



*Factores metabólicos y tóxicos relacionados con el carcinoma hepatocelular en pacientes con adicción crónica*

*Metabolic and toxic factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic addiction*

*Fatores metabólicos e tóxicos associados ao carcinoma hepatocelular em pacientes com dependência crônica*

Gilson Alfonso Hidalgo-Villavicencio <sup>I</sup>  
[gilson.hidalgo@unesum.edu.ec](mailto:gilson.hidalgo@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0003-3364-7700>

Doris Pamela Cambo-Chileno <sup>II</sup>  
[cambo-doris9332@unesum.edu.ec](mailto:cambo-doris9332@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0009-0004-8738-1244>

Darian Julián Zambrano-Cueva <sup>III</sup>  
[zambranodarian2410@unesum.edu.ec](mailto:zambranodarian2410@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0009-0004-3406-9046>

**Correspondencia:** [gilson.hidalgo@unesum.edu.ec](mailto:gilson.hidalgo@unesum.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 13 de enero de 2025 \* **Aceptado:** 28 de febrero de 2025 \* **Publicado:** 31 de marzo de 2025

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, MSc., Docente Titular de la Carrera Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Jipijapa, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Estudiante de la Carrera Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Jipijapa, Ecuador.
- III. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Estudiante de la Carrera Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Jipijapa, Ecuador.

## Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) se ha consolidado como una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, desafiando tanto a los sistemas de salud como a la investigación médica. Este tipo de cáncer de hígado, que se origina en las células hepáticas, está íntimamente ligado a diversos factores metabólicos y tóxicos. Comprender estos factores es decisivo para la prevención, diagnóstico y tratamiento eficaz de esta enfermedad devastadora. El presente artículo científico tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre el carcinoma hepatocelular y la relación con los factores metabólicos y tóxicos. Este estudio es cualitativo y tiene un enfoque descriptivo, fundamentado en la revisión bibliográfica de trabajos publicados entre el año 2019 y 2024. Se realizó una búsqueda de artículos, en las bases de datos Pubmed, Scielo, Elsevier además del buscador Google Académico. Además, se identificaron 150 artículos, de los cuales se excluyeron 55 mediante la aplicación del diagrama de flujo de "PRISMA", dando una recopilación un total de 35 trabajos académicos para el desarrollo de esta investigación. Entre los principales hallazgos se encontró que los factores de riesgo metabólicos y tóxicos asociados con el carcinoma hepatocelular en personas con adicción crónica son la hepatitis C, la obesidad y la diabetes mellitus tipo II siendo los principales determinantes en el desarrollo del carcinoma hepatocelular, mostrando prevalencias elevadas. Por otro lado, la hepatitis B y el hígado graso no alcohólico tienen un impacto moderado, mientras que la resistencia a la insulina, aunque relevante, se presenta con menor frecuencia.

**Palabras Clave:** Carcinoma hepatocelular; diagnóstico; factores metabólicos; prevención; salud.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) has established itself as one of the leading causes of cancer-related death worldwide, challenging both healthcare systems and medical research. This type of liver cancer, which originates in liver cells, is closely linked to various metabolic and toxic factors. Understanding these factors is crucial for the prevention, diagnosis, and effective treatment of this devastating disease. This scientific article aims to conduct a literature review on hepatocellular carcinoma and its relationship with metabolic and toxic factors. This study is qualitative and has a descriptive approach, based on a bibliographic review of works published between 2019 and 2024. A search for articles was conducted in the PubMed, Scielo, and Elsevier databases, as well as the

Google Scholar search engine. In addition, 150 articles were identified, of which 55 were excluded using the PRISMA flowchart, resulting in a total of 35 academic papers compiled for this research. Among the main findings, it was found that the metabolic and toxic risk factors associated with hepatocellular carcinoma in people with chronic addiction are hepatitis C, obesity, and type II diabetes mellitus, which are the main determinants in the development of hepatocellular carcinoma, showing high prevalence. On the other hand, hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease have a moderate impact, while insulin resistance, although relevant, occurs less frequently.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; diagnosis; metabolic factors; prevention; health.

## Resumo

O carcinoma hepatocelular (CHC) afirmou-se como uma das principais causas de morte por cancro no mundo, desafiando tanto os sistemas de saúde como a investigação médica. Este tipo de cancro do fígado, que tem origem nas células hepáticas, está intimamente ligado a vários fatores metabólicos e tóxicos. Compreender estes fatores é fundamental para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento eficaz desta doença devastadora. O objetivo deste artigo científico é realizar uma revisão bibliográfica sobre o carcinoma hepatocelular e a sua relação com fatores metabólicos e tóxicos. Este estudo é qualitativo e tem uma abordagem descritiva, tendo por base a revisão bibliográfica de trabalhos publicados entre 2019 e 2024. Foi realizada uma pesquisa de artigos nas bases de dados Pubmed, Scielo, Elsevier, bem como no motor de busca Google Scholar. Além disso, foram identificados 150 artigos, dos quais 55 foram excluídos pela aplicação do fluxograma “PRISMA”, resultando num total de 35 trabalhos académicos para o desenvolvimento desta pesquisa. Entre os principais achados, verificou-se que os fatores de risco metabólicos e tóxicos associados ao carcinoma hepatocelular em pessoas com dependência crónica são a hepatite C, a obesidade e a diabetes mellitus tipo II, sendo os principais determinantes no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, apresentando elevadas prevalências. Por outro lado, a hepatite B e a doença hepática gordurosa não alcoólica têm um impacto moderado, enquanto a resistência à insulina, embora relevante, ocorre com menor frequência.

**Palavras-chave:** Carcinoma hepatocelular; diagnóstico; fatores metabólicos; prevenção; saúde.

## Introducción

Los últimos años han estado marcados por transformaciones en la incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) a nivel mundial, lo cual está directamente vinculado a su principal factor de riesgo: la cirrosis hepática. Además, tras una década sin contar con diversas opciones terapéuticas sistémicas, en tiempos recientes, este campo ha experimentado un crecimiento exponencial, lo que ha ampliado las oportunidades de tratamiento para estos pacientes, ofreciendo perspectivas más esperanzadoras (1).

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la forma más común de neoplasia hepática primaria y ocupa el sexto lugar entre los tumores más frecuentes a nivel mundial. La incidencia del hepatocarcinoma varía considerablemente dependiendo de la región geográfica. Se han registrado tasas que oscilan entre 2 y 50 casos por cada 100,000 habitantes al año, lo que está relacionado con la epidemiología de sus factores de riesgo y la distribución de diversos genotipos virales. Dada la alta complejidad de esta neoplasia y su estrecha relación con múltiples patologías, se requiere un enfoque multidisciplinario para su tratamiento, involucrando a varias especialidades, tanto médicas como quirúrgicas (2).

En relación a la problemática expuesta, en este estudio, se busca explorar de forma documental y descriptiva las interacciones entre los trastornos metabólicos, la exposición a sustancias tóxicas y el desarrollo de esta enfermedad en personas que lidian con el reto de una adicción prolongada.

Cabe resaltar que este estudio es relevante porque permite identificar como el CHC tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, además de representar un costo significativo para los sistemas de salud, especialmente en países con recursos limitados. Comprender y abordar factores de riesgo modificables, como las adicciones, abre la posibilidad de prevenir o retrasar el desarrollo de este tipo de cáncer. Finalmente, tratar este problema podría fomentar políticas de salud pública más integrales que no solo se centren en el diagnóstico temprano del CHC, sino también en el tratamiento y la prevención de las adicciones.

El objetivo del presente artículo científico es realizar una revisión bibliográfica sobre el carcinoma hepatocelular y sus factores metabólicos y tóxicos. La importancia de este estudio radica en la comprensión de la alta prevalencia de adicciones, como el alcoholismo y el consumo de drogas, que afectan de manera notable la salud metabólica y hepática. Esto genera un impacto significativo en la salud pública; la progresión de enfermedades hepáticas y el carcinoma hepatocelular están profundamente relacionados con estilos de vida poco saludables y el abuso de sustancias.

El cáncer de hígado se encuentra entre las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo primario de cáncer de hígado y representa la mayoría de los casos. Los factores de riesgo vinculados al CHC incluyen infecciones crónicas por VHB y VHC, hepatopatía alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Además, los hombres tienen un mayor riesgo en comparación con las mujeres, y este riesgo incrementa con la edad. Las tasas de mortalidad por CHC están en sintonía con el aumento de sus tasas de incidencia (3).

En este contexto, la incidencia del CHC presenta variaciones geográficas en distintas partes del mundo, influenciada notablemente por las diferencias regionales en los factores de riesgo asociados a enfermedades hepáticas. Las tasas más altas de CHC se registran en Asia y África, mientras que Europa y América del Norte tienen tasas más bajas. De hecho, el VHB sigue siendo considerado la principal causa de CHC a nivel global, mientras que en EE. UU. el VHC es la causa más común. Recientemente, se ha indicado que los casos de CHC relacionados con la enfermedad del hígado graso no alcohólico están en aumento, mientras que la proporción atribuida a la enfermedad del hígado alcohólico se mantiene estable (3).

La Organización Mundial de la Salud proyecta que más de 1 millón de personas fallecerán a causa del cáncer de hígado en 2030. La variación en la distribución racial y geográfica del carcinoma hepatocelular (CHC) está estrechamente relacionada con factores de riesgo específicos (4).

El carcinoma hepatocelular es singular, ya que su pronóstico depende tanto del estadio del tumor como de la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. Las opciones curativas, como el trasplante hepático y la resección quirúrgica, solo son viables en las etapas tempranas. Sin embargo, se han logrado avances significativos recientemente en los tratamientos locorregionales y en las terapias sistémicas para el CHC avanzado (4).

El principal factor de riesgo es la cirrosis; de hecho, un tercio de los pacientes con esta condición desarrollan carcinoma hepatocelular (CHC). Las causas más relevantes de cirrosis incluyen hepatitis, alcoholismo y hígado graso no alcohólico. En lo que respecta a las hepatitis, las más comunes son el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). Estudios realizados en Estados Unidos han revelado que los hispanos nacidos en ese país tienen un mayor riesgo que los caucásicos de desarrollar CHC a causa de infecciones por VHB y VHC. Además, se ha observado que la población asiática presenta un riesgo elevado de contraer VHC, lo que puede llevar a la cirrosis y, posteriormente, al CHC. Por otra parte, ciertas regiones de Asia muestran

tasas de incidencia de CHC que son más altas en comparación con otras partes del mundo, debido a la elevada prevalencia del VHB (5).

## **Metodología**

### **Materiales y Métodos**

El presente estudio de investigación es cualitativo y tiene un enfoque descriptivo, fundamentado en la revisión bibliográfica de trabajos publicados entre el año 2019 y 2024.

Se realizó una búsqueda de artículos, en las bases de datos Pubmed, Scielo, Elsevier además del buscador Google Académico, en las cuales se utilizaron los términos MeSH; “Hepatocellular Carcinoma”, “Chronic Addiction”, “Hepatotoxic Agents”, “Substance Exposure”, “Liver Metabolism”, “Liver Neoplasms”, “Alcoholism”

Además, se identificaron 150 artículos, de los cuales se excluyeron 55 mediante la aplicación de diagrama de flujo de “PRISMA”, dando una recopilación un total de 35 trabajos académicos para el desarrollo de esta investigación.

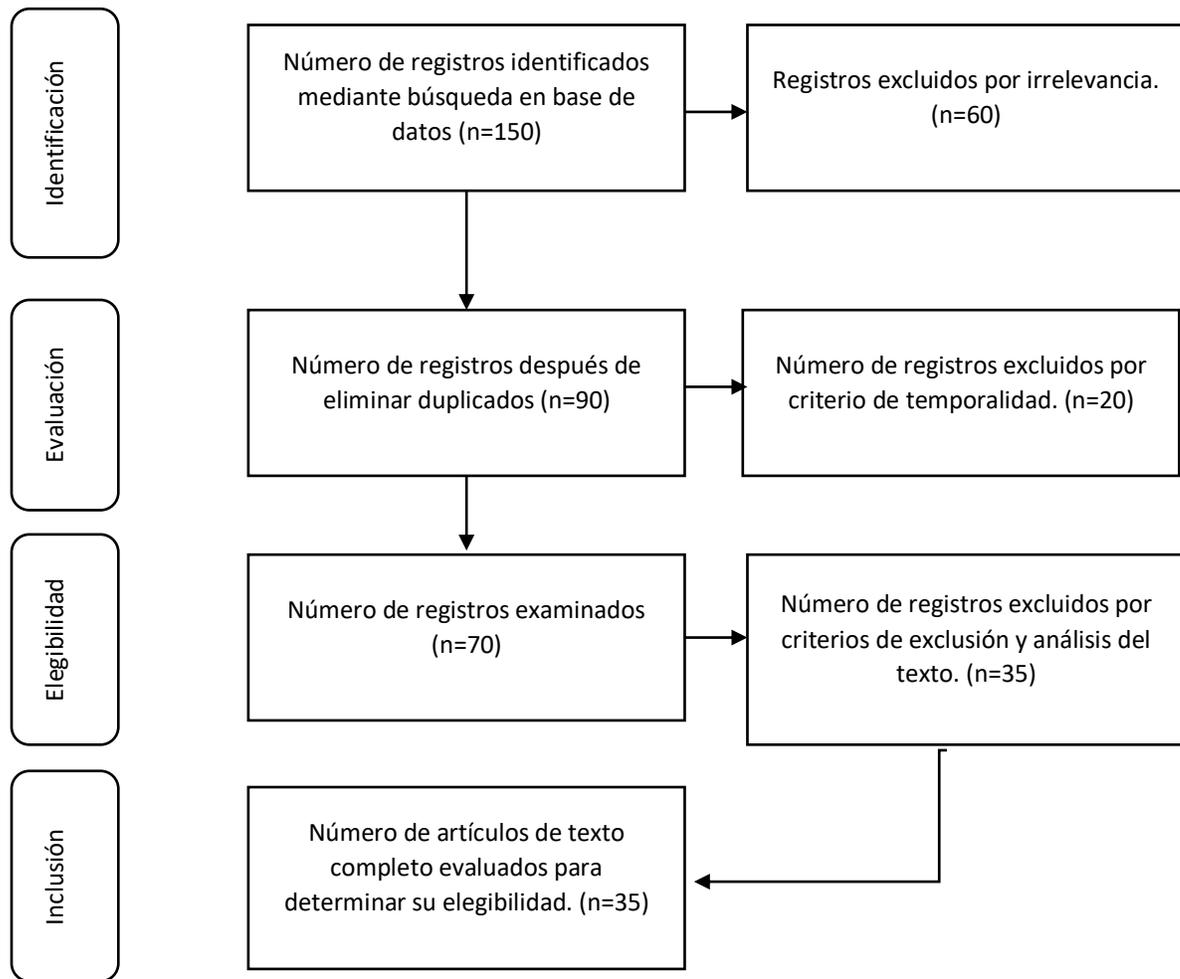
### **Criterios de Inclusión**

Los criterios de inclusión que se utilizó en este trabajo son:

- Artículos originales, metaanálisis, casos y controles a nivel mundial
- Actas gubernamentales como OPS, OMS, ONU, FDA entre otros
- Artículos indexación a revistas académicas en el ámbito de salud.
- Artículos publicados en inglés y español
- Artículos publicados en los últimos 6 años.

### **Criterios Exclusión**

Se excluyó monografías, artículos incompletos, páginas web de fuentes no oficiales, periódicos electrónicos, opiniones en redes sociales, editoriales.

**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA

## Resultados y discusión

**Tabla 1.** Factores de riesgo metabólicos asociados al desarrollo del carcinoma hepatocelular en pacientes con adicción crónica.

Autor/Referencia	Año	País	Metodología	n°	Población	Factores de riesgo metabólicos	%
Grecian y col. (6).	2020	Reino Unido	Prospectiva	1059	Hombres/Mujeres	Diabetes mellitus II	3,9
Smith y col. (7).	2020	EE. UU	Prospectivo	445	Hombres/Mujeres	Resistencia de Insulina	10.0
Azit y col. (8).	2021	Malasia	Descriptivo Transversal	212	Hombres/Mujeres	Diabetes mellitus II	63.0

Ezpeleta y col. (9).	2022	EE.UU.	Prospectivo	80	Mujeres	Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA)	5.4
Xie y col. (10).	2022	China	Prospectivo	1980	Hombres	Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA)	8.5
Sanyal y col. (11).	2023	EE. UU	Transversal	2852	Hombres/Mujeres	Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA)	7.9
Abu-Freha y col. (12).	2023	Israel	Retrospectivo	211.955	Hombres	Obesidad	58.8
Czarnecka y col. (13).	2024	Polonia	Retrospectivo observacional	83	Hombres/Mujeres	Obesidad	12.0
Gordito y col. (14).	2024	España	Descriptivo transversal	8590	Hombres/Mujeres	Obesidad	25,9
Lin y col. (15).	2023	Taiwán	Transversal	100	Hombres/Mujeres	Hepatitis B	40.0
Tian y col. (16).	2024	China	Transversal	139	Hombres/Mujeres	Hepatitis B	19,1
Kamal y col. (17).	2024	Egipto	Prospectivo	84	Hombres	Hepatitis C	78,5

En la tabla 1 se presenta información sobre aquellos factores de riesgo metabólicos asociados al desarrollo del carcinoma hepatocelular en pacientes con adicción crónica. En los estudios de Lin y col. (15), Tian y col. (16), Kamal y col. (17), indicaron que los factores de riesgo que prevalece es la hepatitis C, en tanto los estudios de Abu-Freha y col. (12), Czarnecka y col. (13), Gordito y col. (14). mencionan que es la Obesidad y, para Grecian y col. (6) y Azit y col. (8) es la diabetes mellitus II.

Comparando los resultados con el estudio de Peter Konyn y col., (18) quienes mencionan que la hepatitis viral, especialmente la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), es la causa más común de enfermedad hepática subyacente que lleva al carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis. Otros factores de riesgo significativos incluyen la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico, entre otros. Con la llegada de agentes antivirales de acción directa para tratar la infección por el virus de la hepatitis C, la implementación de vacunación sistemática contra el VHB y el creciente apoyo a

programas públicos de detección, las tasas de incidencia de CHC asociadas a la hepatitis viral están disminuyendo en muchos países. Sin embargo, la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico sigue en aumento, al igual que la incidencia de CHC relacionado con la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Asia y África presentan las tasas más elevadas de incidencia de CHC. En naciones multiétnicas, las minorías raciales y étnicas enfrentan desigualdades tanto en la incidencia como en la mortalidad por CHC, lo que representa una oportunidad crucial para mejorar la equidad en la atención médica.

En el estudio desarrollado por Jiménez y González citado en (19) el 80% de los cánceres hepatocelulares (CHC) se desarrollan en un hígado cirrótico, lo que afecta de manera significativa el pronóstico vital de estos pacientes y la posibilidad de aplicar tratamientos. Solo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostica en las etapas iniciales de la enfermedad, momento en el cual aún pueden ser candidatos a terapias potencialmente curativas, como la resección, el trasplante o la ablación local.

En los estudios de Ezpeleta y col. (9), Xie y col. (10), Sanyal y col. (11), deducen que el hígado graso no alcohólico tiene una contribución moderada, mientras que en la opinión de Smith y col. (7) la resistencia a la insulina aparece con menor frecuencia.

Respecto al estudio de Huang y col., (20) el carcinoma hepatocelular (CHC) vinculado a la esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) suele presentarse en personas mayores, con una edad media de 73 años en pacientes con CHC asociado a EHGNA, en comparación con 66 años en aquellos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y 70 años en los infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Este tipo de CHC tiende a diagnosticarse en etapas más avanzadas y se relaciona con una menor supervivencia en comparación con el CHC vinculado a hepatitis viral. Además, es bien conocido que el CHC asociado a EHGNA puede desarrollarse en ausencia de cirrosis hepática, a diferencia de otras enfermedades hepáticas de diferentes orígenes, como la enfermedad hepática autoinmune o la relacionada con el consumo de alcohol.

**Tabla 2.** *Sustancias tóxicas asociadas a las adicciones crónicas y su impacto en el desarrollo del carcinoma hepatocelular.*

<b>Autor/Referencia</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Metodología</b>	<b>n°</b>	<b>Población</b>	<b>Sustancias tóxicas</b>	<b>%</b>
Xu y col. (21).	2022	China	Revisión Bibliográfica	13	Hombres/Mujeres	Alcohol	8,3
Bengtsson y col. (22).	2022	Suecia	Retrospectivo	15.215	Hombres/Mujeres	Alcohol	4.3
Rattanasupar y col. (23).	2022	Tailandia	Retrospectivo	69	Hombres/Mujeres	Alcohol	24,5
Vell y col. (24).	2023	Filadelfia	Retrospectivo	98 497	Hombres/Mujeres	Estatinas	42.0
Sinn y col. (25).	2023	Corea del Sur	Transversal	207	Hombres/Mujeres	Estatinas	47.0
Kraglund y col. (26).	2023	Dinamarca	Prospectivo	8.616	Hombres/Mujeres	Alcohol	0,6
Si y col. (27).	2023	China	Prospectivo	218	Hombres/Mujeres	Metanfetaminas	75.0
Tsai y col. (28).	2024	Taiwán	Transversal	2779	Mujeres	Estatinas	17.0
Lai y col. (29).	2024	Canadá	Retrospectivo	1.740	Hombres/Mujeres	Estatinas	3,9
Shadi y col. (30).	2024	Irán	Revisión Bibliográfica	22 282	Hombres/Mujeres	Tabaquismo	19,8
Yoo y col. (31).	2024	Corea	Retrospectivo	3.982.051	Hombres	Tabaquismo	2,35

En la tabla 2 se muestra las sustancias tóxicas relacionadas con las adicciones crónicas y su efecto en el desarrollo del carcinoma hepatocelular, se destaca que las metanfetaminas son las más comunes, representando el 75.0%. Le siguen las estatinas, con valores que oscilan entre el 3,9% y el 47.0%; el tabaquismo, con un porcentaje del 2,35% al 19,8%; y el alcohol, que presenta tasas del 0,6% al 24,5%, respectivamente.

Complementariamente las investigaciones de Cevallos y col., (32) indican que el consumo de alcohol, como principal causa de enfermedad hepática, provoca un estado de estrés oxidativo que causa un daño orgánico progresivo. No obstante, otros órganos como los intestinos, pulmones, páncreas, cerebro y el sistema cardiovascular también sufren las consecuencias del alcoholismo. En casos más severos, esto puede llevar al desarrollo de cáncer avanzado, enfermedades autoinmunes e infecciones virales. La evolución de esta condición puede manifestarse de manera

aguda o grave, y depende de la persistencia en el consumo de alcohol, así como de la interacción de factores genéticos, biológicos, inmunológicos, psicológicos y socioculturales.

Rosales (33) en su informe investigativo indica que, en casi todo el mundo, el tabaco, especialmente en su forma más común, el cigarrillo, se considera una droga legal. Su uso puede llevar a un trastorno adictivo que pone en riesgo la salud tanto de los consumidores como de quienes los rodean, además de ser un posible camino hacia el consumo de otras sustancias psicoactivas. El tabaquismo es considerado una epidemia de alcance global y representa una carga significativa para el individuo, la familia y la sociedad. Se clasifica como una enfermedad crónica sistémica dentro del grupo de las adicciones y es uno de los principales factores de riesgo para diversas enfermedades.

Para Masson (34) el empleo de estatinas para reducir los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y, de este modo, disminuir los eventos cardiovasculares, representa uno de los avances más significativos en la prevención cardiovascular en las últimas décadas.

Su mecanismo de acción principal se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es responsable de convertir la HMG-CoA en mevalonato, el precursor del colesterol. Al reducir la producción de colesterol en el interior de las células hepáticas, se incrementa la expresión de los receptores de LDL, lo que resulta en un mayor aclaramiento del C-LDL en el plasma. La magnitud de estos cambios en el perfil lipídico variará según el tipo de estatina y la dosis administrada (34).

Citando a Osa y col., (35) la metanfetamina (MA) es una potente sustancia estimulante y adictiva, derivada de las anfetaminas, que provoca alteraciones significativas en el sistema nervioso central. Sus efectos negativos incluyen consecuencias psicológicas, como la pérdida de memoria y comportamientos agresivos, así como repercusiones sociales que fomentan conductas criminales y la propagación de enfermedades infecciosas, especialmente entre los adolescentes consumidores. En la actualidad, se utiliza para tratar trastornos psicológicos como el TDAH y la narcolepsia, además de su uso recreativo. La rápida proliferación y el aumento sostenido en el consumo de MA han llevado a que se considere un problema de salud pública a nivel global.

## Conclusiones

A través de los hallazgos encontrados mediante la revisión bibliográfica la investigación ha revelado descubrimientos significativos sobre los factores de riesgo metabólicos y tóxicos asociados con el carcinoma hepatocelular en personas con adicción crónica. Se ha identificado que la hepatitis C, la obesidad y la diabetes mellitus tipo II son los principales determinantes en el desarrollo del carcinoma hepatocelular, mostrando prevalencias elevadas. Por otro lado, la hepatitis B y el hígado graso no alcohólico tienen un impacto moderado, mientras que la resistencia a la insulina, aunque relevante, se presenta con menor frecuencia.

Por otra parte, se encontró que, la relación entre las adicciones crónicas y el riesgo de cáncer hepático se ve afectada por sustancias tóxicas que dañan el hígado, provocando daño celular a largo plazo. En este estudio, las metanfetaminas son las más comunes. Además, es fundamental destacar que las drogas no solo ejercen efectos inmediatos en el sistema nervioso central, sino que también influyen en la predisposición genética al cáncer hepático a través de mecanismos de estrés oxidativo y daño al ADN hepático.

Para finalizar esta revisión es necesario mencionar que un diagnóstico temprano y efectivo sobre CHC favorece enormemente la identificación de biomarcadores con alta especificidad y sensibilidad. Uno de estos marcadores confiables es la des-gamma-carboxi protrombina (DCP o PIVKA-II), que es crucial para un diagnóstico temprano significativo en la detección de carcinomas hepáticos, en línea con las predisposiciones existentes en la medicina de precisión.

## Referencias

1. Cisneros LE, Gonzále MS, Moctezuma C, Guevara LLd, Vilatobá M, García I, et al. The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Revista de Gastroenterología de México*. 2022; 87.
2. Forteza M, Pérez M, Ning A, Almeida D, Romero Y, Gonzales C. Carcinoma hepatocelular. *Revista Cubana de Oncología*. 2024; 21.
3. Sayiner M, Golabi P, Younossi Z. Carga de enfermedad del carcinoma hepatocelular: una perspectiva global. *Dig Dis Sci*. 2019 Abril; 64.
4. Samant H, Shokouh H, Zibari GB. Abordaje del carcinoma hepatocelular en todo el mundo. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021 Julio; 12.

5. Massé C, Saitúa J, Troc C, Vaccarezza V, al. e. CARCINOMA HEPATOCELULAR Y SU EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL. *Revista Confluencia*. 2023 Diciembre; 6(2).
6. Grecian SM, McLachlan S, Fallowfield JA, Kearns PKA, Hayes PC, Guha NI, et al. Non-invasive risk scores do not reliably identify future cirrhosis or hepatocellular carcinoma in Type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Liver International*. 2020 Julio; 40(9): p. 2252-2262.
7. Smith, G, Shankaran, M, Yoshino, M, Schweitzer, G, Chondronikola, M, Beals, J, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2020 Febrero; 130(3).
8. Azit, A, Sahran, S, Meng, V, Subramaniam M, Mokhtar S, Nawi, M. Risk factors of hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes patients: A two-centre study in a developing country. *PLoS One*. 2021 Diciembre; 16(12).
9. Ezpeleta , Gabel, K, Cienfuegos, S, Kalam, F, Lin, S, Pavlou, V, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell metabolism*. 2023 Enero; 35(1).
10. Xie, R, Liu, M. Relationship Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Degree of Hepatic Steatosis and Bone Mineral Density. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Marzo; 14(13).
11. Sanyal, Arun J. , Williams, Stephen A. , Lavine, Joel E. , Neuschwander-Tetri, Brent A. , Alexander, Leigh , Ostroff, Rachel , et al. Defining the serum proteomic signature of hepatic steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2023 Abril; 78(4).
12. Abu-Freha, N, Cohen, B, Gordon, M, Weissmann, S, Fich, A, Munteanu, D, et al. Comorbidities and Malignancy among NAFLD Patients Compared to the General Population, A Nation-Based Study. *Biomedicines*. 2023 Abril; 11(4): p. 1110.
13. Czarnecka K, Czarnecka, P, Tronina, O, Bączkowska, T, Durlík, M. Body Mass Index: An Unreliable Adiposity Indicator for Predicting Outcomes of Liver Transplantation Due to Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointestinal Disorders*. 2024 Junio; 6(3): p. 607-621.
14. Gordito Soler, M, López-González, A, Vallejos, D, Martínez-Almoyna E, Vicente-Herrero, T, Ramírez-Manent, I. Usefulness of Body Fat and Visceral Fat Determined by Bioimpedanciometry versus Body Mass Index and Waist Circumference in Predicting

- Elevated Values of Different Risk Scales for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2024 Junio; 16(13): p. 2160.
15. Lin, L, Kao, H. Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Julio; 29(3): p. 605-622.
  16. Tian, J, Meng, , Yang, Z, Song, L, Jiang, X, Zou J. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: classification and prognostic model based on programmed cell death genes. *Frontiers in immunology*. 2024; 10(15).
  17. Kamal, A, Metawea, M, Omar, H, Ghallab, M, Kassem, A, Naguib H. Hepatitis C Virus-Related One-Year Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Directly Acting Antivirals: A Randomized Controlled Trial. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2024 Junio; 55(2): p. 913-923.
  18. Konyn P, Ahmed A, Kim D. Epidemiología actual del carcinoma hepatocelular. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021 Octubre; 15(11).
  19. Encalada F, Campos O, Intriago V. Carcinoma hepatocelular. *Diagnóstico diferencial. Recimundo*. 2021 Agosto; 5(3).
  20. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Epidemiología mundial del CHC relacionado con EHGNA: tendencias, predicciones, factores de riesgo y prevención. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Diciembre; 18(4).
  21. Xu H, Xiao P, Zhang F, Liu T, Gao Y. Epidemic characteristics of alcohol-related liver disease in Asia from 2000 to 2020: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2022 Agosto; 42(9): p. 1991-1998.
  22. Bengtsson B, Widman L, Wahlin S, Stål P, Björkström K, Hagström H. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: A Swedish nationwide population-based cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2022 Junio; 10(5): p. 465–476.
  23. Rattanasupar A, Chang A, Prateepchaiboon T, Pungpipattrakul N, Akarapatima K, Songjamrat A, et al. Impact of alcohol consumption on treatment outcome of hepatocellular carcinoma patients with viral hepatitis who underwent transarterial chemoembolization. *World Journal of Hepatology*. 2022; 14(6): p. 1162–1172.
  24. Vell, Mara Sophie , Loomba, Rohit , Krishnan, Arunkumar , Wangenstein, Kirk J. , Trebicka, Jonel , Creasy, Kate Townsend , et al. Association of Statin Use With Risk of

- Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Mortality. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(6).
25. Sinn, H, Kang, , Park, Y, Kim, H, Hong, S, Cho, J, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B: an emulated target trial using longitudinal nationwide population cohort data. *BMC Gastroenterol*. 2023 Diciembre; 25(23): p. 366.
26. Kraglund , Birn-Rydder, R, Sørensen, D, Abazi, R, Villadsen, E, Jepsen, P. Alcohol use and hepatocellular carcinoma risk in patients with alcohol-related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2023 Julio; 58(11): p. 1321-1327.
27. Si Z, Yang J, Wang X, Yu Z, Pang Q, Zhang S, et al. An unconventional cancer-promoting function of methamphetamine in hepatocellular carcinoma. *Life Sci Alliance*. 2023 Marzo; 6(3).
28. Tsai, Pei Chien , Huang, Chung Feng , Yeh, Ming Lun , Hsieh, Meng Hsuan , Kuo, Hsing Tao , Hung, Chao Hung , et al. Metformin and statins reduce hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis C patients with failed antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol*. 2024 Julio; 30(3): p. 468.
29. Lai R, Barnett S, Zhang X, Kam Y, Cheung R, Xie Q, et al. Incidence rates of hepatocellular carcinoma based on risk stratification in steatotic liver disease for precision medicine: A real-world longitudinal nationwide study. *PLOS Medicine*. 2024 Octubre; 21(10): p. e100447.
30. Shadi Y, Heshmati B, Poorolajal J. Interaction between hepatitis B, hepatitis C and smoking in the development of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Public Health*. 2024 Febrero; 46(1): p. 51-60.
31. Yoo J, Lee H, Kim G, Jang Y, Kim S, Kim Y. Impacts of smoking on alcoholic liver disease: a nationwide cohort study. *Frontiers in Public Health*. 2024 Agosto; 12: p. 1427131.
32. Cevallos JL, Baque CJ, Bayas MN, Briones AY, Cañarte JG. Impacto de hepatitis y cirrosis alcohólica como factor principal del daño en la salud hepática. *Revista Científica Internacional AranduUTIC*. 2025; 12(1).
33. Rosales RD. IMPLICACIONES DEL TABAQUISMO EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER. In *Adicciones 2023*. 2023 Noviembre.

34. Masson W. Uso adecuado de las estatinas de alta intensidad. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2019 Diciembre; 34(3).
35. Osa Idl, Torre Adl, Alcázar MÁ, Ballesteros ÁB. Aspectos neuropsicológicos y conducta violenta en consumidores de metanfetaminas: una revisión sistemática. *Cuadernos de Neuropsicología*. 2022; 16(3).

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).