

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

EPIDEMIOLOGÍA, PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE RESULTADOS DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA IRRESECABLE SOMETIDOS A UNA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL O A UNA EMBOLIZACIÓN BLANDA, EN LOS SERVICIOS DE ONCOLOGÍA MÉDICA DE LOS HOSPITALES NACIONALES RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA, SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL MÉXICO, PARA EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 2018 Y 2021

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA PARA OPTAR POR EL GRADO Y TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

SUSTENTANTE

CARLOS MARIO UMAÑA MORA

2023

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Oncología Médica del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Médica.

SILVIA MARIA ALFARO CARTIN (FIRMA)
PERSONA FÍSICA, CPF-01-1184-0434
Fecha declarada: 13/11/2023 06:04:18 PM
Esta representación visual no es fuente
de confianza. Valide siempre la firma

Director del Posgrado en Especialidades Médicas

MELISSA JUAREZ VILLEGAS (FIRMA)
PERSONA FÍSICA, CPF-01-0970-0985
Fecha declarada: 13/11/2023 08:01:15 PM
Esta representación visual no es fuente
de confianza. Valide siempre la firma

Coordinador de la Especialidad en Oncología Médica

Tutor de la investigación

Lector de la investigación

Sustentante

San José, 16 de octubre de 2023

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

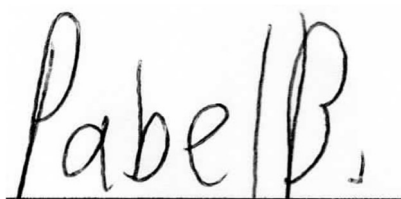
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Epidemiología, principales características clínicas y de resultados de tratamiento, de los pacientes con hepatocarcinoma irrecable sometidos a una quimioembolización transarterial o a una embolización blanda, en los servicios de Oncología Médica de los hospitales nacionales Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y hospital México, para el periodo comprendido entre 2018 y 2021”, elaborado por el estudiante Carlos Mario Umaña Mora, para optar por el título y grado de especialista en Oncología Médica.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colopro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carlos Mario Umaña Mora, con cédula de identidad 1-1414-0003, en mi condición de autor del TFG titulado EPIDEMIOLOGÍA, PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE RESULTADOS DE TRATAMIENTO, DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA IRRESECCABLE SOMETIDOS A UNA QUIMIEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL O A UNA EMBOLIZACIÓN BLANDA, EN LOS SERVICIOS DE ONCOLOGÍA MÉDICA DE LOS HOSPITALES NACIONALES RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA, SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL MÉXICO, PARA EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE 2018 Y 2021

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: CARLOS MARIO UMAÑA MORA

Número de Carné: A86483 Número de cédula: 1-1414-0003

Correo Electrónico: cumanam89@gmail.com

Fecha: 16 de octubre de 2023 Número de teléfono: 8348-4776

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): ALLAN RAMOS ESQUIVEL

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

***La persona estudiante puede descargar el documento de la licencia en la página web del SEP en "Graduaciones"- "Formulario de Revisión de Formato" (https://www.sep.ucr.ac.cr/estudiantes/licencia_publicacion.pdf)**

Índice general

Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Índice de tablas, figuras, ilustraciones y abreviaturas.....	viii
Capítulo I: Introducción.....	1
Capítulo II: Problema de investigación.....	4
Capítulo III: Marco teórico conceptual.....	6
Capítulo IV: Metodología.....	12
Capítulo V: Resultados de la investigación.....	18
Capítulo VI: Discusión de los resultados.....	27
Capítulo VII: Conclusiones.....	33
Capítulo VII: Referencias bibliográficas.....	34
Capítulo IX: Anexos.....	36

Resumen

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor maligno hepático más común a nivel mundial. Dentro del subgrupo catalogado como de riesgo intermedio, se desconoce la epidemiología, el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento ofrecido, dado que pueden tratarse con embolización transarterial, con o sin quimioterapia.

Métodos: Este estudio longitudinal, retrospectivo, multicéntrico y observacional buscó caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes portadores de hepatocarcinoma intermedio irresecable sometidos a embolización, entre el 2018 y 2021. Se utilizó una técnica de emparejamiento por puntaje de propensión para analizar la supervivencia general entre las técnicas de embolización arterial (TAE) y la quimioembolización arterial (TACE), el tiempo a terapia sistémica, tiempo a trasplante hepático y complicaciones posteriores al procedimiento.

Resultados: Se analizaron 114 pacientes. Se determinó que un 64% de los hepatocarcinomas son secundarios a hepatopatía por trastornos metabólicos (n=73). Un 72.8% de los pacientes presentaron un Child-Pugh A (n=83). Un 60.5% no presentaban datos de hipertensión portal (n=60). Un 64% se sometieron a quimioembolización transarterial (n=73). No hubo diferencia en la supervivencia general entre los pacientes sometidos a TACE versus el grupo de pacientes que recibieron TAE (HR 1.68; 95% IC [0.85-3.33]; p=0.138). No hubo diferencias en las complicaciones asociadas a ambos procedimientos.

Conclusión: La mayoría de los pacientes con HCC en estadio intermedio presentaron como causa de su hepatopatía la etiología metabólica. No hubo diferencia en la supervivencia general entre los pacientes sometidos a TAE o TACE ni en el porcentaje de complicaciones clínicas.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular; enfermedad hepática; enfermedad hepática grasa no alcohólica; hígado graso alcohólico; quimioembolización terapéutica; supervivencia

Abstract

Introduction: The hepatocarcinoma (HCC) is the most diagnosed malignant tumor worldwide. In the so-called intermediate risk group, there is no data regarding epidemiology, clinical characteristics, and therapeutic outcomes, since it can be treated with trans-arterial embolization, with or without chemotherapy.

Methods: This longitudinal, retrospective, multicentric, observational study tried to characterize—clinically and epidemiologically—patients with irresectable, intermediate risk hepatocarcinoma, for whom a trans-arterial embolization technique was performed, between 2018 and 2021. Propensity score matching was used for analyzing the overall survival between bland embolization (TAE) and chemoembolization (TACE), time to systemic treatment, time to liver transplantation and complications after the procedure.

Results: 114 patients were analyzed: 64% of the hepatocarcinoma were secondary to metabolic disturbances (n=73). 72.8% of the patients were Child-Pugh A (n=83). 60.5% of the patients had no portal hypertension (n=60). In 64% of the patients, TACE was chosen (n=73). No difference in overall survival was found between patients in whom TACE was used, compared to those in whom TAE was preferred (HR 1.68; 95% IC [0.85-3.33]; p=0.138). No differences in complications were found.

Conclusions: Most patients with intermediate-risk HCC were secondary to metabolic-associated liver disease. There were no differences in overall survival or clinical complications between patients in whom TACE or TAE was performed.

Key words: Alcoholic fatty liver disease; hepatocellular carcinoma; liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; therapeutic chemoembolization; survival

Índice de tablas, figuras, ilustraciones y abreviaturas

Tablas

Cuadro 0. Operacionalización de las variables de investigación.....	13
Cuadro 1. Variables demográficas de los pacientes analizados.....	18
Cuadro 2. Variables clínicas de los pacientes analizados.....	19
Cuadro 3. Variables clínicas de los pacientes analizados de acuerdo con el procedimiento de embolización seleccionado, antes y después de aplicar el emparejamiento por puntuación de propensión.....	21
Cuadro 4. Complicaciones clínicas hepáticas e infecciosas de los pacientes.....	22
Cuadro 5. Complicaciones clínicas hepáticas e infecciosas de los pacientes, según procedimiento de embolización, sin ajustar.....	23
Cuadro 6. Análisis multivariable para la supervivencia general, ajustado por PSM.....	26
Cuadro 7. Razones de cociente de las principales supervivencias examinadas de la muestra total.....	26

Figuras

Gráfico 1. Probabilidad de supervivencia general, en meses, censurada, según técnica de embolización, y ajustado por PSM.....	24
Gráfico 2. Probabilidad de supervivencia según tiempo a inicio de terapia sistémica, en meses, censurada, según técnica de embolización, y ajustado por PSM.....	25

Abreviaturas

ACLF: Falla hepática aguda sobre crónica

ASH: Esteatohepatitis por alcohol

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CEC: Comité ético científico

CI: Intervalo de confianza

CIE-10: Clasificación internacional de las enfermedades, 10^o edición

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

HAI: Hepatitis autoinmune

HBV: Virus de la hepatitis B

HCC: Hepatocarcinoma

HCG: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia

HCV: Virus de la hepatitis C

HMx: Hospital México

HR: *Hazard ratio*/cociente de riesgo

HSJD: Hospital San Juan de Dios

INR: International Normalized Ratio

MASLD: Enfermedad hepática metabólica

MASH: Esteatohepatitis metabólica

OR: *Odds ratio*/razón de momios

OS: Supervivencia general

PSM: *Propensity score matching*/emparejamiento por puntaje de propensión

PTS: Puntos

TACE: Quimioembolización transarterial

TAE: Embolización transarterial blanda

Capítulo I

Introducción

Para el 2020, a nivel mundial, más de 900 000 personas fueron diagnosticadas con neoplasias hepáticas malignas, siendo el hepatocarcinoma la forma más comúnmente diagnosticada [1]. Esta neoplasia se ha convertido en la tercera causa de muerte por enfermedad tumoral en el mundo, para una supervivencia a cinco años de menos del 20% (para unas 830 000 muertes anuales) [1].

El hepatocarcinoma es una enfermedad prevalente en la sexta década de vida, con mayor afectación en el género masculino, y con una incidencia global dependiente de la geografía y el bagaje étnico de los afectados, secundario a una alta prevalencia de factores de riesgo bien definidos [1].

Cerca de un 90% de los casos de hepatocarcinoma se desarrollan en el contexto de una enfermedad hepática crónica, siendo la cirrosis—sin importar la causa—el mayor factor de riesgo para desarrollar este tumor, para su incidencia hasta un 6% anual [2].

Múltiples son los causantes de un cuadro cirrótico y, por ende, de un hepatocarcinoma. Por ejemplo, las infecciones por el virus de la hepatitis B explican el 60% de los casos a nivel asiático y africano, y un 20% en Occidente [2]. Incluso, puede ocasionar el tumor hepático sin que necesariamente haya cirrosis, a edades tan tempranas como menos de 50 años [2]. Otro virus oncogénico descrito es el virus de la hepatitis C. Este virus es el causante de alguna enfermedad hepática de fondo en Norteamérica, Europa y la región japonesa [2].

Hay dos causas emergentes para el mundo occidental que, en los últimos años han incidido en la aparición de nuevos casos de hepatocarcinoma: el alcohol (ASH) y la disfunción secundaria a trastornos metabólicos (MASLD). La cirrosis inducida por alcohol tiene una incidencia del 1% anual, y explica hasta un 30% de los casos de hepatocarcinoma [2]. En el caso de la esteatohepatitis metabólica (MASH)—vista principalmente en diabético y obesos—esta entidad explica hasta un 20% de los casos de hepatocarcinoma, y se encuentra en aumento [2].

En Costa Rica, un estudio en relación con hepatocarcinoma revela que esta enfermedad afecta más a los hombres, al mantenerse una relación de 2,15:12, aunque con una discordancia importante entre la incidencia que se reporta a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social y el Ministerio de Salud [3].

Se sabe que cerca de un 15% de los tumores clasificados como primarios de hígado son en realidad colangiocarcinomas intrahepáticos, que se incluyen en este grupo, debido a la clasificación ofrecida por el CIE-10 [3].

Se describe para Costa Rica una incidencia de 1.21 casos por cada 100.000 habitantes, con una tasa de supervivencia general a los 5 años del 19,5% [3]. Al igual que la tendencia descrita para el resto de Occidente, la principal causa de la aparición del carcinoma hepatocelular en el país es el trastorno metabólico de esteatosis hepática no alcohólica, mientras que la causada por virus es de 20,7% [3].

El GLOBOCAN 2020 para Costa Rica señala que el hepatocarcinoma es el séptimo tumor en incidencia, al representar el 3,5% de todos los casos nuevos oncológicos [4], y el tercero en mortalidad, al explicar 7,3% de todas las causas de muerte [4]. Asimismo, tiene una prevalencia en 8,4 eventos por cada 100.000 habitantes, que ha venido en aumento desde 1994 [4]. No se especifica la relación con las distintas etiologías que podrían generar un hepatocarcinoma a nivel nacional.

En un subgrupo de pacientes diagnosticados con este tumor, llamado grupo intermedio o B por criterios del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), el tratamiento de elección consiste en realizar una embolización transarterial de la lesión, con medianas de supervivencia mayores a los 20 meses [5]. Hay dos grandes técnicas de embolización que podrían utilizarse: la embolización blanda (TAE) y la quimioembolización (TACE).

Con la evidencia actual, no es definible cuál técnica de embolización es más adecuada en los pacientes con carcinoma hepático, ya que los estudios clínicos que comparan ambas técnicas incluyen participantes que no tienen el perfil más idóneo para realizar una quimioembolización, y hace que los estudios no otorguen una información fidedigna [5]. Además, los metaanálisis realizados que indican que no parece haber diferencias significativas entre las técnicas poseen mucha heterogeneidad, lo cual introduce potenciales sesgos en los resultados obtenidos [5].

En los dos metaanálisis más grandes realizados sobre este tema—el norteamericano en 2014 y el italiano en 2017—no se lograron determinar diferencias entre ambas técnicas en términos de la salida de la lista de espera para trasplante como terapia puente [6], en la supervivencia libre de recurrencia en el grupo con intención a tratar [6], en la supervivencia a uno y tres años [7], ni en la respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión en el primer año [7]. Además, si bien es cierto hay una diferencia en la toxicidad en contra de la quimioembolización, la heterogeneidad ya descrita influye en su significancia [7]. No se menciona si hay diferencias según la causa génesis del

hepatocarcinoma. Pareciera no existir diferencia entre ambas formas de embolización según la etiología del hepatocarcinoma.

En un metaanálisis de 2022, realizado por investigadores singapurenses (con apoyo norteamericano)—que valora si hay alguna diferencia en el tipo de hepatocarcinoma desarrollado a partir de la esteatohepatitis metabólica contra las otras causas, así como en los resultados en su tratamiento— se expone que no hay diferencias en la supervivencia general (pero sí en supervivencia libre de enfermedad) entre el hepatocarcinoma secundario a esteatohepatitis en relación con otras etiologías, a pesar de sí haber diferencias en morfología, edad de inicio, comorbilidades y evolución clínica [8]. No obstante, se anota que la heterogeneidad de los estudios pudo influir en los resultados, al conllevar riesgos leve-moderados de sesgos [8].

En Costa Rica, no hay estandarización sobre cómo tratar a los pacientes con hepatocarcinomas que son clasificados como grupo intermedio o B tributarios a embolización. Dependiendo de su centro de referencia, se le ofrece alguna de las dos técnicas descritas, sin que haya evidencia documentada a nivel nacional que indique si son no inferiores una con respecto a la otra, o si hay un subgrupo en especial que se beneficie más de una técnica sobre otra.

Vale la pena realizar una investigación con datos nacionales que intente aclarar y actualizar el perfil epidemiológico de los pacientes con hepatocarcinoma—principalmente en el grupo con estadio intermedio—ya que, con la evidencia actual, no puede hacerse una caracterización profunda en la población costarricense. Asimismo, es una oportunidad para caracterizar si el comportamiento del hepatocarcinoma de estadio intermedio, sometido a embolización, presenta diferencias según las etiologías principales: las secundarias a infección viral, a alcohol y a trastornos en el metabolismo de grasas y carbohidratos, o si hay diferencias entre las técnicas ofertadas, desde su eficacia hasta las complicaciones asociadas.

Este trabajo de investigación se plantea cuáles podrían ser las características epidemiológicas, y diferencias clínico-epidemiológicas, de los pacientes portadores de hepatocarcinoma irresecable sometidos a una quimioembolización transarterial o a una embolización blanda, en los servicios de Oncología Médica de tres hospitales nacionales de la Caja Costarricense del Seguro Social: Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y Hospital México, para el periodo 2018-2021.

Capítulo II

Problema de investigación

Pregunta de la investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas, y eventuales diferencias epidemiológicas, clínicas y de tratamiento, de acuerdo con el tipo de embolización arterial, de los pacientes portadores de hepatocarcinoma irresecable sometidos a una quimioembolización transarterial o a una embolización blanda, en los servicios de Oncología Médica de los hospitales nacionales Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y Hospital México, para el período comprendido entre 2018 y 2021?

Objetivo general

Analizar epidemiológicamente, clínicamente y de acuerdo con los resultados de tratamiento, a los pacientes portadores de hepatocarcinoma intermedio irresecable sometidos a una quimioembolización transarterial o a una embolización blanda, en los hospitales nacionales Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y Hospital México, para el periodo 2018-2021.

Objetivos específicos

- a. Definir las características demográficas (sexo, residencia, rango de edad y hospital de atención) de la población de estudio con hepatocarcinoma irresecable sometidos a un procedimiento de embolización arterial.
- b. Establecer las características de presentación clínicas (enfermedad hepática de fondo, año de diagnóstico, estado funcional y funcionalidad hepática previos embolización, alfafetoproteína debutante, número y diámetro de lesiones hepáticas, presencia de hipertensión portal y tipo de embolización seleccionado) de los pacientes con hepatocarcinoma irresecable sometidos a procedimiento de embolización arterial.
- c. Describir las principales complicaciones clínicas infecciosas, metabólicas y funcionales a 28 días posterior de la embolización arterial de la población de estudio según el tipo de técnica utilizada.
- d. Comparar las medianas de tiempos de éxito de la embolización—medidas como tiempo desde la primera embolización a muerte, a inicio de tratamiento sistémico, a trasplante hepático

ortotópico, o a supervivencia—de acuerdo con la técnica seleccionada en la población de estudio.

- e. Contrastar el tiempo a terapia sistémica, tiempo a trasplante y supervivencia general entre ambas técnicas de embolización arterial según la causa del hepatocarcinoma (secundario a alcohol contra secundario a trastornos metabólicos).

Capítulo III

Marco teórico conceptual

El hepatocarcinoma estadio B o intermedio según el *Barcelona Clinic Liver Cancer*

Generalidades

Desde su primera propuesta en 1999, el sistema de clasificación del *Barcelona Clinic Liver Center* (BCLC) ha incluido un grupo heterogéneo y extenso de pacientes, bajo la categoría de “estadio intermedio o B” [9]. Incluye todos los pacientes que no son tributarios a trasplante hepático según los criterios de Milán [9]. Dichos criterios indican que son pacientes trasplantables aquellos que tienen una lesión tumoral única, de diámetros menos a cinco centímetros, o múltiple, pero de menos de tres lesiones hepáticas, menores de tres centímetros cada una [9]. Este tipo de tumores—post trasplante—tiene una supervivencia a 5 años de casi un 72%, y una recurrencia en este mismo periodo de un 12% aproximadamente [9].

Por lo tanto, este grupo B se caracteriza por pacientes con una enfermedad multinodular, sin compromiso vascular o enfermedad extrahepática [9]. Asimismo, estos pacientes se caracterizan por presentar un excelente estado funcional y una condición hepática favorable [9].

El valor del estado funcional en los pacientes con hepatocarcinoma

Tradicionalmente, se ha utilizado la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) como la escala de elección para establecer el estado funcional de los pacientes con hepatocarcinoma, a través de la valoración de sus habilidades en la cotidianidad [10].

La clasificación establecida por el BCLC contempla la escala funcional como un determinante mayor de la supervivencia de los pacientes, y para el grupo B en específico, se incluyen los pacientes con estados funcionales de cero, según la escala ECOG [9,10].

Esto valor en la escala funcional—en el caso en específico de los pacientes con hepatocarcinoma—se traduce en tasas de supervivencia del 90%, 67% y 50% al año, a los tres y a los cinco años, respectivamente [10]. Incluso, una variación en estado funcional de un punto—de estar en cero a uno según la escala—implica caídas en la supervivencia en 23%, 25% y 32%, respectivamente, según el periodo descrito anteriormente [10].

El valor de la condición hepática de los pacientes con hepatocarcinoma

La clasificación utilizada para describir el estado hepático del paciente—considerando que un porcentaje importante presenta cirrosis al momento del diagnóstico del hepatocarcinoma—es la escala del Child Pugh [9]. Dicha clasificación no solo otorga dirección en definir el tratamiento por elegir, sino que define un pronóstico [11].

Dentro de los elementos que valora incluye la presencia de ascitis, la presencia de encefalopatía, y los valores en albúmina sérica, bilirrubinas y tiempo de protrombina [11]. Las cinco variables valoradas tienen el mismo peso, y las variables de ascitis y encefalopatía son medidas de forma subjetiva, lo que ha generado críticas en su uso [11]. En el caso del grupo intermedio, incluye pacientes clasificados como Child Pugh A o B [9]. Sin embargo, hay heterogeneidad dentro de los mismos grupos de clasificación del Child Pugh, de acuerdo con el puntaje otorgado, y considerando lo antes descrito sobre las variables. Por ejemplo, en los pacientes que tienen cinco puntos en la escala (Child Pugh A5), la supervivencia general al año, a los tres años y a los cinco años es del 73%, 29% y 20%, respectivamente [11].

Para un paciente con seis puntos—que seguiría clasificándose como Child Pugh A, pero en el subgrupo A6—la supervivencia al año, a los tres y a los cinco años cae a 54%, 21% y 0%, respectivamente [11].

Estas variaciones dentro de un mismo grupo han planteado la necesidad de cambiar el sistema de clasificación a uno que permita una mejor habilidad de discriminación y predicción precisa en la supervivencia, como la escala Albúmina-Bilirrubina [11]. No obstante, no ha sido validado su uso dentro del algoritmo del BCLC [9].

La heterogeneidad del estadio intermedio y su impacto en la supervivencia

Para este grupo intermedio, la supervivencia media general puede superar los 2,5 años, y que el tratamiento de elección incluye el uso de alguna técnica de embolización [9]. No obstante, la heterogeneidad ya descrita en este grupo puede hacer que haya variaciones de esta supervivencia. El grupo intermedio—que comprende un 19,4% de todos los hepatocarcinomas—presenta (producto de esta diversidad) portadores de una enfermedad más complicada de tratar, con diversidad de respuestas a los tratamientos, y recaídas más tempranas que sus contrapartes en un grupo de menor riesgo según el BCLC [12].

Dentro de los factores pronósticos de mayor peso en este estadio, se encuentran el estado funcional hepático (descrito desde un Child Pugh A5 hasta un B9), el diámetro tumoral (de hasta diez centímetros), el número de lesiones (hasta veinte lesiones) y su distribución (unibolar o bilobar) [12].

Un 50% de los pacientes recién diagnosticados con hepatocarcinoma son clasificados como “estadio intermedio” al no cumplir los criterios de Milán; eso implica que se incluyen todos los pacientes con un único tumor mayor a cinco centímetros, pacientes con menos de tres tumores, pero alguno de más de tres centímetros de diámetro, o más de tres tumores [13]. Este es el principal factor que contribuye a la heterogeneidad del grupo.

Estudios actuales demuestran que pacientes que no cumplen los requisitos propuestos por Milán, pero que la suma del diámetro de la lesión mayor con el número de lesiones sea menos a siete (por lo que se llaman pacientes “*up-to-7*”), tienen tasas de supervivencia a cinco años equiparables a los pacientes que sí cumplieron requisitos [13].

Esto ha planteado la necesidad de una subclasificación dentro del grupo B, para seleccionar mejor los pacientes en que las técnicas de embolización tengan un mayor impacto. Una de las formas de subclasificación más usada es a través de los criterios de Bolondi.

Dicha subclasificación estadifica a los pacientes intermedios en cinco categorías: B1, a todos aquellos que tienen un estado funcional excelente, con una función hepática adecuada (Child Pugh A), que forman parte del grupo “*up-to-7*”, y sin trombosis portal [13]. El grupo B2 se caracteriza por ser pacientes en excelente estado funcional y hepático, pero que no cumplen los criterios de “*up-to-7*” [13]. En estos dos grupos, la embolización es el tratamiento de elección [13]. Los subgrupos B3 y B4 incluyen pacientes que tienen una función hepática deteriorada (ya con Child Pugh grupo B), con la diferencia de que los B4 podrían ser parte del grupo “*up-to-7*”, y los B3 no; el grupo denominado Cuasi C incluye a todos aquellos con trombosis portal, que impediría realizar la embolización [13].

Esta subclasificación permite definir mejor el paciente que verdaderamente se beneficiaría de la embolización. Se ha visto que los pacientes del grupo B1 y B4 son quienes más obtienen beneficios al realizar este procedimiento, pues alcanzan supervivencias de hasta treinta y tres meses, y veintidós meses, respectivamente [14]; los del grupo B2 alcanzan supervivencias de hasta veintiún meses; los B3 hasta dieciséis meses y los Cuasi C hasta quince meses [14], sin que la embolización pueda ser definida como ideal para estos últimos grupos [14].

Asimismo, se ha visto, entonces, que los dos factores independientes pronósticos en estos grupos que influyen sobre el éxito de la embolización son: la presencia de un Child Pugh A, y tener criterios cumplidos del “up-to-7” [14].

La supervivencia general del estadio B

Considerando lo anterior, los pacientes sin tratar tienen medianas de supervivencia de dieciséis meses, con tasas de supervivencia del 49% a dos años [12]. La embolización podría extender esta mediana de supervivencia a veinte meses, y agotando todas las opciones terapéuticas posibles, se puede alcanzar una mediana máxima en supervivencia de cuarenta y cinco meses [12]. Se ha descrito que un seguimiento no mayor a cuatro meses durante los primeros dos años de haber alcanzado una respuesta completa tiene un impacto positivo en la supervivencia de estos pacientes [12].

El uso de las técnicas de embolización hepática en hepatocarcinoma

Generalidades sobre las técnicas de embolización

Debido a que el hepatocarcinoma es un tumor quimiorresistente, en 1974, se desarrolló una técnica terapéutica, conocida como embolización transarterial (TAE), en Japón [15]. A lo largo de los múltiples estudios clínicos realizados relacionados a la embolización, se ha demostrado que hay un impacto en la supervivencia, en comparación con el mejor tratamiento de soporte [15].

Asimismo, se ha demostrado que las técnicas de embolización son una terapia puente adecuada para aquellos pacientes candidatos a un trasplante ortotópico de hígado como tratamiento definitivo [15].

El éxito de la embolización radica en que el hepatocarcinoma tiene mucha actividad neoangiogénica, a expensas de las arterias hepáticas, mientras que el tejido sano hepático se irriga gracias a la vena portal [15]. Al realizarse una embolización de la arteria hepática, se está ejecutando un TAE; si se agrega quimioterapia, se está ejecutando una quimioembolización transarterial (TACE) [15].

Al corte, no se conoce si hay alguna diferencia en la supervivencia general entre los pacientes a los que se les practicó un TAE contra a quienes se les practicó un TACE [15].

Candidatos para el TAE/TACE

Se ha demostrado en los ensayos clínicos que el mejor paciente para realizar embolización es aquel que tiene una enfermedad asintomática, multinodular, pero no invasiva [15].

En cuanto a contraindicaciones para la embolización, los estudios clínicos confirman que no debe considerarse en pacientes con mal estado funcional y hepático (descrito por el Child-Pugh), o que se encuentren en un estado terminal [15].

También, se contraindica la embolización en los pacientes con sangrado digestivo activo, ascitis refractaria, trombosis portal, anticoagulados, clínica de descompensación de su cuadro cirrótico, fuga del flujo hepático o un cortocircuito porto-sistémico, entre otras contraindicaciones [15].

Uso de agentes citotóxicos en el TACE

Se han elegido agentes quimioterapéuticos que puedan disolverse fácilmente; cerca de un tercio de los TACE son realizados con doxorubicina, mientras que otro tercio es realizado con cisplatino; en tercer lugar, se elige la epirubicina, utilizada hasta en 12% de los eventos [15].

No se ha podido demostrar mediante estudios aleatorizados que alguno de los citotóxicos antes citados sea superior en término de supervivencia general [15].

En cuanto a las dosis utilizadas, los trabajos de investigación han establecido los siguientes rangos, de acuerdo con el citotóxico utilizado: para doxorubicina puede utilizarse entre 20-50 mg; para cisplatino, entre 10-120 mg; para epirubicina, entre 40-100 mg [15]. Estos agentes pueden ser utilizados en combinación con lipiodol, que es un aceite etilizado, que tiene funciones de medio de contraste; debido a la hipervascularidad propia del tumor hepático, y a la ausencia de células de Kupffer—macrófagos modificados encargados de la eliminación de las sustancias—este aceite logra permanecer hasta meses en el lecho del tumor, lo que permite exponer por más tiempo a las células neoplásicas a la quimioterapia [15].

No obstante, el lipiodol no es el agente que verdaderamente emboliza la arteria nutricia tumoral. En más del 70% de los casos, el agente embolizante consiste en esponjas de gelatina [15].

Planificación del TAE/TACE

En general, se ha descrito para países de Occidente que, en promedio, los pacientes se someten hasta casi cuatro sesiones de embolización, antes de presentar progresión de la enfermedad o contraindicación para este procedimiento, siendo estos programados cada dos a tres meses [15].

La estancia promedio del paciente que ha de ser embolizado es, en promedio, cinco días, para completar el periodo de observación requerido [15].

Efecto en la supervivencia del TAE/TACE

Debido a la heterogeneidad del grupo de riesgo intermedio, se dice que la supervivencia de los pacientes sometidos a embolización es igualmente heterogénea, llegando a medianas de supervivencia a tres años tan bajas como el 26%, hasta tan altas, como el 66%, sin que se logre identificar una constante clara [16].

Globalmente, se ha demostrado más de la mitad de los pacientes sometidos a embolización logran alcanzar una enfermedad estable, y cerca de un tercio logran alcanzar una respuesta parcial [15]. Además, los últimos estudios apuntan a que la embolización puede ofrecer una mediana de supervivencia a tres años de veintiséis meses [15].

Se ha establecido, también, que los tumores que tienen dimensiones menores a 7,5 cm, con un total menor a cinco lesiones, y tumores muy vascularizados son los que logran las mejores respuestas; asimismo, una mejor supervivencia se asocia a aquellos que tienen una alfafetoproteína menor a 400 ng/ml, y que han alcanzado (al menos) una respuesta parcial [15]. Parece no haber diferencia en la supervivencia a dos años entre el TAE y el TACE [15].

Efectos adversos de la embolización hepática

La complicación más habitual que se presenta es el síndrome post-embolización, que se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, durante las primeras setenta y dos horas posteriores al procedimiento; requiere manejo intrahospitalario [17].

En hasta un 5,3% de los casos puede haber lesión de las vías biliares, que puede incluso evolucionar hasta un absceso hepático; asimismo, se ha descrito la presencia de sangrado digestivo duodenal o gástrico, secundario a úlceras (por depósito del agente citotóxico en estos epitelios); puede haber lesión vascular por espasmo, e incluso, hasta en un 1% de los casos, puede haber ruptura tumoral, con el desarrollo subsecuente de un síndrome de lisis tumoral [17].

Capítulo IV

Metodología

Este trabajo de investigación contó con el aval del Comité Ético Científico Central de la Caja Costarricense del Seguro Social, aprobado en la sesión 049-2023, bajo el número de protocolo R023-SABI-00337.

Tipo de investigación

Consistió en un estudio longitudinal, retrospectivo, multicéntrico, observacional, de cohorte.

Sujeto de investigación

Al realizar la factibilidad del estudio, se calculó una muestra de 125 pacientes. Se incluyeron los pacientes portadores de hepatocarcinoma irresecable, de estadio intermedio o grupo B según el BCLC, candidatos a embolización (así definido en alguna sesión multidisciplinaria), mayores de 18 años, con cualquier estado hepático (definido por la escala Child-Pugh) y estado funcional (definido por la escala del ECOG), sometidos a un TACE o a un TAE, ya fuera único o múltiples, entre enero de 2018 y diciembre 2021, adscritos a los hospitales nacionales Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y México, de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Se excluyeron los pacientes con otras neoplasias malignas activas, así como a quienes se les haya ofrecido terapia sistémica—ya sea con la dupleta de antiangiogénico e inmunoterapia, o terapia dirigida con inhibidor tirosina kinasa—en combinación con la embolización arterial. Tampoco se incluyeron pacientes que fueron llevados a embolización por enfermedad metastásica hepática, necesidad de hipertrofia hepática (secundario a embolización portal), o tumores neuroendocrinos.

Variables de la investigación

Se propusieron las siguientes variables de investigación, las cuales se definieron en el siguiente cuadro de operacionalización:

Cuadro 0. Operacionalización de las variables de investigación

Variable	Clasificación	Objetivo Específico	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental	
Sexo	Cualitativa Nominal	Definir las características demográficas (género, residencia, rango de edad y hospital de atención) de la población de estudio con hepatocarcinoma irsecable sometidos a procedimiento de embolización arterial.	Atributos sociales que se asocian a ser hombre o mujer	Se define cómo el paciente se autopercebe (como hombre o mujer)	Codificación en hoja recolectora: 1- Masculino 2- Femenino	
Lugar de residencia	Cualitativa Nominal		Sitio donde el paciente tiene su domicilio fijo	Se define como la última provincia donde el paciente reside	Codificación en hoja recolectora: 1- San José 2- Alajuela 3- Cartago 4- Heredia 5- Guanacaste 6- Puntarenas 7- Limón	
Edad	Cuantitativa Discreta		Años de vida que tiene el paciente	Se define, en años, el tiempo desde que nació hasta que fallece o al año actual (si vive)	Codificación en hoja recolectora: 1- 18 a 25 años 2- 25 a 35 años 3- 35 a 40 años 4- 40 a 45 años 5- 45 a 50 años 6- 50 a 55 años 7- 55 a 60 años 8- 60 a 65 años 9- 65 a 70 años 10- 70 a 75 años 11- Más de 75 años	
Hospital de atención	Cualitativa nominal		Hospital nacional que estubo a cargo de la embolización	Se define como el hospital de tercer nivel encargado de realizar la embolización (no necesariamente su hospital de referencia)	Codificación en hoja recolectora: 1- HSJD 2- HCG 3- HMx	
Enfermedad hepática de fondo	Cualitativa Nominal		Establecer las características de presentación clínicas (enfermedad hepática de fondo, año de diagnóstico, estado funcional y funcionalidad hepática previos embolización, alfafetoproteína debutante, número y diámetro de lesiones hepáticas, presencia de hipertensión portal y tipo de embolización seleccionado) de los pacientes con hepatocarcinoma	Causa etiológica que da génesis al tumor tipo hepatocarcinoma	Se define si es ocasionada por alcohol, por trastornos metabólicos, por virus hepatotrofos, por autoinmunidad, o por un componente mixto	Codificación en hoja recolectora: 1- Esteatohepatitis alcohólica (ASH) 2- Esteatohepatitis metabólica (MASH) 3- Autoimmune 4- Por virus de hepatitis B (HBV) 5- Por virus de hepatitis C (HCV) 6- Otras causas
Número y diámetro de lesiones hepáticas	Cuantitativa Discreta			Cantidad de lesiones neoplásicas, ubicada a nivel hepático, sugestivas de HCC, por embolizar	Presencia de una o varias lesiones hepáticas, categorizadas como simples o múltiples, y clasificables de acuerdo con su tamaño	Codificación en hoja recolectora: 1- Lesión única de menos de 4 cm 2- Lesiones múltiples (menores a 3), y menores de 4 cm 3- Lesiones múltiples (mayores a 3), o mayores a 4 cm
Alfafetoproteína debutante	Cuantitativa continua			Marcador tumoral producido habitualmente por las células tumorales hepáticas que se encuentran en replicación	Valor numérico medido en U/ml	Se anota el valor en U/ml en hoja de recolección de datos
Año de diagnóstico	Cuantitativa discreta			Año en el que se hace el	Se define como el año donde se hace el primer	Se anota el año en hoja de recolección de datos

		irrescable sometidos a procedimiento de embolización arterial.	diagnóstico de hepatocarcinoma	diagnóstico de hepatocarcinoma		
Estado funcional previo embolización	Cualitativa Nominal		La capacidad de ejecutar actividades del día a día, que le aseguran al individuo su independencia	La independencia del paciente al momento del diagnóstico, y su habilidad de estar fuera de la cama	Medición a través de la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	
Funcionalidad hepática previo embolización	Cuantitativa discreta		Escala que permite valorar el pronóstico del paciente con enfermedad hepática crónica, en especial en fase cirrótica	Se usa la escala de Child-Pugh, que considera los niveles de albúmina, de ascitis, el tiempo de protrombina en segundos, el INR, y la presencia de encefalopatía	Codificación en hoja recolectora de datos: 1- Child Pugh A (5 o 6 pts) 2- Child Pugh B (7 a 9 pts) 3- Child Pugh C (10 a 15 pts)	
Hipertensión portal	Cualitativa nominal		Marcador indirecto de cirrosis hepática, al hablar de una presión hidrostática elevada de la vena porta, mayor a 12 mmHg	Se define como presencia clínicamente visible de ascitis, circulación colateral o antecedente de sangrado digestivo variceal	Codificación en hoja recolectora de datos: 1- Sí 2- No	
Técnica de embolización	Cualitativa nominal		Técnica de control local a nivel hepático, donde se excluye la circulación hacia la lesión tumoral, mediante la embolización de la rama nutricia, con el consecuente infarto	Se define como una técnica de control local donde se ocluye la rama nutricia del tumor. Puede contener o no quimioterapia	Codificación en hoja recolectora de datos: 1- TACE 2- TAE	
Tiempo a muerte	Cuantitativa Discreta		Comparar las medianas de tiempos de éxito de la embolización—medidas como tiempo desde la primera embolización a muerte, a inicio de tratamiento sistémico, a trasplante hepático ortotópico, o a supervivencia—de acuerdo con la técnica seleccionada en la población de estudio	Tiempo entre la realización del primer procedimiento de embolización y la muerte del paciente	Se mide en meses, para luego calcular la mediana respectiva	Codificación en hoja de recolección de datos: Se anota el valor en meses
Tiempo inicio de terapia sistémica	Cuantitativa Discreta			Tiempo entre la realización del primer procedimiento de embolización, y el inicio de dupleta con inmunoterapia y antiangiogénico, o inicio de inhibidor tirosín kinasa	Se mide en meses, para luego calcular la mediana respectiva	Codificación en hoja de recolección de datos: Se anota el valor en meses
Tiempo a trasplante	Cuantitativa Discreta			Tiempo entre la realización del primer procedimiento de embolización, y la realización de un trasplante ortotópico hepático	Se mide en meses, para luego calcular la mediana respectiva	Codificación en hoja de recolección de datos: Se anota el valor en meses
Tiempo a supervivencia	Cuantitativa Discreta	Tiempo entre la realización de la primera embolización y la fecha actual, en pacientes que aún están vivos		Se mide en meses, para luego calcular la mediana respectiva	Codificación en hoja de recolección de datos: Se anota el valor en meses	

		trastornos metabólicos)			
Falla hepática aguda sobre crónica	Cualitativa Nominal	Describir las principales complicaciones clínicas infecciosas, metabólicas y funcionales a 28 días posterior de la embolización arterial de la población de estudio según el tipo de técnica utilizada	Síndrome con alta mortalidad (menor a 28 días) donde hay una descompensación aguda de una hepatopatía crónica ya establecida	Síndrome de inflamación sistémica, con un evento desencadenante inflamatorio claro, y que lleva a falla orgánica múltiple	Codificación en hoja de recolección de datos: 1- Sin falla hepática aguda sobre crónica 2- Con falla hepática aguda sobre crónica
Descompensación cirrótica aguda	Cualitativa Nominal		Desarrollo de deterioro funcional hepático en un paciente con enfermedad hepática crónica en fase cirrótica, que puede ser compensada	Presencia de ascitis, encefalopatía o sangrado digestivo en un paciente con enfermedad hepática crónica en fase cirrótica compensada	Codificación en hoja de recolección de datos: 1- Sin descompensación cirrótica 2- Con sangrado digestivo alto variceal 3- Con sangrado digestivo alto por úlcera 4- Empeoramiento encefalopático 5- Empeoramiento ascítico 6- Síndrome hepatorenal
Complicaciones Infecciosas	Cualitativa Nominal		Complicaciones secundarias a un proceso séptico nosocomial en el período periembolización	Presencia de infección bacteriana nosocomial asociada a procedimiento de embolización, ocurrida después de 48 horas de estancia hospitalaria	Codificación en hoja de recolección de datos: 1- Sin complicaciones infecciosas 2- Complicaciones infecciosas respiratorias a. Neumonía b. Traqueobronquitis 3- Complicaciones infecciosas abdominales a. Peritonitis bacteriana espontánea b. Colangitis ascendente c. Absceso hepático d. Enfermedad diarreica por <i>C. difficile</i> 4- Complicaciones infecciosas urinarias 5- Complicaciones infecciosas asociadas al sitio de punción a. Infección en el sitio de entrada del introductor b. Infección en el túnel del introductor c. Sepsis de piel y tejidos blandos propiamente dicha

Fuente: Elaboración propia, abril 2023.

Recolección de datos

Mediante la revisión del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) de todos potenciales participantes de esta investigación, se ejecutó la recolección de las variables descritas, con una hoja de recolección de datos digital. Esta fue transcrita a una tabla de recopilación de datos, mediante un sistema de codificación (en números arábigos), sobre la cual se realizó el trabajo estadístico. Dicho cuadro se resguardó bajo clave en el computador del investigador principal.

Se solicitó exención del consentimiento informado, al haber riesgo menor al mínimo, y se procuró mantener la anonimización de los participantes, a través del sistema de codificación de datos.

Puntos primarios de análisis

Se hizo un contraste de las características epidemiológicas de los pacientes con hepatocarcinoma irresecables sometidos a TACE contra los sometidos a TAE. Se analizaron estos datos a partir de las características epidemiológicas, estado funcional y hepático previos, así como las principales complicaciones infecciosas, metabólicas y mecánicas, según procedimiento.

Las subrogantes de supervivencia utilizadas fueron las medianas—en meses—de tiempo a muerte, inicio de terapia sistémica o necesidad de trasplante, entre técnicas de embolización transarterial. Asimismo, se hizo una comparación de la supervivencia general entre ambos procedimientos.

Técnicas estadísticas utilizadas

Para esta investigación, se usó estadística descriptiva. Con ayuda de cuadros y gráficas, se presentaron los datos recabados de las variables anteriormente definidas, para su debida comparación. Las variables categóricas descriptivas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes; fueron comparadas mediante prueba de Chi cuadrado o prueba de Fisher, según se requirió. Para las variables continuas, se utilizó desviación estándar.

Debido a que los pacientes no fueron asignados aleatoriamente a TACE o TAE, se utilizó una técnica de emparejamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching* PSM), para reducir el efecto de variables confusoras entre los grupos, estimado por un modelo de regresión logística multivariable, donde el TACE fue la variable dependiente, y las siguientes características fueron usadas como covariables: el puntaje Child-Pugh, el sexo y es estado funcional por ECOG.

El PSM fue realizado mediante un protocolo de igualación 1:1 sin sustitución (algoritmo de Greedy). La asociación entre la técnica de embolización y la supervivencia general fue examinada con una curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Una prueba de rango logarítmico se utilizó para comparar la distribución de la supervivencia general entre las terapias de embolización, posterior al ajuste por PSM.

Un modelo de regresión de Cox univariable fue utilizado para determinar el cociente de riesgo (*hazard ratio*), junto con su intervalo de confianza al 95% para la asociación entre la supervivencia general y el tratamiento con embolización recibido. La razón de momios y su intervalo de confianza al 95% se usaron para medir la asociación entre la descompensación hepática y el procedimiento de embolización transarterial. Un valor p menor a 0.05 se consideró estadísticamente estadístico.

Se eligieron los sistemas de Microsoft Excel® e IBM SPSS *Statistics*® como los procesadores estadísticos base para el análisis de los datos. Parte de este análisis se realizó con el SAS® *software* 9.3 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

Aspectos éticos del trabajo investigativo

Hubo un riesgo menor al mínimo de ruptura de confidencialidad. Con base en los principios bioéticos, al ser este un estudio observacional de registros médicos, donde no medió un consentimiento informado ni hubo contacto directo con los participantes, no se violó el principio de autonomía. Se resguardó en todo momento la confidencialidad de los participantes y sus datos. No hubo coacción alguna.

Se incluyeron a todas las poblaciones, sin excepción, para poder recuperar la información clínica y epidemiológica de la población meta, independientemente de poblaciones vulnerables o resultados finales. No hubo un beneficio directo a los participantes, al ser un estudio observacional retrospectivo; no obstante, surgió un beneficio para la comunidad científica y para futuros pacientes.

Al haber sido un estudio observacional y retrospectivo, no generó acciones que puedan causar daño o perjudicar a algún individuo.

Capítulo V

Resultados de la investigación

Variables demográficas

Como muestra el cuadro 1, se incluyeron 114 pacientes; cerca de dos terceras partes corresponden a hombres. Además, cerca de dos terceras partes de los pacientes procedieron de la provincia de San José. La relación entre hombres y mujeres fue de 1,85:1. La edad promedio fue de 68,5 +/- 8.7 años. Un 85% de los casos tuvo una edad superior a los 60 años.

Cuadro 1. Variables demográficas de los pacientes analizados.

Variable	Cantidad (n=114)	%
Sexo		
Masculino	74	64,9%
Femenino	40	35,1%
Lugar de residencia		
San José	74	64,9%
Alajuela	7	6,1%
Cartago	14	12,3%
Heredia	3	2,6%
Guanacaste	5	4,4%
Puntarenas	5	4,4%
Limón	6	5,3%
Grupo de edad (años)		
< 55	11	9,6%
55 a 59	6	5,3%
60 a 64	16	14,0%
65 a 69	24	21,1%
70 a 74	25	21,9%
≥ 75	32	28,1%
Hospital		
HCG	50	43,9%
HM	17	14,9%
HSJD	47	41,2%

Fuente: Elaborado con datos propios, abril 2023.

Variables clínicas

Casi dos terceras partes de los pacientes tuvieron como etiología génesis de su hepatocarcinoma a la esteatohepatitis metabólica, como muestra el cuadro 2.

Cuadro 2. Variables clínicas de los pacientes analizados.

Variable	Cantidad (n=114)	%
Enfermedad hepática de fondo		
Esteatohepatitis alcohólica	21	18,4%
Esteatohepatitis metabólica	73	64,0%
Autoinmune	2	1,8%
Por virus de hepatitis B	7	6,1%
Por virus de hepatitis C	4	3,5%
Otras causas	7	6,1%
Child Pugh previo a embolización		
Child Pugh A	83	72,8%
Child Pugh B	30	26,3%
Child Pugh C	1	0,9%
Número y diámetros de lesiones hepáticas sugestivas de HCC		
Lesión única de menos de 4 cm	27	23,7%
Lesiones múltiples (< 3), y < 4 cm	60	52,6%
Lesiones múltiples (> 3), o > 4 cm	27	23,7%
Presencia de hipertensión portal		
No	69	60,5%
Sí	45	39,5%
ECOG previo procedimiento de embolización		
0	48	42,1%
1	54	47,4%
2	11	9,6%
3	1	0,9%
Tipo de embolización seleccionado		
Quimioembolización (TACE)	73	64,0%
Embolización blanda (TAE)	41	36,0%

Fuente: Elaborado con datos propios, abril 2023.

Los pacientes con un estado funcional óptimo (ECOG 0-1) representaron el 89,5% (n=102). Más del 90% tenían un excelente estado funcional. Un 76,3% de los participantes se podían clasificar formalmente como BCLC estadio B (n=87) por enfermedad multinodular. Casi dos terceras partes se sometieron a un procedimiento de quimioembolización.

La alfafetoproteína (AFP) promedio de los participantes fue de 2267 ng/ml. Al valorarse la alfafetoproteína promedio según técnica de embolización, en quienes se practicó una embolización blanda, presentaron una AFP promedio de 258 ng/ml, mientras que los sometidos a una quimioembolización, el nivel fue de 3395 ng/ml ($p=0,262$).

El cuadro 3 evidencia las variables clínicas previamente citadas, pero analizadas según técnica de embolización, con sus valores antes y después de aplicar el ajuste por PSM. Después del emparejamiento por puntuación de propensión, 76 pacientes fueron elegidos para el análisis: no hubo diferencias entre las variantes de acuerdo con el procedimiento de embolización seleccionado.

Complicaciones clínicas post-procedimiento

Las complicaciones clínicas desarrolladas por los participantes se muestran en el cuadro 4. Dentro de las complicaciones hepáticas, la encefalopatía hepática post-embolización fue la más frecuente, seguida del empeoramiento ascítico. En cuanto a las complicaciones infecciosas, la neumonía asociada a los centros de salud fue la más documentada.

Si se analizan dichas complicaciones de acuerdo con el tipo de procedimiento realizado, como evidencia el cuadro 5, no existieron diferencias significativas en cuanto a descompensaciones hepáticas mayores. Cuando se usan los datos ajustados por PSM, se registraron 9 (23,7%) eventos de descompensación hepática en el grupo TACE, contra 3 (7,9%) eventos en el grupo TAE (OR: 3,7; 95% CI: 0,90-14,62; $p=0,06$).

En cuanto a complicaciones infecciosas—ya ajustado por PSM—aunque numéricamente hubo más infecciones en el grupo del TACE (13,16%) que en el grupo del TAE (5,26%), no hubo diferencias significativas (OR: 2,27; 95 CI: 0,49-15,01; $p=0,23$).

Cuadro 3. Variables clínicas de los pacientes analizados de acuerdo con el procedimiento de embolización seleccionado, antes y después de aplicar el emparejamiento por puntuación de propensión.

Variable	Pre PSM		Valor <i>p</i>	Post PSM		Valor <i>p</i>
	Procedimiento TAE n=41 (35.9)	TACE n=73 (64.1)		Procedimiento TAE n=38 (50)	TACE n=38 (50)	
Sexo (%)			0.03			0.99
Masculino	32 (43.2)	42 (56.8)		29 (50)	29 (50)	
Femenino	9 (22.5)	31 (77.5)		9 (50)	9 (50)	
Edad en años (%)			0.19			0.17
< 55	0	11 (100)		0	4 (100)	
55-70	19 (41.3)	27 (58.7)		16 (59.3)	11 (40.7)	
> 70	22 (38.6)	35 (61.4)		22 (28.2)	23 (71.8)	
ECOG (%)			0.001			0.04
0	28 (58.3)	20 (41.7)		26 (78.8)	7 (21.2)	
1	11 (20.4)	43 (79.7)		10 (30.3)	23 (69.7)	
2	2 (18.2)	10 (81.8)		2 (20)	8 (80)	
Enfermedad hepática de fondo (%)			0.44			0.45
Enfermedad hepática alcohólica	5 (23.8)	16 (76.2)		5 (38.5)	8 (61.4)	
MAFLD	28 (38.9)	44 (61.1)		27 (51.9)	25 (48.1)	
Hepatitis autoinmune	1 (50)	1 (50)		1 (100)	0	
Hepatopatía por HBV	2 (28.6)	5 (71.4)		2 (50)	2 (50)	
Hepatopatía por HCV	3 (75)	1 (25)		2 (100)	0	
Otros	2 (28.6)	5 (71.4)		1 (25)	3 (75)	
Child-Pugh (%)			0.11			0.99
A	33 (39.8)	50 (60.2)		31 (50)	31 (50)	
B	7 (23.2)	23 (76.7)		7 (50)	7 (50)	
C	1 (100)	0				
Estadio Barcelona Clinic Liver Cancer (%)			0.55			0.99
A	11 (40.7)	16 (59.3)		10 (50)	28 (50)	
B	30 (34.5)	57 (65.5)		10 (50)	28 (50)	
AFP en ng/dl (%)			0.66			0.77
> 400	35 (36.8)	60 (63.2)		32 (50.8)	31 (49.2)	
< 400	6 (31.6)	13 (68.4)		6 (46.2)	7 (53.8)	
TAE/TACE como puente a trasplante (%)	1 (10)	9 (90)	0.09	1 (33)	2 (66)	0.56

Fuente: Elaborado con datos propios, julio 2023.

Análisis de la supervivencia

Después de una mediana de seguimiento de 17,9 meses, se registraron 72 fallecimientos (63,2%). La mediana de supervivencia general para toda la población fue de 19,9 meses (95% CI: 15,8-26,2 meses), para una probabilidad de supervivencia a tres años del 32%.

De acuerdo con lo ilustrado por el gráfico 1 (ya ajustado por PSM), cuando se hace el análisis de la supervivencia general según el procedimiento de embolización seleccionado, la mediana de supervivencia para los pacientes sometidos a TAE fue de 18,1 meses, mientras que en el grupo de

TACE fue de 17,5 meses, sin que haya diferencia significativa entre ambas (HR: 1,19; 95% CI: 0,64-1,96; p=0,69).

Cuadro 4. Complicaciones clínicas hepáticas e infecciosas de los pacientes.

Variable	Cantidad (n=114)	%
ACLF		
Sin datos de falla hepática aguda sobre crónica	101	88,6%
Con datos de falla hepática aguda sobre crónica	13	11,4%
Descompensación cirrótica aguda		
Sin descompensación cirrótica	97	85,1%
Con sangrado digestivo alto variceal	2	1,8%
Con sangrado digestivo alto por úlcera	0	0,0%
Empeoramiento encefalopático	9	7,9%
Empeoramiento ascítico	5	4,4%
Síndrome hepatorenal	1	0,9%
Complicaciones infecciosas		
Sin complicaciones infecciosas	104	91,2%
Infecciosas urinarias	3	2,6%
Neumonía	5	4,4%
Peritonitis bacteriana espontánea	2	1,8%

Fuente: Elaborado con datos propios, abril 2023.

Se hizo un análisis de acuerdo con la etiología del hepatocarcinoma. La mediana de supervivencia general de toda esta subpoblación fue de 48 meses. Para los hepatocarcinomas secundarios a esteatohepatitis alcohólica, la mediana de supervivencia fue de 52 meses para el grupo que utilizó TACE, contra 16 meses para el grupo TAE ($p < 0,0001$).

Para los hepatocarcinomas secundarios a esteatohepatitis metabólica, la mediana de supervivencia general es de 42 meses: en el grupo del TACE, la mediana es de 45 meses, contra 36 meses del grupo TAE ($p = 0,0647$).

Cuadro 5. Complicaciones clínicas hepáticas e infecciosas de los pacientes, según procedimiento de embolización, sin ajustar.

Variable	TACE (n=73)		TAE (n=41)		Valor <i>p</i>
	N	%	n	%	
ACLF					
Sin datos de falla hepática aguda sobre crónica	64	87,7%	37	90,2%	0,680
Con datos de falla hepática aguda sobre crónica	9	12,3%	4	9,8%	
Descompensación cirrótica aguda					
Sin descompensación cirrótica	60	82,2%	37	90,2%	0,250
Con descompensación cirrótica	13	17,8%	4	9,8%	
Complicaciones infecciosas					
Sin complicaciones infecciosas	66	90,4%	38	92,7%	0,682
Con complicaciones infecciosas	7	9,6%	3	7,3%	

Fuente: Elaborado con datos propios, abril 2023.

Puntos intermedios de supervivencia

En cuanto al tiempo de inicio de terapia sistémica, la mediana en meses fue de 53,1 meses, para la población total. No se lograron calcular las medianas entre los grupos TACE versus TAE, para una $p=0,18$.

En el análisis del tiempo a inicio de terapia sistémica ajustado por PSM, como se plantea en el gráfico 2, tampoco se lograron calcular las medianas, para una $p=0,076$.

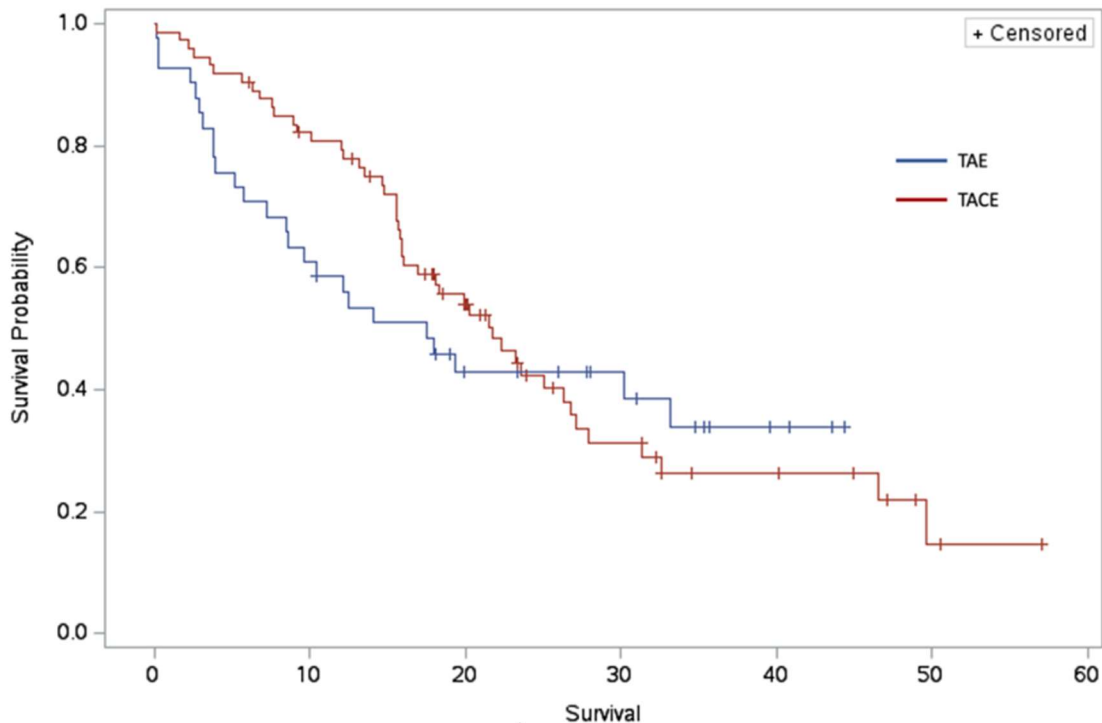


Gráfico 1. Probabilidad de supervivencia general, en meses, censurada, según técnica de embolización, y ajustado por PSM. Elaborado con datos propios, julio 2023.

Al hacer el análisis según etiologías, en el grupo de esteatohepatitis alcohólica, la mediana de inicio de tratamiento sistémico fue de 55,8 meses. Para el grupo TAE, la mediana fue de 23 meses, y en el grupo TACE, de 55,8 meses. La p no pudo ser calculada con los datos otorgados.

En el subgrupo de esteatohepatitis metabólica, la mediana fue de 51,2 meses. En el grupo del TACE la media fue de 52,7 meses; para el grupo del TAE fue de 40,6 meses ($p=0,1751$).

En relación con el tiempo a trasplante, la mediana de tiempo para realizarse trasplante desde el primer procedimiento de embolización fue de 55,7 meses. Para el grupo del TACE, la mediana fue de 54.7 meses, y en el grupo del TAE, fue de 57 meses ($p=0,2356$).

En el subgrupo que desarrolló hepatocarcinomas secundarios a alcohol, la mediana fue de 53,9 meses. Para el grupo del TACE, se estableció la mediana en 53,8 meses, y para el grupo de TAE, de 23 meses. No fue posible calcular la p .

En el caso de los hepatocarcinomas de causa metabólica, la mediana del tiempo a trasplante fue de 57,1 meses. Para el grupo del TAE, la mediana fue de 59 meses, y para el grupo del TACE fue de 55,7 meses, ($p=0,1487$).

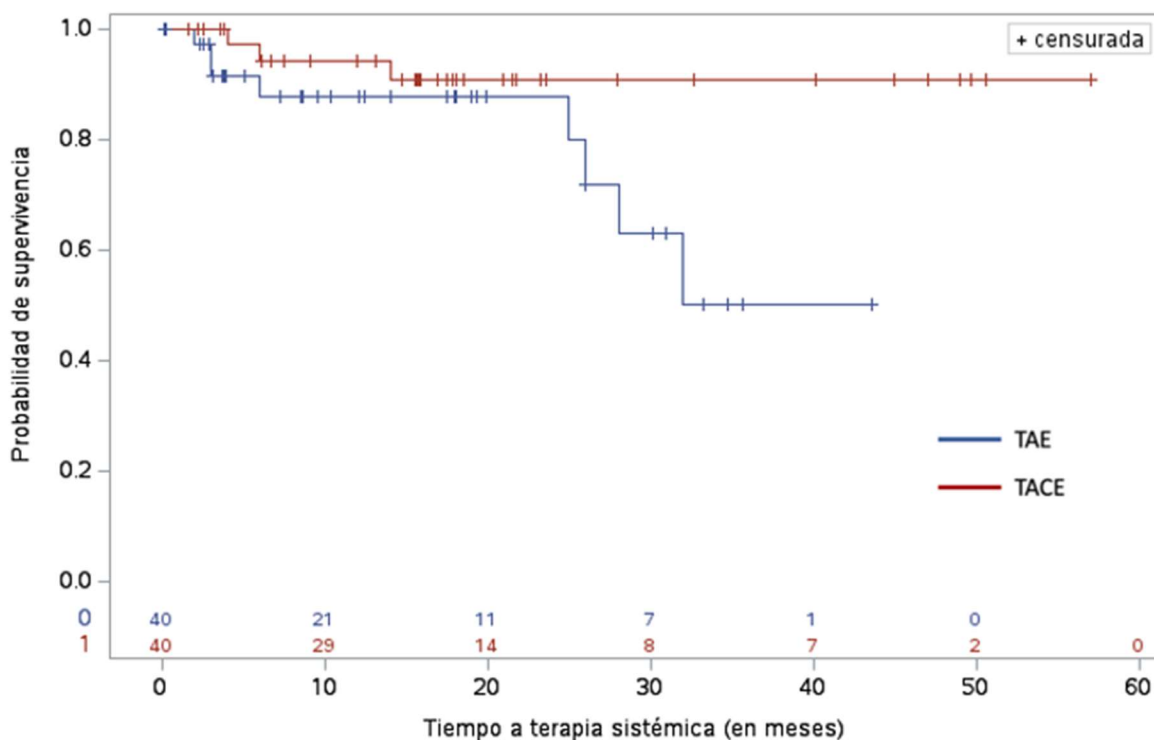


Gráfico 2. Probabilidad de supervivencia según tiempo a inicio de terapia sistémica, en meses, censurada, según técnica de embolización, y ajustado por PSM. Elaborado con datos propios, julio 2023.

Análisis multivariable para la supervivencia general

El cuadro 6 hace un análisis de multivariables para la supervivencia general, ajustado por PMS. Solo el estado funcional hepático (por escala de Child-Pugh) fue relacionado con una pobre supervivencia general, para una mediana de supervivencia de 23,3 meses para los Child-Pugh A contra 15,5 meses para los Child-Pugh B.

Cuadro 6. Análisis multivariable para la supervivencia general, ajustado por PSM.

Variable	HR (95% IC)	Valor <i>p</i>
Sexo (Mujer versus Hombre)	0.98 (0.50-1.92)	0.95
ECOG (0-1 versus 2)	0.52 (0.18-1.55)	0.235
Child Pugh (A versus B)	0.32 (0.15-0.66)	0.002
Tipo de embolización transarterial (TACE versus TAE)	1.68 (0.84-3.33)	0.138

Fuente: Elaborado con datos propios, julio 2023.

El cuadro 7 hace un resumen de las razones de cociente de las supervivencias examinadas de la muestra total. No hay diferencias estadísticamente significativas.

Cuadro 7. Razones de cociente de las principales supervivencias examinadas de la muestra total.

Evento de supervivencia	HR (95% IC)	Valor <i>p</i>
Supervivencia general	1.25 (0.69-2.23)	0.45
Tiempo a terapia sistémica	1.52 (0.52-4.41)	0.44
Supervivencia libre de trasplante hepático	0.34 (0.22-2.84)	0.30

Fuente: Elaborado con datos propios, julio 2023.

Capítulo VI

Discusión de los resultados

Los hallazgos en esta investigación local muestran un perfil epidemiológico, de complicaciones hepáticas e infecciosas, y de supervivencia entre los pacientes con hepatocarcinoma irreseccable sometidos a TACE o a TAE, equiparable a los descritos por otros autores en el mundo, sin que se encuentren diferencias significativas en la supervivencia general entre los procedimientos transarteriales realizados.

Más del 60% de los casos de hepatocarcinoma registrados en este trabajo fueron secundarios a enfermedad hepática metabólica; 20% se relacionaban con alcohol, y los relacionados a virus no alcanzan el 10% de los casos. El promedio de edad superaba los 60 años, y en más de 70% de los casos, contaban con un excelente estado funcional hepático, la mayoría sin datos francos de hipertensión portal.

En un metaanálisis realizado por investigadores singapurenses, en 2022, los pacientes con hepatocarcinoma por MASLD, correspondían al 15,1% a nivel mundial, y para América, eran menores al 14% [8]. No se identificaron diferencias en cuando a sexo, y la edad promedio de diagnóstico era de 62 años [8]. Debutaban sin un franco cuadro cirrótico establecido hasta en un 38,5%; en los casos asociados a alcohol, la ausencia de cirrosis se ve en 9,1%, y en el caso viral, 28,1% [8]. El perfil epidemiológico descrito en este metaanálisis es muy semejante al encontrado en este trabajo local.

Tampoco se documentó que hubiera diferencia en la tasa de éxito de las distintas modalidades de tratamiento, ni en la supervivencia, excepto en los pacientes con MASLD reseccados que vivían más, o los pacientes MASLD con peor puntaje Child-Pugh [8], como se logró evidenciar en el análisis multivariable de la investigación hecha.

En este estudio con información costarricense, cuando se hizo la exploración entre las dos causas más importantes—metabólica contra alcohol—no hubo diferencias en la supervivencia por etiología. En otro trabajo singapurenses, retrospectivo, de 2020, que contrastó la supervivencia entre los pacientes con HCC secundario a MASLD contra los secundarios a ASH determinó que la mediana de supervivencia general de los pacientes MASLD rondaba los 13 meses, contra los 7 meses, sin que fuera una diferencia significativa [18]. La causa de hepatocarcinoma no influyó en la preferencia de la técnica terapéutica utilizada—en específico, para tratamiento locorregional—pues en el grupo MASLD, fue del 20,6%, y para el grupo ASH, de 22,2% [18].

En el caso de la investigación propia realizada, tampoco hubo diferencia en procedimiento de embolización elegido estadísticamente hablando según la causa del HCC. Numéricamente, existió un contraste entre los hospitales analizados: la mayoría de los pacientes de la provincia de San José fueron atendidos en dos centros: el San Juan de Dios, donde predominantemente se practica el TAE, y Rafael Ángel Calderón Guardia, que realiza principalmente TACE.

Al menos en esta muestra de la población costarricense, no impresionó haber diferencias significativas en cuanto a supervivencia general, tiempo a trasplante y tiempo a inicio de terapia sistémica en los pacientes con hepatocarcinoma en los que se utiliza TAE contra TACE. La gran mayoría de los participantes toleraron muy bien los procesos de embolización, sin que haya una descompensación aguda sobre crónica o una complicación infecciosa asociada. Tal vez, donde sí hubo una diferencia es que, a 3 años, la probabilidad de supervivencia es inferior a lo reportado mundialmente, pues los datos nacionales arrojan una supervivencia del 32%, contra 60% aproximadamente [16]. Esto podría deberse al poco acceso a otras terapias médicas al momento en que se declare refractariedad a la embolización.

Muchos estudios individuales que se han realizado para comparar el efecto de agregar quimioterapia en la embolización en la supervivencia general, y han fallado en demostrar que haya superioridad en esto. Uno de los estudios individuales más recientes que abordó esta interrogante fue el estudio norteamericano. Se seleccionaron pacientes cuyo tratamiento final iba a ser el trasplante hepático, y los puntos primarios, en el grupo de intención a tratar, eran la supervivencia general y la supervivencia libre de recurrencia a 3 años. No existió diferencia alguna entre TACE contra TACE [19]: en términos de supervivencia general (78% de los pacientes sometidos a TAE estaban vivos, contra 74% en el grupo TACE); 72% no había recurrido a 3 años en el grupo de TAE, contra 68% en el grupo de TACE [19].

No hubo tampoco diferencias significativas en la mediana de tiempo a trasplante, siendo la mediana general de 9 meses, para TAE 13 meses, y para TACE 10 meses [19]. En la investigación local, el tiempo a trasplante fue mayor a 50 meses, posiblemente por la escasez de injertos cadavéricos para la pronta realización del trasplante ortotópico, como el uso de múltiples embolizaciones para hacer el máximo puenteo posible, siendo este muy exitoso.

En un intento por esclarecer si verdaderamente hay beneficio en administrar quimioterapia, se realizaron varios metaanálisis, en 2017 se publica el metaanálisis italiano, que abarcó estudios desde 1988 al 2016. En este metaanálisis, se seleccionaron 6 estudios—para un total de 676 participantes—

y se hizo un análisis de la supervivencia, tasas de respuesta objetivas y eventos adversos según el tipo de embolización ejecutado [7].

No hubo diferencia alguna en supervivencia ni en las tasas de respuesta objetivas, en grupos que no fueron heterogéneos para la estadística del metaanálisis [7]. Hubo una tendencia no significativa a que la supervivencia libre de progresión se viera favorecida con el uso de TACE [7].

La explicación que otorgan los investigadores de esta falla en demostrar la superioridad del TACE se debe a que el uso de quimioterapia en hepatocarcinoma no tiene tanta evidencia fisiopatológicamente—al ser un tumor muy quimiorresistente—a como sí se tiene que la oclusión de las arterias nutricias sí genera un impacto directo en el control del crecimiento de los nódulos tumorales, al ser muy hipervascularizados [7].

Asimismo, el ingreso de estudios con pacientes con enfermedad localmente avanzada no tributaria a embolizaciones de todas las lesiones detectadas, o de estudios con embolizantes que ya no se utilizan o son considerados actualmente inferiores pudo influir en el resultado negativo del metaanálisis [7].

En cuanto a los efectos adversos, sí hubo una tendencia significativa contra el TACE, donde ocurrieron la mayoría de los eventos adversos severos, con más presencia de complicaciones sépticas locales y sistémicas, más riesgo de falla hepática y eventos de sangrado mortal [7]. Sin embargo, los autores atribuyen esto a la heterogeneidad entre los estudios, que podría haber debilitado el resultado estadístico [7].

En otro metaanálisis realizado en 2020 por investigadores canadienses, pero en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos a hígado, se comparó la efectividad del TACE contra el TACE en términos de supervivencia general y supervivencia libre de progresión, a 5 años [20], sin que se encontraran diferencias en ambos rubros [20], no hubo diferencia en términos de complicaciones entre las formas de embolizar. Si se contabilizaran todos los eventos adversos—desde los muy leves a los más severos—12% de los TACE presentaron algún evento, contra 20% [20]. Solo para el síndrome post-embolización, sí se definió una diferencia, estando presente en cualquier grado en 41% de los TAE, contra el 61% de los TACE [20].

En 2023, es publicado el metaanálisis inglés, donde se analizaron 5 estudios, para un total de 609 participantes, su punto primario era valorar la supervivencia general, y como punto secundario, la supervivencia libre de progresión y los efectos adversos [21].

En este estudio tampoco se demostró que hubiera superioridad del TACE sobre el TAE: en términos de supervivencia general y supervivencia libre de progresión no hubo significancia estadística ($p=0,36$ y $p=0,81$, respectivamente), sin que hubiera efecto negativo por heterogeneidad [21].

Se evaluó si existía alguna diferencia entre realizar una intervención única o múltiples procedimientos, sin que existiera diferencia significativa; sin embargo, con una tendencia no significativa, parece ser más favorecedor—en términos de respuesta y supervivencia—realizar múltiples embolizaciones cuando se aplica el TAE [21].

Hubo una tendencia no significativa a favor de utilizar TACE cuando hay lesiones con una marcada hipervascularidad arterial, y bordes bien definidos [21]; no obstante, impresiona que el uso de TACE como técnica inicial tiene un efecto inmunológico que más bien aumenta la posibilidad de enfermedad a distancia, aunque no se ha podido demostrar claramente [21].

Este metaanálisis plantea que, al incluirse pacientes del grupo intermedio, muy heterogéneos entre sí, los mismos estudios clínicos se tornan muy disímiles: no logran alcanzar la cantidad necesaria de pacientes, o se incluyen pacientes que no son los más adecuados para una técnica de embolización, y no permiten que se logren desarrollar los estudios clínicos de alta calidad que podrían esclarecer esta controversia [21]. En este estudio local costarricense, la población seleccionada fue previamente valorada en un comité multidisciplinario, que fue el que le otorgó el aval para realizarse la embolización, de acuerdo con el juicio clínico y las recomendaciones internacional, por lo que se eligieron los mejores pacientes para este manejo locorregional, y se logró mantener cierta armonía, dentro de la heterogeneidad intrínseca de estos pacientes.

El uso del emparejamiento por puntaje de propensión fue una herramienta muy útil para intentar superar esta heterogeneidad de la población, al aumentar la comparabilidad entre las dos poblaciones sometidas a estas dos técnicas de embolización.

En 2021, un grupo francés realizó un proyecto con pacientes con hepatocarcinoma, tributarios a embolización, donde se quería comparar si existía diferencia entre las técnicas, analizadas con o sin ajuste utilizando el PSM [22], tal y como se planteó en este estudio propio. Tuvo una mediana de seguimiento de 21.7 meses: en término de eventos adversos—incluida la falla hepática—no hubo diferencia con y sin el ajuste; los más severos no eran diferentes estadísticamente entre ambas técnicas; no obstante, puede que sí tuvieran su efecto en la supervivencia [22].

En cuanto a la valoración de la respuesta, sin hacerse el ajuste, pareciera que el grupo de TACE lograba alcanzar más tasas de respuesta radiológica completa (67,4% contra 54,6% para el

grupo TAE); sin embargo, al ajustarse, esta diferencia significativa era perdida, sin efecto en la supervivencia, atribuible al efecto “operador dependiente” que existe intrínsecamente en la valoración radiológica [22].

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, la mediana fue de 9,3 meses, sin que hubiera diferencia pre y post ajuste [22]. En supervivencia general, la mediana de supervivencia fue de 27,7 meses; al no realizarse el ajuste la mediana para el TACE es de 32,7 meses, contra 21,5 meses en TAE, siendo significativa la diferencia; no obstante, al hacerse el ajuste, se pierde esta significancia estadística, al pasar a 33 meses para TACE contra 28,2 meses en TAE [22]. Son tiempos mayores a los registrados en este proyecto nacional, posiblemente por efecto del número de participantes, y por la calidad de las técnicas de embolización, tanto en número de ejecuciones, quimioterapia utilizada y selección de pacientes.

Al evaluar el tiempo libre de trasplante, la mediana de tiempo fue de 19,1 meses; sin hacer el ajuste, parece que el grupo de TAE tiene a tener un mayor tiempo libre, sin que fuera significativo (20,1 meses contra 18,7 meses en el grupo TACE); pero, esta diferencia se pierde con el ajuste, llegando a ser prácticamente iguales entre ellos, de 21 meses [22]. Son tiempos más cortos a los de este trabajo local, probablemente por la mayor disponibilidad de donantes, como ya fue discutido previamente.

Los datos analizados localmente demostraron en el análisis multivariable que es el estado Child-Pugh inicial el único que tiene un efecto en la supervivencia, fenómeno también demostrado en el estudio francés mencionado anteriormente [22].

Se determinó que no existían variaciones en el puntaje Child-Pugh entre los pacientes en los que se les aplicó TAE o TACE, con o sin ajustar (la ganancia en TAE fue de +0,4 puntos con o sin ajuste) mientras que en TACE, la ganancia fue de +0,8 y +0,6 puntos, respectivamente. Inclusive, si se consideraban a los pacientes cirróticos, tampoco hubo cambios en las puntuaciones con o sin ajuste [22].

Ahora bien, todas las variables del estudio francés también fueron valoradas a la luz del estado Child-Pugh, en especial énfasis en los pacientes Child-Pugh A. En ninguna de las variables—ajustadas o no—hubo diferencia significativa con base en el Child-Pugh, excepto en una: la supervivencia general [21]. Ajustado por PSM, los pacientes Child-Pugh A sometidos a TACE tenían mejores supervivencias (35 meses) que sus contrapartes en el grupo TAE (22,3 meses) [22]. Ni la técnica seleccionada, ni la presencia de respuesta radiológica completa son los que fijan esta consecuencia

sobre la supervivencia, sino es el excelente estado funcional hepático inicial [22]. Esto explicaría lo acontecido según los datos costarricenses, donde tampoco las supervivencias se afectan por el procedimiento transarterial elegido, sino por el estado funcional del hígado previo.

Si bien es cierto el tamaño de la muestra para este estudio local podría influir en la precisión de los hallazgos descritos, junto con los potenciales sesgos de selección e información que su carácter retrospectivo implica, fue posible realizar un estudio comparativo entre los procedimientos de embolización con datos del mundo real, que es un escenario distinto al que presentan las investigaciones clínicas aleatorizadas, lo que permite ampliar la cantidad de pacientes tributarios a embolización, muchas veces restringidos por criterios estrictos de un estudio controlado [23].

El uso de la supervivencia general, y no de la supervivencia libre de progresión, para la evaluación de la respuesta posterior a la embolización obedece a la heterogeneidad que puede existir en la valoración médica, tanto clínica como radiológica, que ocasionaría una menor reproductividad de la estimación de la progresión, e incluso pobre correlación con la supervivencia general. Además, en el mundo real, la supervivencia general es menos propensa a sufrir sesgos de información, al ser tan categórica en su definición [24].

A la luz de los resultados nacionales obtenidos, puede decirse que no hay superioridad demostrable entre la quimioembolización contra la embolización blanda. Al no haber un beneficio evidente de agregar quimioterapia, y al mantenerse la tasa de complicaciones semejantes entre ambos procedimientos, indistintamente de las características previas de los pacientes, en el futuro, podría plantearse el uso de quimioterapia blanda como la técnica de elección en estos escenarios, para así suprimir los efectos adversos que eventualmente podría ocasionar la quimioterapia.

Capítulo VII

Conclusiones

En conclusión, el comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes costarricenses con hepatocarcinoma de riesgo intermedio es el mismo que el descrito en otros países occidentales. Asimismo, se ha evidenciado que no hay diferencia en términos de supervivencia general entre el TAE y TACE, como señalaron investigaciones previas. No hay, tampoco, diferencias en los eventos clínicos relacionados a los procedimientos de embolización transarterial.

Con este estudio, se ha generado nueva evidencia clínica y epidemiológica médica nacional. En el futuro, podría haber un cambio en la estrategia de manejo de los pacientes costarricenses portadores de un hepatocarcinoma del grupo B el *Barcelona Clinic Liver Cancer*. La embolización blanda pareciera ser la técnica de elección en el futuro, al no ser inferior que la quimioembolización en términos de supervivencia y en resultados clínicos, ser más costo-efectiva, y no aportar los eventos adversos asociados con la quimioterapia.

Capítulo VIII

Referencias bibliográficas

1. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular Carcinoma. The Lancet. Octubre de 2022;400(10360):1345–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular Carcinoma. Nat Rev Dis Primers. El 21 de enero de 2021;7(1):6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
3. Corrales-Rodríguez LA, Soto-Rodríguez A, Echeverri-McCandless A, Porras-Peñaranda J, Alfaro-Alcocer Eduardo, Sauma-Rodríguez J, et al. Carcinoma hepatocelular en Costa Rica: Incidencia y características clínicas de pacientes diagnosticados en los hospitales de tercer nivel de atención de la seguridad social. Rev Med UCR. 20 de abril de 2022;16(1):1-14.
4. 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: A Cancer Journal for Clinicians. 2021 Feb 4;71(3):209-49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
5. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 Update. Journal of Hepatology. Marzo de 2022;76(3):681–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
6. Kluger MD, Halazun KJ, Barroso RT, Fox AN, Olsen SK, Madoff DC, et al. Bland Embolization Versus Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Before Transplantation: Arterial Embolization of Hepatocellular Carcinoma. Liver Transpl. Mayo de 2014;20(5):536–43. DOI: <https://doi.org/10.1002/lt.23846>
7. Facciorusso A, Bellanti F, Villani R, Salvatore V, Muscatiello N, Piscaglia F, et al. Transarterial Chemoembolization vs Bland Embolization in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Randomized Trials. United European Gastroenterol J. Junio de 2017;5(4):511–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640616673516>

8. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical Characteristics, Surveillance, Treatment Allocation, and Outcomes of Non-alcoholic Fatty Liver Disease-related Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Lancet Oncology*. Abril de 2022;23(4):521–30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00078-X)
9. Torimura T, Iwamoto H. Optimizing the Management of Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma: Current Trends and Prospects. *Clin Mol Hepatol*. El 1 de abril de 2021;27(2):236–45. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0204>
10. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Sakamoto A, Saito S, et al. Clinical Implication of Performance Status in Patients with Hepatocellular Carcinoma Complicating with Cirrhosis. *J Cancer*. 2015;6(4):394–402. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.11212>
11. Zhao S, Wang M, Yang Z, Tan K, Zheng D, Du X, et al. Comparison Between Child-Pugh Score and Albumin-Bilirubin Grade in the Prognosis of Patients with HCC After Liver Resection Using Time-Dependent ROC. *Ann Transl Med*. Abril de 2020;8(8):539–539. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.85>
12. Wu Y, Shen L, Qi H, Cao F, Chen S, Xie L, et al. Surveillance Strategy for Patients with BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma After Achieving Complete Remission: Data from the Real World. *Front Oncol*. el 29 de septiembre de 2020;10:574804. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574804>
13. Yi PS, Wang H, Li JS. Evolution and Current Status of the Subclassification of Intermediate Hepatocellular Carcinoma. *WJGS*. El 27 de marzo de 2020;12(3):85–92. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i3.85>
14. Biolato M, Gallusi G, Iavarone M, Cabibbo G, Racco S, Santis AD, et al. Prognostic Ability of BCLC-B Subclassification in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Annals of Hepatology*. Enero de 2018;17(1):110–8. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7542>
15. Pleguezuelo M, Marelli L, Misseri M, Germani G, Calvaruso V, Xirouchakis E, et al. TACE Versus TAE as Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. Octubre de 2008;8(10):1623–41. <https://doi.org/10.1586/14737140.8.10.1623>

16. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial Chemoembolization: Modalities, Indication, and Patient Selection. *Journal of Hepatology*. Mayo de 2015;62(5):1187–95. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.010>
17. Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Junio de 2013;11(6):604–11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.039>
18. Kumar R, Goh BBG, Kam JW, Chang PE, Tan CK. Comparisons between non-alcoholic steatohepatitis and alcohol-related hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. Abril de 2020;26(2):196–208. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0012>
19. Kluger MD, Halazun KJ, Barroso RT, Fox AN, Olsen SK, Madoff DC, et al. Bland embolization versus chemoembolization of hepatocellular carcinoma before transplantation: Arterial Embolization of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl*. mayo de 2014;20(5):536–43. <https://doi.org/10.1002/lt.23846>
20. Tai E, Kennedy S, Farrell A, Jaber A, Kachura J, Beecroft R. Comparison of Transarterial Bland and Chemoembolization for Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Oncology*. Diciembre de 2020;27(6):537–46. <https://doi.org/10.3747/co.27.6205>
21. Lawson A, Kamarajah SK, Parente A, Pufal K, Sundareyan R, Pawlik TM, et al. Outcomes of Transarterial Embolisation (TAE) vs. Transarterial Chemoembolisation (TACE) for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. Junio de 2023;15(12):3166. <https://doi.org/10.3390/cancers15123166>
22. Roth GS, Benhamou M, Teyssier Y, Seigneurin A, Abousalihac M, Sengel C, et al. Comparison of Trans-Arterial Chemoembolization and Bland Embolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Analysis. *Cancers*. Febrero de 2021;13(4):812. <https://doi.org/10.3390/cancers13040812>
23. Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Reports*. Junio de 2020;2(3):100100. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100100>
24. Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. *Journal of Hepatology*. junio de 2019;70(6):1262–77. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.028>

Capítulo IX

Anexos

Anexo N°1: Hoja de recolección de datos

2. Año de diagnóstico de HCC: _____

3. Alfafetoproteína al diagnóstico: _____ U/ml

4. Child Pugh previo a embolización

- 1- Child Pugh A
- 2- Child Pugh B
- 3- Child Pugh C

5. Número y diámetros de lesiones hepáticas sugestivas de HCC

- 1- Lesión única de menos de 4 cm
- 2- Lesiones múltiples (menores a 3), y menores de 4 cm
- 3- Lesiones múltiples (mayores a 3), o mayores a 4 cm

6. ¿Hay presencia de hipertensión portal?

- 1- Sí
- 2- No

7. ECOG previo procedimiento de embolización: _____

8. Tipo de embolización seleccionado

- 1- Quimioembolización (TACE)
- 2- Embolización blanda (TAE)

C. Comportamiento Clínico Postembolización

- Tiempo entre primera embolización y necesidad de iniciar tratamiento sistémico, en meses: _____
- Tiempo entre primera embolización y supervivencia (si actualmente se encuentra vivo), en meses: _____
- Tiempo entre primera embolización y trasplante, en meses: _____
- Tiempo entre primera embolización y muerte, en meses: _____

1. En los primeros 28 días postembolización, ¿hay desarrollo de un cuadro de ACLF?:

- 1- Sin datos de falla hepática aguda sobre crónica
- 2- Con datos de falla hepática aguda sobre crónica

2. En los primeros 28 días postembolización, ¿hay desarrollo de descompensación cirrótica aguda?

- 7- Sin descompensación cirrótica
- 8- Con sangrado digestivo alto variceal
- 9- Con sangrado digestivo alto por úlcera

- 10- Empeoramiento encefalopático
- 11- Empeoramiento ascítico
- 12- Síndrome hepatorenal

3. En los primeros 28 días postembolización, ¿hay desarrollo de un proceso infeccioso nosocomial?

- 6- Sin complicaciones infecciosas
- 7- Complicaciones infecciosas respiratorias
 - c. Neumonía
 - d. Traqueobronquitis
- 8- Complicaciones infecciosas abdominales
 - e. Peritonitis bacteriana espontánea
 - f. Colangitis ascendente
 - g. Absceso hepático
 - h. Enfermedad diarreica por *C. difficile*
- 9- Complicaciones infecciosas urinarias
- 10- Complicaciones infecciosas asociadas al sitio de punción
 - d. Infección en el sitio de entrada del introductor
 - e. Infección en el túnel del introductor
 - f. Sepsis de piel y tejidos blandos propiamente dicha

*****Última Línea*****