TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Validez del cribado ecográfico en pacientes cirróticos para la detección precoz del carcinoma hepatocelular

Nombre del Tutor Clínico: **Dr. Mariano Gómez Rubio**

Servicio del Tutor: **Medicina Digestiva**

Nombre del Tutor Metodológico: **Ana Isabel Castillo Varón**

Nombre del Alumno: **Xiyán María Paniagua Pérez**

Hospital: **Hospital Universitario de Getafe**

Villaviciosa de Odón , 4 de mayo 2026

Agradecimientos

Con la realización de este Trabajo de Fin de Grado concluyo una etapa significativa de mi formación académica, en la que he contado con el respaldo de numerosas personas a las que deseo agradecer sinceramente su apoyo.

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento al Servicio de Medicina Digestiva, y especialmente a mi tutor clínico, el Dr. Mariano Gómez Rubio, por su implicación, cercanía y dedicación a lo largo de todo el proceso. Tuve la oportunidad de ser su alumna en cuarto curso y, al plantearme la elección del tema para este Trabajo de Fin de Grado, no dudé en contar con su dirección. Le agradezco sinceramente su constante disponibilidad y disposición. Asimismo, quiero agradecer el trabajo del resto del personal del servicio, así como a los pacientes, cuya colaboración ha hecho posible la realización de este trabajo.

Quiero reconocer también la labor de Ana Isabel Castillo Varón, mi tutora metodológica, por su apoyo clave en el desarrollo del análisis estadístico y por la claridad y precisión con las que me ha orientado en los aspectos técnicos.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a mi familia en especial a mis padres, por su esfuerzo, por haberme brindado la oportunidad de estudiar esta carrera y por acompañarme siempre. También quiero agradecer a mi pareja Unai por su apoyo constante y su comprensión a lo largo de todo este proceso. Su apoyo incondicional ha sido esencial en cada etapa de este camino.

Índice

Agradecimientos 2

1. Resumen y palabras claves 4

2. Abstract and key words 5

3. Introducción 6

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 8

5. METODOLOGÍA 9

Diseño 9

Criterios de inclusión 10

Criterios de exclusión 10

Tamaño muestral 10

Definición y medición variables 11

Método de recogida de datos: 11

Análisis estadístico 12

Aspectos éticos y legales 13

6. RESULTADOS 14

7. DISCUSIÓN 22

8. CONCLUSIONES 27

9. BIBLIOGRAFÍA 28

10. ANEXOS 30

1. Resumen y palabras claves

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia hepática primaria más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. La cirrosis hepática constituye su principal factor de riesgo, y las guías clínicas internacionales recomiendan el cribado ecográfico semestral para facilitar el diagnóstico en estadios precoces y mejorar el pronóstico. Sin embargo, la adherencia a estos programas en la práctica clínica real es variable y su impacto en entornos asistenciales concretos está escasamente documentado. **El objetivo principal** fue comparar la proporción de pacientes cirróticos diagnosticados en estadio tumoral precoz entre aquellos sometidos a cribado ecográfico semestral (± 3 meses) y aquellos con intervalos de vigilancia superiores a nueve meses.

Metodología: Se realizó un estudio observacional retrospectivo analítico y longitudinal que incluyó a 52 pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular sobre cirrosis hepática en el Hospital Universitario de Getafe entre 2018 y 2024. Se compararon dos cohortes según la adecuación del intervalo de cribado, analizando el estadio tumoral al diagnóstico, el acceso a terapias curativas y la supervivencia a uno, tres y cinco años mediante regresión logística y modelos de Cox.

Resultados: El 60,9% de los pacientes diagnosticados en estadio precoz habían seguido vigilancia semestral, frente al 39,1% con intervalos superiores, sin alcanzar significación estadística. El cribado adecuado se asoció significativamente con el doble de probabilidad de acceder a tratamientos curativos. La mediana de supervivencia fue de 57 meses en el grupo con cribado adecuado frente a 16 meses en el grupo con cribado inadecuado, sin alcanzar significación estadística. El estadio tumoral avanzado al diagnóstico fue el factor pronóstico independiente más relevante.

Conclusión: El cribado ecográfico semestral en pacientes cirróticos se asocia con mayor acceso a terapias curativas y una tendencia hacia el diagnóstico precoz, respaldando su implementación sistemática en la práctica clínica.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular (CHC). Cirrosis hepática. Cribado ecográfico. Diagnóstico precoz. Supervivencia.

2. Abstract and key words

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary hepatic malignancy and one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Liver cirrhosis represents its main risk factor, and international clinical guidelines recommend semi-annual ultrasound surveillance in this population to facilitate early-stage diagnosis and improve prognosis. However, adherence to these programs in real clinical practice is variable, and their impact in specific healthcare settings remains poorly documented. The primary objective was to compare the proportion of cirrhotic patients diagnosed at an early tumour stage between those undergoing semiannual ultrasound surveillance (±3 months) and those with monitoring intervals exceeding nine months.

Methods: A retrospective, analytical, and longitudinal observational study was conducted including 52 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma on liver cirrhosis at the Hospital Universitario de Getafe between 2018 and 2024. Two cohorts were compared according to the adequacy of the surveillance interval, analysing tumour stage at diagnosis, access to curative therapies, and survival at one, three and five years using logistic regression and Cox models.

Results: Among patients diagnosed at an early stage, 60.9% had undergone semi-annual surveillance, compared with 39.1% with longer intervals, without reaching statistical significance. Adequate surveillance was significantly associated with twice the likelihood of accessing curative treatments. Median survival was 57 months in the adequate surveillance group versus 16 months in the inadequate surveillance group, a difference that did not reach statistical significance. Advanced tumour stage at diagnosis was the most relevant independent prognostic factor.

Conclusions: Semi-annual ultrasound surveillance in cirrhotic patients is associated with greater access to curative therapies and a trend towards early diagnosis, supporting its systematic implementation in clinical practice.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC). Liver cirrhosis. Ultrasound surveillance. Early diagnosis. Survival.

3. Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente (90%) y la principal causa de muerte en pacientes cirróticos siendo además la sexta neoplasia maligna más común y la tercera causa de muerte por cáncer, a nivel mundial. Según los datos del proyecto GLOBOCAN 2022, se estimaron más de 900.000 nuevos casos y aproximadamente 830.000 muertes atribuibles al CHC a nivel mundial, con una incidencia especialmente elevada en regiones de Asia Oriental y África Subsahariana (1,2). En Europa, la incidencia ha aumentado progresivamente en las últimas décadas, con tasas ajustadas por edad de aproximadamente 6-8 casos por 100.000 habitantes-año en países del sur del continente. En España, el CHC representa la quinta causa de muerte por cáncer en varones y la séptima en mujeres, con una incidencia estimada de 5.000-6.000 nuevos casos anuales (3). La inflamación y la cirrosis hepática establecida suponen un riesgo clínicamente significativo para el desarrollo del CHC (4,5), actuando como sustrato patológico en aproximadamente el 80-90% de los casos (6). Por ello, la epidemiología del carcinoma hepatocelular está estrechamente vinculada con la prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas, siendo las principales causas subyacentes las infecciones por los virus de la hepatitis B y C, el consumo de alcohol y los trastornos metabólicos, como la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) (7).

En los últimos años, se han producido cambios epidemiológicos importantes, por una parte la disminución de las hepatitis virales debido a la curación de la infección por el virus C y la vacunación contra la hepatitis B y por otra el incremento de otros factores de riesgo de cirrosis, como la enfermedad hepática metabólica (MASLD) o la asociada al consumo excesivo de alcohol. Estos cambios plantean nuevos retos en el manejo clínico, al modificar el perfil de riesgo de los pacientes y la distribución de los casos (3).

Dada su elevada mortalidad, es fundamental realizar un diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico y ampliar las opciones terapéuticas potencialmente curativas, como la ablación percutánea, trasplante hepático o la resección quirúrgica, que consiguen tasas de supervivencia superiores al 70% a los 5 años (8).

Como alrededor del 80% de los casos de CHC aparecen sobre hígado cirrótico se ha propuesto el cribado de esta población para conseguir un diagnóstico precoz. En este contexto, la ecografía abdominal se ha consolidado como la herramienta fundamental para la vigilancia de los pacientes con cirrosis, independientemente de su etiología (1).

El diagnóstico y el tratamiento del CHC se basa habitualmente en las recomendaciones de sociedades científicas internacionales, como la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). En los últimos

años se han producido notables avances como la optimización de las técnicas de imagen, incluyendo la resonancia magnética con contraste hepatoespecífico y el empleo del sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology) que han mejorado la precisión diagnóstica no invasiva. Asimismo, la incorporación de estrategias de medicina personalizada ha permitido una mejor estratificación del riesgo y selección de pacientes para terapias específicas. En cuanto al tratamiento, el desarrollo de nuevas terapias sistémicas, especialmente la combinación de inmunoterapia con agentes antiangiogénicos, como atezolizumab ~~y~~ más bevacizumab, así como otros inhibidores de puntos de control inmunitario como durvalumab ~~y~~ más tremelimumab, ipilimumab más nivolumab y camrelizumab más rivoceranib ha supuesto un cambio en el tratamiento del CHC avanzado, mejorando de forma significativa la supervivencia global. Estos avances han motivado la necesidad de actualizar las guías clínicas previas. (1,9)

Un metaanálisis reciente, mostró que la ecografía sola como prueba de detección de CHC en estadios tempranos, presentaba una sensibilidad del 53% y una especificidad superior al 90%. Mientras que, la combinación de ecografía abdominal y biomarcadores como la alfa-fetoproteína (AFP) sérica, alcanzaba una sensibilidad del 63%. Actualmente, esta es la estrategia recomendada para el seguimiento de dichos pacientes (10). Por el contrario, la determinación aislada de AFP presenta un bajo rendimiento como método de screening, con una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79% (11).

Además, diversos autores debaten sobre la efectividad real del cribado en la reducción de la mortalidad, el coste-efectividad y el intervalo adecuado de exploración. Actualmente, se considera óptimo un intervalo de seis meses para el cribado de CHC en pacientes cirróticos. Un ensayo clínico aleatorizado realizado en China en 2004, en población de alto riesgo por infección por VHB, demostró que el control semestral detectó más tumores en estadios subclínicos (60.5% en el grupo cribado vs. 0% en el grupo control) mientras que, los estadios avanzados fueron menos prevalentes en el grupo sometido a vigilancia (25,6% vs. 62,7%, respectivamente); lo que se tradujo en una supervivencia a 5 años del 46.4% frente al 0% en el grupo control (12). Posteriormente, otro estudio realizado en 2010 comparó la vigilancia semestral vs. anual en pacientes cirróticos, mostrando que en los pacientes con un cribado semestral se pudo detectar CHC en estadios precoces (24.1% vs. 5.1%) con una mejora de la supervivencia (13). Sin embargo, un ensayo clínico llevado a cabo en Francia comparando la vigilancia ecográfica cada 3 meses vs. cada 6 meses en pacientes indicó que un intervalo de 3 meses no aportaba un beneficio clínico significativo (14). En conclusión, en la actualidad se considera que el intervalo de tiempo para el cribado debe de realizarse con una periodicidad semestral.

No obstante, un metaanálisis sistemático cuestiona la solidez de la evidencia disponible sobre el impacto del cribado en la mortalidad por CHC, a pesar de reconocer que el cribado permite

detectar CHC en estadios menos avanzados, los autores señalan los distintos sesgos metodológicos, poniendo en duda la evidencia sobre su impacto real en la mortalidad (10).

El impacto del CHC en la salud global y su relación directa con la cirrosis hepática, hace que el cribado en pacientes de riesgo se plantee como una intervención crítica. Su pronóstico sigue siendo desfavorable en términos globales, con una supervivencia relativa a cinco años inferior al 20% cuando se consideran todos los estadios al diagnóstico, cifra que contrasta marcadamente con las tasas superiores al 70% observadas cuando el tumor se detecta en estadios iniciales y se aplican terapias potencialmente curativas (1,9).

La variabilidad en las estrategias diagnósticas, la frecuencia del cribado y la efectividad clínica real hacen necesaria una evaluación más profunda. Este análisis es especialmente relevante en contextos clínicos concretos como el del Hospital Universitario de Getafe (HUG), donde pueden identificarse patrones propios de seguimiento, técnicas empleadas y resultados obtenidos. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo comparar el estadio tumoral al diagnóstico, según el sistema de pronóstico y estadiaje del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), entre pacientes cirróticos sometidos a un programa de cribado periódico (cada 6 meses ± 3 meses) frente a aquellos diagnosticados fuera de los programas de vigilancia, en el Hospital Universitario de Getafe (2018-2024).

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: en pacientes cirróticos, el cribado ecográfico sistemático, controlado y semestral, permite un diagnóstico del CHC en estadios más tempranos que en aquellos diagnosticados fuera del programa de vigilancia.

Nota: Se ha modificado su redacción, pero no su contenido respecto al protocolo original para una mejor comprensión.

Objetivo principal:

Comparar la proporción de pacientes cirróticos diagnosticados con estadio tumoral muy inicial o inicial, según el sistema de pronóstico y estadiaje del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), entre aquellos sometidos a un programa de cribado periódico de intervalo corto (cada 6 meses ± 3 meses), y los sometidos a un programa de cribado inadecuado de intervalo largo (> 9 meses) o fuera de los programas de vigilancia, en el Hospital Universitario de Getafe (2018-2024).

Nota: Se ha modificado su redacción, pero no su contenido respecto al protocolo original para una mejor comprensión.

Objetivos secundarios:

- Describir y comparar las características sociodemográficas, el perfil de gravedad hepática (escala MELD), los niveles séricos de alfa-fetoproteína (AFP) y la etiología de la cirrosis en ambos grupos de estudio.
- Evaluar el valor clínico del cribado ecográfico frente a la estrategia combinada (ecografía y AFP), definiendo "valor clínico" como la capacidad de detección en los estadios muy precoz o precoz (BCLC 0 o A) frente a los estadios intermedio, avanzado o terminal (BCLC B, C o D).
- Estudiar la relación entre las distintas opciones terapéuticas (tratamiento potencialmente curativo frente abordaje paliativo) en función de la pertenencia del paciente a programas de cribado.
- Realizar un análisis comparativo de la supervivencia entre ambas cohortes a los 12, 36 y 60 meses del diagnóstico, empleando para tal fin la variable dicotómica de exitus y el tiempo de vida post-diagnóstico expresado en meses.

5. METODOLOGÍA

Diseño

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico y longitudinal de dos cohortes: una con un seguimiento de cribado cada 6 meses ± 3 meses y otra con cribado de intervalo mayor (> 9 meses).

Ámbito y población de estudio

La población de estudio estuvo constituida por pacientes cirróticos diagnosticados de carcinoma hepatocelular entre 2018 y 2024, evaluados en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario de Getafe (HUG). Se evaluó la existencia de un cribado ecográfico previo al diagnóstico.

A efectos del estudio, el cribado adecuado se definió como la realización de ecografía cada 6 meses ± 3 meses, de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas. Por encima de ese tiempo sería intervalo de mayor intervalo o inadecuado. El cribado debió ser realizado dentro de un periodo mínimo de seguimiento de al menos 12 meses previo al diagnóstico, con el objetivo de poder evaluar la adherencia al programa de vigilancia.

Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 18 años diagnosticados de CHC sobre cirrosis hepática de cualquier etiología entre el 1 enero 2018 y 31 diciembre 2024, con cribado previo en los 12 meses antes del diagnóstico.

  El diagnóstico de CHC se realizó mediante criterios de imagen (LIRADS 5 en pacientes cirróticos) o histopatológicos en los demás casos (1,9).

  El diagnóstico de cirrosis hepática basado en al menos uno de los siguientes:

  - Histología diagnóstica de cirrosis hepática.
  - Fibroscan ≥ 15 kPa (enfermedad hepática crónica avanzada compensada, compensated advanced chronic liver disease, cACLD) (15).
  - Criterios clínicos (existencia de al menos 2 de los siguientes):
    - Hipertensión portal: presencia de varices esofágicas, gástricas o esofagogástricas y/o ascitis causada por hipertensión portal en ausencia de causas extrahepáticas de hipertensión portal.
    - Insuficiencia hepatocelular: aumento de la bilirrubina total, disminución de la actividad de protrombina y/o encefalopatía hepática.
    - Imagen (ecográfica, TC, RM) sugestiva o diagnóstica: hígado de superficie irregular, lóbulo caudado aumentado de tamaño, borde hepático romo, asociado o no a datos de hipertensión portal (16).

- Pacientes evaluados en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario de Getafe.

Criterios de exclusión

- Pacientes con pérdida de seguimiento clínico
- Pacientes diagnosticados de CHC sobre hígado no cirrótico.
- Pacientes cuyo registro en la historia clínica electrónica no dispusiera de las variables necesarias para el análisis principal (ausencia de estadificación BCLC, falta de datos de supervivencia o carencia de parámetros analíticos para el cálculo del MELD).

Tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral se utilizó la fórmula de dos proporciones independientes con la calculadora GRANMO (Program of the Girona Heart Registry (REGICOR), IMIM, Barcelona, España; https://www.datarus.eu/aplicaciones/granmo/). Se consideró según la literatura una proporción de pacientes diagnosticadas en un estadio precoz de CHC que hayan sido beneficiarios de un cribado ecográfico sistemático (58%) y aquellos con ausencia de

cribado (27%) (11). Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,8 en un contraste bilateral se estimó que se precisaban 37 sujetos en el primer grupo y 37 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones. Finalmente, dentro del periodo de estudio (2018-2024) solo se pudo contar con 52 pacientes.

Definición y medición variables

Las **variables principales** que se registraron fueron la realización de cribado de CHC (sí/no) y el estadio tumoral al diagnóstico según la clasificación BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), categorizada de forma dicotómica para el análisis estadístico en estadio muy precoz-precoz (0-A) o estadio intermedio-avanzado-terminal (B-C-D).

En cuanto a las **variables secundarias**, se recogieron datos demográficos como la edad al momento del diagnóstico (años cumplidos) y el sexo (hombre/mujer). Como variables clínicas de base, se registraron las causas de la hepatopatía crónica, incluyendo la enfermedad hepática metabólica (MASLD) (sí/no), el consumo elevado de alcohol (riesgo alto: >60g/día en varones o >40g/día en mujeres) (sí/no), y la presencia de virus de la hepatitis (VHB y/o VHC). Se incluyeron otras etiologías como hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o hemocromatosis (presente/ausente). Dada la posible coexistencia de varios factores en un mismo paciente, se registró adicionalmente el número de causas de cirrosis (variable cuantitativa discreta), con el fin de identificar a aquellos sujetos con etiología multifactorial.

Para evaluar la gravedad de la función hepática, se emplearon la escala de Child-Pugh y el MELD score (17). Asimismo, se registró el intervalo de seguimiento ecográfico, estableciendo dos grupos comparativos: cribado periódico óptimo (realizado cada 6 meses ± 3 meses) frente a cribado subóptimo o ausencia de cribado (intervalos superiores a 9 meses o diagnóstico incidental).

Respecto al manejo terapéutico, se registró la opción a terapias potencialmente curativas (ablación percutánea, trasplante o resección quirúrgica) categorizada como sí o no. Finalmente, como variables de seguimiento y evolución clínica, se recogió el estado vital (exitus: sí/no) y el tiempo hasta el fallecimiento (meses) para el cálculo de la supervivencia a 1, 3 y 5 años.

El Anexo 1 muestra de forma detallada la definición operativa, el tipo y las categorías de todas las variables recogidas en este estudio.

Método de recogida de datos:

El proceso de obtención de la información para la elaboración de la base de datos se realizó mediante el acceso a las historias clínicas electrónicas del Hospital Universitario de

Getafe, utilizando el sistema HCIS. La identificación de los pacientes incluidos en el estudio se llevó a cabo a través del archivo del Servicio de Medicina Digestiva y la base de datos del Hospital Universitario de Getafe recogida para el Registro de Tumores de Madrid (RTMAD). Todo el proceso de recopilación fue realizado por el estudiante bajo la supervisión directa del tutor clínico.

Para garantizar la confidencialidad de la información, la base de datos fue seudonimizada conforme a la legislación vigente de protección de datos de la Unión Europea. Para el proceso de recogida y seudonimización de la base de datos se solicitó al servicio de informática y archivo del HUG un listado con todos los pacientes diagnosticados de CHC entre el año 2018 y 2024. El estudiante fue accediendo a las historias clínicas de dichos pacientes y recopilando las variables necesarias para el estudio. Con aquellos pacientes que cumplían los criterios se diseñaron dos bases de datos. En una base se tenían datos identificativos (custodiada por el tutor), en la otra base a cada paciente le fue asignado un código numérico identificativo, diferente a su número de historia clínica, (usada por el estudiante). La base de datos no identificativa fue la empleada para realizar el análisis estadístico del estudio. Ambas bases de datos se mantuvieron sometidas a los controles de seguridad de los sistemas informáticos del hospital, quedando estrictamente prohibida su inclusión en dispositivos de almacenamiento externos o móviles.

Definiciones:

El cribado de CHC se basó en las guías internacionales (1,9). En este estudio, debido a los retrasos frecuentemente existentes en la disponibilidad de los estudios ecográficos y la limitación del tamaño muestral, se estableció como cribado adecuado aquel que se realizó sobre un paciente cirrótico cada 6 meses ± 3 meses, dentro de un periodo mínimo de seguimiento de al menos 12 meses previo al diagnóstico, con el objetivo de poder evaluar la adherencia al programa de vigilancia. Y se denominó un cribado inadecuado aquel realizado en un intervalo mayor a 9 meses o no realizado.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico Jamovi (Versión 2.3.21.0). Se consideró significación estadística cuando el valor de p fue inferior al 5% ($p < 0,05$).

Análisis descriptivo:

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%) e intervalos de confianza. Todas las variables cuantitativas presentaron una distribución no normal y se describieron mediante la mediana y el rango intercuartílico [RIC]. La

normalidad se comprobó mediante métodos gráficos y con el test de Shapiro-Wilk, asumiendo normalidad para valores de p >0,05.

Análisis bivariado:

Para medir la asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas independientes se usó el test de Chi cuadrado. Para medir la asociación entre una variable cualitativa de 2 categorías y una cuantitativa se utilizó la U de Mann Whitney. Se consideró la existencia de significación estadística cuando p-valor fue menor del 5% ($p < 0,05$).

Análisis multivariante:

Se realizó un análisis multivariante mediante dos aproximaciones complementarias. Por un lado, se empleó un modelo de regresión logística binaria para identificar los factores asociados al estadio de CHC al diagnóstico teniendo como variable dependiente, BCLC muy inicial/inicial frente a BCLC intermedio-terminal, e incluyendo como variable independiente principal la presencia de un cribado óptimo (sí/no) y como covariables de ajuste la edad, el sexo y la puntuación MELD. Los resultados se expresaron como odds ratios (OR) ajustadas con sus intervalos de confianza al 95%. Por otro lado, se ha realizado un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando la supervivencia global entre el grupo con cribado adecuado y el grupo sin cribado, y se ha empleado el test log-rank para la comparación entre curvas. Adicionalmente, se ha ajustado un modelo de regresión de Cox multivariable para estimar el efecto independiente del cribado sobre el riesgo de mortalidad, incluyendo como covariables de ajuste la edad, el sexo y la puntuación MELD, expresando los resultados como hazard ratios (HR) con sus intervalos de confianza al 95%. El estadio BCLC fue excluido del modelo de Cox al actuar como variable mediadora en la relación entre el cribado y la mortalidad. En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos y legales

El proyecto no comenzó hasta tener la aprobación del CEIm Hospital Universitario de Getafe a quién se solicitó la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos. El proyecto del presente estudio fue aprobado con el siguiente código de referencia: CEImTFG11/25. En el anexo 2 se incluye la resolución positiva del protocolo de este estudio.

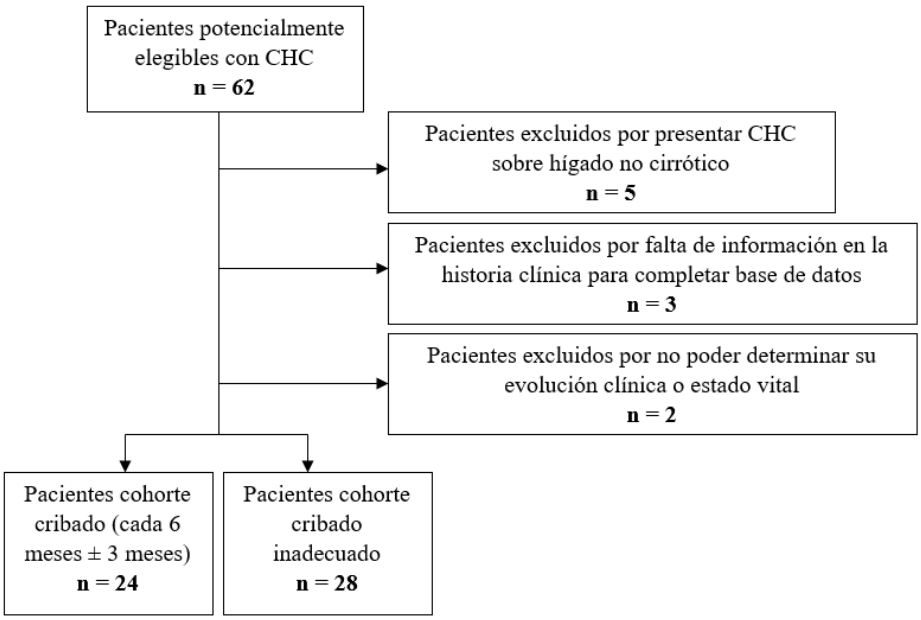
El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (LOPD) y otras normativas relevantes, como la Ley de Autonomía del Paciente y la Ley de Investigación Biomédica.

El uso de inteligencia artificial se limitó a la mejora de la redacción y la claridad del texto, así como a la resolución de dudas conceptuales y terminológicas. La declaración relativa al uso de ChatGPT y otras herramientas de inteligencia artificial se detalla en el Anexo 3.

6. RESULTADOS

Se revisaron un total 62 historias de pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular que acudieron a consulta de medicina digestiva del Hospital Universitario de Getafe entre 2018-2024. Del total, se excluyeron 5 pacientes por presentar CHC sobre hígado no cirrótico, 3 pacientes por falta de información necesaria en la historia clínica electrónica para completar la base de datos y dos pacientes por no poder determinar su evolución clínica o estado vital. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la población de estudio.



Abreviaturas: CHC: carcinoma hepatocelular

Figura 1. Diagrama de flujo de la población de estudio.

Características sociodemográficas y clínicas

Se incluyeron un total de 52 pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular sobre cirrosis hepática en el Hospital Universitario de Getafe (HUG) entre 2018 y 2024. La mayoría fueron varones (n = 43; 82,7%), con una mediana [RIC] de edad al diagnóstico de 69,5 [16.3] años.

En cuanto a la etiología de la cirrosis, la hepatitis viral fue la causa más frecuente (49%), seguida del consumo de alcohol (40,4%) y de la enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción metabólica (MASLD) (30,8%). Respecto al número de causas de cirrosis por paciente, la mayoría presentó una única etiología (63,5%).

En relación con el cribado, 24 pacientes (46,2%) fueron diagnosticados mediante cribado periódico óptimo y, la técnica empleada, la ecografía abdominal aislada fue el método más utilizado (75,0%). La mediana [RIC] del intervalo entre técnicas de cribado fue de 10 [6] meses.

En cuanto al estadio tumoral al diagnóstico según la clasificación BCLC, el 7,7% correspondió al estadio muy inicial, 36,5% al estadio A, el 15,4% al estadio B, el 28,8% al estadio C y el 11,5% al estadio D. En el estudio realizado, 22 pacientes (42,3%) fueron candidatos a terapias potencialmente curativas, siendo la ablación percutánea el tratamiento inicial recibido más frecuente (21,2%), seguida de la resección quirúrgica (19,2%).

A la hora de comparar las dos cohortes (cribado adecuado y cribado de mayor intervalo) podemos observar algunas diferencias estadísticamente significativas clínicas y demográficas. Los pacientes con cribado adecuado presentaron una mediana de edad al diagnóstico menor [61,5 vs. 74,5 años, p = 0,001] y, respecto a la etiología, la proporción de pacientes con MASLD fue superior en el grupo de cribado adecuado (45,8% vs. 17,9%, p=0,038); mientras que, el consumo de alcohol predominó en el grupo de cribado no adecuado (53,6%). En cuanto a la función hepática, el grupo con cribado adecuado presentó una distribución de Child-Pugh significativamente más favorable (p= 0,004), con un 79,2% de pacientes con Child-Pugh A.

El resto de las variables analizadas como el sexo, tipo de cribado, la puntación MELD o los niveles de AFP sérica no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p \geq 0,05$).

La tabla 1 resume las características sociodemográficas, clínicas y de seguimiento de la muestra total y de las dos cohortes: cribado adecuado e inadecuado.

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de seguimiento de la muestra total y de las dos cohortes: cribado precoz e inadecuado.

	Total **N = 52**	Cribados cada 6 meses ± 3 meses **n = 24**	Cribado inadecuado **n = 28**	p valor
Sociodemográficas				
Edad (años) mediana [RIC]	69,5 [16,3]	61,5 [12,5]	74,5 [12,8]	**< 0,001**
Sexo masculino n (%)	43 (82,7%)	20 (83,3%)	23 (82,1%)	0,910*
Etiología de la cirrosis n (%)				
MASLD	16 (30,8%)	11 (45,8%)	5 (17,9%)	**0,029***
Alcohólica	21 (40,4%)	6 (25%)	15 (53,6%)	**0,036***
Hepatitis viral	25 (49%)	14 (58,3%)	11 (40,7%)	0,210*
Otras causas	3 (5,8%)	1 (4,2%)	2 (7,1%)	1,00**
1 causa de cirrosis	33 (63,5%)	14 (63,6%)	19 (76%)	0,355*
Función hepática				
Child Pugh A n (%)	30 (57,7%)	19 (79,2%)	11 (39,3%)	**0,004****
Child Pugh B n (%)	17 (32,7%)	5 (20,8%)	12 (42,9%)	
Child Pugh C n (%)	5 (9,6%)	0 (0,0%)	5 (17,9%)	
MELD mediana [RIC]	9,0 [3,25]	9,0 [3,25]	9,0 [4,0]	0,517
Técnica de cribado				
Solo ecografía n (%)	39 (75%)	16 (66,7%)	23 (82,1%)	0,199*
Intervalo cribado (meses) mediana [RIC]	10 [6,0]	6 [2,05]	12 [3,50]	**< 0,001**
Marcador tumoral				
AFP sérica afp (ng/mL) mediana [RIC]	8,10 [104]	7,35 [34,6]	8,10 [162]	0,452
Tratamiento				
Terapia curativa n (%)	22 (42,3%)	14 (58,3%)	8 (28,6%)	**0,030***

Nota: Las variables continuas se presentan como mediana [rango intercuartílico]. Las variables categóricas se presentan como n (%). Los valores en negrita son estadísticamente significativos (p < 0,05). Test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se compararon mediante la Prueba de chi-cuadrado (*) o el Test exacto de Fisher (**). Abreviaturas:RIC: Rango intercuartílico MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica), MELD: Model for end-stage liver disease, AFP: alfafetoproteína.

Asociación entre cribado y estadio tumoral

Se analizó la posible asociación entre el cribado periódico de cada 6 ± 3 meses y el diagnóstico en estadio tumoral precoz, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,058). No obstante, se identificaron diferencias entre ambos grupos: el 60,9% de los pacientes diagnosticados en un estadio muy inicial o inicial habían seguido un cribado ecográfico cada 6 ± 3 meses, frente al 39,1% que habían presentado intervalos de cribado superiores a 9 meses. El riesgo relativo de diagnóstico en estadio avanzado en ausencia de cribado adecuado fue de 1,81 (IC 95%: 0,961–3,43), sin alcanzar significación estadística. La tabla 2 recoge el análisis de esta asociación entre el cribado y el estadio tumoral al diagnóstico.

Técnica de cribado y estadio tumoral

Al comparar la técnica de cribado empleada (ecografía aislada vs. ecografía combinada con AFP sérica), se observó que, entre los pacientes diagnosticados en estadio muy inicial o inicial, el 65,2% de los pacientes habían sido sometidos a un cribado únicamente ecográfico, frente al 34,8% con cribado combinado. Esta diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,147). La tabla 3 recoge la distribución de la técnica de cribado según el estadio tumoral al diagnóstico.

Impacto del cribado en el acceso a terapias curativas

El análisis de la asociación entre el cribado y el acceso a terapias potencialmente curativas (ablación percutánea, trasplante y resección quirúrgica) mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,030). El 63,6% de los pacientes con opción a terapias curativas, habían presentado un cribado adecuado frente al 36,4 %. El riesgo relativo fue de 2, 04 (IC95%: 1,04 – 4,01), lo que indica que los pacientes con un cribado precoz presentaron el doble de probabilidad de ser candidatos a tratamientos potencialmente curativos. Los resultados recogidos en la tabla 4 subrayan la importancia clínica del cribado precoz en el carcinoma hepatocelular.

Tabla 2. Asociación entre el cribado y el estadio tumoral al diagnóstico.

		Estadio tumoral		p valor
		BCLC 0/A	BCLC B-D	
Cribado precoz n (%)	Sí	14 (60,9%)	10 (34,5%)	0,058
	No	9 (39,1%)	19 (65,5%)	

Nota: Datos expresados mediante n y %. Test calculado mediante la prueba de Chi cuadrado, se consideró significación estadística un valor de p < 0,05. % calculado sobre el estadio tumoral (columnas). Abreviaturas: BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

Tabla 3. Asociación entre la técnica de cribado y estadio tumoral detectado

		Estadio tumoral		p valor
		BCLC 0/A	BCLC B-D	
Técnica de cribado	Ecografía	15 (65,2%)	24 (82,8%)	0,147
	Ecografía y AFP sérica	8 (34,8%)	5 (17,2%)	

Nota: Datos expresados mediante n y %, test calculado mediante la prueba de Chi cuadrado, se consideró significación estadística un valor de p < 0,05. % calculado sobre el estadio tumoral (columnas). Abreviaturas: BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

Tabla 4. Asociación entre el cribado y la opción a terapias potencialmente curativas.

		Opción a terapias potencialmente curativas		p valor
		Sí	No	
Cribado precoz	Sí	14 (63,6%)	10 (33,3%)	0,030
	No	8 (36,4%)	20 (66,7%)	

Nota: Datos expresados mediante n y %, test calculado mediante la prueba de Chi cuadrado, se consideró significación estadística un valor de p < 0,05. % calculado sobre la opción a terapias potencialmente curativas(columnas).

Factores predictores del estadio tumoral al diagnóstico y del acceso a terapias potencialmente curativas

Con el objetivo de identificar los factores predictores del estadio tumoral al diagnóstico, se realizó un primer análisis de regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el estadio tumoral (estadio muy inicial o inicial, BCLC 0/A; estadio intermedio-avanzado, BCLC B-D). Se incluyeron como variables predictoras la edad, el sexo, el cribado precoz, la AFP sérica, la puntuación MELD y el número de causas de cirrosis. El análisis mostró que los pacientes con cribado inadecuado presentaron una probabilidad 3,7 veces mayor de ser diagnosticados en estadio avanzado respecto a los pacientes con cribado adecuado, independientemente de la edad, el sexo, la AFP sérica, la puntuación MELD y el número de causas de cirrosis. No obstante, esta asociación no alcanzó significación estadística, (OR ajustado = 3,746; p = 0,083). La única variable que se asoció de forma independiente y significativa con el diagnóstico en estadio tumoral avanzado fue la puntuación MELD, de forma que, por cada punto de incremento en el MELD, la probabilidad de diagnóstico en estadio avanzado fue 1,486 veces mayor (p = 0,016).

Como análisis secundario, se evaluó la asociación entre las mismas variables predictoras y el acceso a terapias potencialmente curativas como variable dependiente. En este análisis, aquellos con cribado inadecuado presentaron una menor probabilidad de acceso a terapias curativas, pero

sin alcanzar significación estadística (OR = 0,312; p = 0,094). La tabla 5 recoge los resultados del análisis multivariante para ambos modelos.

Tabla 5. Análisis multivariante: factores predictores del estadio tumoral al diagnóstico y del acceso a terapias potencialmente curativas.

	OR	IC 95%	p valor
Modelo 1: Estadio tumoral intermedio- avanzado (BCLC B-D)			
Edad	0,969	0,914–1,03	0,276
Sexo (varón vs mujer)	0,976	0,147–6,48	0,980
Cribado adecuado (no-si)	3,746	0,841–16,68	0,083
AFP sérica (ng/mL)	1,00	1,00–1,00	0,235
MELD	**1,486**	**1,078–2,05**	**0,016**
n.º causas cirrosis	0,623	0,240–1,62	0,333
Modelo 2: Acceso a terapias potencialmente curativas			
Edad	1,001	0,952–1,05	0,964
Sexo (varón vs mujer)	0.477	0,081–2,81	0,414
Cribado adecuado (no-si)	0,312	0,080–1,22	0,094
AFP sérica (ng/mL)	1,00	0,999–1,000	0,184
MELD	0,831	0,649–1,07	0,144

Nota: Los valores en negrita indican significación estadística (p < 0,05). Modelo 1: variable dependiente codificada como 0 = estadio precoz (BCLC 0/A) y 1 = estadio intermedio-avanzado (BCLC B-D); R^2McFadden = 0,242. Modelo 2: variable dependiente codificada como 0 = no acceso a terapia curativa y 1 = acceso a terapia curativa; R^2McFadden = 0,148. Abreviaturas: OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer, AFP: alfafetoproteína, MELD: Model for end-stage liver disease.

Impacto del cribado en la supervivencia global a 1,3 y 5 años

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia con el objetivo de comparar la mortalidad a lo largo del seguimiento en función de la adecuación del programa de cribado en pacientes con carcinoma hepatocelular sobre cirrosis hepática. Para ello, se construyeron cuatro modelos de regresión de Cox:

- Modelo 1: No ajustado (cribado precoz como única variable).
- Modelo 2: Ajustado por sexo, edad y puntuación MELD.
- Modelo 3: Ajustado por edad, estadio BCLC y puntuación MELD.

- Modelo 4: No ajustado (estadio tumoral al diagnóstico como única variable)

En el modelo 1, sin ajuste por covariables, se observó que los pacientes sin cribado adecuado presentaron mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos sometidos a un programa de cribado periódico. El análisis de regresión de Cox mostró un hazard ratio de 1,84 (IC95%: 0,87–3,90; p = 0,112), sin alcanzar significación estadística. En la figura 2 se representan las curvas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de supervivencia global según la adecuación del cribado. La mediana de supervivencia fue de 57 meses en el grupo con cribado adecuado, frente a 16 meses en el grupo sin cribado adecuado. La probabilidad de supervivencia a los 12 meses fue del 70,8% en el grupo con cribado adecuado, frente al 53,6% en el grupo sin cribado. La tabla 6 muestra la probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años en ambos grupos, junto con el número de pacientes en riesgo en cada punto temporal.

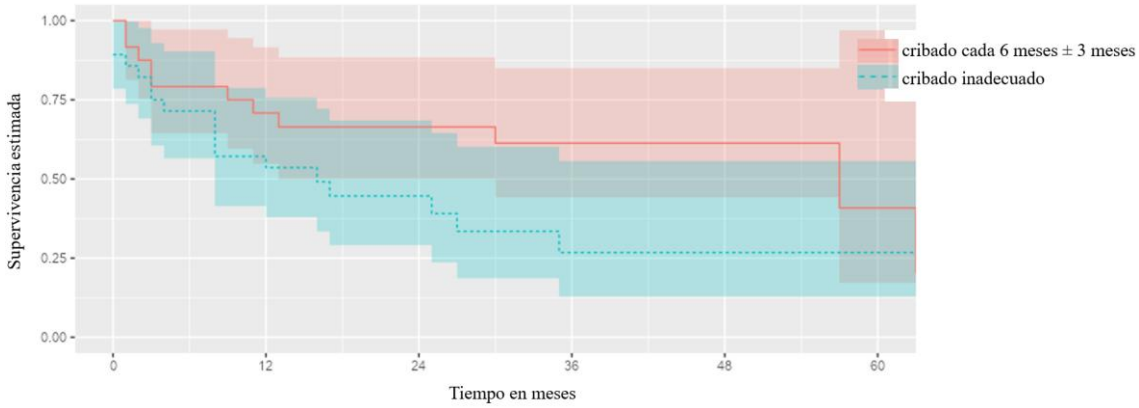


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a un programa de cribado periódico adecuado en comparación con aquellos diagnosticados fuera de dicho programa.

Tabla 6. Probabilidad de supervivencia global a 1, 3 y 5 años según el intervalo de cribado.

Grupo	Tiempo (meses)	En riesgo	Supervivencia	IC95%
cribado cada 6 meses ± 3 meses	12	17	70,8%	54.8–91.6%
	36	10	61,3%	44.2–85.0%
	60	2	40,9%	17.2–97.0%
Cribado inadecuado > 9 meses	12	16	53,6	37.9–75.6%
	36	4	26,8	12.9–55.7%
	60	3	26,8	12.9–55.7%

Nota: Datos expresados como probabilidad de supervivencia (%) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Las estimaciones de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier.

En el modelo 2, ajustado por sexo, edad y puntuación MELD, el cribado inadecuado mostró un mayor riesgo de mortalidad, aunque sin alcanzar significación estadística (HR = 1,45; p = 0,452). La única variable que se asoció de forma independiente y significativa con la mortalidad en este modelo fue la puntuación MELD, de modo que, por cada punto de incremento en dicha escala, el riesgo de fallecimiento aumentó un 16% (HR = 1,16; p = 0,010). El modelo global fue estadísticamente significativo (likelihood ratio test p = 0,032), con un índice de concordancia de 0,676 y una R^2 de 0,184.

En el modelo 3, ajustado por edad, estadio BCLC y puntuación MELD, la ausencia de cribado adecuado no se asoció con la mortalidad (HR = 0,89; p = 0,822). El efecto del cribado sobre la mortalidad quedó atenuado al ajustar por el estadio BCLC, variable que actuó como mediadora en la relación entre el cribado y el pronóstico.

Con el objetivo de evaluar el impacto pronóstico del estadio tumoral sobre la supervivencia, se construyó un modelo 4 no ajustado en el que se compararon los pacientes en estadio precoz (BCLC 0/A) frente a aquellos en estadio intermedio-terminal (BCLC B-D). El diagnóstico en estadio intermedio-avanzado-terminal se asoció con una mayor mortalidad (HR = 2,91; p = 0,010).

En la tabla 7 se resumen los hazard ratio (HR) obtenidos en los cuatro modelos del análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, junto con sus correspondientes IC95% y valores de p.

Tabla 7. Resultados de los modelos1,2,3 y 4 de regresión de Cox univariable y multivariable para la supervivencia global.

Variable	HR IC(95%)	p valor	Índice de concordancia
Modelo1, univariable: cribado precoz			
Cribado inadecuado	1,84 (0,87–3,90)	0,112	0,584
Modelo 2: cribado + sexo + edad + MELD			
Cribado inadecuado	1,45 (0,55–3,79)	0,452	0,676
MELD	1,16 (1,04–1,30)	**0,010**	
Modelo 3: cribado + estadio BCLC + edad + MELD			
Cribado inadecuado	0,89 (0,33–2,43)	0,822	0,699
Estadio BCLC B-D	2,70 (1,03–7,02)	**0,042**	

Modelo 4: univariable · estadio BCLC			
Estadio BCLC B-D	2,91 (1,29–6,58)	**0,010**	0,632

Estimaciones del riesgo : Hazard ratio ajustados en función de cuatro modelos de regresión de Cox. Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; MELD: Model for End-stage Liver Disease; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer. Los valores estadísticamente significativos (p < 0,05) se resaltan en negrita.

7. DISCUSIÓN

Impacto del cribado ecográfico en el estadio de CHC al diagnóstico y el acceso a terapias curativas

El estudio analizó el impacto del cribado ecográfico periódico sobre el estadio tumoral al diagnóstico, el acceso a terapias potencialmente curativas y la supervivencia en pacientes cirróticos diagnosticados de carcinoma hepatocelular en el Hospital Universitario de Getafe entre 2018 y 2024. Los resultados mostraron una tendencia hacia una mayor proporción de diagnósticos en estadios precoces en el grupo con cribado adecuado. El 60,9% de los pacientes diagnosticados en estadio BCLC muy inicial o inicial (0/A), siguieron un programa de cribado ecográfico semestral (6 ± 3 meses), en comparación con el 39,1% de aquellos con intervalos de vigilancia superiores a 9 meses. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó el umbral convencional de significación estadística (p = 0,058). La diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,058), lo que probablemente refleja la limitada potencia del estudio por el reducido tamaño muestral (n = 52) más que la ausencia de asociación real, dada la magnitud del efecto observada.

Estos resultados son coherentes con la evidencia disponible en la literatura internacional. Un metaanálisis publicado en 2022, que incluyó más de 13.000 pacientes con cirrosis, mostró que el cribado ecográfico se asocia con una mayor probabilidad de detección en estadios precoces (OR 2,08) en comparación con la ausencia de vigilancia (11). Otro estudio del mismo año en una cohorte de pacientes de edad avanzada con cobertura sanitaria pública en Estados Unidos (población Medicare) demostró que la vigilancia, especialmente cuando se realiza de forma rutinaria, se asocia de manera independiente con un mayor diagnóstico en estadios precoces (OR 2,05) y un menor riesgo de mortalidad (HR 0,84) (18).

Cribado y supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular

Respeto al cribado combinado mediante ecografía y AFP sérica, se observó una tendencia hacia una mayor detección en estadios precoces en comparación con la ecografía aislada (61,5% vs. 38,5%), sin significación estadística (p=0,147). Este resultado debe interpretarse con cautela, por el reducido tamaño del subgrupo de cribado combinado (n=13) y la marcada heterogeneidad

en la utilización de AFP sérica durante el periodo de estudio, que refleja un contexto de transición en las recomendaciones clínicas. Tras aproximadamente dos décadas en que las principales guías desaconsejaron el uso rutinario de AFP por su baja especificidad, algunas guías como la AASLD la reintrodujo en 2018 como complemento de la ecografía (19). Este cambio no se implementó de forma homogénea, con variabilidad considerable incluso entre especialistas del mismo centro, lo que dejó su indicación a criterio individual del clínico e introduce un sesgo de selección difícil de controlar en el análisis retrospectivo.

Un hallazgo de especial relevancia clínica en este estudio fue la asociación significativa entre el cribado adecuado y el acceso a terapias potencialmente curativas (ablación percutánea, resección quirúrgica o trasplante hepático): p = 0,030; RR = 2,04; IC95%: 1,04–4,01. Este resultado es especialmente relevante dado que el acceso a tratamientos con intención curativa es el principal determinante del pronóstico a largo plazo en el CHC.

En el análisis de supervivencia, los pacientes con cribado adecuado presentaron una mediana de supervivencia de 57 meses, frente a 16 meses en el grupo sin cribado adecuado, con tasas de supervivencia al año del 70,8% y 53,6% respectivamente, y a los tres años del 61,3% frente al 26,8%. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística en el modelo de Cox no ajustado, ni en el modelo ajustado por sexo, edad y MELD. La ausencia de significación estadística en los modelos de supervivencia puede explicarse por el escaso número de eventos de mortalidad (n = 30) y por los sesgos propios de los estudios de supervivencia en CHC, en particular el sesgo de tiempo de avance diagnóstico —que implica que la mayor supervivencia observada podría deberse parcialmente a una anticipación del momento diagnóstico sin prolongación real de la vida— y el sesgo de duración. Aunque esta limitación ha sido ampliamente señalada en la literatura, la evidencia en conjunto continúa apoyando el beneficio neto del cribado en términos de detección precoz y acceso a tratamientos curativos.

El papel mediador del estadio BCLC y el sobreajuste

En el modelo 3, al ajustar por el estadio BCLC, el efecto del cribado sobre la mortalidad desapareció (HR = 0,89; p = 0,822). Esto no invalida el beneficio del cribado, sino que confirma que el estadio tumoral actúa como variable mediadora: el cribado mejora la supervivencia precisamente porque permite diagnosticar en estadios más precoces. Al introducir el estadio en el modelo se elimina este mecanismo, fenómeno conocido como sobreajuste.

El modelo 4 confirmó que el estadio tumoral avanzado al diagnóstico se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad (HR = 2,91; p = 0,010), validando internamente la cohorte y su coherencia con el reconocido valor pronóstico de la clasificación BCLC.

Diferencias de edad entre grupos

Los pacientes sin cribado adecuado fueron significativamente mayores que los del grupo con cribado (mediana 79,0 vs. 65,5 años; p = 0,001). Esta diferencia sugiere que la edad avanzada puede constituir una barrera real para la adherencia al programa de vigilancia, ya sea por menor accesibilidad al sistema sanitario, mayor fragilidad, comorbilidades o menor priorización del seguimiento oncológico. Este hallazgo tiene implicaciones directas para el diseño de estrategias de implementación del cribado adaptadas a las características de los pacientes de mayor edad, un grupo vulnerable y habitualmente infrarrepresentado en los programas de vigilancia.

Limitaciones y fortalezas

Limitaciones

La principal limitación del presente estudio es su reducido tamaño muestral (n = 52), que limita la potencia estadística de todos los análisis realizados, especialmente en los modelos de supervivencia y en las comparaciones de estadio tumoral, donde la diferencia observada (58,3% frente a 32,1% de diagnósticos en estadio precoz) no alcanzó significación estadística pese a ser clínicamente relevante. El diseño retrospectivo del estudio conlleva un riesgo de sesgo de información, debido a la posible variabilidad en la calidad, precisión y exhaustividad de las historias clínicas. Asimismo, la naturaleza monocéntrica del estudio limita la generalización de los resultados a otros contextos asistenciales. Finalmente, no fue posible realizar correcciones formales del sesgo de tiempo de avance diagnóstico, lo que debe considerarse en la interpretación de las diferencias de supervivencia observadas.

Fortalezas

Entre las fortalezas del estudio destaca el análisis de una cohorte real y contemporánea de pacientes con CHC sobre cirrosis en un hospital de referencia español, con datos de seguimiento completos y una amplia recogida de variables clínicas. El período de estudio incluye pacientes con etiologías emergentes como MASLD, lo que dota a la serie de una representatividad epidemiológica acorde con el perfil actual de la enfermedad. El empleo de múltiples aproximaciones estadísticas complementarias (regresión logística, análisis de Kaplan-Meier, modelos de Cox con y sin ajuste) permite una visión integral del impacto del cribado sobre diferentes variables de resultado de relevancia clínica.

Sesgos y estrategias de minimización

Además del sesgo de tiempo de avance diagnóstico previamente mencionado, el estudio está sujeto a un posible sesgo de selección, ya que la cohorte incluye exclusivamente a pacientes cirróticos que desarrollaron carcinoma hepatocelular durante el periodo de estudio. Esto implica la exclusión de aquellos pacientes que no desarrollaron la enfermedad o que fallecieron antes de

su diagnóstico. No obstante, se trató de minimizar mediante la aplicación sistemática de criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Por otro lado, con el fin de reducir el sesgo de información, se llevó a cabo una revisión sistemática y estandarizada de las historias clínicas.

Principal aportación del estudio

La principal aportación de este trabajo radica en la generación de evidencia en práctica clínica real sobre el impacto del cribado ecográfico del carcinoma hepatocelular en un hospital de referencia español, un contexto en el que los datos locales son aún limitados.

Asimismo, el estudio incluye una cohorte contemporánea que refleja el perfil epidemiológico actual de la cirrosis en España, con el predominio de las etiologías viral (49%) y alcohólica (40,4%) con una representación destacada de etiologías emergentes como la MASLD (30,8%), lo que refuerza la aplicabilidad de los resultados. En conjunto, estos hallazgos complementan la evidencia procedente de grandes estudios multicéntricos internacionales y respaldan la necesidad de implementar y optimizar los programas de vigilancia estructurados.

Justificación en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)

Este estudio se alinea directamente con el ODS 3 de la Agenda 2030: "Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades". En concreto, con la meta 3.4, que busca reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención, el tratamiento y la promoción del bienestar. El cribado eficaz del CHC en pacientes cirróticos constituye una estrategia preventiva que reduce la carga de enfermedad y la mortalidad asociada al cáncer hepático, contribuyendo a sistemas sanitarios más equitativos y centrados en la prevención.

Implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones

La asociación entre el cribado adecuado y el acceso a terapias curativas refuerza la recomendación de las guías clínicas internacionales de implementar programas de vigilancia semestral mediante ecografía con o sin AFP sérica en todos los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de su etiología.

En cuanto a las líneas de investigación futura, sería necesario replicar este análisis en una cohorte multicéntrica de mayor tamaño que permita aumentar la potencia estadística y confirmar el impacto del cribado sobre la mortalidad con corrección formal del sesgo de tiempo de avance diagnóstico. Resultaría asimismo de gran interés evaluar el impacto de las nuevas estrategias de cribado emergentes, como la resonancia magnética abreviada o los biomarcadores séricos del score GALAD, en comparación con la ecografía convencional en el contexto asistencial español. Finalmente, un análisis de coste-efectividad del programa de cribado en centros de referencia

como el Hospital Universitario de Getafe aportaría información valiosa para la toma de decisiones en política sanitaria local y contribuiría a justificar la inversión en programas de vigilancia.

Dificultades encontradas

Entre las principales dificultades encontradas destaca la obtención de una muestra suficientemente amplia dentro del período de estudio establecido, dado que la incidencia del CHC sobre cirrosis en un único centro hospitalario limita el número de casos disponibles en un período acotado. La variabilidad en la calidad y exhaustividad del registro clínico en la historia electrónica dificultó en algunos casos la obtención de información completa sobre los intervalos de cribado y las técnicas empleadas.

8. CONCLUSIONES

- En la cohorte de 52 pacientes con carcinoma hepatocelular sobre cirrosis hepática diagnosticados en el Hospital Universitario de Getafe entre 2018 y 2024, el cribado ecográfico semestral (6 meses ± 3 meses) se asoció con una tendencia hacia el diagnóstico en estadios precoces (BCLC 0/A) frente al cribado de intervalo largo (> 9meses), sin alcanzar significación estadística (RR 1,81; p = 0,058), probablemente por la limitada potencia muestral. No se observaron diferencias significativas entre la ecografía aislada y la estrategia combinada con AFP sérica en cuanto a la detección precoz (p = 0,147).
- El hallazgo de mayor relevancia clínica fue la asociación significativa entre el cribado adecuado y el acceso a terapias potencialmente curativas (RR 2,04; IC95%: 1,04–4,01; p = 0,030), lo que duplicó la probabilidad de recibir tratamiento con intención curativa.
- En el análisis de supervivencia, los pacientes con cribado adecuado presentaron una mediana de supervivencia superior a los 57 vs. 16 meses, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística en ninguno de los modelos de Cox, en parte explicable por el escaso número de eventos. El estadio tumoral avanzado al diagnóstico fue el factor pronóstico independiente más relevante (HR 2,91; p = 0,010), confirmando el valor mediador del estadio en la relación entre cribado y supervivencia.
- En conjunto, los resultados respaldan la recomendación de implementar y optimizar programas estructurados de vigilancia semestral en pacientes cirróticos, y justifican la realización de estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral que permitan confirmar el impacto del cribado sobre la mortalidad con la potencia estadística necesaria.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sangro B, Argemi J, Ronot M, Paradis V, Meyer T, Mazzaferro V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. febrero de 2025;82(2):315-74. doi:10.1016/j.jhep.2024.08.028

2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. mayo de 2024;74(3):229-63. doi:10.3322/caac.21834

3. Reig M, Forner A, Ávila MA, 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 Clínica Engl Ed. mayo de 2021;156(9):463.e1-463.e30. doi:10.1016/j.medcle.2020.09.004

4. Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, Sen B, Khosla R, Sarin SK. From Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma: New Molecular Insights on Inflammation and Cellular Senescence. Liver Cancer. 2013;2(3-4):367-83. doi:10.1159/000343852

5. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. Cancer Med. marzo de 2019;8(3):1054-65. doi:10.1002/cam4.1998

6. Sala M, Pascual S, Rota Roca MR, Matilla AM, Campos M, Delgado M, et al. Evolving epidemiology of HCC in Spain. JHEP Rep. mayo de 2025;7(5):101336. doi:10.1016/j.jhepr.2025.101336

7. Singh SP, Madke T, Chand P. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. J Clin Exp Hepatol. marzo de 2025;15(2):102446. doi:10.1016/j.jceh.2024.102446

8. Parikh_Cost-EffectivenessHCCSurveillance_AmJGastroent2020.

9. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. diciembre de 2023;78(6):1922-65. doi:10.1097/HEP.0000000000000466

10. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: A systematic review. J Adv Res Med Health Sci ISSN 2208-2425. 30 de octubre de 2023;9(10):130-5. doi:10.53555/c61hsw19

11. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. J Hepatol. julio de 2022;77(1):128-39. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.023

12. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. julio de 2004;130(7). doi:10.1007/s00432-004-0552-0

13. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Poggio PD, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. J Hepatol. agosto de 2010;53(2):291-7. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.010

14. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. Hepatology. diciembre de 2010;54(6):1987-97. doi:10.1002/hep.24545

15. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. abril de 2022;76(4):959-74. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022

16. Berzigotti A, Bosch J, editores. Diagnostic Methods for Cirrhosis and Portal Hypertension [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 20 de abril de 2026]. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72628-1 doi:10.1007/978-3-319-72628-1

17. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. Ann Hepatol. enero de 2022;27(1):100535. doi:10.1016/j.aohep.2021.100535

18. Papageorge MV, De Geus SWL, Woods AP, Ng SC, Lee S, McAneny D, et al. Surveillance Patterns for Hepatocellular Carcinoma among Screening-Eligible Patients in the Medicare Population. Ann Surg Oncol. diciembre de 2022;29(13):8424-31. doi:10.1245/s10434-022-12360-z

19. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. enero de 2018;67(1):358-80. doi:10.1002/hep.29086

10. ANEXOS

Anexo 1: tabla de variables

Variables principales	Tipo de variable	Unidades/categorías	Explicación
Cribado CHC	Cualitativa	Ecográfico o ecográfico y alfafetoproteína sérica vs. Ausencia de cribado	Variable de agrupación: Cohortes para analizar: - Grupo 1: Pacientes cirróticos diagnosticados de CHC que hayan recibido un cribado ecográfico (±AFP sérica) semestral (±3 meses). - Grupo 2: Pacientes cirróticos diagnosticados de CHC con ausencia de cribado ecográfico (±AFP sérica) semestral (±3 meses). El cribado estandarizado en pacientes cirróticos es una ecografía semestral ± AFP. Diversos estudios afirman que la AFP no es eficaz para el cribado, con una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79%. Asimismo, en pacientes cirróticos se pueden elevar los niveles de AFP sin presencia de CHC.
Estadio tumoral	Cualitativa dicotómica	- Estadio muy inicial (0) o estadio inicial (A) - Estadio intermedio (B), avanzado (C) o terminal (D)	Variable resultado: Sistema de estadiaje BCLC (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer) *

Variables secundarias	Tipo de variable	Unidades/categoría	Explicación
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre / mujer	NA
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	NA
Enfermedad hepática metabólica (MASLD, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)	Cualitativa dicotómica	Sí/ No	Hasta un 60% de pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) presentan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con una tasa de CHC de 5,29/1000 personas año
Consumo de alcohol	Cualitativa dicotómica	- >60 g/día en varones o > 40 g/día en mujeres (durante >10 años) - <60 g/día en varones, < 40 g/día en mujeres o consumo < 10 años	El exceso de consumo de alcohol es una de las causas principales de CHC en España. Estos pacientes suelen presentar cirrosis con descompensaciones y estadios tumorales más avanzados.
Antecedentes/Presencia de hepatitis viral	Cualitativa dicotómica	Sí / No	En pacientes con lesión hepática infectados por VHB o con cirrosis ya establecida tienen mayor riesgo de CHC. En pacientes con cirrosis secundaria a infección por VHC el riesgo de CHC de novo como de recurrencia persiste a pesar de alcanzar una respuesta viral sostenida.

Otras causas de cirrosis: hepatitis autoinmunes, enfermedades por acúmulo hepático no graso como hemocromatosis, enfermedades hereditarias, medicamentos, fibrosis quística, …	Cualitativa dicotómica	Otras causas de cirrosis / No presente	Dentro de las enfermedades autoinmunes destacar la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria. La hemocromatosis genera un acúmulo excesivo hepático y en otros órganos de hierro, en la enfermedad de Wilson se deposita cobre y el déficit de alfa-1 antitripsina se debe al acúmulo de AAT anormal en el hígado.
Child Pugh	Cualitativa	A(5-6 puntos): - Supervivencia a un año de hasta el 100% - Supervivencia a 2 años del 85% B (7-9 puntos) - Supervivencia a un año del 80% - Supervivencia a 2 años del 57% C (10-15 puntos) - Supervivencia a un año del 45%	Clasificación que indica la funcionalidad hepática del paciente en función de cinco variables (bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina (INR), encefalopatía hepática y ascitis) y cada una medida de 1 a 3 puntos. - Br total: µmol/l (mg/dl) o <34 (<2): 1 punto o 34-50 (2-3): 2 puntos o >50 (>3): 3 puntos - Albúmina sérica: g/l o >3.5: 1 punto o 2.8-3.5: 2 puntos o <2.8: 3 puntos - Actividad de protrombina /INR: %/ sin unidades o >70/ <1.7: 1 punto o 40 – 70 / 1.7-2.3: 2 puntos o <40/ > 2.3: 3 puntos - Encefalopatía hepática

		- Supervivencia a 2 años del 35%	o Ausente: 1 punto o Grado I-II: 2 puntos o Grado III-IV (o refractaria): 3 puntos - Ascitis o Ausente: 1 punto o Moderada: 2 puntos o A tensión: 3 puntos A mayor puntuación peor pronóstico y supervivencia.
MELD score (Model for End Stage Liver Disease) MELD = 3.78 × ln(bilirrubina) + 11.2 × ln(INR) + 9.57 × ln(creatinina) + 6.43	Cualitativa	MELD score: - <10: mortalidad a 3 meses <5% - 10-19: mortalidad a 3 meses 6–20% - 20-29: mortalidad a 3 meses 20–75% - 30-39: mortalidad a 3 meses 52–90% - ≥40: mortalidad a 3 meses >90%	El MELD score se obtiene a través de una fórmula con los siguientes parámetros: Br total (mg/dL), que mide la función excretora hepática, creatinina (mg/dL) que mide la función renal deteriorada en cirrosis avanzada, y el INR. Se utiliza para evaluar el pronóstico y la necesidad de un trasplante hepático urgente
Intervalo de la técnica de cribado	Cualitativa dicotómica	- Cribado óptimo, cada 6 meses ± 3 meses - Cribado subóptimo > 9 meses	Algunos estudios sugieren que un cribado cada 12 meses se asocia a menor supervivencia
Opción a terapias potencialmente curativas	Cualitativa dicotómica	Sí opción a terapias potencialmente curativas / No opta	Las opciones serían: ablación percutánea, trasplante y resección quirúrgica

Exitus	Cualitativa	Exitus (Sí / No)	Cálculo de supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años
Tiempo hasta el fallecimiento	Cuantitativa discreta	Meses	Cálculo de supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años

*Explicación del sistema de estadiaje BCLC (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer)

- Estadio 0 (muy inicial): Tumor único < 2 cm, función hepática conservada (Child-Pugh A), sin síntomas. Este estadio corresponde al concepto de carcinoma in situ. En pacientes no potencialmente candidatos a trasplante la primera opción será la ablación percutánea.
- Estadio A (inicial): Tumor solitario o un máximo de tres nódulos hasta de 3 cm de diámetro, pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B sin cumplir criterios de trasplante hepático por función hepática). Estos pacientes pueden optar a resección, trasplante o ablación como medida terapéutica.
- Estadio B (intermedio): Tumor multinodular sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática conservada. El tratamiento de primera línea es la quimioembolización hepática.
- Estadio C (avanzado): CHC con invasión vascular y/o extra-hepática o afectación leve del estado general y función hepática conservada. Estos pacientes optan a tratamiento sistémico.
- Estadio D (terminal): Pacientes con afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida (cirrosis Child Pugh C o Child-Pugh B con descompensaciones asociadas a mal pronóstico (ascitis refractaria, encefalopatía hepática crónica/recurrente o peritonitis bacteriana espontánea) y que no son candidatos a trasplante hepático.

Anexo 2: Resolución positiva del CEIm o Comisión

Hospital Universitario de Getafe

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

Dña. Mª Teresa Ramírez López, Vicepresidenta del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día jueves, 10 de julio de 2025 (A07/25) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Xiyán María Paniagua Pérez, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: **"Validez del cribado ecográfico en pacientes cirróticos para la detección precoz del carcinoma hepatocelular".**

- **Protocolo:** *Sin versión*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Xiyán María Paniagua Pérez, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora Principal y cuyo tutor es el Dr. Mariano Gómez Rubio, del Servicio de Medicina Digestiva de nuestro centro.

Lo que firmo en Getafe, a 10 de julio de 2025.

Fdo.: Dña. Mª Teresa Ramírez López
Vicepresidenta del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

CEImTFG11/25 (TFG_CEIM_25/11)

Anexo 3: Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de la IA

Yo, Xiyán Mª Paniagua, estudiante del Grado en Medicina y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: "Validez del cribado ecográfico en pacientes cirróticos para la detección precoz del carcinoma hepatocelular", declaro que:

1. Uso no permitido:

- No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
- El diseño metodológico, la recogida y análisis de los datos, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.

2. Uso permitido:

- Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
    - Mejora de la redacción y claridad del texto.
    - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.

3. Responsabilidad académica:

- Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.
- Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 4 de mayo de 2026.

Firma del/de la estudiante: Xiyán Paniagua Pérez