-2018 la prevalencia de diabetes diagnosticada fue más alta entre hispanos 13%, negros no hispanos 12%, indígenas estadounidenses 15%, en comparación con blancos no hispanos 8%, y asiáticos estadounidenses 9%. Dato importante es que en la región de las Américas el 15% de población mayor de 18 años vive con diabetes, este número se ha triplicado durante la última década.⁹

Es importante recalcar que los trastornos metabólicos como diabetes y obesidad en relación estrecha a la EHGNA y EHNA en las últimas décadas se están convirtiendo en las principales causas de CHC en regiones desarrolladas, es más la EHNA puede actuar como factor independiente y promover el desarrollo de CHC en pacientes no cirróticos.^{62,67} Sin embargo en un estudio observacional, transversal retrospectivo realizado en dos hospitales de tercer nivel en

México entre el año 2008 se determinó que la enfermedad de hígado graso no alcohólico significó la tercera causa etiológica de cáncer hepático.¹⁹

La obesidad en la región de las Américas es más del doble del promedio observado a nivel mundial, el 26.8% que corresponde a la región en mención en contraste con 12.9% a nivel global, curiosamente las mujeres tienen la mayor prevalencia 29.6% frente a 24% en hombres.⁹

El Instituto Nacional de Epidemiología de Colombia en un estudio de proyección para el año 2050, en dicho país se espera que debido al incremento en la tasa de sobrepeso en el país la tendencia a desarrollar algún tipo de cáncer se eleve a tal punto que el grupo poblacional de 18 a 75 años corran el riesgo de incidencia de hasta 597 casos adicionales anuales con relación a los casos existentes en el 2016, si bien el estudio plantea un escenario hipotético, la revisión de incremento de sobrepeso entre los años 1975 y 2016 en conjunto con el aumento de casos de cáncer hepático denota una estrecha relación entre ambas variables que permite no desestimar el estudio.¹⁸

Una dieta adecuada es requerida para mantener un peso adecuado, no obstante, en cuanto al consumo de frutas y verduras en adultos estadounidenses en el 2017 solo el 16% informo haber consumido verduras tres o más veces al día, lo que refleja parte de la tendencia alimentaria. La proporción de casos y mortalidad de cáncer hepático atribuida al exceso de peso corporal en adultos mayores de 30 años en Norteamérica para el año 2014 es alrededor del 34%, en tercera posición tan solo atrás del cáncer de útero y vesícula biliar, que ocupan el primero y segundo lugar respectivamente en cuanto a cáncer hepático relacionado a la obesidad.⁵

Esto es notable ya que también la prevalencia de obesidad se ha visto al alza, de un 11 y 16% entre hombres y mujeres respectivamente alrededor de los años sesenta, hasta un 43% y 42% en hombres y mujeres respectivamente para el año 2018, así también la prevalencia de obesidad entre los hombres fue más alta entre hispanos 46%, seguidas por las personas blancas no hispanos 45%, negros no hispanos 41% y asiáticos no hispanos 18 %; ahora bien entre mujeres, la obesidad fue más alta entre negros no hispanas 57%, seguido de las hispanas 44%, blancas no hispanas 40% y asiáticas no hispanas 17%.⁵

Si bien existen circunstancias que condicionan el exceso de peso corporal, el sedentarismo juega un papel importante en su desarrollo, en el año 2018 el 26% de los adultos reportaron no tener actividad en el tiempo libre, hombres 23%, mujeres 28%, con una mayor proporción de personas negras 34% e hispanas 34% que reportaron inactividad que aquellas que eran blancas 22% y asiáticos no hispanos 21%.⁵

Por lo tanto, pareciera ir formándose una transición en cuanto a la relación del cancer hepático con los virus de la hepatitis, el cual va disminuyendo, hacia un aumento de casos de obesidad y diabetes relacionados con la formación del cáncer hepático, tomando en cuenta que la obesidad va en creciente aumento en la región empezando por América del Norte

1.4 Características socioeconómicas y educación

La pobreza en mucho de los casos repercute, solo en Latinoamérica que viene siendo uno de las regiones con mayor inequidad social y sanitaria, las Naciones Unidas en el documento *Panorama social de América Latina 2018* publicado en Santiago de Chile reporta que el número de personas viviendo en pobreza llegó a 184 millones 30.2%, de estos el 10.2% vive en extrema pobreza, misma situación repercute en el acceso a educación y salud.²¹

América Latina en las últimas décadas ha tenido cambios económicos, demográficos y epidemiológicos entremezclados, típico de las economías emergentes y con frecuencia el crecimiento económico está vinculado con mayor riesgo de cáncer en las regiones principalmente urbanas ya que existe una correlación entre la urbanización y la incidencia de cáncer hasta de 10 tipos, en América del Sur más del 10% de la población total se mudó del campo a la ciudad entre 1990 y 2015, lo que se acompañó de cambios en la dieta y disminución de la actividad física. De esta manera a finales del 2013 en promedio el 53% de hombres y el 60% de mujeres padecía sobrepeso, únicamente en argentina se observó un descenso leve.²²

Así también desde otra perspectiva, el cáncer hepático está vinculado a bajos índices de desarrollo donde la posible causa sería la producida por la infección con el VHB y VHC, aunque se ha descrito que las terapias antivirales bien toleradas logran tasas de curación mayores al 90% y potencialmente podrían evitar gran parte de la carga futura de la enfermedad asociada al VHC, la dificultad de acceso para una atención sanitaria adecuada es muy plausible en la región. En Panamá por ejemplo la incidencia de cáncer hepático creció 4% en comparación con el cáncer de próstata y mama 2.5%, y en términos generales el 17% de canceres en América del Sur surgen a partir de alguna infección, en comparación con América del norte 3% y específicamente la infección por VHB es responsable del 60% de los casos de CHC mientras que en países desarrollados es de 23%.^{20,22,23}

En los países de ingresos bajos y medios de la región existe una barrera importante para el acceso a salud,⁹ en relación a pruebas contra el virus de la *Hepatitis B y C*, así como el acceso a tratamientos antivirales, en contraste con países de ingresos altos en donde existe un aumento en la prevalencia de exceso de peso corporal y diabetes. Por lo que las personas con mayor

riesgo en cuanto a infección viral con virus de la *hepatitis B y C* son personas vulnerables como los inmigrantes indocumentados, personas de escasos recursos y sin hogar.^{7,24}

Así también la disminución del poder adquisitivo y de la economía afecta a los hogares en cuanto a la calidad de su dieta, debido a que perjudica la demanda de productos sanos y nutritivos, los cuales son considerados más caros, y se favorece aquellos productos más accesibles o baratos, mismos que suelen tener un alto contenido de calorías, grasas, azúcares, y sales perjudiciales para la salud. De esta manera los productos nutritivos en su mayoría más caros o con poco acceso a ellos, repercute en grupos más pobres.²⁵

En el año 2010 se estimó que había al menos 44.8 millones de indígenas en la región de las Américas, aunque las poblaciones indígenas comprenden el 8% de la población total en América Latina y el Caribe, también comprenden el 14% de los pobres y el 17% de los extremadamente pobres (es decir, personas que viven con menos de \$2.50 USD por día).¹⁴

Los jóvenes indígenas son especialmente vulnerables a la introducción temprana del alcohol y comienzan a beber a edades más tempranas que otros grupos, que es un factor de riesgo bien establecido para la dependencia del alcohol más adelante en la vida y la consecuente afección hepática. El abuso de alcohol tal vez resulte en miles de millones de dólares de salarios perdidos por año, situación que viene a exacerbar el poco acceso a los servicios de salud que tiene la región.¹⁴

De esta manera las características sociodemográficas en cuanto al acceso, prestación y la atención médica tienen un efecto significativo. De hecho, se ha descrito definitivamente que la etnia, el género, el contar con un estado de seguro de salud y la riqueza de un individuo pueden influir en su atención y curso clínico.²⁶

En las subregiones con altos índices de desarrollo y otras que buscan la reducción de los casos de cáncer hepático relacionado con las complicaciones producidas por los virus de la hepatitis, a través del acceso a terapias y esquemas de vacunación, se está observando una nueva relación del cáncer hepático con la enfermedad del hígado graso no alcohólico el cual tiene una estrecha relación a la obesidad y diabetes, y que puede promover de manera independiente la génesis del CHC en hígados no cirróticos, si bien el alcohol afecta a toda la región casi el doble más que a nivel global, la mortalidad por este tipo de cáncer es mayor en países en vías de desarrollo debido a la falta de detección temprana y control adecuado de la enfermedad, no obstante en toda la región la prevención y promoción de la salud debe considerarse el mejor arma para contrarrestar el auge en la prevalencia de esta enfermedad.

CAPITULO 2. FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE CÁNCER HEPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS EN AMÉRICA

SUMARIO:

- **Estilos de vida y hábitos alimenticios**
- **Agentes infecciosos**
- **Antecedentes médicos y patológicos**

En el siguiente capítulo se describe como los estilos de vida de la región de las Américas incluyendo la tendencia de hábitos alimenticios que comparte la población urbana y rural, repercute y fomenta el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en lo concerniente a la alta incidencia de CHC y como los alimentos hipercalóricos más el sedentarismo contribuyen al desarrollo del mismo.

Existen diversos factores extrínsecos como en el caso de aflatoxinas que se relacionan con la contaminación del maíz en las regiones principalmente cálidas, deben considerarse de importancia en el desarrollo de esta enfermedad, sin dejar de enfatizar los VHC y VHB, entre otros factores que permite comprender el carácter multicausal de esta enfermedad en la región.

2.1 Estilos de vida y hábitos alimenticios

Entre los factores que favorecen el desarrollo de cáncer hepático se encuentran los estilos de vida que impulsan el desarrollo de obesidad, siendo este el factor más común y bien documentado de desarrollar enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), con la cual hay una estrecha relación y es considerada la tercera causa más común de CHC en los Estados Unidos, sin dejar de considerar los estilos de vida que promueven la diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.²⁷

Esta grasa acumulada a nivel del hígado puede producir inflamación o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cuando además de cumulo de grasa hay inflamación, esto a su vez progresa a daño hepático hasta una etapa terminal mediante fibrosis, por lo tanto, el cumulo de grasa a nivel hepático puede venir a ser condicionante para el desarrollo de cáncer hepático pasando previamente por una enfermedad hepática avanzada.^{24,28—30}

Los mejores datos generados hasta la fecha demuestran que la pérdida de peso en general es la clave para mejorar las características histopatológicas de la EHGNA, hay investigaciones que describen que existe una curva de dosis-respuesta, en la que cuanto mayor es la pérdida de peso, más significativa es la mejora en la histopatología, de modo que $\geq 10\%$ de

pérdida de peso se asoció con una mejoría en todas las características de la EHNA, incluida la inflamación portal y la fibrosis.²⁷

La universidad de Washington en su artículo publicado en el año 2016 sobre tendencias epidemiológicas de obesidad en América del Norte, describe que la prevalencia de obesidad entre adultos mayores de 20 años es del 36% aproximadamente. En general la prevalencia de obesidad entre mujeres fue mayor que entre los hombres, aunque la prevalencia de la obesidad varía según el género, etnia y nivel socioeconómico.³¹

La universidad de Carolina del Norte en Estados Unidos en su artículo sobre obesidad y transformación del sistema alimentario en Latinoamérica explica que la región enfrenta un importante problema con la dieta la cual repercute en enormes costos económicos, estos cambios involucran ingesta de bebidas azucaradas y alimentos con baja densidad de nutrientes menos saludables, esto conlleva hasta niveles de sobrepeso en la mayoría de edades, estos cambios surgen gracias a la transformación del sistema alimentario en la región, con el aumento de procesadoras de productos, supermercados, empresas de logística y cadenas de comida rápida los cuales buscan vender un producto no necesariamente nutritivo gracias a las empresas de publicidad, por lo que el acceso a alimentos de bajo costo viene a ser una espada de dos filos para la región.³²

Más de la mitad de las mujeres en América Latina tienen sobrepeso y obesidad, y en el caso de México y Chile las cifras alcanzan dos tercios de las mujeres y más de la mitad de los hombres, considerándose a la región de Latinoamérica dentro de las regiones con ingresos medios y bajos con las poblaciones más obesas, esto es posiblemente a las principales tendencias dietéticas de la región con un aumento de alimentos pocos saludables.³²

El azúcar es un elemento importante en todos los alimentos y bebidas de América Latina, en particular el café, los pasteles, los alimentos envasados y las bebidas azucaradas, así por ejemplo México, Argentina y Chile son tres de los cinco países con las ventas per cápita más altas en calorías de bebidas azucaradas, de esta manera la comida chatarra o comida no esencial en Latinoamérica ha ido en aumento.³²

Estos alimentos, a excepción de los bocadillos salados, tienen un alto contenido de azúcar agregada y grasas saturadas, y muchos tienen un alto contenido de sodio. México encabeza la lista de consumo de comida no esencial con cerca de 60 g per cápita por día por persona, seguido de Chile 52 g, Brasil 26 g y Colombia 16 g.³²

La Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) en un artículo publicado en el 2017 señala que la modificación del estilo de vida consistentes en

modificaciones del tipo de dieta, es decir con pocas calorías, baja en grasa principalmente de grasas saturadas y *trans*, ejercicio y pérdida de peso pueden modificar el curso del hígado graso no alcohólico, como se comentó, la EHGNA progresa a EHNA la cual puede progresar a cirrosis y cáncer hepático, por lo que los estilos de vida y hábitos alimenticios concomitantes se basan en un equilibrio en la dieta, las cuales mejoran el estado del hígado graso no alcohólico y la fibrosis que en su momento se produce.^{27,33}

Aunque no es conocido que macronutrientes específicos aumentan la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad de hígado graso no alcohólico, si es cierto que la grasa saturada, dieta baja en fibra y las dietas ricas en carbohidratos han sido asociadas con el riesgo de hígado graso no alcohólico.¹²

En una revisión documental se describe que los azúcares con fructuosa son nutrientes densos de energía, es decir contiene una importante cantidad de calorías, por lo que la ingestión de alimentos o bebidas ricas en fructuosa, como lo son la bebidas edulcoradas con jarabe de maíz que contiene fructuosa puede generar un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, a su vez fomentar la lipogénesis de *novo* hepático, lo cual contribuye a la acumulación de lípidos intrahepáticos en la EHGNA o EHNA.^{34—36}

El Centro Médico la Universidad de Texas en el año 2014 en su ensayo clínico *el aumento de la lipogénesis de novo es una característica distintiva de las personas con enfermedad de hígado graso no alcohólico* en el que se estudió sujetos con síndrome metabólico se concluyó que aquellos sujetos con hígado graso no alcohólico tenían un aumento en la síntesis de ácidos grasos, así como niveles plasmáticos nocturnos más elevados secundario al tejido adiposo.^{35,37}

Todo apunta a que los estilos de vida sedentarios incrementan el riesgo de hígado graso, aunque no como factor independiente; en un estudio multinacional del Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud, en el que se incluyeron 8 países latinoamericanos, realizado entre el 2014 y 2015 describe que en los países de América Latina se utilizan varias horas al día para actividades sedentarias, específicamente se hace referencia del estar sentado, también se han encontrado variaciones en los niveles de tiempo sentado entre países, que van desde 300 minutos por día en Ecuador hasta 480 minutos por día en Argentina y Perú.³⁸

Los individuos más jóvenes, de 21 a 30 años pasan más tiempo sentados en su tiempo libre que los individuos mayores de 61 años, y en general los hombres, y los de alto nivel socioeconómico y educativo son más sedentarios. Así mismo señala que los que tienen un mayor nivel económico o educativo se ocupan en más actividades sedentarias, sin embargo, los que

tienen un nivel económico más bajo ocupan mayores horas en la visualización de televisión, lo que viene a resultar en una reducción de la actividad física en ambos grupos.³⁸

En contraste practicar actividad física disminuye el contenido de triglicéridos intrahepáticos y los marcadores de daño hepatocelular en pacientes con EHGNA independientemente de la pérdida de peso, por lo que las asociaciones americana, europea y coreana para el estudio de enfermedades hepáticas, obesidad y diabetes, recomiendan de 150 a 200 minutos por semana de actividad física aeróbica con una intensidad moderada en 3 a 5 sesiones.^{27,33}

Así también la dieta baja en fibra y rica en grasa fomenta el crecimiento excesivo de patógenos gram negativos en la microbiota intestinal lo cual contribuye a una mayor absorción intestinal de fragmentos bacterianos como los *lipopolisacáridos*, y en consecuencia esto conlleva a una endotoxemia metabólica la cual es menor que la producida en el choque séptico, pero lo suficiente para activar a los receptores de las células dendríticas, receptor *CD14*, receptor tipo *Toll*, y la consecuente cascada inflamatoria que precede al desarrollo de la obesidad, la resistencia a la insulina, y diabetes.³⁹

La literatura señala que la composición bacteriana intestinal en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica esta modulada a través de la dieta, existen estudios que exponen que las dietas ricas en fructuosa y sacarosa son esteatógenas en los seres humanos, la fructosa prevalece entre los alimentos altamente procesados y ofrece un valor nutricional insignificante además de tener una relación con la incidencia y gravedad de la esteatosis hepática no alcohólica.^{12,40,34}

Así mismo la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica puesto que el sobre-crecimiento bacteriano del intestino delgado, la destrucción de la función de barrera de la mucosa intestinal y una dieta rica en grasa exacerban la formación de la fibrosis hepática y un posible desarrollo de carcinoma hepatocelular.²⁸

Por concepto el colon tiene mayor número de colonización microbiana en comparación con el intestino delgado, el síndrome de sobre-crecimiento bacteriano del intestino delgado se define de forma más inclusiva como un síndrome clínico de síntomas gastrointestinales causados por la presencia de un número excesivo de bacterias en el intestino delgado, estas bacterias suelen ser coliformes, que se encuentran típicamente en el colon e incluyen especies predominantemente gram negativas aeróbicas y anaeróbicas que fermentan carbohidratos produciendo gas.⁴¹

Este número excesivo de bacterias corresponde al hallazgo de $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) por ml de aspiración en el yeyuno proximal, el valor normal es $\leq 10^4$ UFC/ml. Hay varios estudios que indican que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen una mayor prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.^{42,43}

Así mismo en un estudio de casos y controles realizado por *The Cleveland Clinic Foundation* en Norteamérica en el 2016 describe que los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado tienen un mayor riesgo de esteatosis hepática y pueden beneficiarse de un control agresivo de los factores de riesgo para EHGNA, incluido el síndrome metabólico, por lo que tanto de manera directa como inversa los pacientes con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano tienen el riesgo de favorecer esteatosis hepática como de este favorecer el sobrecrecimiento bacteriano a nivel gastrointestinal superior.⁴⁴

Se ha observado un aumento de la permeabilidad intestinal y alteraciones de la unión estrecha de las zonas apicales intestinales en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, la cual está relacionada con una mayor prevalencia del síndrome de sobre-crecimiento bacteriano del intestino delgado.²⁸

El programa de biología del cáncer en Philadelphia Estados Unidos en el 2020 señala que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados entre los cuales se encuentran el omega 3 y omega 9, así como también cereales, frutas, verduras altos en antioxidantes, dieta baja en carnes rojas y carbohidratos derivados del azúcar corresponden a la dieta mediterránea la cual se asocia a una reducción de la esteatosis hepática, puesto que los ácidos grasos omega 3 y 9 alivian el estrés oxidativo y el estado proinflamatorio, así también se ha demostrado que reduce el riesgo de carcinoma hepatocelular y la mortalidad global por cancer.^{45–47}

Aunque hay pocos estudios que correlacionen la dieta en su papel de carcinogénesis hepática, en un estudio de cohorte prospectivo publicado en 2019 y realizado por la universidad de Boston de Estados Unidos se encontró que una mejor adherencia al patrón dietético de la AHEI-2010 (índice alternativo de alimentación saludable 2010) y al patrón dietético AMED (puntuación de la dieta mediterránea alternativa) se relacionó con un riesgo menor de desarrollar CHC, menciona también que hay muchos estudios que se enfocan en componentes particulares de la dieta como los azúcares, carnes rojas y procesadas, los cuales han tenido resultados inconsistentes.⁴⁷

Se han desarrollado cinco recomendaciones dietéticas clave con la que se podría reducir la incidencia y progresión de la EHGNA y los factores de riesgo asociados, mucho de los beneficios son el resultado del efecto colectivo de patrones dietéticos puestos en práctica, entre

estos están seguir un patrón de dieta mediterránea, limitar alimentos procesados y bebidas con fructuosa agregada, reemplazar los alimentos con alto contenido de ácidos grasos saturados con alimentos con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, especialmente aquellos ricos en omega 3, evitar el consumo excesivo de alcohol y reemplazar la comida rápida, los productos de panadería comercial y dulces por alimentos no procesados con alto contenido de fibra, incluido cereales integrales, verduras, frutas, legumbres, nueces y semillas.⁴⁰

Hay estudios que respaldan que la exposición a agentes químicos también puede resultar en la formación de afecciones hepáticas, en el año 2010 se publicó un artículo por la universidad de Louisville de Estados Unidos en el que se estudió a trabajadores expuestos al cloruro de vinilo utilizado en la fabricación de plástico, cloruro de polivinilo (PVC), dicho estudio no especifica la cantidad de exposición, sin embargo documenta que un tercio de todos los productos químicos industriales pueden provocar cambios grasos en el hígado, sin que haya factores como obesidad o hábito de consumo de alcohol de por medio, lo que llamaron esteatohepatitis asociada a sustancias tóxicas.^{47,48}

La división de Gastroenterología y Hepatología de La Facultad de Medicina y Ciencias de Mayo Clinic, Minnesota Estados Unidos, publicó un artículo de revisión en el año 2019 en el que explica a través de un meta análisis de 19 estudios sobre dosis respuesta, que el consumo de 10 g de alcohol por día representa un riesgo estadísticamente significativo del 4% tanto de incidencia en la cual hay un mayor efecto, como de mortalidad para cáncer hepático, sin embargo explica que el riesgo pareciera ser menor en relación a la producida en sinergia con virus hepatotrofos, sin embargo no queda excluida que el riesgo es alto debido a que el alcohol está clasificado por la IARC como cancerígeno del Grupo 1 en humanos, es decir el grupo en el que hay pruebas suficientes que confirman que puede causar cáncer.^{8,49,50}

En el año 2018 se describe un estudio descriptivo retrospectivo transversal de 200 trasplantes de hígado por el Hospital Nacional de Guillermo en Lima Perú, en el que se concluye que el 13% tuvo diagnóstico de CHC en su mayoría hombres con un promedio de edad de 59 años, dentro de los trasplantados la principal causa etiológica asociada a CHC fue el hígado graso alcohólico.⁵¹

Es importante considerar que el consumo de cigarrillo contribuye al desarrollo de esta patología, puesto que la proporción de casos y mortalidad de cáncer hepático atribuida al consumo de cigarrillos en adultos de 30 años o más en América del Norte es de alrededor del 23%, en sexta posición atrás del producido en otros órganos principalmente el pulmón.

Sin embargo el consumo de cigarrillos en adultos estadounidenses de 18 años o más es bastante influenciado según el nivel educativo de la persona, debido a que pareciera haber disminuido el consumo de cigarrillos del 42% en 1965 al 14% en el 2018 en personas con nivel educativo mayor en contraste con aquellas de nivel educativo menor en la que el consumo ha disminuido lentamente, el 36% de los que tenían un nivel educativo general y el 24% de los que tenían al menos un diploma de secundaria fumaban en contraste con el 4% de los que tenían un título de posgrado.⁵

Por otra parte, es importante considerar el hallazgo de que existen estudios que explican que el consumo de alimentos contaminados con micotoxinas, en el caso de aflatoxinas, son una causa de cáncer hepático, como se comentara más adelante. Estas toxinas se forman por una precaria manera de almacenar los alimentos como los granos básicos entre los cuales incluye el maíz, con muy alta demanda en Latinoamérica, tal problema es más acentuado en áreas más cálidas de la región. Los alimentos que pueden verse afectados por las aflatoxinas incluyen cereales, especias, cacahuets, pistachos, nueces de Brasil, chiles, pimienta negra y frutos secos e higos.⁸

Mucho de la tendencia actual del consumo alimentario en la región de las Américas fomenta el inicio de alteraciones hepáticas como el EHGNA, que en el curso de la enfermedad contribuirá a desarrollar fibrosis y en una etapa crónica cáncer hepático. Así mismo la evidencia anterior nos brinda una pauta que desde los inicios de la etapa adulta, se observa una tendencia a la vida sedentaria, por el uso de la tecnología y el aumento del transporte cada vez más autónomo, el ocio y el aumento de actividades con poco contenido de ejercicio físico, fomentan el desarrollo de alteraciones que contribuyen a definir los factores que influirán en el desarrollo de cáncer hepático, por lo que los hallazgos descritos indican que aunque el cáncer hepático es una patología con alta mortalidad per se, mucho de los factores que contribuyen a su desarrollo son en gran medida modificables.

2.2 Agentes infecciosos

2.2.1 Aflatoxinas

El nombre aflatoxina refleja el hecho de que este compuesto fue reconocido por primera vez en granos de maní dañados y contaminados con *Aspergillus Flavus*, descubiertos por primera vez en 1960, estas son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus* sobre todo de la especie *Flavus* y *Parasictus*, y se producen en un almacenamiento inadecuado de alimentos, el cual se da con mayor frecuencia en las regiones más cálidas del continente. Los alimentos que suelen verse afectados incluyen granos de maíz, nueces, maní, chiles, pimienta negra, higos y frutos secos.^{8,52,53}

Según la Red Mundial del Fondo de Investigación del Cáncer en su informe sobre cáncer hepático en el 2015 explica que existe una fuerte evidencia sobre consumir alimentos contaminados con aflatoxinas es una causa de cáncer hepático,⁸ factor etiológico o cofactor en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.⁵⁴ De las cuatro micotoxinas principales aflatoxina *B1*, *B2*, *G1* y *G2*, la aflatoxina *B₁* (*AFB₁*) es el carcinógeno natural más potente conocido. Los mamíferos producen otra aflatoxina, la aflatoxina *M₁* (*AFM₁*), después del consumo de alimentos contaminados por *AFB₁*, este es un dato interesante debido a que las vacas pueden convertir *AFB₁* en *AFM₁* y transmitirlo a través de su leche misma que viene a constituir un buen porcentaje de la dieta.^{52,53}

El Departamento de Salud y Servicios humanos a través del Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos en el año 2016 describe en su informe sobre carcinógenos que antes de la cosecha de granos los niveles de aflatoxinas aumentan durante las sequías y los niveles posteriores a la cosecha aumentan cuando no secan adecuadamente antes del almacenamiento o no están protegidos de infestaciones de insectos y roedores. El secado y almacenamiento rápidos después de la cosecha en un área con un contenido de humedad inferior al 10% puede eliminar la mayor parte de la contaminación. Algunas propiedades de Las aflatoxinas de importancia es que estos son relativamente inestables a la luz y al aire, particularmente en disolventes polares o cuando se exponen a agentes oxidantes, luz ultravioleta o soluciones con un pH inferior a 3 o superior a 10. Las aflatoxinas se descomponen en sus puntos de fusión, que se encuentran entre 237°C (grados centígrados) y 299°C para aflatoxina *G₁* y *M₁* respectivamente, pero no se destruyen en condiciones normales de cocción.⁵⁵

La exposición aguda a aflatoxinas produce aflatoxicosis, siendo el hígado el órgano diana donde las funciones hepáticas se ven afectadas incluyendo el metabolismo normal de carbohidratos, lípidos y síntesis de proteínas. La exposición crónica a dosis subletales produce

cáncer hepático debido a que hay suficiente evidencia de que AFB_1 puede interactuar con el ácido desoxirribonucleico (ADN), en el gen supresor de tumores $p53$, produciendo daño. Si el ADN no se repara, puede ocurrir una mutación que puede iniciar la cascada de eventos necesarios para producir cáncer hepático.^{52,54}

La susceptibilidad humana a las aflatoxinas puede variar según el sexo, la edad, la salud, la nutrición, el estrés ambiental y nivel y duración de la exposición. En muchos casos, la exposición se debe al consumo de un único alimento básico afectado, en el caso de algunos alimentos básicos como el maíz en países tropicales, donde el problema es mucho mayor que en zonas templadas de la región, así también en áreas rurales en mayor medida que la urbana.⁵²⁻⁵⁴

De acuerdo a las regulaciones mundiales para micotoxinas en el año 2004 se publicó un compendio por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), en la que más de 76 países han legislado límites para las aflatoxinas, que van de 0 a 35 nanogramos/gramo (ng/g).⁵²

Se sabe que estas micotoxinas se distribuyen de manera heterogénea, ha habido informes de concentraciones de aflatoxinas superiores a 1,000,000 ng/g para granos de maní individuales, y más de 4,000,000 ng/g en granos de maíz. Aunque no hay datos consistentes sobre la dosis tóxica de aflatoxinas en humanos, se han documentado brotes de aflatoxicosis debido a granos de maíz contaminado con una concentración promedio de 354 ng/g. Aunque en países desarrollados con mayor regulación institucional rara vez ha ocurrido contaminación por aflatoxinas en niveles que produzcan aflatoxicosis, es más probable que ocurran exposiciones agudas y crónicas en países en desarrollo donde no existen límites regulatorios y malas prácticas agrícolas en el manejo y almacenamiento de alimentos.⁵²

La Universidad de Pittsburgh, Pensilvania Estados Unidos, en el 2010 en su artículo *Global burden of aflatoxin induced hepatocellular carcinoma* describe que Canadá, Estados Unidos y Argentina consumen 86 gramos de maíz por persona al día, México 300 gramos y Brasil 63 gramos, así mismo asumiendo un rango de exposición a aflatoxinas con o sin el impacto sinérgico del VHB, concluye que las aflatoxinas pueden desempeñar un papel causal entre el 4.6% y 28.2% en todos los casos de carcinoma hepatocelular. Cabe destacar que, en México, donde la prevalencia del VHB es relativamente baja pero la contaminación por aflatoxinas en los alimentos es relativamente alta, las aflatoxinas parecen ser un factor de riesgo significativo de carcinoma hepatocelular.⁵⁶

Anteriormente la forma principal de estimar la exposición a aflatoxinas era observando cual era la media de consumo de maíz o nueces y a partir de esto medir o asumir los niveles de

aflatoxinas, sin embargo actualmente debido a la caracterización de biomarcadores como los aductos de aflatoxina-albumina sérica o aflatoxina-N7-guanina en orina, los cuales reflejan las exposiciones largas y cortas respectivamente, es posible mejorar las estimaciones de exposición a aflatoxinas y cuanto se ha biotransformando para aumentar el riesgo de cáncer.^{56,57}

Ahora bien las fumonisinas son micotoxinas producidas por el hongo del genero fusarium, los cuales son contaminantes comunes del maíz y productos a base de maíz, la fumonisina B1 es la más abundante, aunque no hay evidencia consistente, dada las interacciones encontradas en la contaminación con aflatoxinas y fumonisinas, y el hecho de que ambas toxinas estén presentes en poblaciones con alta prevalencia de infección por VHB, y alto consumo de maíz contaminado, es plausible un papel de las fumonisinas en el desarrollo de CHC, principalmente en Centroamérica y Mexico.^{57,58}

Se han documentado co-exposiciones a aflatoxinas y fumonisinas en América Latina, por ejemplo se analizó el maíz de 22 distritos de Guatemala en el año 2012 por El laboratorio de Diagnóstico Molecular y Centro de Investigaciones en Nutrición y Salud, encontrando que el 36% de las 572 muestras dieron positivo a aflatoxinas y el 99% de 640 muestras dieron positivo a fumonisinas, país centroamericano donde se señala tener las tasas más altas de carcinoma hepatocelular en América latina tanto en hombres como mujeres. La incidencia de cáncer hepatocelular en Guatemala y el vecino México se atribuye a altas tasas de hepatitis viral crónica, consumo de alcohol y exposición a aflatoxinas ambientales.^{57,58}

2.2.2 Virus de hepatitis B

Existe un vínculo entre el cáncer de hígado y la cirrosis, en Estados Unidos el porcentaje es del 3 al 10%, en la mayoría de regiones la infección por VHB se asocia con la mayoría de casos de cirrosis y a su vez el 80% se vincula a casos de CHC. El VHB se ha clasificado por la IARC como cancerígeno para humanos. A manera de ver un panorama el 5% de la población mundial está afectada crónicamente con el VHB.⁵⁴

El riesgo de desarrollar CHC entre personas infectadas crónicamente por el VHB depende de la carga viral, aunque no hay un nivel de corte discreto, tener copias virales > 105/ml confiere un riesgo de 2.5 a 3 veces mayor de CHC durante un período de seguimiento de 8 a 10 años, que tener una carga viral más baja.⁵⁴

Existe un 10% al 25% de riesgo de por vida de CHC entre portadores del VHB, la OMS y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) proyectan que anualmente unas 600,000 personas con infección crónica mueren de carcinoma hepatocelular y enfermedad

hepática crónica y, finalmente, de 35 a 87 millones de los 350 millones de portadores del VHB prevalentes en todo el mundo morirán de CHC.⁵⁴

La vacunación contra el virus de la VHB, reduce el riesgo de hepatocarcinoma, sin embargo, la vacuna es ineficaz en el 5 a 10% de personas.⁵⁴

Existe un efecto sinérgico entre el virus de la VHB con aflatoxinas y probablemente con fumonisinas, sobre el riesgo de desarrollar cáncer hepático.⁵⁴

2.2.3 Virus de hepatitis C

En 1994 la agencia Internacional para La Investigación Sobre el Cáncer clasificó al *Virus de la Hepatitis C* como cancerígeno para los humanos. Este es un virus ARN de la familia *Flaviviridae*, descrito en 1989 al identificarse el genoma de la hepatitis no A no B transmitido por sangre, y cuyas pruebas estuvieron disponible hasta 1990.⁵⁴

Hay 7 genotipos principales y 67 subtipos del VHC, el genotipo *1a* es el más común entre las personas infectadas en Estados Unidos.^{51,54}

Las tasas de prevalencia de infección por el VHC en Estados Unidos, Brasil, Argentina, Colombia es del 0.8 al 1.3%, y muy por debajo se encuentra Canadá con 0.6% a 0.8%, y en México, Centroamérica, Bolivia, Perú, y Venezuela el porcentaje es de 0.6% donde no está tan prevalente.^{54,59}

La infección crónica con el VHC en Estados Unidos es en un gran porcentaje transmitido por sangre, y le confiere mayor riesgo de desarrollar cáncer, representando 1 de cada 4 casos de cáncer hepático relacionado a este virus, y en su mayoría las personas infectadas no están diagnosticadas, por lo tanto, no reciben tratamiento. Para agravar el desafío hay un aumento de más de 3 veces en las infecciones agudas por VHC notificadas a la CDC entre 2010 y 2017 como consecuencia de la epidemia de opioides, de las cuales entre el 75% y el 85% progresarán a una infección crónica.²⁰

Por lo que en un intento por mitigar la creciente carga de enfermedad asociada al VHC, la CDC y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos emitieron nuevas recomendaciones en 2020 para la prueba única del VHC en todos los adultos de 18 años o más, sin embargo, esta recomendación aún no se implementa en la mayor parte de países de la región.²⁰

2.3 Antecedentes médicos patológicos

Según la clasificación de internacional de enfermedades representativos de riesgo para CHC, a parte de las afecciones hepáticas causados por los virus de la hepatitis B y C, los trastornos relacionados con el alcohol como la hepatopatía alcohólica, desordenes metabólicos como la diabetes, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, existen también algunos desordenes genéticos que favorecen el desarrollo del carcinoma hepatocelular, entre estas están hemocromatosis, porfirias, enfermedad de Wilson, y deficiencia de *alfa 1 antitripsina* aunque estas contribuyen en un grado mucho menor, en Estado Unidos la contribución de estos desordenes genéticos tan solo fue del 1.5%, en comparación con los trastornos metabólicos alrededor del 32%, VHC alrededor del 20.5%, alcohol 13.4%, tabaquismo 9%, VHB 4.3%, en suma el 59% representa la carga de fracción atribuible de factores de riesgo que contribuyen al carcinoma hepatocelular, lo cual viene siendo significativo.¹⁷

El cáncer hepático se encuentra estrechamente relacionado con la cirrosis hepática independientemente de su etiología, ya que la necro inflamación crónica asociada a los procesos regenerativos condiciona la aparición de mutaciones genéticas que fomentan el desarrollo de la célula tumoral, aunque hay que considerar que existe un porcentaje de pacientes no cirróticos que pueden desarrollar esta morbilidad el cual va del 10 al 55%. La cirrosis secundaria a VHC o VHB es uno de los factores de riesgo más comunes para desarrollar la patología como se comentó en el párrafo anterior sin embargo debido a la introducción de las terapias antivirales de acción directa contra hepatitis C, vacunación contra la hepatitis B y el aumento de personas con sobrepeso y obesidad pareciera que estos antecedentes van desplazándose cada vez más por la esteatosis hepática.^{60–62}

De los trastornos metabólicos la incidencia de CHC relacionado con enfermedad del hígado graso no alcohólico esta aumentado a una tasa anual del 9%, esto explica porque el porcentaje de paciente con CHC sin cirrosis parece ir en aumento debido a el síndrome metabólico y a la EHGNA.^{28,62,63}

Como es conocido la obesidad es un factor importante para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, la evidencia sugiere que existe mayor riesgo de CHC en personas con sobrepeso y obesidad,⁶⁴ así también un buen porcentaje de revisiones sistemáticas confirman una relación significativa entre la diabetes mellitus y el cáncer hepático, encontrándose mayor riesgo de CHC entre personas con diabetes e hiperinsulinemia, sugiriendo sin embargo que la diabetes precede al desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma, dato importante es que la esteatosis hepática es común en personas con diabetes mellitus debido a la resistencia a insulina.^{24,54,65}

En cuanto a anomalías genéticas la hemocromatosis es un antecedente médico con alto riesgo a desarrollar CHC, los pacientes con esta patología que progresan a fibrosis tienen hasta un 45% de desarrollar cáncer hepático, en este caso se refiere a la contención de demasiado hierro en el cuerpo que provoca inflamación en el hígado. Este puede ser un trastorno genético heredado de padres a hijos, por lo que se encuentra desde el nacimiento. Hay evidencia acumulativa sobre un vínculo entre el exceso de hierro hepático y el síndrome metabólico, donde este favorece el desarrollo de fibrosis hepática.^{66,67}

CAPITULO 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER HEPÁTICO EN AMÉRICA

Sumario

- **Epidemiología del cáncer hepático en América**
- **Fisiopatología del cáncer hepático**
- **Manifestaciones clínicas**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**
- **Complicaciones**

En este capítulo se explicarán hallazgos importantes sobre la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, tratamiento, y de cómo el diagnóstico oportuno principalmente a través del papel de la radiología contribuye a aumentar la efectividad del tratamiento y reducir las complicaciones que se han descrito sobre esta patología.

3.1 Epidemiología del cáncer hepático en América

Según las estimaciones de Globocan para el año 2020 la tasa de incidencia estandarizada por edad por 100 mil habitantes, de cáncer hepático en Norte América en hombres es del 10.1 y 3.7 en mujeres, en América Central es de 6.9 en hombres y mujeres 5.7; el Caribe 6.8 en hombres y 4.3 en mujeres; en América del Sur 5.4 en hombres y 3.3 en mujeres.⁷ El cáncer hepático en Norte América en hombres se ha estabilizado, aunque sigue aumentando en mujeres con un alza mayor del 2% anual.²⁰

El CHC representa más del 80% de los cánceres de hígado primario en todo el mundo por lo que es el tumor primario más frecuente seguido del colangiocarcinoma, se estima que casi el 85% de los casos de CHC ocurren en países de recursos bajos o medios, sin embargo, hay una tendencia sustancial sobre el aumento de casos en países con altos índices de desarrollo debido a la creciente tasas de obesidad en estos países.^{49,54}

Después del cáncer de pulmón, el cáncer de hígado fue la segunda causa principal de años de vida perdidos por cáncer en todo el mundo entre 2005 y 2015, con un aumento del 4,6% en los años de vida absolutos perdidos. El cáncer de hígado es un tumor altamente mortal, con la mayoría de los casos detectados en etapas tardías y una relación de incidencia/ mortalidad

que se acerca a 1.^{49,67,68} Para el 2020 según Globocan el tipo más común de mortalidad por cáncer por país entre hombres y mujeres en Guatemala es el cáncer hepático.⁷

El CHC en raras ocasiones se observa en las primeras 4 décadas de la vida, exceptuando en regiones donde la infección por VHB es endémica. La edad media de diagnóstico es de 63-65 años en América del Norte, en las poblaciones donde el riesgo es bajo, la mayor incidencia se da entre personas mayores de 75 años. Entre mujeres la tasa de incidencia aumenta hasta los 60 años y luego se estabiliza. Este tipo de cáncer es predominante en hombres, esto se explica debido a que el sexo masculino posiblemente se expone a un mayor número de factores de riesgo incluyendo infección por virus de hepatitis B y C, consumo de alcohol, tabaquismo, reservas de hierro aumentadas, mayor índice de masa corporal y niveles elevados de hormonas androgénicas.^{65,69}

Sobre la región de las Américas La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en el año 2021 en su reporte *Cancer Incidence in Five Continents* publicó que la tasa estandarizada para la edad de incidencia específica de cáncer hepático en Ontario Canadá es de 5.8 por 100 mil varones mientras que en las mujeres el hepatocarcinoma no entra en el ranking de los 20 mayores cánceres, luego Estados Unidos con una tasa de 8.1 varones y 2.6 para mujeres, en Córdoba Argentina es de 4.8 y 2.5 en mujeres. En Cali, Colombia, es de 5% para los varones, y 3.2% para mujeres. En Quito Ecuador de 5.6% en varones y 5.3% en mujeres, En Uruguay 3.6% en varones, mientras que las mujeres no entran en el ranking de los 20 mayores cánceres y en Costa Rica se maneja un rango de 5.3 en los hombres, mientras en las mujeres un 3.6.^{7,70}

Por otro lado, la IARC a través de Globocan 2021 ajustada para un promedio de tiempo de 5 años y mayores de 20 años, muestra la incidencia en la región de las Américas para todos los países, Guatemala encabezando la lista con una tasa estandarizada para la edad para ambos géneros de 25.8, seguido de Nicaragua con 17.3, Haití 15, Estados Unidos 11.4, El Salvador 10.8, México, 8.5, Colombia 5.7, Chile 7.9, Brasil 7.4, Argentina 6.1. La mortalidad mostrada tiene un curso similar al de incidencia con excepción de Estados Unidos que refleja una mayor regulación sanitaria.^{7,67}

De igual manera la prevalencia mostrada para los 5 países, en orden decreciente Guatemala encabezando la lista con una tasa de 19.3, Puerto Rico 18.2, Estados Unidos 17.9, Canadá 14.3 y Nicaragua 13.9 en contraste con Paraguay y Venezuela con las prevalencias más bajas, menor a 6.^{7,67}

Las tasas de incidencia ajustadas por edad se han incrementado en países con alto índice sociodemográfico desde 1990, inclusive las tasas de incidencia en los Estados Unidos se han triplicado en las últimas tres décadas, esto se explica en parte a la alta prevalencia de infección por virus de hepatitis C, así como por el aumento progresivo de la enfermedad de esteatosis hepática relacionado con la obesidad en las últimas dos décadas.⁴⁹

Sin embargo, en el año 2020 la Universidad de Texas Southwestern Medical Center en su artículo sobre nuevas tendencias explica que con la vacunación contra la hepatitis B y los diversos programas de tratamiento de terapia antivirales contra la hepatitis C a nivel global, se está produciendo un cambio en la epidemiología del CHC, viniendo a ser una patología predominantemente de la hepatitis viral a una proporción cada vez mayor de casos relacionados con la esteatohepatitis no alcohólica.^{62,67}

Dato importante a tomar en cuenta es que la supervivencia para el cáncer hepático es del 20% en comparación con otros tipos de cáncer como el de próstata 98% y el cáncer de mama 90%, en mucho de los casos por que esta enfermedad se subestima al diagnosticarla en etapas avanzadas, repercutiendo un tratamiento oportuno y control de la enfermedad.²⁰

3.2 Fisiopatología del cáncer hepático

El proceso en el cual las células se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis, el avance de técnicas de estudio genético permitió comprender como las alternaciones a nivel genético conllevan a la célula normal a derivados altamente malignos, los cuales se identifican como mutaciones, mismas que influyen en la aparición de clones celulares con características alteradas a su antecesor. Fisiológicamente el sistema inmunológico a través de células especializadas es capaz de eliminar estas células en formación en el proceso conocido como inmunovigilancia tumoral.⁷¹

El CHC se produce en un complejo proceso de múltiples pasos generalmente en el contexto de la cirrosis hepática la cual tiene diversas etiologías. Los eventos inician con el desarrollo de nódulos cirróticos precancerosos con displasia de bajo grado los llamados nódulos displásicos de bajo grado, seguido por nódulos displásicos de alto grado que pueden transformarse en CHC, la transformación maligna incluye vías relacionadas con angiogénesis, capacidad de evasión y migración puede darse en varios tipos de células entre las que incluye hepatocitos maduros y células madre o progenitoras.^{69,72,73}

Cada nódulo del hepatocarcinoma en formación posee alrededor de 40 alteraciones somáticas funcionales que se acumulan en las regiones codificantes, consecuentemente cada tumor representa una única combinación de alteraciones genéticas lo que hace que la hepatocarcinogenesis sea un proceso complejo.^{72,73}

Las infecciones por los VHC y VHB se asocian con alteraciones moleculares precoces implicadas en la transformación maligna a través de la inducción de inflamación crónica, y la expresión a proteínas virales. Se ha descrito que en la infección por VHB se producen mutaciones por inserción de ADN viral en los principales genes impulsores de la hepatocarcinogenesis, la inserción de ADN del virus de *Hepatitis B* en los hepatocitos ocurre dentro del promotor *TERT*, una subunidad catalítica de la *enzima telomerasa*, con lo que activan la misma y otros oncogenes. Ahora bien, en cooperación con la infección por VHB, la exposición a aflatoxinas *B1* induce aductos de ADN, es decir un segmento de ADN unido a un segmento de aflatoxina que induce la aparición de mutaciones frecuentes en particular en la proteína supresora de tumores *p53*.^{72,73} Otra alteración se observa en el gen *K-RAS*, que facilitaría el crecimiento de las células de forma descontrolada, o aberraciones en las rutas *Notch*.⁷⁴

Ahora bien en el proceso de progresión del carcinoma hepatocelular se han implicado varias vías las cuales incluyen la sobreexpresión y mutación del promotor *TERT*, los cuales están presentes en el 90% de casos de CHC en el cual hay un acortamiento de telómeros; segundo la vía *Wnt/b-catenina* principalmente en paciente con infección por VHB y tumores bien diferenciados; tercero la vía de inactivación de *p53* con lo que adquiere capacidad para evitar la supresión tumoral; en cuarto lugar, alteración del complejo de remodelación de cromatina; quinto la vía activación de la familia de protooncogenos *Ras* y finalmente la vía del estrés oxidativo, todas estas vías contribuyen a la progresión y formación del CHC.⁷³

Las células estrelladas hepáticas o células perisinuoidales son los principales mediadores celulares de fibrosis y cirrosis hepática, que actúan en respuesta al daño hepático, y están fuertemente asociada al CHC, por lo tanto en la inflamación del hígado se produce un microambiente patológico con un infiltrado de células inmunológicas innatas, células estrelladas que en conjunto producen un medio protumoral con colágeno, múltiples proteínas de la matriz extracelular, factores de crecimiento y citosinas.⁷³

A diferencia del VHB, el VHC no puede integrarse en el genoma del huésped, aunque los mecanismos moleculares de progresión de la enfermedad que conducen a fibrosis, cirrosis y CHC aún no están claros del todo, una teoría sugiere que la respuesta inmunológica mediante citosinas inflamatorias hacia proteínas nucleares del virus produce un ciclo continuo de muerte y

regeneración de hepatocitos que provoca un acumulo de mutaciones genéticas, hacia la formación del cancer.^{72,75}

En cuanto a la inducción de cáncer hepático relacionado a hígado graso, actualmente no se comprende del todo, sin embargo, la evidencia sugiere que la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina puede tener un papel significativo, debido a que la hiperinsulinemia aumenta la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) que activan vías señalización que conducen al desarrollo de hepatocitos displásicos.⁷² así como también ciertos genes modificadores de la enfermedad como lo es el gen *PNPLA3* que codifica la proteína 3 se encuentra alterado, y hay evidencia que correlaciona la alteración de este gen con la gravedad de la enfermedad del carcinoma hepático en la esteatosis hepática no alcohólica.⁶²

En el contexto de la hemocromatosis, el exceso de hierro hepático genera un exceso de radicales libres que dañan el ADN y provoca la mutación del mismo hacia el cáncer hepático, los pacientes primero desarrollan cirrosis y entre el 40-60% finalmente produce hepatocarcinoma.⁷²

3.3 Manifestaciones clínicas del cáncer hepático

Entre las manifestaciones clínicas de los pacientes con CHC se incluyen dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pérdida de peso, y función hepática descompensada evidenciada por alteración en enzimas hepáticas con cirrosis. El abdomen agudo secundario a la ruptura del tumor con hemorragia intraabdominal es una manifestación poco común. Más de la mitad de los pacientes con CHC presenta anemia, aunque en algunos casos se ha reportado eritrocitosis secundaria a producción extrarrenal de eritropoyetina. En 10% a 20% de los casos es posible auscultar un soplo hepático.⁶⁹

Al momento del diagnóstico del CHC los pacientes suelen estar asintomáticos, sin embargo, los síntomas que se presentan en etapas avanzadas del cáncer incluyen dolor abdominal, pérdida de peso, dolor torácico pleurítico por masas subescapulares o dolor óseo por metástasis a distancia.⁷⁶

La formación del tumor induce a un empeoramiento de la función hepática debida al reemplazo de tejido hepático funcional con tejido neoplásico, o por invasión de la vena porta, por lo que la ascitis, peritonitis bacteriana espontanea, hemorragia por varices, ictericia secundaria y la encefalopatía hepática pueden suscitar sospechas de la presencia del mismo.⁷⁶

La exploración física suele encontrar signos de cirrosis con hipertensión portal, incluidos angiomas aracniformes, ictericia, ginecomastia, eritema palmar, ascitis y caput

medusa. Ocasionalmente se presenta un soplo sobre el hígado debido a la naturaleza altamente vascularizada del tumor.⁷⁶

3.4 Diagnóstico del cáncer hepático

Como primera instancia, y dado que se ha estudiado que la cirrosis precede a la mayoría de los casos de cáncer hepático, es recomendable mantener un control periódico en los pacientes con alto riesgo. Es recomendable el cribado en pacientes con cirrosis cada 6 meses independientemente de la etiología, especialmente si el diámetro de un nódulo a nivel hepático excede los 10 mm, la probabilidad de que la aparición de este, detectado mediante ecografía sea un CHC es muy alta.⁷⁷

La factibilidad de las opciones curativas es el objetivo de la vigilancia sobre el CHC, según las guías la AASLD los criterios para el diagnóstico de CHC no se basan en una biopsia confirmatoria sino en características de imagen bien definidas.^{78,79}

El monitoreo debe basarse en un examen ecográfico ya que el análisis de estudios recientes muestra que la determinación de *α-fetoproteína* carece de la sensibilidad y especificidad adecuadas para vigilancia y para diagnóstico, sin embargo, este sí juega un papel importante de marcador pronóstico una vez diagnosticado.^{78,79}

El Colegio Americano de Radiología creó el Sistema de Informes y Datos Hepáticos (LI-RADS), el cual es un método en radiología para categorizar los hallazgos hepáticos en pacientes con factores de riesgo de desarrollar CHC, aunque fue creada en el 2011 ha habido actualizaciones hasta el 2018 para que coincida con los criterios de la AASLD, este método abarca 7 categorías de LR-1 a LR-5, LRM y LR-NC.⁷⁹

Así por ejemplo la categoría LR-NC (no categorizable) se aplica cuando la omisión o degradación de la imagen impide la categorización. La categoría LR-1 se refiere a que son definitivamente benignas; LR-2 se aplica a probablemente benignas, van desde quistes simples hasta nódulos distintivos LR-2, los cuales son nódulos menores de 20 mm con ausencia de cualquier característica importante de CHC. LR-3 se aplica a aquellos con probabilidad intermedia de CHC o nódulos verdaderos con una o dos características malignas. LR-4 probablemente CHC, LR-5 definitivamente CHC y LR-M probablemente maligna no específica de CHC.⁸⁰

De esta manera la categoría LR-1 tiene cero por ciento de ser hepatocarcinoma, LR-2 13%, LR-3 38%, LR-4 74% y LR-5 94% de probabilidad de ser hepatocarcinoma.⁸⁰

Una biopsia se justifica cuando las imágenes con contraste no son factibles o los hallazgos no son característicos de carcinoma. En la categoría LR-3, LR-4 o LR-M puede ser de ayuda en las decisiones de manejo sin embargo un informe radiológico no debe obligar al médico a realizar una biopsia. Y en general una categoría LR-5 no requiere prueba patológica de diagnóstico.^{79,80}

Existen disponibles actualmente una diversidad de marcadores tumorales, el más evaluado es la *α-fetoproteína*, hasta hace poco tiempo era la única herramienta disponible, sin embargo, este ha mostrado un bajo desempeño ya que presenta valores normales en tumores iniciales en muchos de los casos, por lo que no es una herramienta de cribado eficaz para la detección precoz, y en general no pueden competir con la fiabilidad de la ecografía.⁷⁷

Con respecto al sistema de estadificación del cáncer hepático no existe un consenso que indique cual es el mejor, esto debido a la heterogeneidad geográfica en cuanto a gravedad de la función hepática y tratamientos, lo que refleja que no existe una estadificación universal que se adapte a todas las variables del paciente y características del tumor.⁸¹

El sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) - TNM para carcinoma hepatocelular, identifica los factores de pronóstico más importantes como el número de tumores, la presencia y extensión de la invasión vascular dentro del tumor. El sistema de estadificación Okuda incluye el tamaño del tumor y la gravedad de la cirrosis, medidos por la cantidad de ascitis, albúmina sérica y niveles de bilirrubina. La puntuación del Programa Italiano de Cáncer de Hígado (CLIP) combina el índice de gravedad de la cirrosis hepática en bases al estadio *Child-Pugh*, la morfología, extensión del tumor, niveles séricos de *α-fetoproteína* y la trombosis de la vena porta para determinar el pronóstico de los pacientes con cáncer de hígado.⁸¹

Y por último el sistema de estadificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) identifica los estadios clínicos según la extensión del tumor primario, la invasión vascular y la diseminación extrahepática por el tumor, el estado funcional de las personas individuales y la función hepática inicial.⁸¹

3.5 Tratamiento del cáncer hepático

El diagnóstico de cáncer hepático generalmente se produce en estadios avanzados misma situación contribuye al mal pronóstico del mismo. La hepatectomía parcial, trasplante hepático, el uso de sorafenib, quimioterapia e inmunoterapia son considerados opciones de tratamiento, esta última se encuentra en fases de desarrollo.^{82,83}

El tratamiento del cáncer hepático en etapa temprana se basa en la hepatectomía parcial la cual puede ser curativa, considerando la función hepática del paciente, por lo que se

recomienda la resección en pacientes con clase A de *Child-pugh* sin hipertensión portal, así también el trasplante ofrece una opción de tratamiento curativo en esta etapa del cáncer.⁸¹

También en una etapa temprana el trasplante hepático tiene la ventaja de corregir la cirrosis subyacente, reducir el riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria y, en general, se ha considerado el tratamiento de elección para pacientes con CHC en estadio temprano con cirrosis de moderada a grave, la elección de estos pacientes se basa en criterios de Milán los cuales incluyen un solo tumor menor de 5 cm o no más de tres con el mayor no superior a 3 cm, en ambas situaciones sin evidencia de afectación extrahepática.⁸¹

En una etapa intermedia en la cual el tumor es irresecable la terapia de embolización transarterial o radioembolización aprovecha el riego sanguíneo arterial característico del hepatocarcinoma e induce la necrosis tumoral mediante la canulación selectiva de las arterias hepáticas que alimentan el tumor, es decir se obstruye el paso de sangre hacia el tumor, de manera que no siga creciendo. La idea consiste en ubicar la arteria principal que alimenta al tumor para causar una necrosis tras liberar partículas embolizantes o quimioterapéuticos.^{81,84}

En una etapa avanzada del tumor existen particulares opciones, como el caso de la terapia sistémica con sorafenib el cual es un inhibidor de quinasa múltiple, es la primera terapia dirigida aprobada para el tratamiento de CHC avanzado en pacientes con función hepática relativamente conservada principalmente aquello con función hepática *Child-pugh* A.⁸¹

No existe una terapia de segunda línea quimioterapéutica para los que fracasen con sorafenib, en el caso de la quimioterapia citotóxica con doxorrubicina el cual ha sido el más estudiado, debido a que el carcinoma hepatocelular es considerado tumor resistente a la quimioterapia a su vez no es bien tolerada en aquellos pacientes con disfunción hepática subyacente, así mismo se ha demostrado que el CHC tiene la característica de ser inmunogénico por lo que se han introducido estrategias terapéuticas inmunológicas.⁸¹

Como dato interesante, aunque todavía están en investigación, la bioterapia oncológica utiliza virus como adenovirus, parvovirus, virus del herpes entre otros los cuales son adaptados mediante ingeniería genética y que se replican selectivamente en tejidos cancerosos para lisar las células tumorales.^{81,82}

En cuanto a estrategias terapéuticas para los factores que recientemente guardan relación con el inicio del cáncer hepático, en el caso de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, actualmente no existe terapéutica, por lo que las modificaciones del estilo de vida, el ejercicio físico y la pérdida de peso siguen siendo la piedra angular para pacientes que inician con dicho cuadro.⁸⁵

3.6 Complicaciones del cáncer hepático

El Instituto Nacional de Cáncer en el 2010 en un estudio de cohorte de 2,834 pacientes en los Estados Unidos que fueron dados de alta con procedimientos hepáticos y un diagnóstico de neoplasia hepática primaria se describe que entre los procedimientos hepáticos realizados en estos pacientes estaban la lobectomía hepática y ablación, con una mortalidad hospitalaria global de 6.52% principalmente en aquellos con comorbilidades preexistentes.⁸⁶

La rotura del CHC es una complicación potencialmente mortal, esta viene precedida de la progresión tumoral, insuficiencia hepática y ruptura espontánea con hemorragia intraperitoneal. Hasta la fecha, no existen pautas definidas para el manejo del CHC roto.⁸⁷

Aunque no se comprenden los mecanismos de ruptura espontánea este tumor, el CHC tiene una gran capacidad de invasión vascular y angiogénesis. La dimensión del tumor, la localización subcapsular, el aumento de la presión intratumoral, la congestión vascular, la cirrosis hepática, la trombosis de la vena porta y el crecimiento extrahepático son factores de riesgo de rotura espontánea del CHC, siendo el promedio de edad de ruptura de 55.6 años, en la clínica el dolor abdominal de inicio epigástrico, inestabilidad hemodinámica e irritación peritoneal es el cuadro clínico más común.⁸⁷

El diagnóstico precoz sigue siendo difícil, y el crecimiento agresivo y la metástasis son los principales factores que contribuyen a la alta tasa de mortalidad del CHC, hay estudios que indican que la metástasis extrahepática no es frecuente, sin embargo los factores de lesión intrahepática avanzada, la presencia de invasión tumoral vascular, marcadores tumorales altos, e infecciones virales concomitantes contribuyen al riesgo de metástasis extrahepática, con preferencia al pulmón, hueso, ganglios linfáticos, y glándula suprarrenal.^{88—90}

ANÁLISIS

Dado que la mayoría de casos de cáncer hepático en América son detectados en etapas avanzadas, porque se subestima un diagnóstico oportuno, ha influido en que la supervivencia de esta enfermedad haya disminuido a un 20% y que la relación entre la morbilidad y mortalidad sea 1 a 1 en comparación a otros tipos de cáncer.

Con base en los estudios descritos con anterioridad sobre la caracterización epidemiológica del cáncer hepático en América se puede argumentar un patrón de factores que contribuyen a aumentar las cifras de incidencia y prevalencia en la población adulta de esta región, que en muchos de los casos la enfermedad se desarrolla en forma silente desde el inicio de la etapa adulta, ya que en raras ocasiones se observa en las primeras cuatro décadas de vida, la media en la que debuta la enfermedad es alrededor de los 63-65 años, orientando a que uno o varios factores no considerados habían estado consolidando la enfermedad.

La bibliografía estudiada muestra una alta prevalencia de cáncer hepático, en orden decreciente, para Guatemala seguido de Nicaragua, Haití, Estados Unidos, El Salvador, México, Colombia, Chile, Brasil y Argentina, con proporciones similares de mortalidad como ya se describió en cuanto a la relación de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad, exceptuando Estados Unidos donde existe una mayor regulación sanitaria, lo que sugiere que las medidas de prevención y promoción en estos países no se están implementando o llevando a cabo satisfactoriamente.

Alrededor del 80% de casos de cáncer hepático se presenta en países en vías de desarrollo que en su mayoría se encuentran en Latinoamérica, donde el 60% de casos de cáncer hepático son secundarios a la infección por el VHB, y en el caso del producido por VHC es debido a falta de pruebas y terapias antivirales contra la hepatitis C, en contraste con países desarrollados o con economías emergentes donde los trastornos metabólicos como la obesidad, representan la mayoría de casos relacionados al cáncer hepático actualmente.

Aunque la prevalencia de infección por hepatitis C en la región no es elevada, que va de 0.6% al 1.3%, los pocos casos descritos son producto del transmitido por sangre, y también en relación al consumo de opioides, 75% al 85% de los cuales progresaran a una infección crónica y el consecuente desarrollo de CHC no obstante en menor proporción que el VHB, por lo tanto, la alta letalidad del mismo nos lleva a considerar el mismo interés para este virus en particular en relación al VHB.

El riesgo de desarrollar cáncer hepático en personas infectadas con VHB depende de la carga viral, aunque no hay un nivel de corte discreto, tener copias virales > 105/ml confiere un riesgo de 2 a 3 veces mayor de CHC durante un período de seguimiento de 8 a 10 años, en contraste con una carga viral más baja, sin embargo el hecho de ser un portador crónico de VHB confiere de un 10% a un 25% de riesgo de desarrollar cáncer hepático, por lo tanto es importante la vacunación contra este virus para reducir este riesgo.

El hecho de que la región en los últimos años dejó de ser predominantemente rural a una región predominantemente urbana, superando el 80% de personas que viven en un área urbana, repercute en los estilos de vida de la mayoría de estas personas, a través del aumento del sedentarismo especialmente en jóvenes y consumo de alimentos poco nutritivos, con alto contenido de sodio, fructuosa y preservantes, contribuyendo a la prevalencia de obesidad 26.8% y diabetes 18%, los cuales guardan relación con la EHGNA y en consecuencia contribuyen a la carga de factores de riesgo que condicionan el cáncer hepático.

Actualmente en la región uno de los factores más importantes en relación a un trastorno subyacente para el desarrollo de cáncer hepático es la EHGNA asociado estrechamente a la obesidad, que en la región de América es más del doble observado a nivel mundial, 26.8% que corresponde a la región de las Américas en contraste con el 12.9% a nivel global, de ahí que la pérdida de más del 10% de peso corporal se asocia con una mejoría en todas las características de la EHNA, incluida la inflamación portal y la fibrosis.

La obesidad en un inicio fue un problema de países con altos índices de desarrollo, o de las poblaciones con vida urbana y sedentaria, sin embargo, se ha identificado que en la región el acceso a alimentos baratos y poco nutritivos es cada vez mayor, sin embargo, hay pocos estudios en la región que consideren los alimentos sumamente refinados, con alto contenido de fructuosa, sodio y altamente procesados en relación a al auge de enfermedades hepáticas que evolucionan hacia el cáncer.

El consumo de 10 g de alcohol al día representa un riesgo alrededor del 4% de incidencia y mortalidad por cáncer hepático, considerando que el consumo de alcohol en el continente americano es 30% más que el promedio mundial, el riesgo de desarrollar esta patología se eleva en regiones con alta prevalencia de VHB y VHC lo que explica que los países en vías de desarrollo tengan los porcentajes más altos de morbilidad y mortalidad, por ello es indispensable la cultura de prevención y promoción de la salud en países donde existen barreras significativas en materia de salud.

El consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas y fumonisinas, como el caso de México y Centroamérica donde el maíz es el alimento de la canasta básica en el cual se ha descrito mayores porcentajes de contaminación por esta micotoxina, contribuyen al desarrollo y prevalencia de cáncer hepático en esta parte del continente, principalmente en regiones con clima templado, que según la información descrita en muchos de los casos la exposición se debe al consumo de un único alimento básico contaminado.

El comprender que los estilos de vida saludable en relación al ejercicio físico son importantes para la disminución de triglicéridos intrahepáticos y marcadores de daño hepatocelular en paciente con EHGNA de manera independiente a la pérdida de peso, servirá para incentivar a los diferentes sectores a establecer una rutina de 150 a 200 minutos de actividad física aeróbica por semana.

Los estudios en la región indican que los alimentos ricos en ácidos grasos saturados y alimentos esteatógenos como los aditivos de fructuosa y sacarosa fomentan la EHGNA el cual al establecerse favorece la alteración de la composición bacteriana intestinal favoreciendo un estado proinflamatorio que precede al desarrollo de trastornos metabólicos como la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes por lo que recomiendan adoptar una dieta mediterránea la cual se relaciona con un riesgo menor de desarrollar CHC y mortalidad global por cáncer.

Hay pocos estudios realizados que respaldan que el contacto con productos utilizados para la fabricación de plástico PVC sea una causa para carcinogénesis hepática sin embargo especifican que dos tercios de todos los productos químicos industriales pueden provocar cambios grasos a nivel hepático sin que haya obesidad o hábito de consumo de alcohol de por medio, por lo que convendría considerar mayores investigaciones sobre la fabricación de plástico y el uso cotidiano del mismo en relación a afecciones hepáticas que evolucionan al cáncer.

Los pacientes con CHC al momento del diagnóstico suelen ser asintomáticos, situación que afecta significativamente un diagnóstico oportuno, sin embargo, el evidenciar los factores de riesgo presentes en el individuo favorecen en encauzar el diagnóstico, no dejando de lado las pruebas de función hepática y marcadores tumorales que no son tan confirmatorios como el caso de las imágenes diagnósticas.

El mal pronóstico de la enfermedad de cáncer hepático es producto de que en su mayoría se diagnostica en etapas avanzadas, el tratamiento se sujeta a la fase en la que se diagnostica la enfermedad, según los datos observados, se deduce el alto coste del mismo, por implicar trasplante y tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos, sin excluir el uso de fármacos quimioterapéuticos, no son del todo accesibles.

CONCLUSIONES

En la región de las Américas el cáncer hepático afecta a mujeres, y a hombres en mayor proporción, con datos similares de morbilidad y mortalidad, y guarda relación con factores importantes que se establecen durante varios años hasta el apareamiento de la enfermedad, sin embargo, el conocerlos puede mejorar los datos de incidencia y prevalencia principalmente en países en vías de desarrollo.

Esta monografía permite comprender el comportamiento del cáncer hepático en la región través de las características epidemiológicas para ser de utilidad al sector de salud público y orienta sobre como priorizar los recursos aplicados a la salud, considerando que muchos de los factores descritos que se relacionan con el desarrollo de cáncer hepático en la región, tienen un carácter modificable a nivel individual y colectivo.

La infección por el VHB y el estado de portador crónico juega un papel importante en el apareamiento del cáncer hepático en países en vías de desarrollo, principalmente en los individuos donde la carga viral es superior a 105 copias virales/ml, por lo que la vacuna contra este virus es de vital importancia para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad.

La infección por el VHC y el estado de portador crónico no es prevalente en la región de las Américas, sin embargo, la letalidad del virus le confiere la misma importancia en relación al VHB y en la génesis del CHC.

La creciente epidemia de obesidad y diabetes en la región, en relación estrecha con la EHGNA y EHNA pareciera ir formando una transición en cuanto a la relación del cáncer hepático con los virus de la hepatitis, el cual va disminuyendo, hacia un aumento de casos de obesidad y diabetes relacionados con la formación de cáncer hepático, sin embargo, se encontraron pocos estudios que describan como un producto de consumo cotidiano y altamente procesado o modificado se el desenlace para la EHGNA.

El consumo de alcohol continúa siendo factor importante para el desarrollo de cáncer hepático, considerando que la región la tasa de consumo per cápita por persona es superior al resto del mundo, 9.7 litros de alcohol puro anual por persona en América del Norte, en comparación con Latinoamérica y El Caribe, 6.8 litros de alcohol puro anual por persona, y entre los consumidores que caen en la categoría de consumo excesivo se encuentran los países centroamericanos.

El consumo de un único alimento básicos contaminados con hongos del género *Aspergillus Flavus* o *Parasictus* los cuales producen aflatoxinas y fumonisinas influyen en el desarrollo de

cáncer hepático en regiones principalmente cálidas donde este hongo es prevalente, lo que conlleva a brindarle importancia a las políticas de regulación sobre el almacenamiento, análisis y muestreo de granos y derivados de consumo cotidiano, con énfasis en países en vías de desarrollo.

Los estilos de vida que involucran adoptar el consumo de una dieta mediterránea y ejercicio físico aeróbico contribuyen a minimizar el riesgo de progresión de EHGNA a un posible cáncer hepático.

El diagnóstico de cáncer hepático se produce en etapas avanzadas de la enfermedad en la mayor parte de la región, existe una pésima vigilancia y control de la enfermedad posterior al diagnóstico, generalmente por los altos costos que involucra un seguimiento especializado y tratamiento adecuado, en etapas temprana, intermedia y tardía, por lo que es prudente profundizar sobre nuevos marcadores tumorales, que garantice un diagnóstico oportuno. ¿Existen nuevos marcadores tumorales en cáncer hepático, cuales están en desarrollo, y serían factibles de implementarlas en la región?

Durante el desarrollo de este trabajo se encontró poca información en idioma español haciendo referencia a la poca investigación sobre el tema en la región de Latinoamérica, en contraste con Norte América que presenta la mayor parte de información.

Es oportuno involucrar más estudios que abarquen productos de consumo masivo con bajo contenido nutricional, en función de la influencia que tienen sobre el inicio de patologías hepáticas y metabólicas, considerando que un buen porcentaje de estas enfermedades surgen después de varios años de exposición a factores extrínsecos, así como de fármacos u otros factores no contemplados en este trabajo que contribuyan al desarrollo de afecciones hepáticas hacia el cáncer.

Los factores importantes que condicionan el cáncer hepático en la región de América nos muestra el carácter multicausal de esta enfermedad, siendo útil para decidir cuáles son los factores más importantes y cuáles son los factores triviales que están presentes en la región, puesto que un factor débil que este bastante presente en la población, puede ser responsable de una mayor incidencia de la enfermedad que un factor fuerte con rara presencia.

Se consideran las fuentes utilizadas para este trabajo con muy alto nivel de fiabilidad, al ser corroboradas por diferentes instituciones especializadas en enfermedades hepáticas, cáncer, gastroenterología, nutrición, epidemiología entre otras, así como de diferentes instituciones mundiales de salud, sin embargo, no se encontraron detalles puntuales de cada país en la región.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar investigaciones puntuales en cada país de la región, sobre qué factores en concreto están condicionando el inicio de la enfermedad de cáncer hepático y así fortalecer el sistema de vigilancia, investigación y daños en salud pública, enfatizando la prevención y promoción de la salud, considerando la naturaleza modificable de la mayoría de factores que contribuyen al desarrollo de este cáncer.

Considerando la naturaleza del VHB y VHC en cuanto a su progresión hacia el cáncer hepático, es prudente garantizar el cumplimiento del esquema de vacunación para el VHB, enfatizando la accesibilidad de las pruebas diagnósticas para el VHC, control de hemoderivados antes de una transfusión, agujas desechables de un solo uso, esterilización efectiva de instrumentos quirúrgicos y dentales, ya que las terapias antivirales y el tratamiento del cáncer son limitados en varios países, por lo que la prevención primaria sea quizá el único enfoque realista y sostenible para disminuir la carga de CHC.

Considerar más investigaciones sobre nuevas sustancias o fármacos no contemplados en el trabajo que por diversos motivos no han sido estudiados principalmente en la región de Latinoamérica, y que representan factores importantes para el desarrollo de cáncer hepático.

Es importante nuevas investigaciones sobre las concentraciones de aflatoxinas en el grano de maíz principalmente en Centroamérica y países donde su consumo es cotidiano, y brindarles importancia a las políticas de regulación sobre el almacenamiento, análisis y muestreo de granos y derivados de consumo cotidiano a través de una mayor accesibilidad a laboratorios y centros de monitoreo, con énfasis en los países en vías de desarrollo.

Se recomienda la vigilancia como estrategia de prevención en pacientes con cirrosis hepática o infección crónica por VHB y VHC, a través el uso de imágenes diagnósticas, con un intervalo de vigilancia óptimo cada 6 meses, en conjunto con la detección de niveles de α -fetoproteína como complemento.

Minimizar el consumo de alcohol y tabaco a través de medidas de promoción de la salud, así como implementar una dieta saludable que favorezca a mitigar la obesidad y síndrome metabólico, para reducir la lesión hepática relacionada con el hígado graso, cirrosis y CHC consecuentemente.

Referencias bibliográficas

1. United Nations, Department of Economics and Social Affairs. Population and Vital Statistics Report [en línea]. New York: United Nations; 2021 Feb [citado 7 Sept 2021]. Disponible en: https://unstats.un.org/unsd/demographic-social/products/vitstats/sets/Series_A_2021.pdf
2. ----- . Department of Economics and Social Affairs. Demographic yearbook [en línea]. New York: United Nations; 2019 [citado 7 Sept 2021]. Disponible en: <https://unstats.un.org/unsd/demographic-social/products/dyb/dybsets/2019.pdf>
3. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Anuario estadístico de América Latina y El Caribe [en línea]. Santiago de Chile: Naciones Unidas; 2020 [citado 20 Ago 2021]. Disponible en: https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/46739/S2000544_es.pdf
4. United Nations, Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population prospects 2019: Demographic profiles [en línea]. New York: Naciones Unidas; 2019 [citado 20 Ago 2021]. Disponible en: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Volume-II-Demographic-Profiles.pdf
5. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2021 [en línea]. Atlanta Georgia: American Cancer Society; 2021 [citado 17 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>
6. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Álvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer* [en línea]. 2019 Oct [citado 1 Sept 2021]; 147:317–330. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.32723>
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [en línea]. 2021 [citado 1 Sept 2021]; 71:209–249. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
8. Norat T, Aune D, Navarro-Roseblatt D, Abar L, Greenwood D. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer [en línea]. World Cancer Research Fund; 2015 [citado 1 Sept 2021]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/liver-cancer-report.pdf>

9. Pan American Health Organization. Salud en las Américas 2017 [en línea]. Washington, DC.: OPS; 2017 [citado 1 Sept 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/wp-content/uploads/2017/09/Print-Version-Spanish.pdf>
10. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Panorama de la seguridad alimentaria y nutrición en América Latina y el Caribe [en línea]. Santiago de Chile: FAO; 2020 [citado 5 Sept 2021]. Disponible en: <https://www.ifad.org/documents/38714170/42182280/panorama2020.pdf/2a9c3dac-6730-4ccf-07da-ec53dac91f9f>
11. Namdar-Irani M, Qualitas A. Combate contra la obesidad y sobrepeso: iniciativas del sector privado en América Latina y el Caribe [en línea]. Santiago de Chile: FAO; 2021 [citado 5 Sept 2021]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/cb2369es/cb2369es.pdf>
12. Rotonya MC, Amanke O, Vandana K. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am* [en línea]. 2017 [citado 25 Ago 2021]; 45 (4): 639-652. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127277/pdf/nihms823247.pdf>
13. Cherpitel CJ, Borges G, Giesbrecht N, Monteiro M, Stockwell T. Prevention of alcohol-related injuries in the Americas: from evidence to policy action [en línea]. Washington DC: PAHO; 2013 [citado 6 Sept 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/6085/Prevention%20of%20alcohol-related%202013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Pan American Health Organization. Regional status report on alcohol and health in the Americas 2020 [en línea]. Washington DC: PAHO; 2020 [citado 6 Sept 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53579>
15. ----- . Regional status report on alcohol and health in the Americas [en línea]. Washington DC: PAHO; 2015 [citado 6 Sept 2021]; p.80. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7670>
16. Ruiz Velasco JA, Higuera de la Tijera MF, Castro Narro GE, Zamarripa Dorsey F, Abdo Francis JM, Aiza Haddad I, et al. Consenso mexicano de hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2020 [citado 6 Sept 2021]; 85 (3): 332–353. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090620300483>
17. Makarova-Rusher OV, Altekruise SF, McNeel TS, Ulahannan S, Duffy AG, Graubard BI, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the

- United States. *Cancer* [en línea]. 2016 Jun [citado 7 Sept 2021]. 122 (11): 1757-1765. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.29971>
18. Rojas Hurtado MP, Herrán Falla OF, Torres Ibargüen MZ, Díaz Muñoz GA, Vries E. Variaciones hipotéticas en la incidencia y la fracción atribuible poblacional de cánceres hepático, colorrectal y de mama, como efectos de la reducción teórica del índice de masa corporal en Colombia, 2016 - 2050. *Rev Fac Nac Salud Pública* [en línea]. 2021 Mayo [citado 10 Sept 2021]; 39 (2): 1–14. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/342008/20805335>
 19. Cisneros Garza LE, González Huevo MS, López Cossio JA, Kuljacha Gastelum AL. Caracterización del carcinoma hepatocelular en México. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2018 Jul 1 [citado 19 Sept 2021]; 83(3):223–227. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090618300314>
 20. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* [en línea]. 2021 Ene 1 [citado 1 Sept 2021]; 71 (1): 7–33. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21654>
 21. Naciones Unidas. Panorama social en América Latina 2018 [en línea]. Santiago: CEPAL; 2018 [citado 25 Ago 2021]. p. 233. Disponible en: https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/44395/S1900051_es.pdf
 22. Kielstra P. Control del cáncer, acceso y desigualdad en América Latina: Una historia de luces y sombras [en línea]. Gran Bretaña: The Economist Intelligence Unit; 2017 [citado 10 Sept 2021]. Disponible en: https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/Cancercontrol_accessandinequalityinLatinAmerica-SPANISH_0.pdf
 23. Itriago L, Silva N, Cortes G. Cáncer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev Med Clin Condes* [en línea]. 2013 [citado 10 Sept 2021]; 24 (4): 531-552. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF_revista_médica/2013/4_julio/1_Dra.-Laura-Itriago-G.pdf
 24. Seyda Seydel G, Kucukoglu O, Altinbas A, Oguz Demir O, Yilmaz S, Akkiz H, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol* [en línea]. 2016 [citado 10 Sept 2021]; 15(5):662–672. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119306271>
 25. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The state of food security and

- nutrition in the world: Transforming food systems for affordable healthy diets [en línea]. Roma: FAO; 2020 Jul [citado 10 Sept 2021]. p.290. Disponible en: <http://www.fao.org/3/ca9692en/ca9692en.pdf>
26. Beutler BD, Ulanja MB, Krishan R, Aluru V, Ndukwu ML, Hagen MM, et al. Sociodemographic characteristics as predictors of outcomes in hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer Control* [en línea]. 2020 Ene [citado 19 Sept 2021]; 27 (1): 1–11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7791478/pdf/10.1177_1073274820956615.pdf
 27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American association for the study of Liver diseases. *Hepatology* [en línea]. 2018 Ene 1 [citado 28 Ago 2021]; 67 (1): 328–57. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.29367>
 28. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Masuzaki R, Moriyama M, Omata M. Molecular mechanisms: connections between nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2020 Feb 23 [citado 20 Ago 2021]; 21 (4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/4/1525/htm>
 29. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Adv Ther* [en línea]. 2019 [citado 28 Ago 2021]; 36 (7): 1574–1594. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12325-019-00960-3.pdf>
 30. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, et al. Diet and non-alcoholic fatty liver disease: the mediterranean way. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2019 Ago 21 [citado 28 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747511/pdf/ijerph-16-03011.pdf>
 31. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity epidemiology trends by race/ethnicity, gender, and education: national health interview survey, 1997–2012. *Gastroenterol Clin North Am* [en línea]. 2016 Dic [citado 14 Sept 2021]; 45 (4): 571-579. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5599163/pdf/nihms823249.pdf>
 32. Popkin BM, Reardon T. Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obes Rev* [en línea]. 2018 Ago [citado 14 Sept 2021]; 19 (8): 1028-1064. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103889/pdf/nihms973289.pdf>

33. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med* [en línea]. 2018 [citado 28 Ago 2021]; 33 (1): 64–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768549/pdf/kjim-2017-343.pdf>
34. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* [en línea]. 2017 [citado 26 Ago 2021]; 9 (9): 1–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622741/pdf/nutrients-09-00981.pdf>
35. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning J, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [en línea]. 2017 [citado 26 Ago 2021]; 176 (1): 139–148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276362/pdf/nihms-547033.pdf>
36. Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr* [en línea]. 2013 Mar [citado 15 Sept 2021]; 4 (2): 220-225. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649102/pdf/220.pdf>
37. Softic S, Cohen DE, Kahn RC. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* [en línea]. 2017 [citado 26 Ago 2021]; 176 (3): 1282–1293. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838515/pdf/nihms758570.pdf>
38. Moraes Ferrari GL, Oliveira Werneck A, Rodrigues da Silva D, Kovalskys I, Gómez G, Rigotti A, et al. Socio-demographic correlates of total and domain-specific sedentary behavior in Latin America: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2020 Ago [citado 28 Ago 2021]; 17 (15): 1–19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432879/pdf/ijerph-17-05587.pdf>
39. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2014 [citado 25 Ago 2021]; 20 (43): 16079–16094. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239493/pdf/WJG-20-16079.pdf>
40. George ES, Forsyth A, Itsiopoulos C, Nicoll AJ, Ryan M, Sood S, et al. Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Adv Nutr* [en línea]. 2018 [citado 25 Ago 2021]; 9 (1): 30–40. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333937/pdf/nmx007.pdf>

41. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SS. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2020 [citado 25 Ago 2021]; 115 (2): 165–178. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/02000/ACG_Clinical_Guideline__Small_Intestinal_Bacterial.9.aspx
42. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2010 [citado 25 Ago 2021]; 16 (24): 2978-2990. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890937/pdf/WJG-16-2978.pdf>
43. Rao SS, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol* [en línea]. 2019 Oct [citado 25 Ago 2021]; 10: 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6884350/pdf/ct9-10-e00078.pdf>
44. Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ, Shen Bo. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis* [en línea]. 2016 [citado 25 Ago 2021]; 25 (2): 159–165. Disponible en: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/1101/348>
45. Strathearn LS, Stepanov AI, Font-Burgada J. Inflammation in primary and metastatic liver tumorigenesis—under the influence of alcohol and high-fat diets. *Nutrients* [en línea]. 2020 Mar [citado 28 Ago 2021]. 12 (4): 933. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12040933>
46. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [en línea]. 2017 [citado 28 Ago 2021]; 9: 1–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691680/pdf/nutrients-09-01063.pdf>
47. Ma Y, Yang W, Simon T, Smith-Werner S, T-Fung T, Sui S, Chong D, et al. Dietary patterns and risk of hepatocellular carcinoma among US men and women. *Hepatology* [en línea]. 2019 Ago [citado 7 Sept 2021]; 70 (2): 577–586. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545168/pdf/nihms-999544.pdf>
48. Karin M, Dhar D. Liver carcinogenesis: From naughty chemicals to soothing fat and the surprising role of NRF2. *Carcinogenesis* [en línea]. 2016 Mayo [citado 31 Ago 2021]; 37 (6): 541–546. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876993/pdf/bgw060.pdf>

49. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2019 Oct [citado 1 Sept 2021]; 16 (10): 589–604. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813818/pdf/nihms-1055442.pdf>
50. Cogliano JC, Ban R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* [en línea]. 2020 [citado 1 Sept 2021]; 103 (24): 1827-1839. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr483>
51. Mantilla Cruzatti O, Chaman Ortiz J, Randon Leyva C, Padilla M. Hepatocarcinoma y trasplante hepático en Perú: resultados de 15 años del departamento de trasplantes del hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud. *Rev Gastroenterol Peru* [en línea]. 2018 [citado 10 Sept 2021]; 38 (3): 234-41. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v38n3/a03v38n3.pdf>
52. Lampel KA, Al-Khaldi S, Cahill SM, editores. *Bad bug book: handbook of foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins* [en línea]. 2 ed. Maryland: Food and Drug Administration; 2012 [citado 9 Sept 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/83271/download>
53. International Agency for Research on Cancer. Chemical agents and related occupations. [en línea]. France: IARC; 2012 [citado 9 Sept 2021]; 100 (F): 9–562. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Chemical-Agents-And-Related-Occupations-2012>
54. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma, present and future. *Clin Liver Dis* [en línea]. 2011 Mayo [citado 9 Sept 2021]; 15 (2): 223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141529/pdf/nihms617002.pdf>
55. National Toxicology Program. Aflatoxins. En: 14th report on carcinogens. [en línea]. Triangle Park, NC: National Toxicology Program; 2016 [citado 9 Sept 2021]. Disponible en: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>
56. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect* [en línea]. 2010 Jun [citado 9 Sept 2021]; 118 (6): 818. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2898859/pdf/ehp-118-818.pdf>

57. Wild CP, Miller JD, Groopman JD, editores. Mycotoxin control in low-and middle-income countries [en línea]. Francia: IARC; 2015 [citado 9 Sept 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350558/pdf/Bookshelf_NBK350558.pdf
58. Torres O, Matute J, Gelineau-Van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE, et al. Human health implications from co-exposure to aflatoxins and fumonisins in maize-based foods in Latin America: Guatemala as a case study. *World Mycotoxin J* [en línea]. 2015 [citado 9 Sept 2021]; 8 (2): 143–159. Disponible en: <https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/WMJ2014.1736>
59. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book [en línea]. 2020 ed. Atlanta: CDC; 2020. Capítulo 4, Enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes [citado el 10 Sept 2021]; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/hepatitis-b>
60. Galindo JL, Lombardi A JJ, Larenas JA, Carrasco AG, Sanhueza L V, Sandoval SR, et al. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. *Rev Chil Cirugía* [en línea]. 2012 [citado 11 Sept 2021]; 64 (5): 472–475. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchcir/v64n5/art11.pdf>
61. Avendaño AC, Solís V, Patrón CA. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Evid Med Invest Salud* [en línea]. 2015 [citado 7 Ago 2021]; 8 (1): 32–36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2015/eo151f.pdf>
62. Meringer H, Shibolet O, Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: should we change the paradigm?. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2019 7 Ago [citado 13 Sept 2021]; 25 (29): 3929-3940. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689810/pdf/WJG-25-3929.pdf>
63. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* [en línea]. 2016 Jul [citado 31 Ago 2021]; 64 (1): 73–84. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.28431>
64. Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma - epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther* [en línea]. 2010 Mayo [citado 13 Sept 2021]; 31 (10): 1051–1063. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2036.2010.04271.x>

65. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [en línea]. 2012 [citado 10 Sept 2021]; 142 (6): 1264-1273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338949/pdf/nihms368362.pdf>
66. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* [en línea]. 2014 Abr [citado 11 Sept 2021]; 3: 31-40. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/343856>
67. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends. *J Hepatol* [en línea]. 2020 Feb [citado 10 Sept 2021]; 72 (2): 250-261. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986771/pdf/nihms-1545163.pdf>
68. Fitzmaurice C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* [en línea]. 2017 Mar [citado 10 Sept 2021]; 3 (4): 524-548. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
69. Uribe Esquivel M, García Sáenz de Sicilia M, Chávez Tapia N, Román Sandoval J. Carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2010 [citado 10 Sept 2021]; 2 (75): 168-176. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-X0375090610873905>
70. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, editores. Cancer incidence in five continents [en línea]. Francia: IARC; 2021 [citado 10 Sept 2021]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents%C2%A0Volume-XI-2021>
71. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Rev Med Clin Las Condes* [en línea]. 2013 [citado 11 Sept 2021]; 24 (4): 553–562. Disponible en: [https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF_revista_médica/2013/4_julio/REV--MED--CLIN.-CONDES---2013;-24\(4\)-WEB.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF_revista_médica/2013/4_julio/REV--MED--CLIN.-CONDES---2013;-24(4)-WEB.pdf)
72. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, Ahmed TS, Ashraf M, Hammouda DM. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanisms and targeted therapies. *Medicina* [en línea]. 2019 Ago [citado 15 Sept 2021]; 55 (9): 526. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina55090526>
73. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al.

- Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* [en línea]. 2016 Abr [citado 15 Sept 2021]; 2 (1): 1–23. Disponible en: https://core.ac.uk/reader/154917403?utm_source=linkout
74. Fernández García M. Farmacoterapia en estudio del cáncer hepático. [tesis Químico Farmaceutico en línea]. España: Universidad de Sevilla España, Facultad de Farmacia; 2020 [citado 15 Sept 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103954/FERNANDEZ%20GARCIA%20MANUEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 75. Bandiera S, Bian CB, Hoshida Y, Baumert TF, Zeisel MB. Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Virol* [en línea]. 2016 Oct [citado 15 Sept 2021]; 20: 99-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120759/pdf/nihms819890.pdf>
 76. Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am* [en línea]. 2010 Dic [citado 19 Sept 2021]; 24 (4): 899-919. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949429/pdf/nihms550985.pdf>
 77. Reig M, Forner A, Avila M, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2021 [citado 11 Sept 2021]; 156 (9): 463.e1-463.e30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>
 78. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* [en línea]. 2011 Mar [citado 19 Sept 2021]; 53 (3): 1020-1022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084991/pdf/hep0053-1020.pdf>
 79. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [en línea]. 2019 [citado 19 Sept 2021]; 156 (2): 477-491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340716/pdf/nihms-1510500.pdf>
 80. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk. *Radiology* [en línea]. 2018 Sept [citado 19 Sept 2021]; 289 (3): 816–830. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2018181494>
 81. Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* [en línea]. 2015 [citado 19 Sept 2021]; 5 (9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561392/pdf/cshperspectmed-HEP->

a021535.pdf

82. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys acta Rev cancer* [en línea]. 2020 Ene [citado 19 Sept 2021]; 1873 (1): 188314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981221/pdf/nihms-1542937.pdf>
83. Orcutt ST, Anaya DA. Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer. *Cancer Control* [en línea]. 2018 Ene [citado 19 Sept 2021]; 25 (1). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933574/pdf/10.1177_1073274817744621.pdf
84. Gastélum Fernández V, Rodríguez Montalvo C, Flores Villalba E, Tijerina Gomez L, Bosques Padilla F, Carrillo M, et al. Embolización transarterial de hepatocarcinoma como terapia down-staging en la realización de trasplante. *Rev Mex Transplantes* [en línea]. 2014 [citado 11 Sept 2021]; 3 (3): 102-106. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2014/rmt143f.pdf>
85. Meroni M, Longo M, Rustichelli A, Dongiovanni P. Nutrition and genetics in NAFLD: the perfect binomium. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2020 Abr [citado 20 Ago 2021]; 21 (8): 2986. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2986/htm>
86. Simons JP, Sing CN, Hill JS, Shah SA, Zhou Z, Tseng JF. In-hospital mortality from liver resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* [en línea]. 2010 Abr [citado 19 Sept 2021]; 116 (7): 1733–1738. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.24904>
87. Nuño Guzmán CM, Marín Contreras ME. Ruptured hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease, a potentially life-threatening complication in a population at increased risk. *Ann Hepatol* [en línea]. 2020 Ene [citado 19 Sept 2021]; 19 (1): 3–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.11.001>
88. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int* [en línea]. 2008 Oct [citado el Septiembre 2021]; 28 (9): 1256–1263. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1478-3231.2008.01864.x>
89. Guo X, Xu Y, Wang X, Lin F, Wu H, Duan J, et al. Advanced hepatocellular carcinoma with bone metastases: prevalence, associated factors, and survival estimation. *Med Sci Monit*

[en línea]. 2019 [citado 19 Sept 2021]; 25: 1105-1112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378855/pdf/medscimonit-25-1105.pdf>

90. Kim J, Sinn DH, Choi MS, Kang W, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: are there still candidates for transarterial chemoembolization as an initial treatment?. PLoS One [en línea]. 2019 Mar 7 [citado 19 Sept 2021]; 14 (3): e0213547. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213547>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de número de artículos encontrados en bases de datos según descriptores utilizados.

Tabla 1. Matriz de número de artículos encontrados en bases de datos según descriptores utilizados.

Descriptores utilizados	Motores de búsqueda		
	PubMed	SciElo	OMS/OPS
“Carcinoma hepatocellular” OR “liver neoplasms” AND “epidemiology” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “complications”	1220	210	450
“Carcinoma hepatocellular” OR “obesity” OR “fatty liver” OR “nonalcoholic fatty liver disease”	1330	5	610
“Carcinoma hepatocellular” AND “aflatoxins” OR “alcoholism” OR “VHB” OR “VHC” OR “dietary exposure”	980	3	123

Anexo 2. Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio.

Tabla 2. Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos	-	90
Revisión sistemática	“Carcinoma hepatocellular” OR “liver neoplasms” AND “epidemiology” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “complications”	11
Revisión sistemática	“Carcinoma hepatocellular” AND “obesity” OR “fatty liver” OR “nonalcoholic fatty liver disease”	8
Revisión sistemática	“Carcinoma hepatocellular” AND “aflatoxins” OR “alcoholism” OR “VHB” OR “VHC” OR “dietary exposure”	9
Ensayo clínico controlado	“Carcinoma hepatocellular” OR “liver neoplasms” AND “epidemiology” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “complications”	7
Ensayo clínico controlado	“Carcinoma hepatocellular” AND “obesity” OR “fatty liver” OR “nonalcoholic fatty liver disease”	10
Ensayo clínico controlado	“Carcinoma hepatocellular” AND “aflatoxins” OR “alcoholism” OR “VHB” OR “VHC” OR “dietary exposure”	5
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Carcinoma hepatocellular” OR “liver neoplasms” AND “epidemiology” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “complications”	2
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Carcinoma hepatocellular” AND “obesity” OR “fatty liver” OR “nonalcoholic fatty liver disease”	2
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Carcinoma hepatocellular” AND “aflatoxins” OR “alcoholism” OR “VHB” OR “VHC” OR “dietary exposure”	3
Revisión sistemática de casos y controles	“Carcinoma hepatocellular” OR “liver neoplasms” AND “epidemiology” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “complications”	3
Revisión sistemática de casos y controles	“Carcinoma hepatocellular” AND “obesity” OR “fatty liver” OR “nonalcoholic fatty liver disease”	4
Revisión sistemática de casos y controles	“Carcinoma hepatocellular” AND “aflatoxins” OR “alcoholism” OR “VHB” OR “VHC” OR “dietary exposure”	4
Serie de casos	“Carcinoma hepatocellular” OR “liver neoplasms” AND “epidemiology” OR	2

	"diagnosis" OR "treatment" OR "complications"	
Serie de casos	"Carcinoma hepatocellular" AND "obesity" OR "fatty liver" OR "nonalcoholic fatty liver disease"	2
Serie de casos	"Carcinoma hepatocellular" AND "aflatoxins" OR "alcoholism" OR "VHB" OR "VHC" OR "dietary exposure"	2
Revisión bibliográfica		18