



Programa de Doctorado en Biotecnología Sanitaria

**EFFECTO DE LOS BETABLOQUEANTES
EN EL DESARROLLO DE CARCINOMA
HEPATOCELULAR E INCIDENCIA DE
CÁNCER EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.**

Autor: Iván Herrera Marante

Director: Dr. Pedro Zapater Hernandez

Codirectora: Dra. Sonia Pascual Bartolomé

Universidad Miguel Hernández de Elche – 2025





La presente Tesis Doctoral, titulada “**Efecto de los betabloqueantes en el desarrollo de carcinoma hepatocelular e incidencia de cáncer en la cirrosis hepática.**”, se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con el/los siguiente/s indicios de calidad:**

(Referenciar los artículos/publicaciones/libros/capítulos de libro/...)

- Herrera I, Almenara S, Bellot P, Miralles C, Rodríguez M, Gómez-González L, Palazón JM, Pascual S, Zapater P. Tobacco is a Leading Risk Factor for Liver and Extrahepatic Cancers in Patients With Liver Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *J Clin Exp Hepatol.* 2024 Nov-Dec;14(6):101472. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101472. Epub 2024 Jun 22. PMID: 39100888; PMCID: PMC11292550.

-
.....
.....
.....
-
.....
.....
.....





El Dr. D. / La Dra. Dña. **Pedro Zapater Hernandez**, director/a de la tesis doctoral titulada “**Efecto de los betabloqueantes en el desarrollo de carcinoma hepatocelular e incidencia de cáncer en la cirrosis hepática.**”

INFORMA/N:

Que D./Dña. **Iván Herrera Marante** ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **Efecto de los betabloqueantes en el desarrollo de carcinoma hepatocelular e incidencia de cáncer en la cirrosis hepática.** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo/firmamos para los efectos oportunos,



Director/a de la tesis

Dr. D./Dra. Dña. *Pedro Zapater Hernandez*





El Dr. D. / La Dra. Dña. **Sonia Pascual Bartolomé**, codirector/a de la tesis doctoral titulada “**Efecto de los betabloqueantes en el desarrollo de carcinoma hepatocelular e incidencia de cáncer en la cirrosis hepática.**”

INFORMA/N:

Que D./Dña. **Iván Herrera Marante** ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **Efecto de los betabloqueantes en el desarrollo de carcinoma hepatocelular e incidencia de cáncer en la cirrosis hepática.** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo/firmamos para los efectos oportunos,



Codirector/a de la tesis

Dr. D./Dra. Dña. **Sonia Pascual Bartolomé**





El Dr. D. / La Dra. Dña. **Gregorio Joaquín Fernández Ballester**, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Biotecnología Sanitaria.

INFORMA:

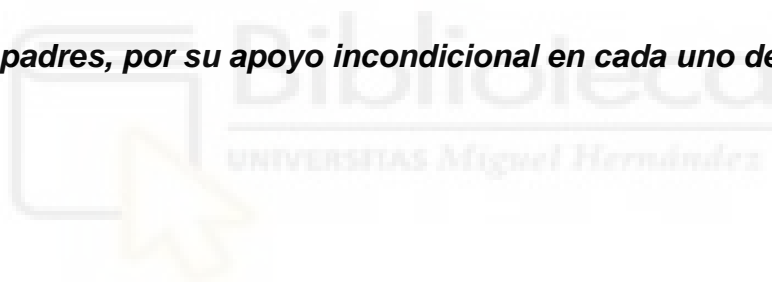
Que D./Dña. **Iván Herrera Marante** ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado: **Efecto de los betabloqueantes en el desarrollo de carcinoma hepatocelular e incidencia de cáncer en la cirrosis hepática**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos,

Prof. Dr. D. / Profa. Dra. Dña. **Gregorio Joaquín Fernández Ballester**
Coordinador/a del Programa de Doctorado en en Biotecnología Sanitaria.



A mis padres, por su apoyo incondicional en cada uno de mis pasos.





AGRADECIMIENTOS:

A mis directores, Pedro y Sonia, por todo el apoyo y las enseñanzas que me han brindado. Pedro, te agradezco por tu constante apoyo y paciencia, siempre dispuesto guiarme y motivarme. Sonia, quiero agradecerte por iniciarme y enseñarme en este viaje desde mis comienzos como médico. Vuestra dedicación y ejemplo han sido una verdadera inspiración para mí.

A la Unidad Hepática por su participación y apoyo en este trabajo. También, a todos aquellos que, con su granito de arena, han colaborado en el desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros de digestivo por hacer cada día un poco más fácil.

A mi familia siempre a mi lado para celebrar mis logros y brindarme consuelo en los momentos difíciles.

A mis amigos, los "Sapocerdos", mi familia adoptiva y apoyo desde mi llegada a la terreta. Y al "Cantón" que aún desperdigados por el mundo seguís siendo parte de mí.

A María Isabel, por tu comprensión, paciencia y ayuda en todo momento, y que me impulsa cada día a mejorar.



ÍNDICE:

RESUMEN:	21
INTRODUCCIÓN:	27
1.1 Epidemiología:	27
1.2 Etiología y factores de riesgo:	32
1.2.1 Infecciones Virales Crónicas:	36
1.2.2 Consumo de Alcohol:.....	38
1.2.3 Consumo de tabaco:	39
1.2.4 Exposición a Aflatoxinas y otros tóxicos ambientales:.....	40
1.2.5 Enfermedad hepática grasa asociada con disfunción metabólica (MASLD):.....	41
1.2.6 Esquistosomiasis:.....	42
1.2.7 Otras causas de cirrosis hepática:	43
1.2.8 Otros factores de riesgo:	48
1.3 Factores protectores:	53
1.3.1 Factores dietéticos:	53
1.3.2 Estatinas:.....	54
1.3.3 Beta-bloqueantes:.....	55
JUSTIFICACIÓN:	63
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	67
Objetivo principal:.....	67
Objetivos secundarios:.....	67
MATERIAL Y MÉTODO:	71
Diseño del estudio:	71
Población estudiada:.....	76
Variables del estudio:	77
Análisis estadístico:	79
RESULTADOS:	85
Características basales:	85
Riesgo de cáncer:	89
Análisis de Riesgos Competitivos:	91
Predictores de riesgo general de cáncer:.....	93
Predictores de riesgo de cáncer hepático:	97
Predictores de riesgo de cáncer extrahepático:.....	101
Evaluación del efecto de los betabloqueantes en la aparición de carcinoma hepatocelular en cirrosis hepática:	103

DISCUSIÓN:	129
CONCLUSIONES:	143
BIBLIOGRAFÍA:	147
ANEXOS:	163



ABREVIATURAS:

AAT: alfa-1-antitripsina (AAT)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BB: Betabloqueantes.

NSBB: Betabloqueantes no selectivos.

CBP: Colangitis biliar primaria.

CEP: Colangitis esclerosante primaria.

CI: Intervalo de confianza.

CIF: Función de incidencia acumulada.

CHC: Carcinoma hepatocelular.

EHA: Enfermedad hepática alcohólica.

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: gamma-glutamil transferasa

GOT: glutámico oxalacética transaminasa

GPT: glutámico pirúvica transaminasa

HCC: Hepatocarcinoma.

HDA: Hemorragia digestiva alta

HPCS: Hipertensión portal clínicamente significativa.

HR: Cociente de riesgos instantáneos o hazard ratio

HTP: hipertensión portal.

IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer.

IC: Intervalo de confianza.

INR: Índice internacional normalizado

MASLD: Enfermedad hepática grada asociada a disfunción metabólica.

MASH: Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.

MELD: Model for End-stage Liver Disease

NAs: Análogos de nucleósidos/nucleótidos.

PAI: Porfiria aguda intermitente.

PCT: Porfiria cutánea tarda.

PSM: Emparejamiento por puntuación de propensión.

RIC: Rango intercuartil.

SD: Desviación estándar.

SHR: Razón de riesgo de subdistribución.

SIR: razón de incidencia estandarizada.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.





RESUMEN



RESUMEN:

En un estudio retrospectivo previo se había descrito una menor incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes cirróticos tratados con betabloqueantes no selectivos (NSBB) durante 5 años (4% frente a 21% entre los no tratados) (Nkontchou, Cancer Prev Res 2012). Otros estudios observacionales han descrito una asociación entre el tratamiento con propranolol y una menor incidencia de tumores.

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo evaluar la incidencia y las características de los tumores malignos de nueva aparición, tanto los hepáticos (CHC y colangiocarcinoma), como extrahepáticos, en pacientes con cirrosis de diversas etiologías. Así como analizar la incidencia de CHC en función del tratamiento o no con NSBB en pacientes cirróticos seguidos prospectivamente en un programa de vigilancia.

Material y Métodos: Estudio de cohorte prospectivo en pacientes con cirrosis hepática sin antecedentes de cáncer, reclutados entre enero 2015 y mayo 2017, seguidos cada 6 meses a través del programa de detección temprana de CHC hasta diciembre 2023. Se registraron prospectivamente los datos demográficos, clínicos y analíticos, los tratamientos recibidos y la aparición de CHC o de otros tumores, el trasplante y/o fallecimiento. Los pacientes fueron clasificados si recibían tratamiento crónico con BB (betabloqueantes) o no. La proporción de pacientes que permanecieron libres de tumor desde el diagnóstico de cirrosis hasta el final del seguimiento según el tratamiento con BB o no, se comparó mediante análisis de Kaplan-Meier y prueba de Breslow. La incidencia de cáncer se comparó con los datos de la población española para calcular

razones de incidencia estandarizadas (SIR), y la incidencia acumulada se estimó por separado para el cáncer y los eventos competitivos. Los resultados longitudinales se evaluaron con modelos multivariados de regresión de Fine-Gray y Cox.

Resultados: Se incluyó un total de 215 pacientes (68,4% varones, mediana de edad 61 años). La etiología de la cirrosis fue alcohol (38%), infección por virus de hepatitis B o C (36%), alcohol más infección por virus de hepatitis B o C (9%) y otras causas (17%). El 60% eran fumadores actuales o ex fumadores.

En relación al tratamiento con NSBB se pudieron analizar los datos de 207 pacientes, 55 recibían tratamiento con NSBB, 11 con BB selectivos y 141 no recibían tratamiento. Se observaron 39 cánceres (56% cáncer de hígado), siendo esperables 3,3 (SIR 11,7; intervalo de confianza [IC] del 95% 8,6-16,1).

Entre los pacientes diagnosticados de CHC 20 no estaban tratados con NSBB (20%) frente a 8 pacientes en tratamiento con NSBB (11%). La incidencia anual de CHC fue del 2,2%. Diez (4,6%) pacientes fueron censurados por trasplante de hígado y 34 (15,8%) por muerte, lo que constituye riesgos competitivos relevantes. El tabaquismo se asoció significativamente con la incidencia general de cáncer (fumadores: índice de riesgo de subdistribución [SHR] 3,14, IC del 95% 1,33-7,38; exfumadores: SHR 2,54, IC del 95% 1,08-5,98). En el análisis de regresión multivariable, la etiología viral, la puntuación Child-Pugh (B o C frente a A) y el tabaquismo se asociaron con cáncer de hígado, y el tabaquismo con cáncer extrahepático. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes sin CHC fue de 84 meses frente a los 45 meses de los pacientes que desarrollaron CHC ($p=0,026$). El análisis de supervivencia mostró algunas diferencias en la proporción acumulada de casos de CHC entre no tratados y

tratados con BB a los 5 años del diagnóstico de cirrosis de 6 y 3%, a los 10 años de 19 y 6%, a los 15 años de 24 y 16% y a los 20 años de 24 y 21%, respectivamente ($p = 0,048$).

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo once veces mayor de cáncer en comparación con la población general y el riesgo está aumentado tanto en cánceres hepáticos, como extra hepáticos. Los BB podrían disminuir la probabilidad acumulada de desarrollar CHC. No obstante, el riesgo competitivo de la mortalidad y el trasplante hepático en los pacientes tratados puede limitar la obtención de resultados significativos.





INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN:

1.1 Epidemiología:

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo de cáncer más común que se origina en el hígado. Representa la tercera causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer, superado solo por el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. En términos de frecuencia de diagnóstico, es el sexto tipo de cáncer más común, con una estimación de aproximadamente 865.000 nuevos casos diagnosticados y 757.948 muertes atribuidas a esta enfermedad en el año 2022 (1,2). Estas estadísticas reflejan no solo su prevalencia sino también la alta tasa de mortalidad asociada, lo que subraya su agresividad (3).

Un aspecto notable de la epidemiología del CHC es la disparidad de género en su incidencia y mortalidad. La incidencia y las tasas de mortalidad son de dos a tres veces mayores en hombres que en mujeres (4). Esta diferencia puede ser atribuida a varios factores, incluyendo diferencias en la exposición a factores de riesgo como la hepatitis viral, el consumo de alcohol y variaciones hormonales que pueden influir en la carcinogénesis (5). Estas diferencias entre sexos quedan reflejadas en la [Figura 1](#).

La agresividad del CHC se ve reflejada por la similitud entre las tasas de incidencia anual y las tasas de mortalidad, lo que indica que muchas veces se diagnostica en etapas avanzadas, cuando las opciones de tratamiento son limitadas y el pronóstico es pobre, además se prevé, que el número de casos nuevos de cáncer de hígado aumente un 55% en los próximos 20 años, y que en 2040 se diagnostiquen 1,4 millones de personas y que fallezcan por este motivo hasta 1,3 millones (6). Este patrón epidemiológico resalta la necesidad

imperiosa de desarrollar e implementar estrategias efectivas para la detección temprana y la prevención primaria, así como la mejora en los tratamientos disponibles para aquellos diagnosticados de esta enfermedad (7).

La incidencia del CHC presenta una correlación significativa con el avance de la edad, manifestando un aumento progresivo que alcanza su punto álgido en torno a los 70 años de edad (8). Este patrón es ampliamente documentado en la literatura científica y refleja la acumulación de factores de riesgo a lo largo de la vida, así como los efectos tardíos de la exposición a carcinógenos hepáticos.

La distribución geográfica del CHC es notablemente heterogénea, con variaciones significativas en la incidencia de la enfermedad en distintas regiones del mundo, como queda reflejado en la Figura 2. Las tasas más altas de prevalencia se observan en áreas de Asia oriental y sudoriental, particularmente en países como China, Japón y Vietnam, donde la enfermedad constituye un importante problema de salud pública, así como en áreas de África del norte y occidental. En estas poblaciones, la incidencia de CHC comienza a aumentar notablemente a partir de la tercera década de vida (9,10). Todas ellas presentan una alta endemicidad de infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), que son factores de riesgo primarios para el desarrollo de CHC (11). Este fenómeno se puede atribuir a la transmisión vertical o perinatal del VHB, que resulta en una infección crónica desde edades tempranas (11). La infección crónica por VHB es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de CHC debido a su capacidad para inducir inflamación crónica y alteraciones genéticas en las células hepáticas, lo que acelera la carcinogénesis en comparación con regiones donde el VHB es menos prevalente (13).

En regiones con altas tasas de incidencia de CHC, este patrón puede atribuirse a la combinación de factores, como la prevalencia de infecciones por el VHB, la exposición a aflatoxinas y factores genéticos predisponentes en la población (14). Por otro lado, en América Central, se observa una prevalencia intermedia de hepatocarcinoma, influenciada por diversos factores socioeconómicos, acceso limitado a atención médica y la presencia de enfermedades hepáticas crónicas no virales, como la enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD) (15). Estas variaciones geográficas en la incidencia del CHC enfatizan la importancia de estrategias de prevención y tratamiento que consideren las particularidades locales y los perfiles de riesgo epidemiológico (12,16).



FIGURA 1: Distribución de casos y muertes por los tipos principales de cáncer en 2022 para (A) ambos sexos, (B) hombres y (C) mujeres. Fuente: GLOBOCAN 2022.

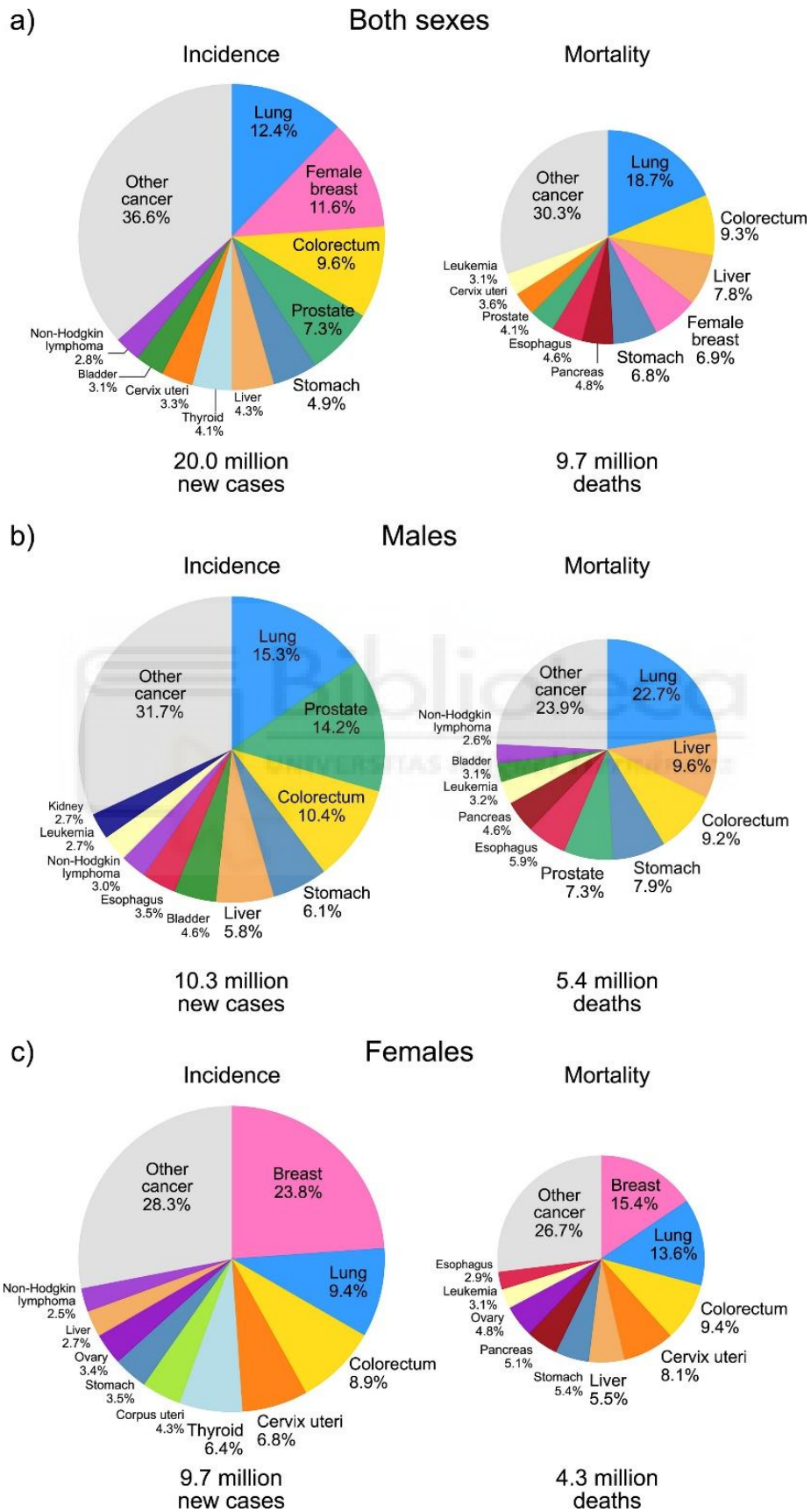
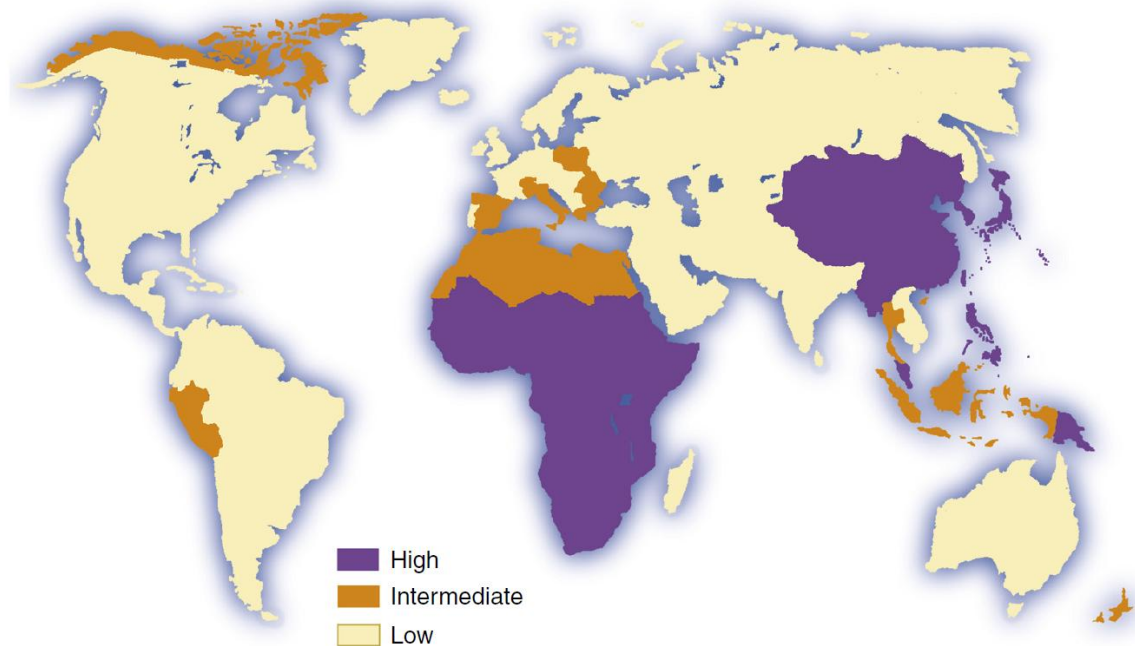


FIGURA 2: Incidencia de hepatocarcinoma en diferentes regiones.

Alta: Tasa ajustada por edad de más de 15 casos/100.000 habitantes/año;
Intermedia: tasa ajustada por edad de 5-15 casos/100.000 habitantes/año;
Baja: tasa ajustada por edad de menos de 5 casos/100.000 habitantes/año.

Fuente: Imagen extraída del libro Sleisenger and Fordtran's. Ed: ELSEVIER.
Edición 11 (17).

1.2 Etiología y factores de riesgo:

El CHC es una neoplasia con una etiología notablemente multifactorial y una patogenia que refleja la complejidad de las interacciones entre factores genéticos, ambientales y virales, aunque en ocasiones se presenta en personas sin ningún factor de riesgo conocido (18).

La cirrosis hepática es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de CHC, dado que la cirrosis representa un estado preneoplásico significativo que predispone al hígado a la oncogénesis, y se estima que entre un 30 y 35% de los pacientes cirróticos podrían desarrollar un CHC a lo largo de su vida, siendo las causas de cirrosis más frecuentes las hepatitis virales crónicas, el consumo de alcohol y la enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD) (13,19). Se estima que el riesgo anual de desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis varía considerablemente según la etiología entre el 1 y el 8%, y esta influido por factores adicionales como la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes mellitus o la persistencia de inflamación activa (7). Los factores de riesgo para el desarrollo de CHC se resumen en la [tabla 1](#).

Se han establecido además varios predictores de CHC, que se relacionan con la gravedad de la hepatopatía subyacente, incluidos parámetros indicativos de insuficiencia hepática, como la bilirrubina, la albúmina y la actividad de protrombina; y de hipertensión portal, como el recuento de plaquetas, la presencia de várices y un gradiente de presión venosa hepática superior a 10 mmHg. La gravedad de la cirrosis, evaluada mediante la clasificación de Child-Pugh, también es un predictor significativo de la transformación de nódulos displásicos en CHC, con un riesgo incrementado en pacientes con cirrosis Child-Pugh B y C en comparación con aquellos con cirrosis Child-Pugh A (20,21).

Además, la presencia de complicaciones de la cirrosis, como la encefalopatía hepática, la ascitis y el sangrado varicoso, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CHC (22). Otros factores adicionales incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la positividad para el anticuerpo contra el VHC, y niveles elevados de alfa-fetoproteína (AFP) (23,24).

La etiología de la cirrosis también influye en el riesgo de CHC, siendo más elevado en pacientes con cirrosis por VHC en comparación con aquellos con cirrosis por enfermedad hepática alcohólica o enfermedad hepática grasa no alcohólica (25,26).

La identificación de estos factores de riesgo es crucial para la implementación de programas de vigilancia activa y la estratificación del riesgo en pacientes con cirrosis, permitiendo una detección temprana y un manejo oportuno del CHC (27,28).

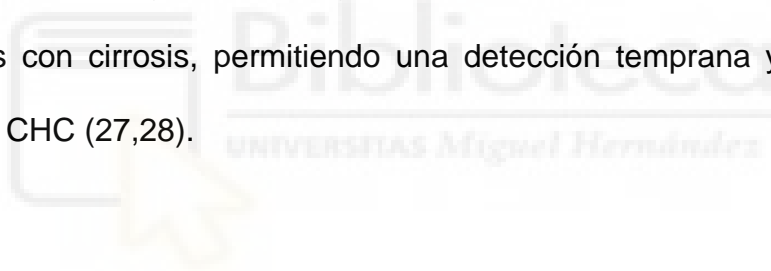


Tabla 1: Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular.

Factores de riesgo de CHC
Principales factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis. - MASLD. - Infección crónica por el VHB. - Infección crónica por el VHC.
Otros procesos hepáticos: <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de alfa 1 antitripsina. - Enfermedad de Wilson. - Glucogenosis de tipo 1 y 2. - Hemocromatosis. - Obstrucción membranosa de la vena cava inferior. - Tirosinemia hereditaria de tipo 1.
Trastornos hereditarios no asociados con hepatopatía: <ul style="list-style-type: none"> - Ataxia-telangiectasia. - Hipertrigliceridemia.
Otros factores: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus. - Exposición alimentaria a la aflatoxina B1. - Tabaquismo. - Uso de esteroides anticonceptivos orales.

Fuente: Tabla adaptado del libro Sleisenger and Fordtran's. Ed: ELSEVIER. Edición 11(17).

Riesgo de cáncer extrahepático en la cirrosis hepática:

Además del riesgo de CHC, estudios retrospectivos han estimado un riesgo doble de cánceres extrahepáticos en pacientes con cirrosis de cualquier etiología (29–32). Estos estudios identificaron pacientes y cánceres en registros retrospectivos, obteniendo información limitada sobre posibles factores de confusión y cambios a lo largo del tiempo en la gravedad de la enfermedad, comorbilidades, medicamentos o exposición a carcinógenos como el tabaco o el alcohol (32). Por ejemplo, un estudio realizado en Suecia encontró que los pacientes con cirrosis tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar

cánceres extrahepáticos, especialmente aquellos relacionados con el consumo de alcohol y tabaco, como el cáncer de esófago, páncreas, colon y pulmón (33).

Estudios previos en pacientes con cirrosis biliar primaria han comunicado resultados contradictorios; en algunos estudios se encontró un mayor riesgo de cáncer de hígado (34–36), pero en otros no se logró demostrar dicha asociación (37–40). Una revisión sistemática y un metaanálisis encontraron el doble de prevalencia de neoplasia colorrectal en pacientes con hepatitis y cirrosis en comparación con la población general (41).

En 2018, se publicaron los resultados de un estudio de seguimiento a cinco años que evaluó a una cohorte de 1,671 pacientes franceses con infección por virus de hepatitis B o C confirmada mediante biopsia. Este estudio reveló un aumento notable en el riesgo de desarrollar cánceres extrahepáticos en comparación con la población general de Francia (42,43). Un hallazgo especialmente significativo de este análisis, que coincide con un estudio retrospectivo anterior, fue que los cánceres extrahepáticos representaron la principal causa de mortalidad entre los pacientes que habían logrado el control del virus de la hepatitis B o la erradicación del virus de la hepatitis C (43).

En una revisión sistemática y en un metaanálisis publicado recientemente encontraron una tasa de incidencia general agrupada de cánceres extrahepáticos ocho veces mayor en comparación con el carcinoma hepatocelular en pacientes con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el CHC, la tasa de incidencia de cánceres extrahepáticos fue similar en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. Por lo que los mecanismos patológicos subyacentes que conducen al desarrollo de cánceres extrahepáticos pueden no estar tan

fuertemente correlacionados con la gravedad de la fibrosis hepática como ocurre con el CHC (44).

1.2.1 Infecciones Virales Crónicas:

Las infecciones crónicas por el VHB y el VHC son los factores de riesgo más comúnmente asociados al desarrollo de CHC, con un riesgo anual entre el 3 y el 8% (11).

El VHB es un virus de ADN que actúa integrando su genoma en el ADN del huésped, induciendo inestabilidad genómica y facilitando la carcinogénesis hepática (45). Se estima que el VHB es responsable de más del 50% de los casos globales de CHC (46). La aparición de CHC en pacientes con hepatitis B, generalmente se produce en el contexto de una cirrosis hepática, pero puede desarrollarse en personas sin cirrosis (47,48). Algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de CHC por el VHB son, la existencia de una hepatitis B con antígeno E positivo (49), una carga viral elevada, ser portador de genotipo C del virus (50), e infecciones adquiridas en el periodo neonatal o en la infancia (51). Por lo que en estos casos sería recomendable realizar un cribado activo para detectar la enfermedad. Existen varios estudios que han demostrado que el tratamiento con análogos nucleósidos/nucleótidos (NAs) para la hepatitis B crónica puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar CHC (52).

Por otro lado, el VHC es un virus de ARN que, a través de la inducción de inflamación crónica y estrés oxidativo, promueve cambios en las células hepáticas y en la respuesta inmune que predisponen al desarrollo de CHC (8,53,54). En este contexto y especialmente en pacientes en estadio de cirrosis,

el riesgo de CHC puede aumentar entre 20 y 30 veces (55), con una incidencia anual entre el 2 y el 8% (56). Habiéndose identificado ciertos genotipos virales como el 3 y el 6 con mayor riesgo para su desarrollo (57,58).

La implementación de medidas preventivas como la detección universal de hepatitis C en donantes de sangre, la promoción y empleo de materiales desechables como agujas y jeringas o de otros materiales empleados en procedimientos invasivos, la esterilización adecuada de equipos médicos, los programas de prevención de transmisión por uso de drogas intravenosas con campañas de información y prevención en poblaciones de riesgo, y los programas de detección temprana y cribado, han conseguido una reducción sustancial de las nuevas infecciones por hepatitis C (59).

La disponibilidad de los nuevos antivirales de acción directa ha supuesto una revolución en el manejo de los pacientes con hepatitis C, por su alta eficacia con tasas de respuesta virológica sostenida por encima del 90% y su excelente perfil de seguridad, siendo ya un objetivo realista plantear la erradicación de la infección en los próximos años (60). En estos pacientes alcanzar la respuesta virológica sostenida se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar CHC (61), por lo que debemos esperar una reducción progresiva de nuevos casos por esta causa, si se continua con una estrategia adecuada de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Existen múltiples estudios que han evidenciado que los pacientes coinfectados por hepatitis B y hepatitis C (62), hepatitis B y Delta (63), o coinfectados con VIH (64) presentan un mayor riesgo de desarrollar CHC.

1.2.2 Consumo de Alcohol:

El consumo crónico y excesivo de alcohol es otro importante factor de riesgo reconocido para el desarrollo de cirrosis y CHC, con un riesgo anual de desarrollo de CHC que varía entre el 1 y el 2,5% (65). El menor riesgo estimado en comparación con las hepatitis virales podría estar en relación con diferencias en la patogénesis y la respuesta inflamatoria. No obstante, su elevada prevalencia la convierte en una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática en el mundo y en los países occidentales puede representar entre el 32 y el 45% de los casos de CHC (66).

Se ha identificado una relación entre ciertos polimorfismos genéticos de las enzimas involucradas en la metabolización del etanol y un aumento del riesgo de desarrollar CHC en personas que consumen alcohol en exceso. En particular, se ha asociado un mayor riesgo de CHC en bebedores crónicos con polimorfismos de la enzima aldehído deshidrogenasa y con la alteración de la función de la enzima Glutación S-transferasa (67).

El daño hepático mediado por el alcohol ocurre a través de múltiples mecanismos. Existen tres sistemas metabólicos en el hígado capaces de realizar la oxidación del etanol: el sistema microsomal oxidante del etanol, que se encuentra en el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos, la alcohol deshidrogenasa citosólica (ADH) y la catalasa, situada en los peroxisomas. El producto final de todas estas enzimas hepáticas es el acetaldehído, que es un metabolito tóxico del alcohol, que se metaboliza rápidamente a acetato, favoreciendo el estrés oxidativo y la inflamación hepática crónica (68), dando lugar a diversos estadios histológicos a través de los cuales se cree que avanza la enfermedad hepática alcohólica (EHA): hígado graso (esteatosis),

esteatohepatitis (hepatitis alcohólica, esteatonecrosis alcohólica), fibrosis, cirrosis y CHC (69).

1.2.3 Consumo de tabaco:

La relación entre el consumo de tabaco y la aparición de CHC ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos, que han sugerido que el tabaco podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de CHC. El humo del tabaco contiene numerosos compuestos carcinogénicos, como las nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que pueden inducir daño genético y promover la carcinogénesis en varios tejidos, incluido el hígado, y se asocia con un aumento del estrés oxidativo, lo cual puede llevar a un daño hepático crónico, promoviendo un entorno propicio para la transformación maligna de las células hepáticas (70).

El tabaquismo crónico puede contribuir a la inflamación sistémica, lo que a su vez puede exacerbar la inflamación hepática, especialmente en pacientes con otras enfermedades hepáticas subyacentes como la hepatitis viral o el alcoholismo, aumentando el riesgo de CHC (71). El tabaco puede actuar sinérgicamente con otros factores de riesgo de CHC, como la infección por hepatitis B o C y el consumo excesivo de alcohol, exacerbando el daño hepático y la carcinogénesis. En un metaanálisis realizado en 2009 que abarcó 38 estudios de cohorte y 58 estudios de casos y controles identificó una relación general entre el tabaquismo y el CHC. Sin embargo, solo un número limitado de estudios se centró exclusivamente en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica (72). Un estudio alemán con 86 pacientes con CHC y el mismo

número de controles no encontró asociación entre el tabaquismo y el CHC (73). En contraste, una investigación más reciente de Estados Unidos reportó un riesgo relativo ajustado por factores de confusión de 1,63 para los fumadores actuales en comparación con quienes nunca han fumado (IC del 95%: 1,01–2,63). Por lo tanto, aunque el impacto del tabaquismo en el riesgo de CHC requiere de más estudios, existen varias razones para recomendar a estos pacientes que dejes de fumar (74).

1.2.4 Exposición a Aflatoxinas y otros tóxicos ambientales:

Las aflatoxinas son compuestos tóxicos producidos por especies de hongos como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, que contaminan alimentos como el maíz y los frutos secos en condiciones de almacenamiento inadecuadas. La exposición a aflatoxinas es particularmente relevante en regiones de África y Asia, donde las prácticas de almacenamiento de alimentos son deficientes [7], y donde se asocia frecuentemente con infección por el virus de la hepatitis B (75). Estas aflatoxinas, son potentes carcinogénicos hepáticos que, al ser metabolizados en el hígado, forman aductos de ADN que inducen mutaciones en genes clave como el TP53, contribuyendo al desarrollo de CHC (76,77).

Además, varios estudios han documentado un aumento de la mortalidad por CHC en ciertas zonas rurales de China, vinculada al consumo de agua posiblemente contaminada con microcistinas, toxinas producidas por ciertas algas con efecto hepatotóxico (78,79). También se ha establecido una relación

entre el consumo de nuez de betel, una práctica común en Asia, y un riesgo creciente de desarrollar cirrosis y CHC (80).

1.2.5 Enfermedad hepática grasa asociada con disfunción metabólica (MASLD):

En los últimos años, la contribución del síndrome metabólico y la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica al desarrollo de CHC ha ganado interés, teniendo una correlación compleja y multifactorial en el que las alteraciones metabólicas pueden desencadenar una cascada de eventos inflamatorios y daño celular en el hígado que favorecen la carcinogénesis (81). El riesgo anual estimado en pacientes con MASLD y cirrosis se estima entre el 2 y el 8%, mientras que en pacientes sin fibrosis significativa estaría entre el 0,2 y 0,7% (82). Estudios recientes indican que la MASLD es una de las principales causas de CHC en algunos países por la alta prevalencia de obesidad y síndrome metabólico, existiendo casos de hepatocarcinoma en estadios no cirróticos, aunque menos frecuentes, y que se asocian al efecto del estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas propias de este síndrome (83). Este fenómeno es cada vez más prevalente en países occidentales, reflejando cambios en los estilos de vida y patrones dietéticos (84).

El síndrome metabólico es un conjunto de trastornos interrelacionados que incluyen la obesidad abdominal con exceso de grasa visceral, la hiperglucemia con resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, y la dislipemia. Este síndrome está asociado a un estado de inflamación crónica de bajo grado y resistencia a la insulina, que predisponen

al desarrollo en el hígado de esteatosis, inflamación y fibrosis progresiva que eventualmente favorece la aparición de CHC (85).

Los mecanismos fisiopatológicos del MASLD se asocian con que la resistencia a la insulina y la inflamación crónica favorecida por el síndrome metabólico desencadenan el acumulo de lípidos en el hígado que aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno que dañan los hepatocitos y pueden favorecer mutaciones del ADN (86,87). Como consecuencia se desarrolla una disfunción mitocondrial que reduce la capacidad del hígado para metabolizar los ácidos grasos, y se produce una disfunción de las células inmunitarias, con la activación de las células de Kupffer en respuesta a los lípidos dañados, liberando citocinas proinflamatorias como el TNF- α e IL-6, que perpetúan el daño hepático y contribuyen a la progresión de MASLD hacia estadios más avanzados, como la esteatohepatitis y la fibrosis hepática, y en última instancia, aumenta el riesgo de cirrosis y CHC (88).

1.2.6 Esquistosomiasis:

La infección por trematodos sanguíneos, particularmente especies del género *Schistosoma*, es un problema endémico en zonas tropicales de África, Asia, el Caribe y Sudamérica. Entre estas especies, *Schistosoma japonicum* y *Schistosoma mansoni* son las más comúnmente asociadas a enfermedades graves en humanos. *S. japonicum*, en particular, se ha identificado como un posible carcinógeno humano, con una relación significativa con el desarrollo de CHC, especialmente en individuos con infecciones por VHB y VHC (89,90).

La infección crónica especialmente por *S. japonicum*, desencadena una respuesta inmune intensa y crónica en el hígado contra los huevos del parásito.

La inflamación continúa causada por las respuestas de células inmunitarias, incluidas las células de Kupffer, resulta en la liberación de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, que promueven la formación de tejido cicatricial y la fibrosis progresiva en el hígado, caracterizando la esquistosomiasis hepática (91). Además, diversos estudios han demostrado que las vesículas extracelulares y ciertas moléculas derivadas de *Schistosoma*, como el microARN sja-let-7, participan en la regulación de las células hepáticas, lo que puede promover cambios celulares que contribuyen a la carcinogénesis en el hígado (92,93).

Schistosoma japonicum ha sido clasificado como un carcinógeno humano de Clase 1 por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) debido a la sólida evidencia de su asociación con CHC en regiones endémicas.

1.2.7 Otras causas de cirrosis hepática:

a) Hepatitis autoinmune:

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, en la que el sistema inmune desencadena un daño continuo sobre los hepatocitos que evoluciona progresivamente a fibrosis hasta alcanzar estadios de cirrosis hepática. La inflamación mantenida favorece el estrés oxidativo y el daño acumulativo en el ADN celular, lo que favorece el desarrollo de mutaciones y la transformación maligna (94,95). Además, los tratamientos inmunosupresores que son la pieza angular en el manejo de esta patología pueden tener efectos mixtos en el desarrollo de CHC. Por un lado, el control de la inflamación hepática podría disminuir el riesgo de cáncer, pero, por otro lado, el uso prolongado de

inmunosupresores puede favorecer el desarrollo de tumores al reducir la respuesta inmunitaria sobre estos (96).

La incidencia de CHC en la hepatitis autoinmune es menor en comparación a otras etiologías más frecuentes como la hepatitis por virus C o B, pero sigue siendo relevante en los pacientes que han desarrollado cirrosis con una incidencia anual entre 0,7% y 1,9% (97).

b) Colangitis biliar primaria (CBP):

La CBP es una enfermedad hepática crónica y progresiva de carácter autoinmune, que se caracteriza por la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos, acumulación de bilis, inflamación crónica, daño hepatocelular y evolución progresiva a fibrosis y cirrosis hepática, al que se asocia fundamentalmente el riesgo de CHC. La incidencia de CHC en esta entidad es baja en comparación con otras etiologías, con una incidencia anual estimada de 0,5 al 2% (98).

En la CBP, la inflamación crónica de los conductos biliares produce un aumento de estrés oxidativo y cambios en el microambiente hepático que contribuyen al daño celular, lo cual puede llevar a mutaciones genéticas en los hepatocitos y colangiocitos, favoreciendo la carcinogénesis. Además, la acumulación de bilis en el hígado contribuye a la toxicidad y la inflamación crónica, creando un entorno favorable para el desarrollo de cáncer en pacientes predispuestos. Sin embargo, la patogénesis exacta del CHC en CBP no está completamente aclarada (99).

c) Colangitis esclerosante primaria (CEP):

La CEP es una enfermedad hepática crónica que origina inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos, favoreciendo su estenosis progresiva, la aparición de colestasis y una progresiva evolución a la fibrosis y cirrosis hepática, que condiciona el riesgo de CHC en esta patología, aunque es el colangiocarcinoma el tumor hepático más frecuente y temido en esta patología. La incidencia anual de CHC en CEP es menor comparada con la de colangiocarcinoma, pero se incrementa en aquellos pacientes con cirrosis, donde se estima una incidencia anual entre el 0,5% y el 1%, similar a la observada en otras enfermedades hepáticas crónicas cuando progresan a cirrosis (100,101).

La colestasis crónica en CEP produce un microambiente hepático caracterizado por estrés oxidativo, acumulación de toxinas y daño continuo a las células hepáticas, lo que puede predisponer a mutaciones genéticas y cambios celulares que favorecen el desarrollo de cáncer. Además, la inflamación crónica puede alterar el equilibrio entre factores pro-apoptóticos y anti-apoptóticos, lo cual contribuye a la proliferación de células dañadas y mutadas (102,103).

d) Hemocromatosis:

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno genético autosómico recesivo que genera un aumento en la absorción intestinal de hierro y su consiguiente acumulación progresiva en los órganos, especialmente en el hígado. Esta sobrecarga férrica favorece la formación de radicales libres que dañan el ADN, las proteínas y las membranas celulares lo que desencadena una

inflamación crónica con potencial progresión a una fibrosis progresiva y cirrosis, lo que aumentaría significativamente el riesgo de desarrollar CHC (104). En estos pacientes la incidencia anual estimada de CHC oscila entre el 1.2% y el 4%, una tasa elevada en comparación con otras causas de enfermedad hepática crónica. Este riesgo se atribuye en gran parte al exceso de hierro en el hígado, el cual promueve el estrés oxidativo que puede favorecer mutaciones genéticas y promover la oncogénesis, incrementando la susceptibilidad a la transformación maligna (105).

e) Enfermedad de Wilson:

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético autosómico recesivo que se caracteriza por un defecto en el metabolismo del cobre, secundario a una mutación en el gen ATP7B que codifica una ATPasa transportadora del cobre a través de la bilis, incapacitando la excreción de cobre y produciendo su acumulo en diferentes órganos, siendo el hígado uno de los más afectados. La acumulación del cobre favorece un daño hepático progresivo desde la esteatosis que evoluciona a hepatitis crónica y finalmente cirrosis hepática aumentando el riesgo de CHC. El cobre es un metal que puede catalizar la formación de especies reactivas de oxígeno, causando daño oxidativo a las proteínas, lípidos y el ADN celular (106). A pesar de ello la incidencia de CHC en pacientes con enfermedad de Wilson es relativamente baja en comparación con otras causas de cirrosis. El motivo de esta menor incidencia no es del todo comprendido, pero se postula que podría estar en relación con factores genéticos o moleculares que protegen contra la carcinogénesis. No obstante, en pacientes que desarrollan

cirrosis sigue existiendo un riesgo moderado que justifica el cribado de CHC (107).

f) Déficit de alfa 1 antitripsina (AAT):

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es un trastorno genético que afecta la producción de AAT, una proteína serina proteasa inhibitoria producida principalmente en el hígado. Esta condición es causada por mutaciones en el gen SERPINA1, siendo la mutación más común la variante Z, que lleva a la acumulación de la proteína anormal en el hígado y sus consiguientes efectos en el tejido hepático y pulmonar. La acumulación de polímeros de AAT en el hígado provoca una respuesta de estrés celular que lleva a daño hepático progresivo debido a la inflamación y a la activación de vías apoptóticas. Los depósitos de AAT en el hígado pueden causar hepatitis neonatal, fibrosis, cirrosis y eventualmente progresar a CHC en los casos más graves (108). La incidencia de CHC en personas con déficit de AAT es relativamente baja en comparación con otras enfermedades hepáticas crónicas que llevan a cirrosis. Sin embargo, los individuos con cirrosis secundaria a esta deficiencia presentan un riesgo incrementado, aunque los estudios específicos sobre incidencia anual exacta de CHC en estos pacientes aún son limitados (109).

g) Porfiria:

La porfiria comprende un grupo de trastornos metabólicos resultantes de deficiencias en las enzimas de la vía de síntesis del hemo. Dentro de este grupo, algunas porfirias hepáticas, como la porfiria cutánea tarda (PCT) y la porfiria

aguda intermitente (PAI), están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar CHC. La acumulación de metabolitos de porfirinas en las células hepáticas genera estrés oxidativo y daño crónico, condiciones que pueden llevar a mutaciones y proliferación celular descontrolada, aumentando el riesgo de CHC. Se ha estimado que los pacientes con porfiria hepática tienen una incidencia de CHC superior a la población general (110,111).

1.2.8 Otros factores de riesgo:

a) Alteraciones genéticas y epigenéticas:

Aunque menos comunes, el carcinoma hepatocelular puede desarrollarse en individuos sin factores de riesgo tradicionales, sugiriendo la influencia de factores genéticos o epigenéticos aún no completamente comprendidos (112). En los últimos años, se ha avanzado significativamente en la comprensión de la base genética del CHC, revelando una compleja interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales (113).

La mutación del gen TP53 es uno de los eventos genéticos más frecuentes en el CHC. TP53 es un supresor tumoral que regula el ciclo celular y la apoptosis. Las mutaciones en TP53, especialmente la mutación p.R249S, están altamente asociadas con la exposición a aflatoxinas y se observan comúnmente en poblaciones de África y Asia (114).

El gen CTNNB1 codifica la proteína beta-catenina, que juega un papel crucial en la vía de señalización Wnt, y sus mutaciones conducen a la activación aberrante de esta vía, promoviendo la proliferación celular y el CHC (115).

Otros genes como TERT (telomerasa) y AXIN1 también se asocian con el CHC, y se ha identificado que variaciones genéticas en genes de reparación de ADN, inflamación, y metabolismo (como PNPLA3 y TM6SF2) pueden aumentar el riesgo de CHC, especialmente en presencia de condiciones como la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MASLD) y la hepatitis viral (116).

Aneuploidías y alteraciones cromosómicas: Las ganancias en el cromosoma 1q y las pérdidas en 8p, 13q y 17p son comunes en el CHC. Estas alteraciones pueden llevar a la amplificación o pérdida de genes críticos involucrados en la tumorigénesis (117).

Las alteraciones epigenéticas como la metilación del ADN o la modificación de las histonas, pueden alterar la expresión de genes críticos para el mantenimiento celular normal, y contribuir a la desregulación de la expresión génica en el CHC (114).

b) Edad avanzada:

La incidencia de CHC aumenta con la edad, alcanzando un pico generalmente entre los 60 y 70 años. Esto puede explicarse por la acumulación progresiva de daño hepático debido a infecciones crónicas, el consumo excesivo de alcohol y otras enfermedades metabólicas que predisponen a la cirrosis hepática, como condición precursora crítica del CHC. Los estudios epidemiológicos han mostrado variaciones en la relación edad-incidencia de CHC en diferentes poblaciones. En regiones como el África subsahariana y el sudeste asiático, el CHC puede desarrollarse a edades más tempranas debido

a la transmisión perinatal del VHB. En contraste, en Occidente, donde el VHC y el abuso de alcohol son causas más comunes, el desarrollo del CHC tiende a ocurrir en individuos de mayor edad (118).

El envejecimiento contribuye al riesgo de CHC a través de varios mecanismos biológicos. La acumulación de estrés oxidativo, cambios epigenéticos, y la disminución de la capacidad de reparación del ADN son procesos relacionados con el envejecimiento que pueden facilitar la hepatocarcinogénesis. Estos cambios pueden potenciarse en presencia de inflamación crónica y fibrosis, condiciones comunes en enfermedades hepáticas crónicas (8).

c) Sexo masculino:

Los estudios han demostrado que los hombres tienen una incidencia de CHC de dos a cuatro veces mayor que las mujeres. Este patrón se observa en diversas áreas geográficas y grupos étnicos (119).

Las hormonas sexuales parecen desempeñar un papel crucial en la disparidad de género observada en el CHC. Los estudios en modelos animales han mostrado que los andrógenos pueden promover el crecimiento tumoral en el hígado, mientras que los estrógenos parecen tener un efecto protector al inhibir la proliferación de células hepáticas malignas y reducir la inflamación (120).

Los factores de riesgo como el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, y la exposición a aflatoxinas son más prevalentes en hombres, y podrían contribuir a su mayor riesgo de CHC. Además, las diferencias en las

tasas de infección crónica por el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C entre hombres y mujeres también influyen en esta discrepancia (8).

d) Colelitiasis:

La colelitiasis no se considera un factor de riesgo directo para el desarrollo de CHC, pero hay ciertas circunstancias que se asocian indirectamente con un mayor riesgo. Los cálculos biliares pueden complicarse con colecistitis, obstrucción biliar o síndrome de Mirizzi, que puede ocasionar un daño hepático indirecto y cambios inflamatorios que si son suficientemente graves y prolongados podrían teóricamente aumentar el riesgo de neoplasias hepáticas (121).

e) Anticonceptivos orales:

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido una posible asociación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y un aumento en el riesgo de CHC. Sin embargo, esta asociación no es fuerte y los hallazgos han sido inconsistentes. En general, el riesgo absoluto es muy bajo, especialmente en poblaciones sin otras condiciones predisponentes. Los estrógenos han sido implicados en la patogénesis de ciertos tumores hepáticos benignos, como los adenomas hepáticos o la hiperplasia nodular focal. Sin embargo, el mecanismo por el cual podrían influir en la hepatocarcinogénesis no está claramente definido. Se ha hipotetizado que los estrógenos podrían estimular la proliferación celular en el hígado, aumentando potencialmente el riesgo de mutaciones y

transformación maligna, pero diversos estudios no han corroborado estos resultados (122,123).

f) Dieta rica en carne, grasas saturadas y compuestos nitrogenados:

Las dietas con alto contenido en carnes rojas y procesadas, así como en grasas saturadas pueden asociar un mayor riesgo de CHC mediado por factores como la inflamación crónica, la resistencia a la insulina y la acumulación de lípidos en el hígado. Además, la preparación de las carnes a altas temperaturas puede generar compuestos pro-carcinogénicos como aminas heterocíclicas y policíclicos aromáticos que inducen estrés oxidativo y daño en el ADN (124,125).

Los compuestos nitrogenados, como las nitrosaminas y los productos derivados de nitratos y nitritos, están asociados con varios tipos de cáncer incluido el CHC. Pueden formarse endógenamente o ingerirse en la dieta, especialmente en alimentos procesados y conservados, y pueden favorecer mutaciones en el ADN, promoviendo inestabilidad genómica y carcinogénesis, y el hígado como principal órgano implicado en su metabolismo está altamente expuesto a sus efectos tóxicos (126).

1.3 Factores protectores:

1.3.1 Factores dietéticos:

El café ha sido evaluado en múltiples estudios por sus posibles beneficios en la salud hepática, incluyendo su capacidad para reducir el riesgo de CHC, evidenciándose en estudios epidemiológicos que los consumidores regulares de café tienen un menor riesgo que los no consumidores, y siendo su efecto dosis dependiente (127). Sus efectos protectores se atribuyen a sus compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticarcinogénicas que actúan atenuando el estrés oxidativo, la inflamación sistémica y protegiendo contra la fibrosis hepática (128). Además, el consumo regular de café se asocia con una disminución del impacto de factores de riesgo para el CHC, como enfermedades hepáticas crónicas, resistencia a la insulina y disbiosis de la microbiota intestinal (129).

La dieta tiene un papel central en la prevención del CHC, especialmente en personas con factores de riesgo subyacente como la obesidad, la enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD), o las hepatopatías crónicas de otras causas. La dieta mediterránea rica en pescado, vegetales, ácidos grasos omega-3 y vitamina E, se asocia con una disminución del riesgo de CHC debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras del metabolismo hepático (130).

La dieta rica en pescado y ácidos grasos omega-3 reducen la producción de citoquinas proinflamatorias, mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen la lipotoxicidad en el hígado, modulando la composición de lípidos hepáticos y así reduciendo la progresión de la enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD) hacia fibrosis y CHC (131).

Los vegetales favorecen la activación de enzimas antioxidantes y la reducción del daño oxidativo hepático, asociándose en algunos estudios a una reducción de marcadores inflamatorios sistémicos y menor riesgo de CHC. La fibra también puede mejorar la salud intestinal, mejorando la microbiota, reduciendo la carga de endotoxinas y la inflamación sistémica (132).

La vitamina E presente en alimentos como frutos secos, aceites vegetales y vegetales de hoja verde, protege las membranas celulares del daño oxidativo, reduce la inflamación crónica y la peroxidación lipídica. Zhang et al. encontraron una asociación entre un alto consumo de vitamina E y una reducción significativa del riesgo de desarrollar CHC (133).

1.3.2 Estatinas:

Las estatinas que comúnmente son empleadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia y prevenir enfermedades cardiovasculares, han sido estudiadas por sus posibles efectos anticancerígenos como agentes que podrían reducir el riesgo y la progresión del CHC.

Las estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), lo que reduce la síntesis de colesterol en el hígado. Este efecto además de beneficiar el perfil lipídico, también tiene implicaciones antiinflamatorias y anti-proliferativas que podrían inhibir la proliferación celular, la angiogénesis y favorecer la apoptosis de células cancerosas. Este efecto puede estar mediado por la inhibición de la prenilación de proteínas, un proceso crucial para la función de varias proteínas implicadas en la proliferación celular (134–136).

Varios estudios epidemiológicos observacionales y de cohortes han asociado el uso de estatinas con una reducción significativa de desarrollar CHC. Un metaanálisis de estudios observacionales mostró que el uso de estatinas se asocia con un menor riesgo de CHC, particularmente en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas como hepatitis B y C (137). Este efecto protector parece más pronunciado en poblaciones asiáticas, probablemente debido a la mayor prevalencia de hepatitis viral en estas regiones (138).

La eficacia y seguridad de las estatinas en individuos con enfermedad hepática crónica es un aspecto de gran interés, ya que estos pacientes a menudo tienen un riesgo aumentado de CHC. Las estatinas parecen ser seguras en pacientes con enfermedad hepática compensada, y su uso ha sido asociado con una disminución de la progresión a cirrosis descompensada y CHC. Aunque las estatinas son generalmente seguras, es importante monitorizar la función hepática en pacientes bajo tratamiento, especialmente aquellos con enfermedad hepática avanzada, donde la incidencia de efectos adversos hepáticos es baja, pero no desdeñable (139,140).

1.3.3 Beta-bloqueantes:

Los betabloqueantes no selectivos (NSBB) como el propranolol o el carvedilol, desempeñan un papel crucial en el manejo de la cirrosis hepática, principalmente por sus efectos hemodinámicos sobre la hipertensión portal.

Mecanismo de acción de los betabloqueantes en la cirrosis

Los betabloqueantes reducen la presión portal bloqueando tanto los receptores beta-1 como los beta-2 adrenérgicos. El bloqueo de los receptores beta-1 reduce el gasto cardíaco, mientras el bloqueo de los receptores beta-2 provoca vasoconstricción esplácnica, lo que va a favorecer una reducción del flujo sanguíneo esplácnico, y con ello una reducción de la presión del sistema venoso portal (141). Por medio de este mecanismo, se reduce la presión venosa en todo el territorio portal y sus colaterales, incluyendo las varices esofágicas y gástricas, lo que reduce el riesgo de hemorragia, previniendo la aparición de una complicación con alta morbimortalidad en pacientes con cirrosis avanzada (142).

Otros trabajos han propuesto que los betabloqueantes pueden influir en la microbiota intestinal y disminuir la translocación bacteriana, un factor conocido que contribuye a la inflamación sistémica y a la descompensación de la cirrosis hepática(143).

El carvedilol es un betabloqueante no selectivo con actividad bloqueadora alfa-1 adicional. Esta característica le permite no solo reducir el gasto cardíaco, como otros betabloqueantes, sino también provocar vasodilatación periférica a través del bloqueo alfa-1. Esto resulta en una disminución más pronunciada de la resistencia vascular sistémica y esplácnica, lo que contribuye a una mayor reducción de la presión portal (144).

Indicaciones del tratamiento betabloqueante en cirrosis:

- Profilaxis primaria y secundaria de hemorragia digestiva varicosa:

Una de las principales y más clásicas indicaciones para el empleo de betabloqueantes en la cirrosis hepática, es la prevención primaria de

hemorrágica digestiva en pacientes con varices esofágicas grandes o medianas, o la profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia del sangrado, generalmente asociado a tratamiento endoscópico con ligadura endoscópica de varices esofágicas (145,146).

- Prevención de descompensación de la cirrosis hepática:

Estudios más recientes sugieren que el uso de betabloqueantes podría también retrasar la progresión de la cirrosis compensada a descompensada, mejorando así la supervivencia global y la calidad de vida del paciente (147). Después de la aparición de la ascitis, los NSBB continúan siendo útiles para prevenir nuevas descompensaciones. Sin embargo, con el avance de la cirrosis, aumentan los niveles de inflamación, empeora la vasodilatación sistémica, la ascitis tiende a hacerse refractaria y el equilibrio cardio-dinámico se vuelve extremadamente delicado. En este contexto, los NSBB pueden comprometer significativamente la reserva cardíaca y favorecer un colapso hemodinámico, poniendo en riesgo la perfusión renal. Por ello, su uso debe ser monitorizado cuidadosamente o incluso suspendido en estos pacientes, evaluando alternativas para el manejo de la hipertensión portal (148).

- Hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS):

La HPCS se define como un aumento de la presión portal que supera los 10 mmHg, lo cual se asocia con un mayor riesgo de descompensación hepática y desarrollo de complicaciones como hemorragia por varices esofágicas o gástricas, ascitis y encefalopatía hepática. Estudios recientes han expandido el uso de los betabloqueantes para todos los pacientes con HPCS, incluso en etapas más tempranas de la cirrosis, antes de la aparición de complicaciones

evidentes (149,150). Esta estrategia ha demostrado ser efectiva en la mejora de la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes (151).

Monitorización y manejo de los betabloqueantes:

La terapia con betabloqueantes debe ser cuidadosamente ajustada y monitorizada, dado que la dosis óptima puede variar significativamente entre individuos. La frecuencia cardíaca en reposo es uno de los principales parámetros utilizados para ajustar la dosis de betabloqueantes. Se recomienda una reducción del 25% en la frecuencia cardíaca basal o alcanzar un objetivo de 55-60 latidos por minuto. Esto indica una reducción efectiva de la presión portal. Se debe monitorizar además la presión arterial para evitar la hipotensión, especialmente en pacientes con función hepática y renal comprometida. La hipotensión excesiva puede ser perjudicial y requiere ajuste de dosis o reconsideración del tratamiento, evitando presiones arteriales sistólicas inferiores a 90 mmHg (152).

Efecto de los betabloqueantes en el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular:

Los receptores beta-adrenérgicos están implicados en diversas vías de señalización celular relacionadas con la proliferación, la apoptosis y la angiogénesis. La inhibición de estos receptores podría, teóricamente, afectar el microambiente tumoral y las vías de señalización que facilitan el crecimiento del CHC (153–155).

En pacientes con cirrosis y CHC, se han publicado varios estudios de cohorte, estudios de casos y controles y ensayos controlados aleatorizados que sugieren la existencia de una asociación entre el tratamiento con NSBB, un menor riesgo de desarrollar CHC (156–159), y una menor tasa de mortalidad por cáncer hepático (160,161). Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar una asociación positiva entre el uso de NSBB con una mejor supervivencia global en el CHC (162), y otros tumores (163). Para explicar la variabilidad y la falta de consistencia de los resultados se ha propuesto que la naturaleza retrospectiva de los estudios y los posibles sesgos, como la selección, el tiempo inmortal y el riesgo competitivo, que pueden explicar estas diferencias (164).

El uso prolongado de betabloqueantes, especialmente en pacientes con cirrosis, puede ser beneficioso en términos de manejo de la hipertensión portal y reducción del riesgo de descompensación, lo cual indirectamente podría influir en la incidencia de aparición de CHC por su efecto sobre el microambiente hepático (151).

Actualmente, la evidencia sobre el uso de betabloqueantes específicamente para la prevención o tratamiento del CHC es insuficiente para hacer recomendaciones clínicas firmes. Se necesitan más estudios, para determinar su papel exacto y los mecanismos subyacentes en la protección contra el CHC.



JUSTIFICACIÓN



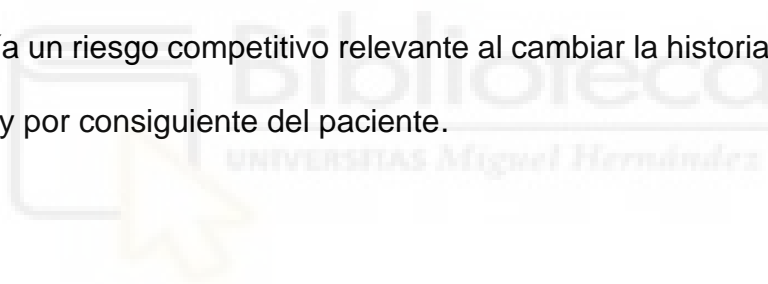
JUSTIFICACIÓN:

En estudios de casos y controles los betabloqueantes se han relacionado con una reducción de la prevalencia de recurrencia, y una tasa acumulada más baja de mortalidad relacionada con el cáncer en el melanoma maligno y en el cáncer de mama (152). En pacientes con cirrosis y CHC, de manera similar a lo que se ha descrito con otros tumores, se han publicado varios estudios de cohorte, estudios de casos y controles y ensayos controlados aleatorizados que sugieren la existencia de una asociación entre el tratamiento con betabloqueantes, y un menor riesgo de CHC (165,166), y una menor tasa de mortalidad por cáncer de hígado (167,168). Sin embargo, otros estudios no lograron demostrar una asociación positiva de los betabloqueantes con una mejor supervivencia de los pacientes con CHC (169) y con otros tumores (170).

La naturaleza retrospectiva de los diseños de los estudios y los posibles sesgos, como el de selección, el tiempo inmortal y el riesgo competitivo, se han propuesto para explicar estas diferencias entre estudios (171). La única forma de evitar de forma segura estos sesgos sería estudiar el efecto de los betabloqueantes sobre el riesgo de CHC en un ensayo clínico aleatorizado. Un metaanálisis de ensayos aleatorizados sugiere que los betabloqueantes pueden reducir el riesgo de CHC (165,166). Sin embargo, no todos los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis fueron diseñados para estudiar el desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que los resultados del metaanálisis son sugerentes, pero no confirmatorios de un efecto protector de los betabloqueantes. Por otro lado, razones éticas hacen muy difícil la realización de un ensayo clínico en el

que los pacientes cirróticos fueran tratados a lo largo del tiempo con placebo en lugar de betabloqueantes cuando tengan indicación clínica para ello.

En estudios observacionales con pacientes cirróticos tratados con betabloqueantes, se produce un sesgo de selección cuando el tratamiento se indica en pacientes con varices esofágicas y parámetros indicativos de hipertensión portal clínicamente significativa, ya que el pronóstico de estos pacientes es muy diferente al de los pacientes que no requieren betabloqueantes. Por otro lado, el desarrollo de CHC en pacientes cirróticos con enfermedad avanzada se ve afectado significativamente por su alta tasa de mortalidad, lo que hace que en muchos casos el paciente fallezca antes de desarrollar CHC y supone un riesgo competitivo, y del mismo modo, el trasplante hepático sería un riesgo competitivo relevante al cambiar la historia natural de la enfermedad y por consiguiente del paciente.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSITAS Miguel Hernández



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

El uso de betabloqueantes no selectivos en pacientes con cirrosis hepática reduce significativamente la incidencia de carcinoma hepatocelular al mejorar el entorno hemodinámico hepático, disminuir la inflamación sistémica y portal, y modular positivamente las vías de señalización celular asociadas con la proliferación tumoral y la angiogénesis.

Objetivo principal:

Estudio observacional y prospectivo para evaluar el impacto del uso de betabloqueantes no selectivos en la incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.

Objetivos secundarios:

1. Identificar la incidencia de cáncer en una cohorte de pacientes cirróticos seguidos de forma prospectiva.
2. Identificar posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer en pacientes con cirrosis hepática.
3. Comparar la supervivencia global y la aparición de complicaciones entre pacientes tratados o no tratados con betabloqueantes.



MATERIAL Y MÉTODO



MATERIAL Y MÉTODO:

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional de cohortes prospectivo de pacientes diagnosticados de cirrosis hepática de cualquier etiología, sin diagnóstico previo de cáncer, en seguimiento en el programa de vigilancia de CHC del Hospital General Universitario Dr. Balmis, de Alicante. El periodo de inclusión fue desde enero de 2015 a mayo de 2017, y el seguimiento se prolongó hasta diciembre de 2023, con un primer análisis en noviembre 2021.

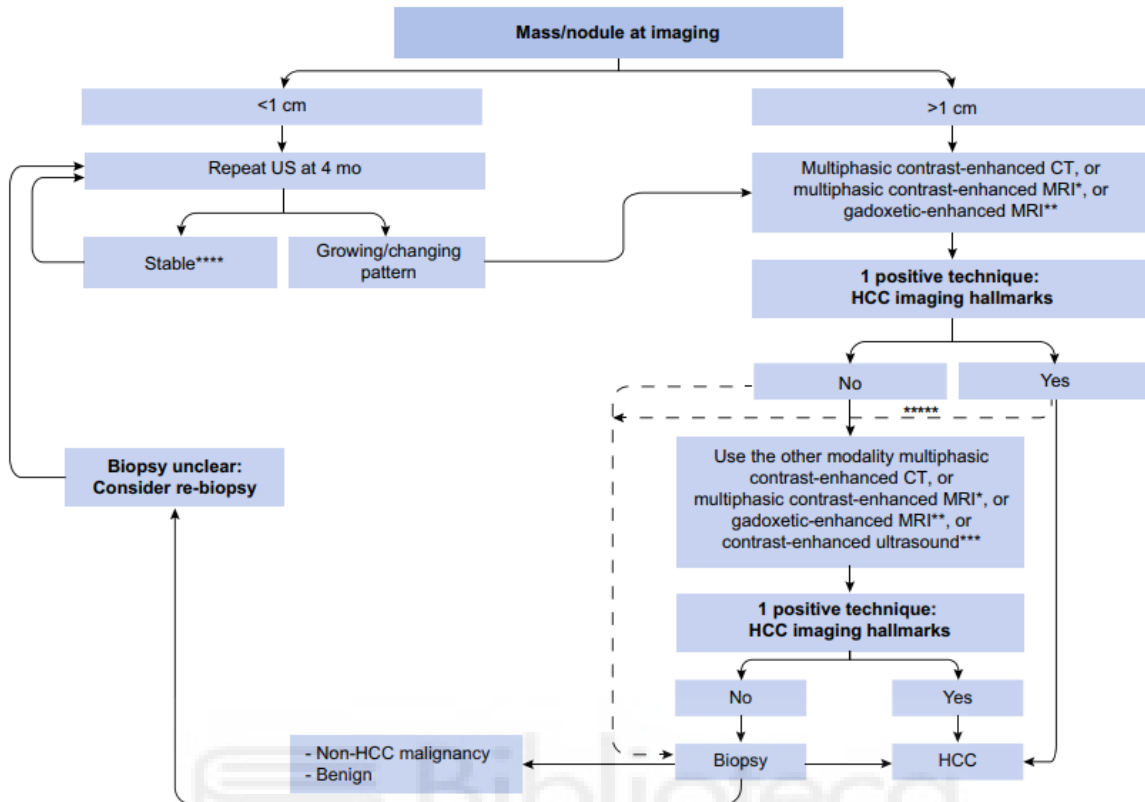
En el momento de la inclusión, a todos los pacientes se les realizó anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio y pruebas de imagen, y aquellos que presentaron algún síntoma o signo sospechoso de cáncer fueron excluidos y se les realizó un examen médico completo.

De acuerdo con las guías de práctica clínica europeas, a todos los pacientes se les realizó un análisis de sangre y una ecografía Doppler abdominal cada seis meses. Se realizó una tomografía computarizada abdominal (TAC / CT) o una resonancia magnética (RMN / MRI) si los hallazgos ecográficos eran sugestivos de CHC. Cuando el tumor detectado no cumplía los criterios radiológicos de CHC, se realizó una biopsia hepática (172).

Las estrategias de vigilancia de los cánceres extrahepáticos se realizaron de acuerdo con las guías españolas para diferentes tipos de cáncer, antecedentes médicos y antecedentes familiares.

- Independientemente de la etiología y el tratamiento del paciente el seguimiento incluye:
 - Visita médica presencial al menos cada 6 meses.
 - Analítica de sangre con función renal, bioquímica hepática, hemograma, coagulación y alfafetoproteína al menos cada 6 meses.
 - Ecografía abdominal (US) para descartar lesiones focales hepáticas u otras complicaciones al menos cada 6 meses.
- En caso de identificar una lesión ocupante de espacio (LOE) en la ecografía de control se realizaba:
 - LOE < 1 cm, control por ecografía en 3-4 meses.
 - LOE ≥ 1 cm, prueba de imagen con TAC o RMN con contraste dinámico que permitan identificar un comportamiento radiológico diagnóstico de CHC, con captación en fase arterial y lavado en fase portal o tardía.
- Si la LOE detectada no cumple criterios diagnósticos radiológicos de CHC, se realizó una biopsia hepática siguiendo los criterios diagnósticos de las principales sociedades científicas.

FIGURA 3: Algoritmo diagnóstico de lesiones focales hepáticas.



Algoritmo diagnóstico en hígado cirrótico: *Utilizando medios de contraste extracelulares para RMN o gadobenato de dimeglumina. **Utilizando los siguientes criterios diagnósticos: hiperrealce en fase arterial (HAPA) y lavado en fase venosa portal. ***Utilizando los siguientes criterios diagnósticos: hiperrealce en fase arterial (HAPA) y lavado leve a los 60 s. **** La lesión <1 cm estable durante 12 meses (tres controles después de cuatro meses) puede volver a la vigilancia regular cada seis meses.

Fuente: EASL guidelines – Management of hepatocellular carcinoma (172).

La recopilación de datos sobre la evolución clínica de los pacientes se llevó a cabo de manera prospectiva, siguiendo los procedimientos establecidos por el programa de vigilancia. El período de seguimiento se definió desde la inclusión del paciente en el programa de vigilancia de CHC hasta diciembre de 2023, o bien hasta que se produjera un trasplante de hígado, fallecimiento del

paciente, o el diagnóstico de cualquier tipo de tumor. Un hepatólogo responsable documentó los datos clínicos y biológicos estándar en intervalos de seis meses y se registraron todos los tratamientos iniciados al momento de la inclusión, así como cualquier modificación durante el periodo de seguimiento.

Se recogieron variables de sexo, fecha de nacimiento, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico de diabetes, consumo de alcohol o tabaquismo, consumo de café, fecha de diagnóstico de la cirrosis, etiología de la cirrosis, signos de hipertensión portal y presencia de varices esofágicas o gástricas, así como el registro durante el periodo de observación de todos los eventos clínicos relevantes, incluidos episodios de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta. Las variables hematológicas, bioquímicas y de coagulación se documentaron en cada visita médica. Los pacientes con varices esofágicas grandes recibían tratamiento con betabloqueantes como tratamiento de profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta. Los pacientes con contraindicaciones para el uso de betabloqueantes o aquellos en los que no se redujo el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) tras la administración intravenosa de propranolol en un estudio hemodinámico fueron incluidos en un programa de ligadura endoscópica con bandas. El betabloqueante no selectivo utilizado en la mayoría de los pacientes fue el propranolol, administrado dos veces al día y las dosis se ajustaron según la frecuencia cardíaca, tensión arterial y la tolerancia del paciente. En el estudio, los pacientes fueron clasificados según estuvieran o no tratados crónicamente con betabloqueantes y se analizaron las diferencias en la incidencia de CHC entre los dos grupos.

Asimismo, se registraron todos los casos de cáncer, con una clasificación distintiva entre cáncer hepático (carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma) y cáncer extrahepático (incluyendo neoplasias linfoides, otras neoplasias hematológicas, y cánceres de tejidos sólidos).

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario General Dr. Balmis, y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes para su participación en el estudio, cuya copia se adjunta en anexos como documento suplementario 1.
Número del estudio adjudicado por CEIC: PI2014/055.



Población estudiada:

Pacientes diagnosticados de cirrosis hepática de cualquier etiología sin diagnóstico previo de cáncer en seguimiento por la unidad hepática del Hospital General Universitario Dr. Balmis, de Alicante, que fueron reclutados de forma prospectiva entre enero de 2015 y mayo de 2017. En el momento de la inclusión, a todos los pacientes se les realizó anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio y pruebas de imagen, y aquellos que presentaron algún síntoma o signo sospechoso de cáncer fueron excluidos y se les realizó un examen médico completo.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología.
 - Posibilidad de seguimiento en programa de screening de carcinoma hepatocelular.
 - Firma de consentimiento informado.
- Criterios de exclusión:
 - Diagnóstico previo o sospecha de algún tipo de cáncer.
 - Trasplante hepático.

A continuación, se detallan las variables recogidas a cada paciente en el estudio.

Variables del estudio:

Fecha de inclusión
Edad y Sexo
Etiología de la cirrosis
Tensión arterial y Frecuencia cardiaca
Consumo de alcohol: Sí (gramos de alcohol). No
Consumo de tabaco: Nunca fumadores. Exfumadores. Fumadores activos.
Infección crónica por virus hepatotropos: Infección por VHB. Infección por VHC.
Infección por VIH.
Descompensaciones de cirrosis (Fecha y número de episodios previos): Ascitis o descompensación hidrópica Hemorragia digestiva alta Encefalopatía hepática Peritonitis bacteriana espontánea. Infección y tipo de infección.
Función hepática: Child-Pugh. MELD.
Pruebas diagnósticas: Gastroscopia según criterio médico recogiendo la presencia de VE, VG y GHP. Fibroscan según criterio médico. Ecografía abdominal semestral. Otras pruebas de imagen según criterio médico.
Tratamientos activos: Betabloqueantes y tipo. Otros tratamientos activos.

Analítica de sangre semestral:

PARAMETROS	Resultado	PARAMETROS	Resultado
Hematíes (mil/μl)		GOT (U/l)	
Hemoglobina (g/100ml)		GPT (U/l)	
Hematocrito (%)		Fosfatasa alcalina (U/l)	
Plaquetas (mil/μl)		Gamma-GT (U/l)	
Leucocitos (mil/μl)		Creatinina (mg/dl)	
Neutrófilos (%)		Urea (mg/dL)	
Linfocitos (%)		Glucosa (mg/dl)	
Monocitos (%)		Sodio (meq/L)	
Eosinófilos (%)		Potasio (meq/L)	
Basófilos (%)		Colesterol (mg/dl)	
Actividad de protrombina (%)		Albúmina (g/dl)	
INR		Proteínas totales (g/dl)	
Alfa-fetoproteína		Bilirrubina total (mg/dl)	
		Triglicéridos (mg/dL)	

Diagnóstico de neoplasias:

Diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

Diagnóstico de otros tumores (tipo y localización).

Fin de seguimiento:

Diagnóstico de cáncer.

Exitus.

Trasplante hepático.

Fin de seguimiento de estudio.

Análisis estadístico:

Las variables continuas se describieron estadísticamente mediante el uso de la media y la desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se caracterizaron en términos de recuentos absolutos y porcentajes.

Para evaluar las diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, se empleó la prueba t de Student para las variables continuas.

Adicionalmente, la prueba de Chi-cuadrado fue utilizada para analizar las diferencias en variables categóricas entre los grupos.

Se realizaron dos análisis de los datos. El primero con seguimiento hasta noviembre de 2021, evaluando la incidencia de cáncer y los factores de riesgo de los mismos. Y un segundo análisis con un seguimiento hasta diciembre de 2023, en el que se evaluó el efecto de los betabloqueantes sobre el riesgo de desarrollo de cáncer.

La incidencia de cáncer en la cohorte analizada durante el periodo 2015-2021 se determinó calculando el cociente entre el número de eventos de cáncer y el total de personas-año en riesgo. Para la contextualización de los resultados, se compararon las tasas de incidencia de cáncer de la muestra del estudio con las tasas reportadas para la población general española, empleando la razón de incidencia estandarizada (SIR). Dicha medida se obtuvo dividiendo el número de casos observados en el estudio entre los casos esperados, estos últimos derivados de las tasas de incidencia específicas por edad y sexo del Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer 2020. La estratificación de los años-persona en grupos de edad (50-69 años y mayores de 70 años), sexo y por cada año de estudio (2015-2021) permitió el ajuste adecuado para las variaciones en las tasas de incidencia.

Los intervalos de confianza (IC) del 95% para la SIR se calcularon utilizando una distribución de Poisson, y las tasas observadas fueron consideradas significativamente distintas cuando el IC no abarcaba el uno.

Para investigar el tiempo desde la inclusión en el programa de vigilancia hasta la aparición de un cáncer, sea este cualquier cáncer, hepático o extrahepático, se aplicaron métodos de análisis de supervivencia como el Kaplan-Meier. Se utilizó las pruebas de log-rank y de Gehan-Breslow-Wilcoxon para comparar las curvas de supervivencia.

El efecto de eventos competitivos como como la mortalidad o el trasplante hepático, se controló mediante el cálculo de la función de incidencia acumulada (CIF).

Se estudió la relación entre las variables demográficas y clínicas iniciales y el desarrollo de cáncer mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales, tanto univariable como multivariable (Cox), así como el modelo de riesgos de subdistribución proporcional semiparamétrico ideado por Fine y Gray. Este último es particularmente relevante para evaluar riesgos en la presencia de competidores.

En un análisis adicional, las covariables dependientes del tiempo, como parámetros analíticos, puntajes de Child-Pugh y MELD, antecedentes de tabaquismo, presencia de varices esofágicas o gástricas, y tratamientos farmacológicos crónicos, se incorporaron en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se realizaron análisis de subgrupos para explorar la interacción entre el riesgo de cáncer y las variables asociadas significativamente

en los análisis de Fine-Gray y Cox. Las variables que mostraron un valor de $p \leq 0,1$ en los análisis univariantes fueron incluidas en el análisis multivariable para asegurar la inclusión de variables potencialmente importantes.

Todas las pruebas estadísticas implementadas fueron bilaterales, y se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor de $p < 0,05$. El software R (v4.3.0; R Core Team 2023) fue utilizado para ejecutar todos los análisis.





RESULTADOS

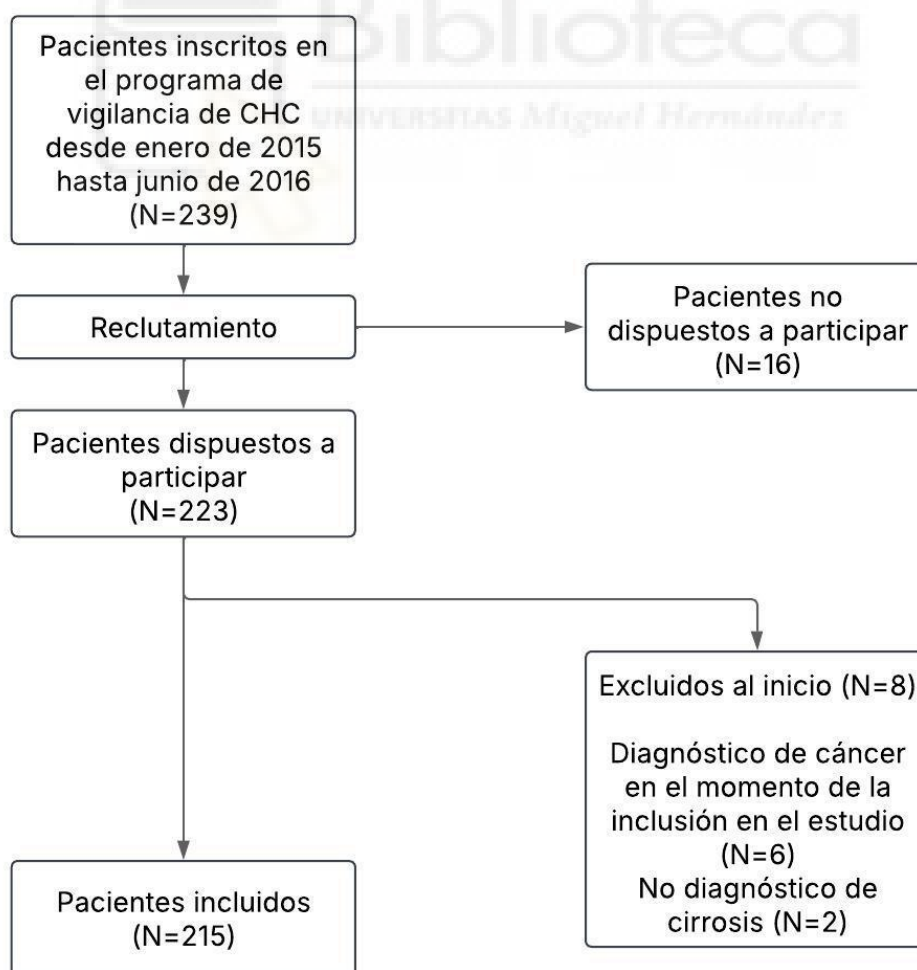


RESULTADOS:

Características basales:

En el marco del programa de vigilancia del CHC, se evaluó a un total de 239 pacientes desde enero de 2015 hasta junio de 2016. De estos, se incluyó a 215 pacientes en el análisis definitivo. La exclusión de participantes se debió a varias razones: dieciséis pacientes no otorgaron su consentimiento informado para participar, seis pacientes ya habían sido diagnosticados con algún tipo de cáncer, y dos no tenían un diagnóstico confirmado de cirrosis, según lo ilustrado en el siguiente diagrama de flujo de selección de los pacientes.

Diagrama de flujo de selección de los pacientes:



La población del estudio estuvo compuesta predominantemente por hombres, representando el 68,4% del total, con una edad media de 61 años. La cirrosis hepática en esta cohorte tenía diversas etiologías. La causa más frecuente fue el consumo excesivo de alcohol, responsable del 38,1% de los casos. Las infecciones por el virus de la hepatitis B o C representaron conjuntamente el 35,8%, y un 9,3% de los pacientes tenía coinfección por ambos virus. Otras causas fueron menos comunes, abarcando el 16,7% de los casos: el 3% presentaba cirrosis biliar primaria, el 2% cirrosis autoinmune, el 4% esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, el 2% inducida por fármacos, y un 5,7% de origen desconocido.

El consumo de tabaco también fue relevante en esta población, con el 60% de los pacientes clasificados como fumadores actuales o exfumadores. Además, un 38,6% de los participantes presentaban diabetes tipo 2, lo que denota un importante componente de comorbilidad asociada.

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 4,5 años con un rango intercuartil [RIC] de 2,5 a 5,1 años, garantizando un período de observación suficiente para evaluar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de eventos clínicos significativos. En el inicio del estudio, no faltaron datos, reflejando un alto nivel de integridad y calidad del conjunto de datos. Durante el seguimiento, menos del 2% de los resultados de laboratorio estuvieron ausentes. Estos datos incompletos no fueron imputados ni incluidos en el análisis de variación temporal, asegurando así que las conclusiones derivadas no fueran sesgadas por estimaciones inexactas o reconstrucción de datos.

La Tabla 2 resume las características demográficas, clínicas y analíticas de la cohorte de pacientes estudiada.

Tabla 2 Características basales de los pacientes (N = 215).

Variable	
Edad, media \pm SD	60.9 \pm 9.3
Sexo, n (%)	
Hombre	147 (68.4)
Mujer	68 (31.6)
Etiología de cirrosis, n (%)	
Alcohol	82 (38.1)
Virus	77 (35.8)
Alcohol + Virus	20 (9.3)
Otras	36 (16.7)
Historia de complicaciones cirrosis, n (%)	
Ascitis	77 (35.8)
Encefalopatía	15 (7.0)
HDA	39 (18.1)
Child-Pugh score, n (%)	
A	175 (81.4)
B	33 (15.3)
C	7 (3.3)
MELD score, media \pm SD	9.6 \pm 3.4
Varices, n (%)	125 (58.1)
Diabetes, n (%)	83 (38.6)
Fumadores, n (%)	
Nunca fumadores	86 (40.0)
Fumadores	65 (30.2)
Exfumadores	64 (29.8)
Medicación crónica, n (%)	
Beta-bloqueantes	57 (26.5)

Variable	
Inhibidor de bomba de protones.	72 (33.5)
Descontaminación intestinal selectiva	8 (3.7)
Diuréticos	71 (33.0)
Lactulosa	18 (8.4)
Estatinas	27 (12.6)
Metformina	32 (14.9)
Datos analíticos, media ± SD	
Glóbulos rojos (x10 ¹² /L)	4.4 ± 0.7
Hemoglobina (g/dL)	13.3 ± 2.2
Hematocrito (%)	40.5 ± 6.2
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	125.0 ± 59.3
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	5.6 ± 2.2
INR	1.3 ± 0.4
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	5.7 ± 19.0
Albumina (g/dL)	3.7 ± 0.6
GOT (IU/L)	40.5 ± 34.5
GPT (IU/L)	29.8 ± 22.2
FA (IU/L)	107.8 ± 62.8
GGT (IU/L)	111.3 ± 196.0
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.3
Urea (mg/dL)	33.4 ± 15.9
Glucosa (mg/dL)	115.1 ± 38.5
Sodio (mmol/L)	140.2 ± 2.9
Potasio (mmol/L)	4.4 ± 0.5
Colesterol (mg/dL)	162.7 ± 39.8
Bilirrubina (mg/dL)	1.2 ± 1.1

HDA: Hemorragia digestiva alta; MELD: Modelo de enfermedad hepática terminal; INR: Índice internacional normalizado. GGT, gamma-glutamyl transferasa; GOT: glutámico oxalacética transaminasa; GPT: glutámico pirúvica transaminasa; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transferasa; SD: Desviación estándar.

Riesgo de cáncer:

El seguimiento de los pacientes se extendió desde la fecha de inclusión en el programa de vigilancia del CHC hasta la fecha de muerte, trasplante hepático o hasta el diagnóstico de cáncer o el fin del primer periodo de seguimiento en noviembre de 2021, tomando en cuenta el primer evento que ocurriera.

A lo largo de este periodo, en un total de 820 personas-año de seguimiento, se diagnosticaron 39 casos de cáncer. Este número contrasta significativamente con los 3,3 casos esperados según las tasas estándar de incidencia en la población general, resultando en una Razón de Incidencia Estandarizada (SIR) de 11,7 (Intervalo de Confianza del 95%: 8,6-16,1), como se detalla en la Tabla 3. Este elevado SIR indica un riesgo de cáncer significativamente superior en la cohorte estudiada en comparación con la población general.

El análisis por subgrupos reveló que la SIR elevada se mantuvo tanto en hombres como en mujeres de la cohorte, así como en los grupos de edades entre 50 a 69 años y en aquellos de 70 años o más. En contraste, no se observaron casos de cáncer en pacientes menores de 50 años.

En cuanto a la tipología del cáncer, el carcinoma hepatocelular predominó, comprendiendo el 56% de todos los cánceres diagnosticados (20 casos de CHC y 2 casos de colangiocarcinoma). Los cánceres extrahepáticos representaron el 44% restante de los diagnósticos. Dentro de esta categoría, el cáncer colorrectal

fue el más prevalente, sobresaliendo entre otros tipos de cánceres extrahepáticos, como se refleja en la [Tabla 4](#).

Tabla 3: Números observados y esperados de cáncer y razón de incidencia estandarizada (SIR) para cáncer en 215 pacientes con cirrosis (820 años-persona).

	Observado			Esperado	SIR (95% CI)
	Cualquier cáncer	Cáncer hepático	Cáncer extrahepático	Cualquier cáncer	
Todos los pacientes	39	22	17	3,3	11.7 (8.6–16.1)
Hombres	29	17	12	2.4	12.2 (8.5–17.6)
Mujeres	10	5	5	1	10.5 (5.6–19.5)
Edad 50-69 años	29	18	11	2.1	14.1 (9.8–20.2)
Edad ≥ 70 años	10	4	6	1.2	8.0 (4.3–15.0)

Tabla 4: Cánceres extrahepáticos diagnosticados en pacientes (N = 215) con cirrosis durante 820 años-persona de seguimiento.

Tipo de cáncer	N (%)
Colorrectal	5 (29%)
Gastroesofágico	2 (11.8%)
Pancreático	2 (11.8%)
Orofaringeo	2 (11.8%)
Pulmón	2 (11.8%)
Linfoma	2 (11.8%)
Próstata	1 (5.9%)
Melanoma	1 (5.9%)
Total	17 (100%)

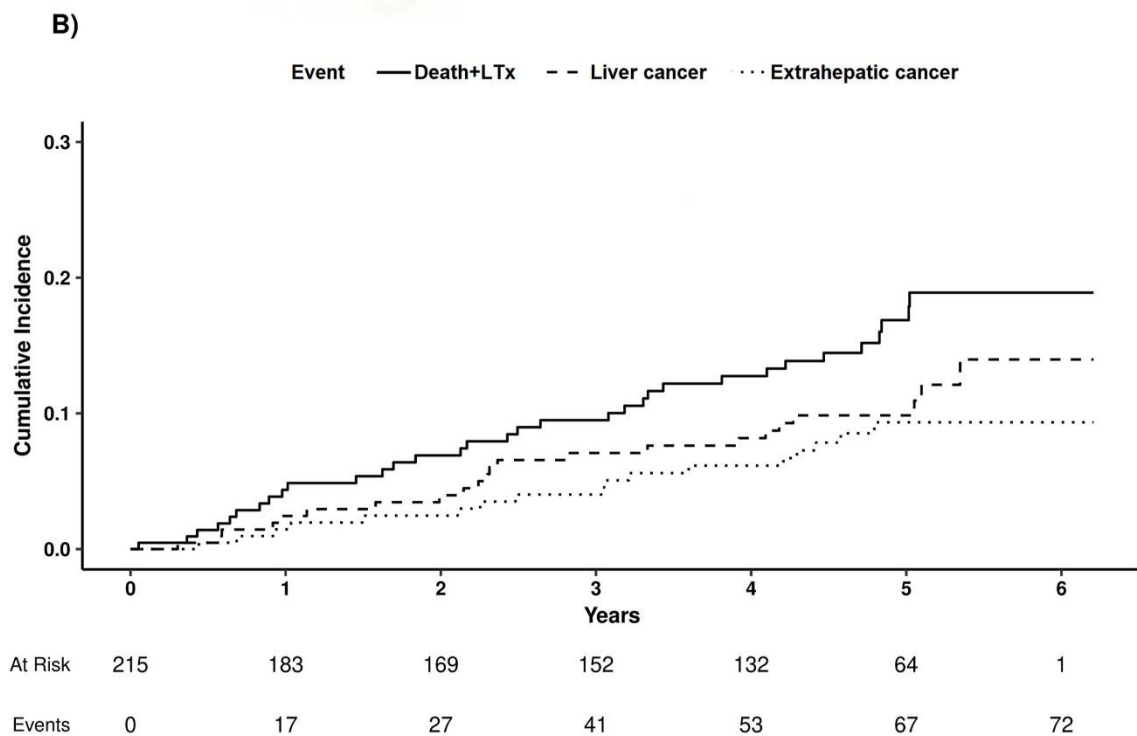
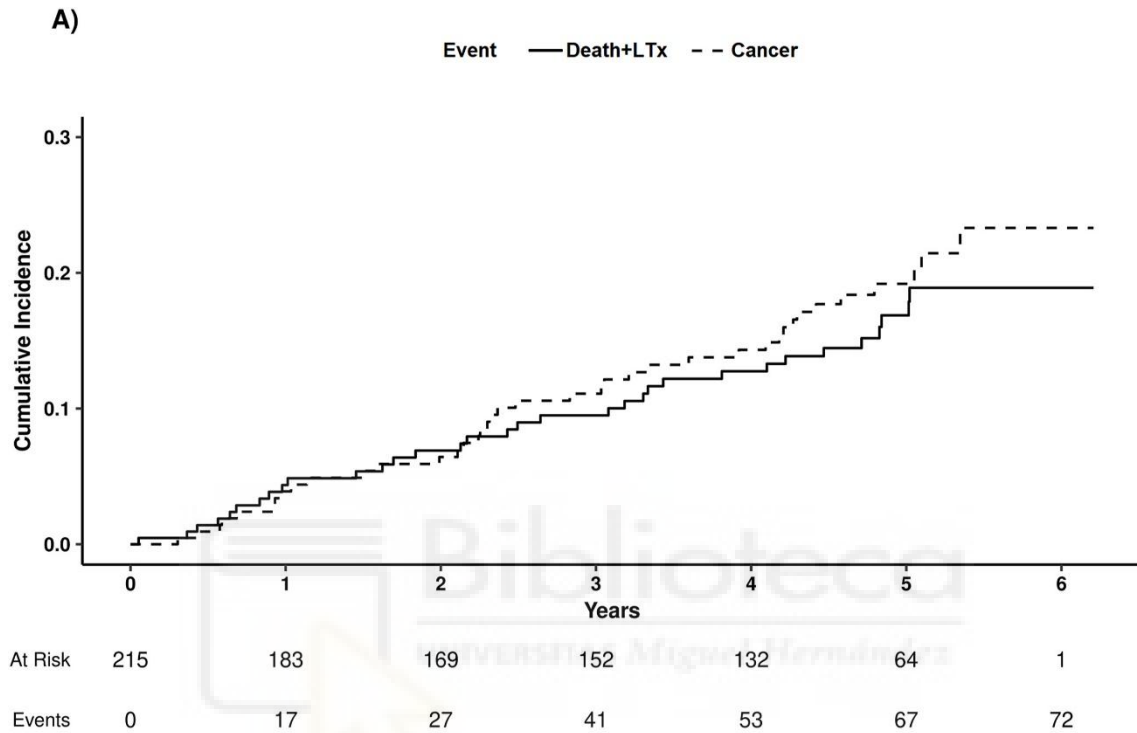
Análisis de Riesgos Competitivos:

Durante el período de seguimiento, un total de 10 pacientes (4,6%) fueron censurados debido a que requirieron trasplante de hígado, mientras que 34 pacientes (15,8%) fueron censurados debido a su muerte. Las causas de muerte entre estos pacientes fueron variadas y se distribuyeron de la siguiente manera: insuficiencia hepática (N = 10), neoplasias malignas extrahepáticas (N = 8), hemorragia gastrointestinal (N = 5), enfermedades cardiovasculares (N = 5), infecciones graves (N = 4), carcinoma hepatocelular (N = 1) y otras causas no relacionadas con el hígado (N = 1).

La [Figura 4](#) ilustra la Función de Incidencia Acumulada (CIF) para varios eventos, como la muerte y el trasplante de hígado, todos los tipos de cáncer, cáncer de hígado, y cáncer extrahepático. La incidencia acumulada de muerte y trasplante de hígado se calculó en distintos puntos temporales y fue del 4,4% al cabo de 1 año, 6,9% a los 2 años, 9,5% a los 3 años, 12,7% a los 4 años, 16,9% a los 5 años y alcanzó el 18,9% a los 6 años.

Estas cifras muestran una tendencia similar a la incidencia acumulada de desarrollo de cualquier cáncer, que fue del 3,9% al cabo de 1 año, 6,4% a los 2 años, 11,1% a los 3 años, 14,3% a los 4 años, 19,2% a los 5 años y 23,3% a los 6 años, como se muestra en la [Figura 4A](#). Cuando se analiza por separado, tanto el cáncer de hígado como el cáncer extrahepático mostraron incidencias acumuladas menores y comparables: el cáncer de hígado presentó un 2,4% al año, llegando al 14,0% a los 6 años; el cáncer extrahepático mostró una incidencia acumulada del 1,5% al año, alcanzando un 9,3% a los 6 años, lo que queda representado en la [Figura 4B](#).

Figura 4: A) Función de incidencia acumulada para muerte y trasplante de hígado (Death + LTx) y todos los cánceres. B) Función de incidencia acumulada para muerte y trasplante de hígado (Death + LTx), cáncer de hígado (liver cancer) y cáncer extrahepático (extrahepatic cancer).



Predictores de riesgo general de cáncer:

Se llevaron a cabo análisis estadísticos univariante y multivariante utilizando los modelos de Fine-Gray y Cox para investigar las asociaciones entre los predictores basales y el desarrollo de cualquier tipo de cáncer (Tabla Complementaria 1). Estos modelos permitieron ajustar los efectos de diversas covariables y evaluar su impacto sobre la incidencia de cáncer en la cohorte.

El tabaquismo se mostró como la única variable con una asociación significativa con el riesgo acumulado de desarrollar cualquier cáncer. En el análisis con el modelo de Fine-Gray, se observó que la subdistribution Hazard Ratio (SHR) para fumadores actuales fue de 3,14 (Intervalo de Confianza del 95%: 1,33-7,38), mientras que para los exfumadores fue de 2,54 (IC del 95%: 1,08-5,98) como se ilustra en la Tabla 5. Esto indica que tanto los fumadores actuales como los exfumadores tienen un riesgo notablemente mayor de desarrollar cáncer en comparación con los que nunca han fumado.

La Función de Incidencia Acumulada (CIF) para cáncer en fumadores actuales y exfumadores fue significativamente superior a la CIF combinada de muerte más trasplante de hígado después de 2 años de seguimiento, subrayando el efecto pronunciado del tabaquismo en este ámbito. Por otro lado, en los individuos no fumadores, el CIF para muerte más trasplante de hígado fue superior al de cáncer a lo largo de todo el seguimiento, como se ilustra en la Figura 5.

En el análisis de regresión de Cox multivariable, el tabaquismo continuó siendo el único predictor significativamente asociado con la aparición de algún tipo de cáncer. Los fumadores actuales presentaron un cociente de riesgos

instantáneos (HR) de 3,40 (IC del 95%: 1,45-7,94) y los exfumadores un HR de 2,58 (IC del 95%: 1,09-6,12) (Tabla Complementaria 1). Estos resultados se mantuvieron tras incluir variables cambiantes en el tiempo en el modelo de Cox, apoyando la conclusión de que el tabaquismo es un fuerte factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer (Tabla Complementaria 2).

Tabla 5 Análisis multivariable de Fine-Gray de los predictores iniciales de la incidencia acumulada de resultados.

Variable resultado	Variable explicativa	SHR (95% CI)	P valor
Todos los cánceres	<u>Tabaco</u>		
	Nunca fumadores	Referencia	
	Fumadores	3.14 (1.33–7.38)	0.009
	Exfumadores	2.54 (1.08–5.98)	0.033
Cáncer hepático	<u>Etiología</u>		
	No virus	Referencia	
	Virus	4.25 (1.76–10.30)	0.001
	<u>Tabaco</u>		
	Nunca fumadores	Referencia	
	Fumadores	2.59 (0.78–8.58)	0.12
	Exfumadores	4.14 (1.38–12.42)	0.011
	<u>Child-Pugh score^a</u>		
	A	Referencia	
B + C	2.55 (1.17–5.56)	0.019	
Cáncer extrahepático	<u>Tabaco</u>		
	Nunca fumadores	Referencia	
	Fumadores	3.04 (0.91–10.14)	0.045
	Exfumadores	1.69 (0.46–6.22)	0.37

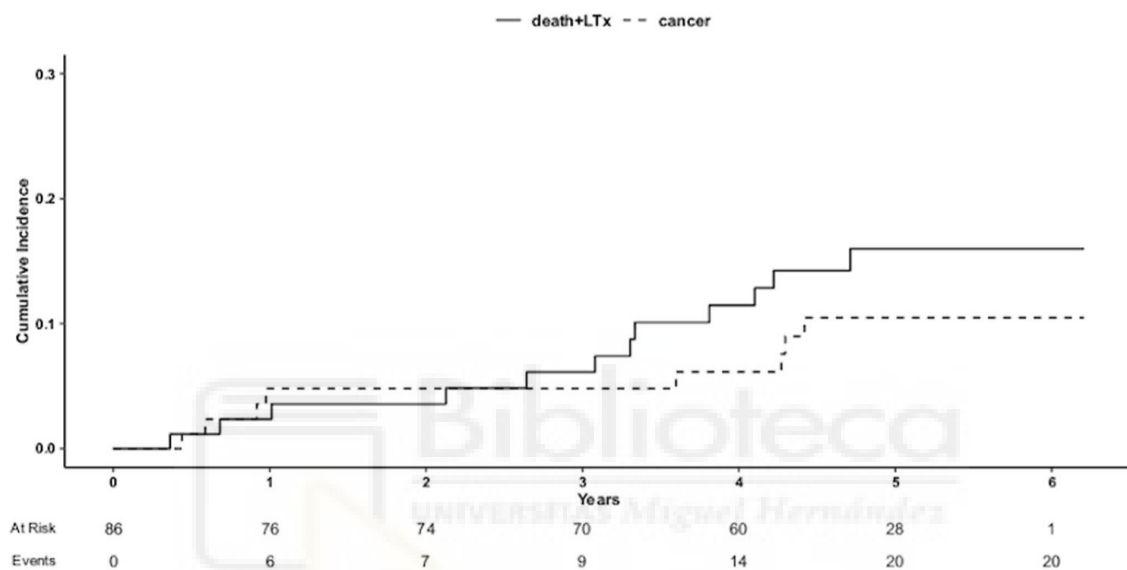
SHR: razón de riesgo de subdistribución derivada de los análisis de Fine y Gray; IC: intervalo de confianza.

Se realizó un análisis de Fine-Gray para evaluar el resultado del cáncer con muerte-trasplante de hígado como evento competitivo. a Debido al pequeño número de pacientes con una puntuación Child-Pugh inicial C (n = 7), las categorías B y C se agruparon en una sola categoría para el análisis de regresión.

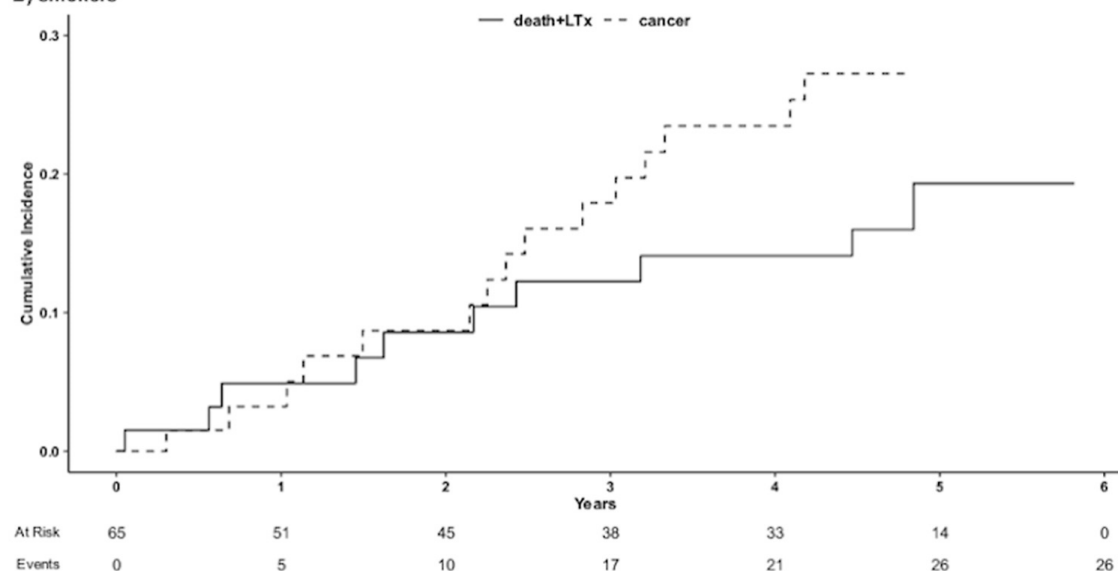
Figura 5: Función de incidencia acumulada de muerte y trasplante hepático (Death + LTx) y todos los cánceres en nunca fumadores (A), fumadores actuales (B) y ex fumadores (C). En la figura (D), se representa la incidencia acumulada de todos los cánceres según el estado de tabaquismo.

Las diferencias en los riesgos de subdistribución entre fumadores y nunca fumadores ($P = 0,009$) y entre ex fumadores y nunca fumadores ($P = 0,033$) se calcularon utilizando la prueba de Gray.

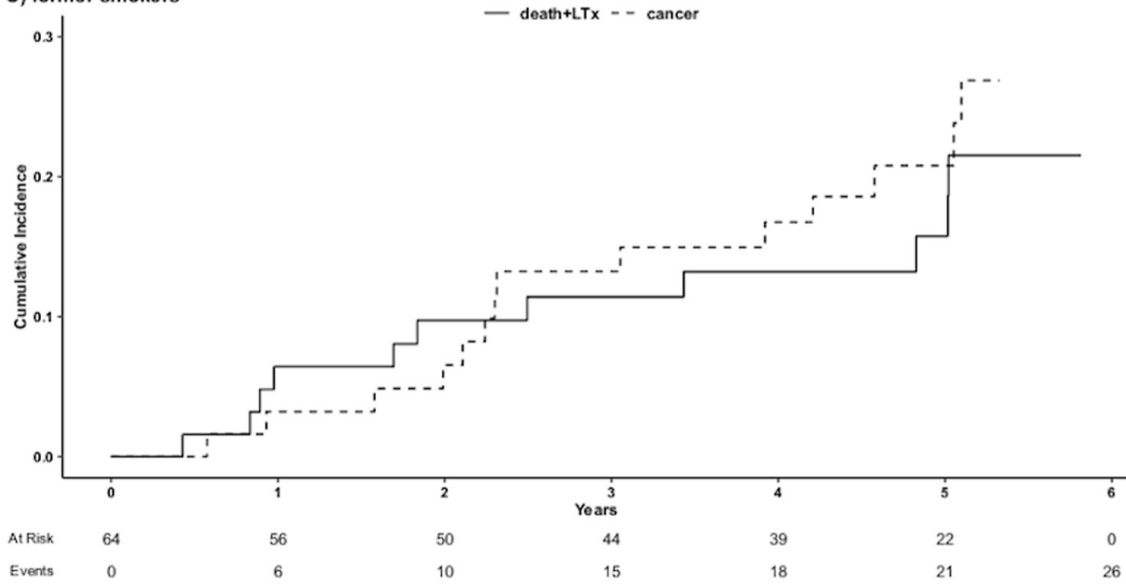
A) no smokers



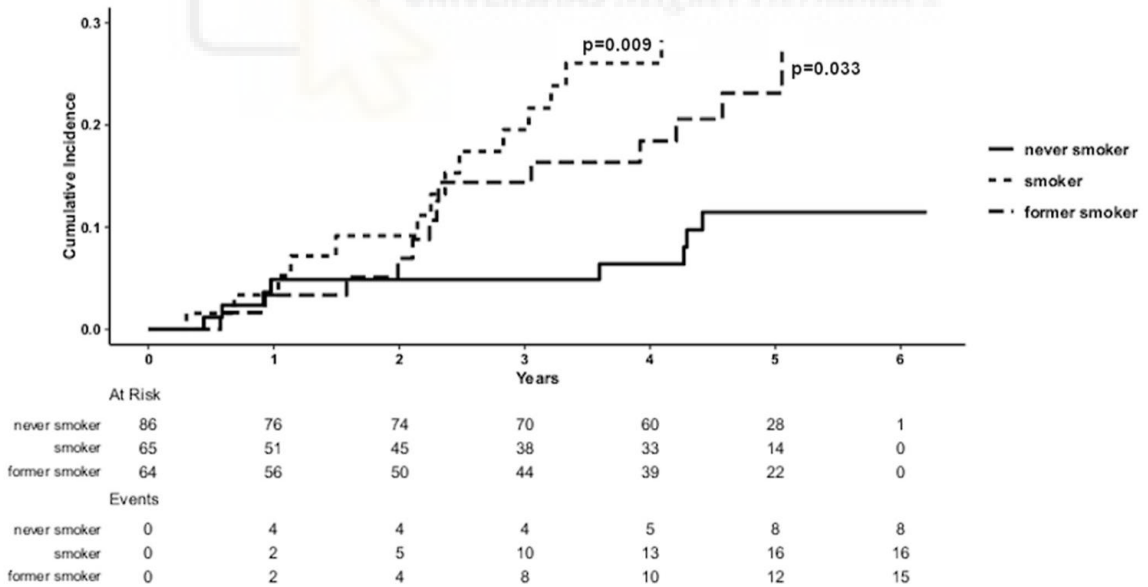
B) smokers



C) former smokers



D) cancer



Predictores de riesgo de cáncer hepático:

Los análisis de regresión de Fine-Gray y de Cox identificaron la etiología viral de la cirrosis, la puntuación de Child-Pugh y el tabaquismo como predictores significativos para cáncer de hígado (Tabla 5 y Tabla Suplementaria 3).

La Función de Incidencia Acumulada (CIF) para cáncer de hígado en pacientes con cirrosis de etiología viral fue considerablemente más alta que para otras causas de cirrosis. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que el CIF para cáncer de hígado superó consistentemente el CIF combinado para muerte más trasplante de hígado a lo largo de todo el período de seguimiento, como se ilustra en la Figura 6.

En el caso del tabaquismo y la puntuación de Child-Pugh, se observó un incremento en el CIF para cáncer de hígado tanto en fumadores actuales como en exfumadores, así como en pacientes clasificados con Child-Pugh clase B o C al momento de su inclusión en el estudio. No obstante, a diferencia de lo observado en la etiología viral, los valores de CIF para cáncer de hígado en relación con estas variables eran similares o inferiores a los correspondientes a muerte más trasplante de hígado, lo que queda representado en las Figuras 7 y 8.

Es importante señalar que tanto la puntuación de Child-Pugh como el hábito de fumar fueron las únicas covariables con valores cambiantes en el tiempo, cuyas variaciones durante el seguimiento mostraron una asociación significativa con el riesgo de cáncer de hígado (Tabla Suplementaria 4).

Figura 6: Función de incidencia acumulada de muerte y trasplante de hígado (Death + LTx) y cáncer de hígado en cirrosis no viral (A) y cirrosis viral (B).

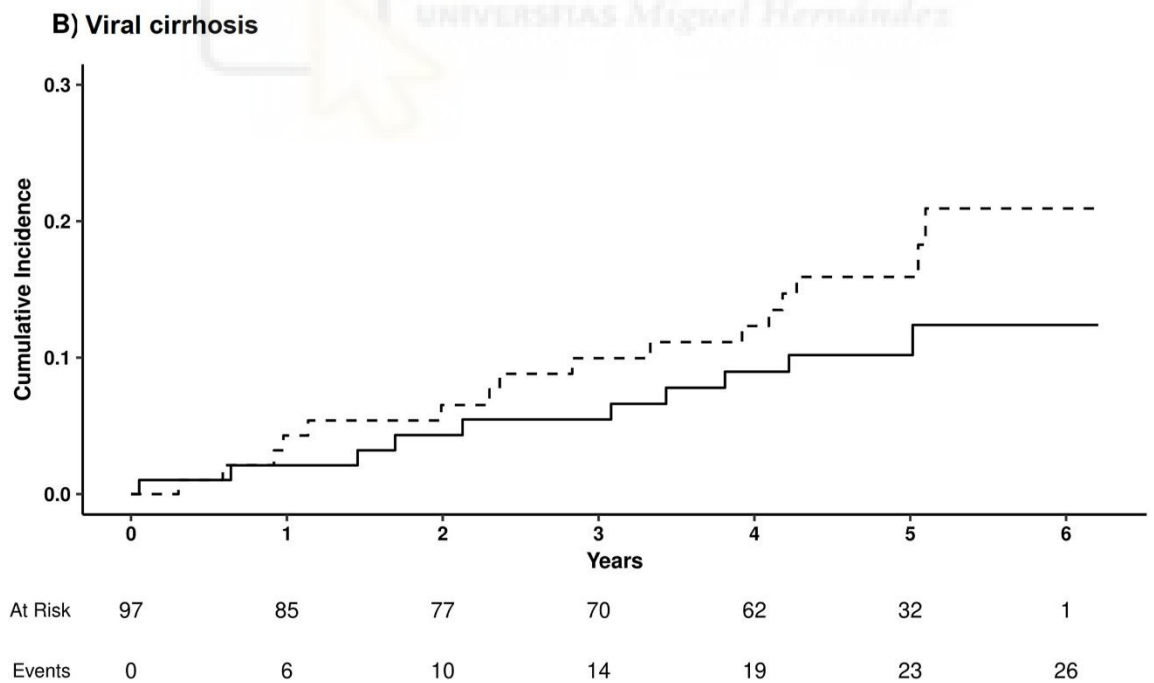
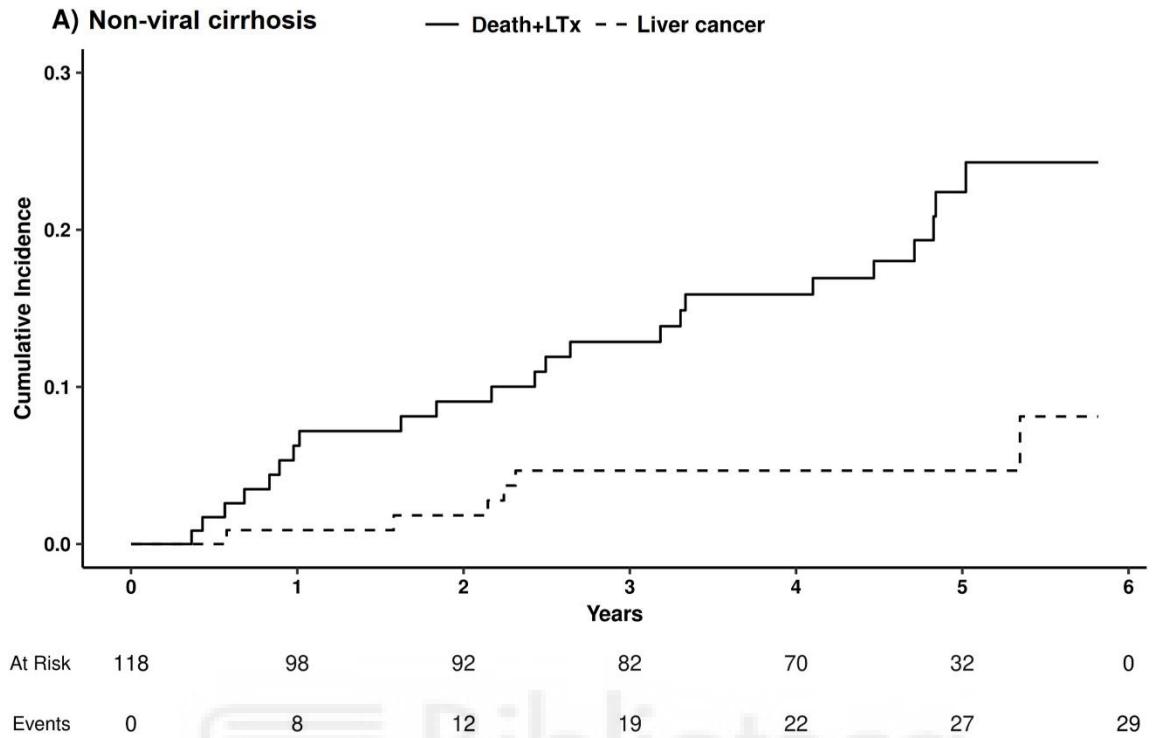


Figura 7: Función de incidencia acumulada de muerte y trasplante de hígado (Death+LTx) y cáncer de hígado en nunca fumadores (A), fumadores actuales (B) y ex fumadores (C).

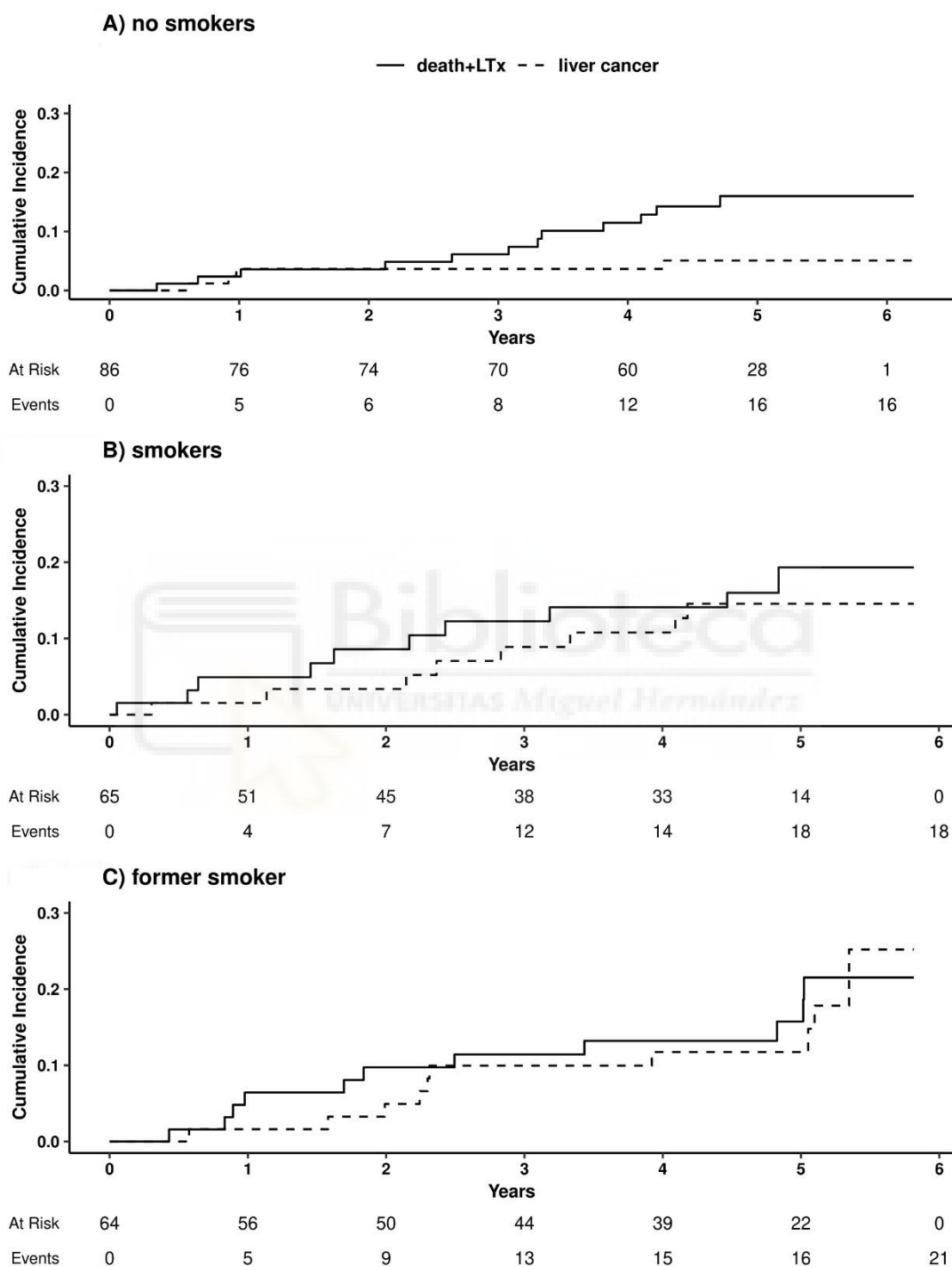
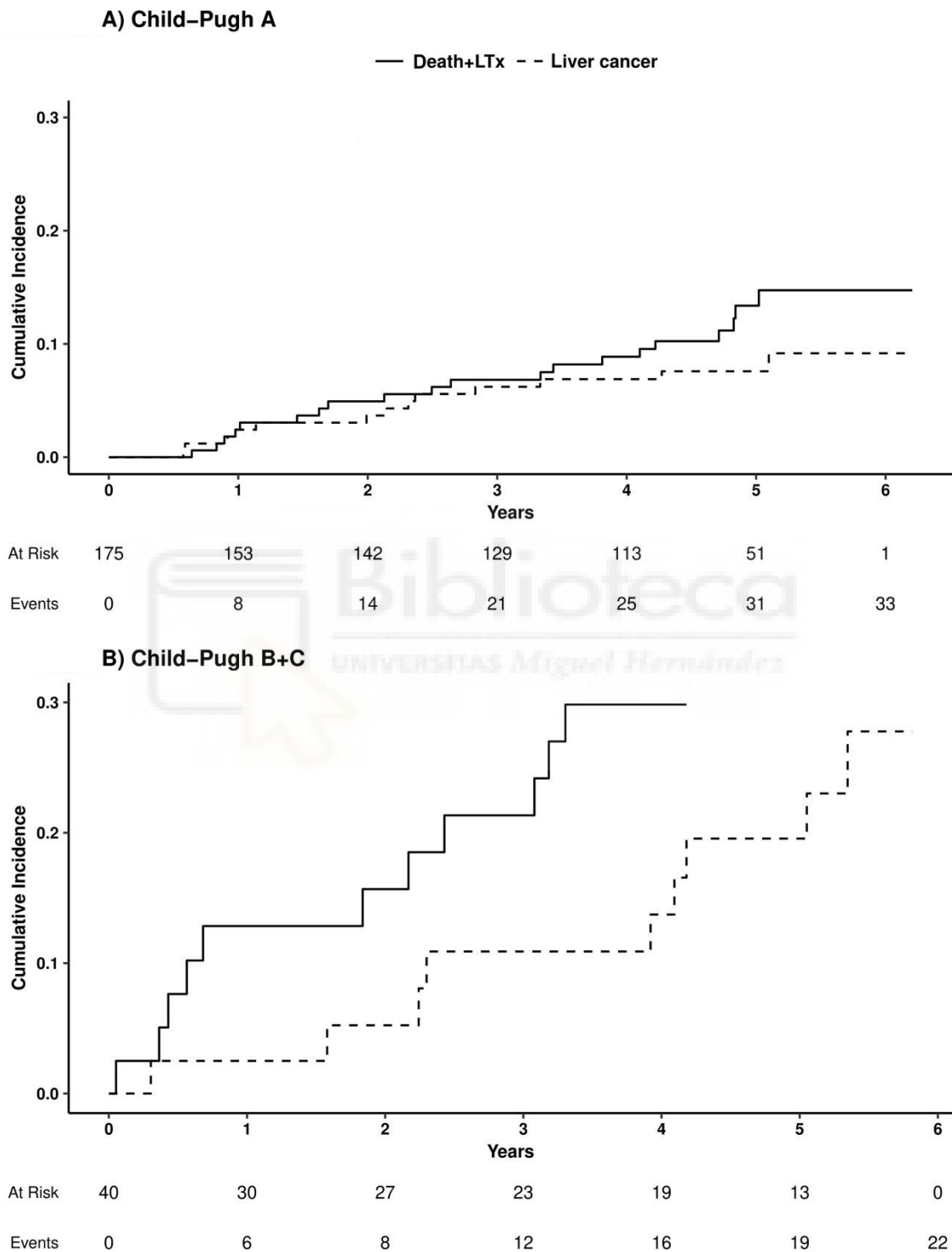


Figura 8: Función de incidencia acumulada de muerte y trasplante de hígado (Death+LTx) y cáncer de hígado en pacientes con puntuación de Child-Pugh A (A) y puntuación de Child-Pugh B o C (B) al inicio del estudio.



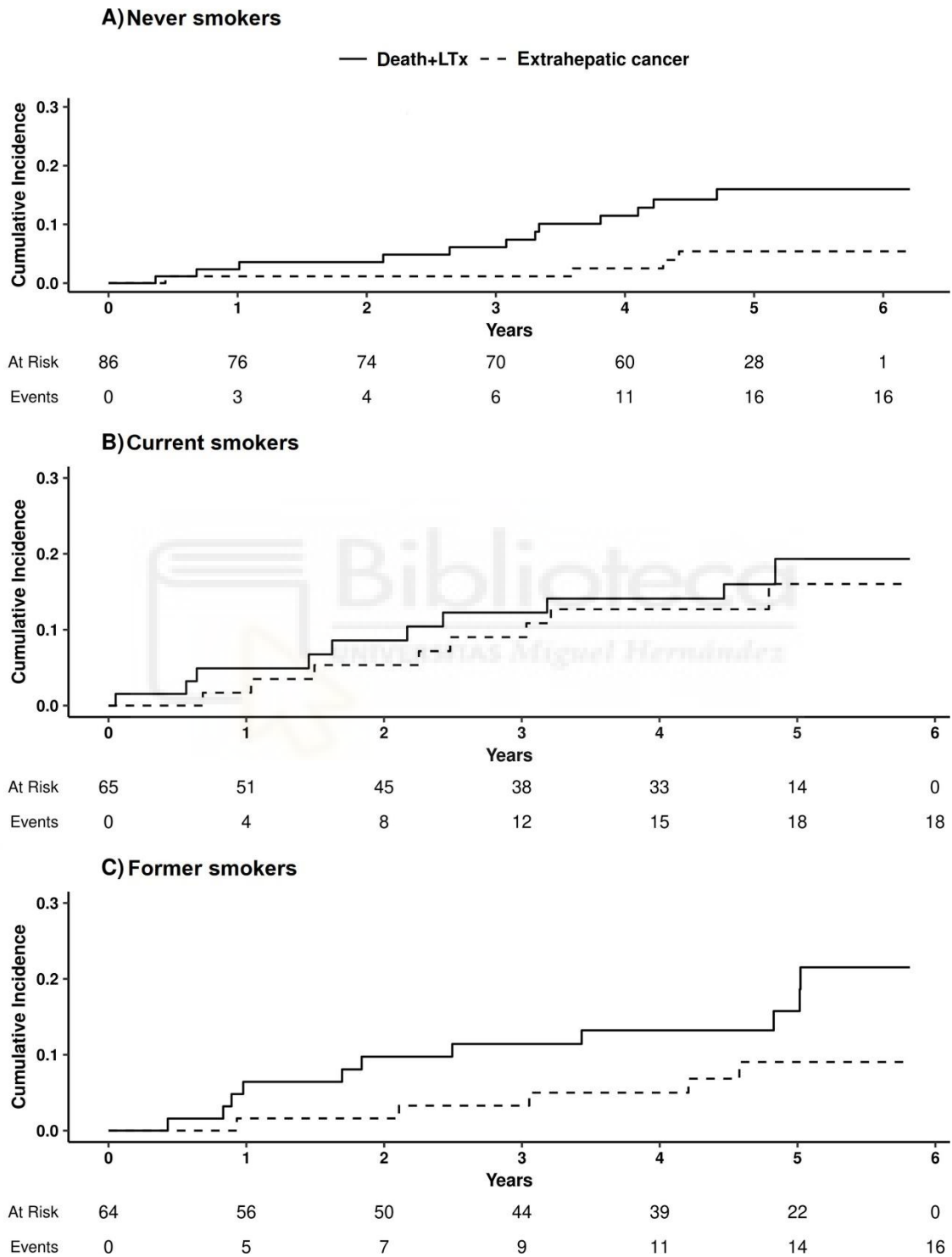
Predictores de riesgo de cáncer extrahepático:

En el análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer extrahepático en la población estudiada, se observó una asociación débil entre el consumo de tabaco y el riesgo de cáncer extrahepático. Este vínculo fue evaluado mediante modelos de regresión de Fine-Gray y de Cox.

En el análisis de Fine-Gray, el índice de subdistribución Hazard Ratio (SHR) para el consumo de tabaco fue de 3,04 (Intervalo de Confianza del 95%: 0,91-10,14), con un valor de p de 0,071, sugiriendo una tendencia hacia la significación, aunque no de manera concluyente (Tabla 5 y Tabla suplementaria 5). Por su parte, en el modelo de regresión de Cox, el cociente de riesgos instantáneos (HR) fue de 3,43 (IC del 95%: 1,03-11,41), con un valor de p de 0,044, que alcanzó significación estadística, indicando que el tabaquismo podría considerarse un factor de riesgo para este tipo de cáncer.

A pesar de esta asociación, el análisis de la Función de Incidencia Acumulada (CIF) mostró que la incidencia acumulada de cáncer extrahepático en fumadores permanecía inferior al CIF combinado para muerte y trasplante de hígado durante todo el período de seguimiento, tal y como se representa en la Figura 9. Esto sugiere que, aunque existe una conexión entre el tabaquismo y el cáncer extrahepático, otros riesgos, como la muerte y el trasplante, son más prevalentes. Además, no se encontró una asociación significativa entre otras covariables dependientes del tiempo y el desarrollo de cáncer extrahepático (Tabla suplementaria 6).

Figura 9: Función de incidencia acumulada de muerte y trasplante de hígado (Death+LTx) y cáncer extrahepático en nunca fumadores (A), fumadores actuales (B) y ex fumadores (C).



Evaluación del efecto de los betabloqueantes en la aparición de carcinoma hepatocelular en cirrosis hepática:

En nuestra población de estudio un total de 55 pacientes recibían tratamiento con NSBB, mientras que 141 no recibían este tratamiento. El tiempo desde el diagnóstico de la cirrosis era de 5 años para los pacientes sin tratamiento con NSBB y de 4.7 años para los pacientes en tratamiento con NSBB.

En la [tabla 6](#) se muestran las características clínicas y de laboratorio de los pacientes según el tratamiento con NSBB. Un subgrupo de 11 pacientes tratados con betabloqueantes selectivos fue analizado por separado.

Tabla 6: Características basales y de laboratorio de los pacientes según el tratamiento con NSBB.

Variable		No NSBB	Si NSBB	p
n		141	55	
Edad (años)		60.1 ± 9.1	61.4 ± 9.4	0.390
Sexo	Varón	95 (67.4)	40 (72.2)	0.579
	Mujer	46 (32.6)	15 (27.3)	
Etiología	Alcohol	50 (35.5)	24 (43.6)	0.657
	Virus	56 (39.7)	17 (30.9)	
	Alcohol+Virus	14 (9.9)	5 (9.1)	
	Otras	21 (14.9)	9 (16.4)	

Variable		No NSBB	Si NSBB	p
Años diagnóstico de cirrosis		5.0 ± 4.6	4.7 ± 4.6	0.722
Child-Pugh score	A	119 (84.4)	40 (72.7)	0.157
	B-C	22 (15.6)	15 (27.3)	
Meld		9.3 (3.4)	10.5 (3.2)	0.026
Esophageal varices	Sí	74 (52.5)	45 (81.8)	<0.001
Episodio previo de HDA	Si	20 (14.2)	17 (30.9)	0.013
Episodio previo ascitis	Si	48 (34.0)	24 (43.6)	0.277
Diabetes	Si	52 (36.9)	22 (40.0)	0.810
Consumo de tabaco	Si	45 (31.9)	18 (33.0)	0.719
	Exfumador	38 (27.0)	17 (31.0)	
IBP	Si	40 (28.4)	24 (43.6)	0.060
DIS	Si	4 (2.8)	3 (5.5)	0.646
Diuréticos	Si	39 (27.7)	23 (41.8)	0.081
Lactulosa	Si	14 (9.9)	2 (3.6)	0.248
Estatinas	Si	10 (7.1)	12 (21.8)	0.007
Metformina	Si	21 (14.9)	8 (14.5)	1.000
VHC tratamiento	Si	51 (36.2)	16 (29.1)	0.441
VHB tratamiento	Si	3 (2.1)	0 (0.0)	0.658
Glóbulos rojos (x10¹²/L)		4.5 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.023
Hemoglobina (g/dL)		13.5 ± 2.2	12.9 ± 2.2	0.069
Hematocrito (%)		41.2 ± 6.0	39.1 ± 6.0	0.035
Plaquetas (x10⁹/L)		129.9 ± 58.2	99.1 ± 46.4	0.001

Variable	No NSBB	Si NSBB	p
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	5.7 ± 2.1	5.1 ± 2.1	0.050
INR	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	0.284
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	5.6 ± 20.7	6.8 ± 17.7	0.719
Albumina (g/dL)	3.7 ± 0.5	3.5 ± 0.5	0.004
GOT (IU/L)	38.6 ± 28.2	41.0 ± 21.8	0.572
GPT (IU/L)	30.4 ± 23.0	27.6 ± 19.3	0.435
Fosfatasa alcalina (IU/L)	107.9 ± 52.7	111.2 ± 89.1	0.758
GGT (IU/L)	104.3 ± 187.6	103.1 ± 126.0	0.967
Creatinina (mg/dL)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.469
Urea (mg/dL)	31.9 ± 11.3	34.6 ± 21.2	0.275
Glucosa (mg/dL)	115.4 ± 40.9	116.1 ± 35.8	0.909
Sodio (mmol/L)	140.4 ± 3.0	139.6 ± 2.7	0.096
Potasio (mmol/L)	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.4	0.996
Colesterol (mg/dL)	164.2 ± 37.0	158.0 ± 42.6	0.344
Bilirrubina (mg/dL)	1.1 ± 1.1	1.4 ± 1.3	0.079

Se observaron diferencias significativas entre los grupos de manera que, los pacientes en tratamiento con NSBB mostraron una mayor prevalencia de varices esofágicas, más episodios de hemorragia digestiva alta, mayores puntuaciones de MELD y niveles más bajos de glóbulos rojos, hematocrito y plaquetas, lo que concuerda con la indicación de este tratamiento, en el momento de la inclusión en el estudio, como profilaxis de hemorragia digestiva en

pacientes con cirrosis hepática con mayores datos de hipertensión portal clínicamente significativa y con mayor riesgo de descompensación. Además, estos pacientes en cuanto a sus tratamientos habituales, recibieron con mayor frecuencia estatinas, inhibidores de la bomba de protones y diuréticos, y a nivel analítico presentaban niveles más altos de bilirrubina y más bajos de leucocitos, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Estas discrepancias sugieren un posible sesgo de selección que podría dificultar la comparación directa entre las cohortes.

En términos de evolución clínica, el 94% de los pacientes bajo tratamiento con NSBB continuaron con la medicación de forma crónica durante el seguimiento, confirmando su uso en cada visita de control.



Supervivencia libre de carcinoma hepatocelular y cáncer extrahepático, supervivencia global y tiempo hasta el trasplante hepático según betabloqueantes no selectivos.

Durante el período de seguimiento hasta diciembre de 2023, 35 pacientes desarrollaron CHC, con una incidencia anual del 3,6%, de los que 12 pacientes, el 34% fallecieron por este motivo. En el 54% de los casos, el tumor era único, con un tamaño promedio de 28 mm. Según la clasificación BCLC, la distribución fue: 58% en estadio A, 8% en B, 23% en C y 11% en D. La [figura 10-A](#), mediante curvas de Kaplan-Meier, demuestra que no hubo diferencias significativas en la incidencia de CHC entre los pacientes tratados con NSBB y aquellos no tratados.

Un resultado similar se observó para los 28 casos de cáncer no hepático identificados, como se ilustra en la [Figura 10-B](#) y se describe en la [Tabla 7](#).

Tabla 7: Incidencia de cáncer extrahepático entre los pacientes tratados y no tratados con NSBB.

Cáncer extrahepático	Número
Cáncer colorrectal	5
Cáncer pulmón	3
Cáncer mama	3
Cáncer próstata	2
Cáncer páncreas	2
Cáncer gástrico	2
Cáncer vejiga	2
Cáncer de riñón	2
Cáncer cabeza y cuello	2
Melanoma	2
Linfoma	2
Mesotelioma peritoneal	1
Total	28

El análisis de regresión multivariable de Cox reveló que los factores asociados con un aumento del riesgo de hepatocarcinoma incluían una clasificación de Child-Pugh B o C, niveles elevados de fosfatasa alcalina y niveles reducidos de albúmina ([Tabla suplementaria 7](#)). Por otro lado, el riesgo

de cánceres extrahepáticos se incrementó con la edad, la presencia de varices esofágicas, el tabaquismo y el uso de estatinas (Tabla suplementaria 8). El uso de NSBB no mostró una asociación significativa con el desarrollo de carcinoma hepatocelular ni de cánceres extrahepáticos. El riesgo de muerte o trasplante hepático se asoció significativamente con indicadores de deterioro de la función hepática, como el puntaje MELD, la clasificación Child-Pugh, y el índice de razón internacional normalizada (INR). Además, este riesgo fue mayor en pacientes con antecedentes de descompensación hepática, como la presencia de ascitis, y en aquellos con varices debido a hipertensión portal. Asimismo, los pacientes que estaban siendo tratados con lactulosa y betabloqueantes no selectivos mostraron un riesgo elevado, lo cual está en consonancia con su uso común en pacientes que presentan formas más graves de enfermedad hepática (Tabla suplementaria 9).

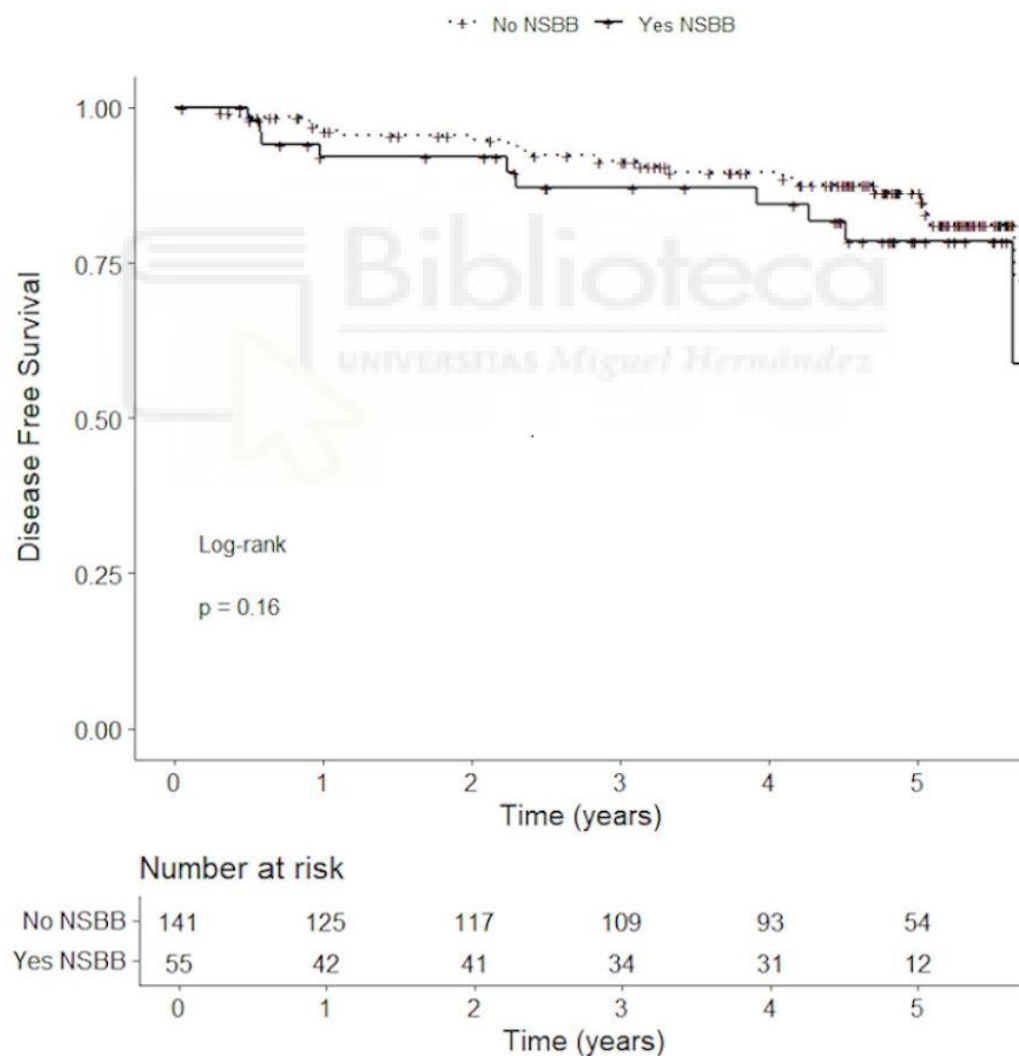
Los pacientes en tratamiento con NSBB presentaron una menor supervivencia global en comparación con aquellos no tratados (Figura 11-A), y a partir del tercer año de seguimiento, fueron sometidos a trasplante hepático con mayor frecuencia (Figura 11-B). Este aumento en el número de muertes y trasplantes hepáticos representa un riesgo competitivo significativo, complicando el análisis del riesgo de cáncer de manera no sesgada a través de métodos clásicos de supervivencia.

VARIABLES demográficas y clínicas, indicativas de un estado avanzado de la enfermedad y de hipertensión portal, junto con tratamientos como el uso de NSBB, fueron asociadas con un mayor riesgo de muerte o necesidad de trasplante hepático. El análisis de regresión de Cox identificó que la puntuación

de MELD, la presencia de varices esofágicas, antecedentes de hemorragia digestiva alta, el uso de estatinas, y niveles de hemáties, plaquetas y albúmina, se asociaron significativamente con estos desenlaces y mostraron diferencias notables entre tratados y no tratados con NSBB.

FIGURA 10: Kaplan-Meier A) Incidencia de CHC entre los pacientes tratados con betabloqueantes y aquellos no tratados, B) Incidencia de cáncer extrahepático.

A) Carcinoma hepatocelular



B) Extrahepatic cancer

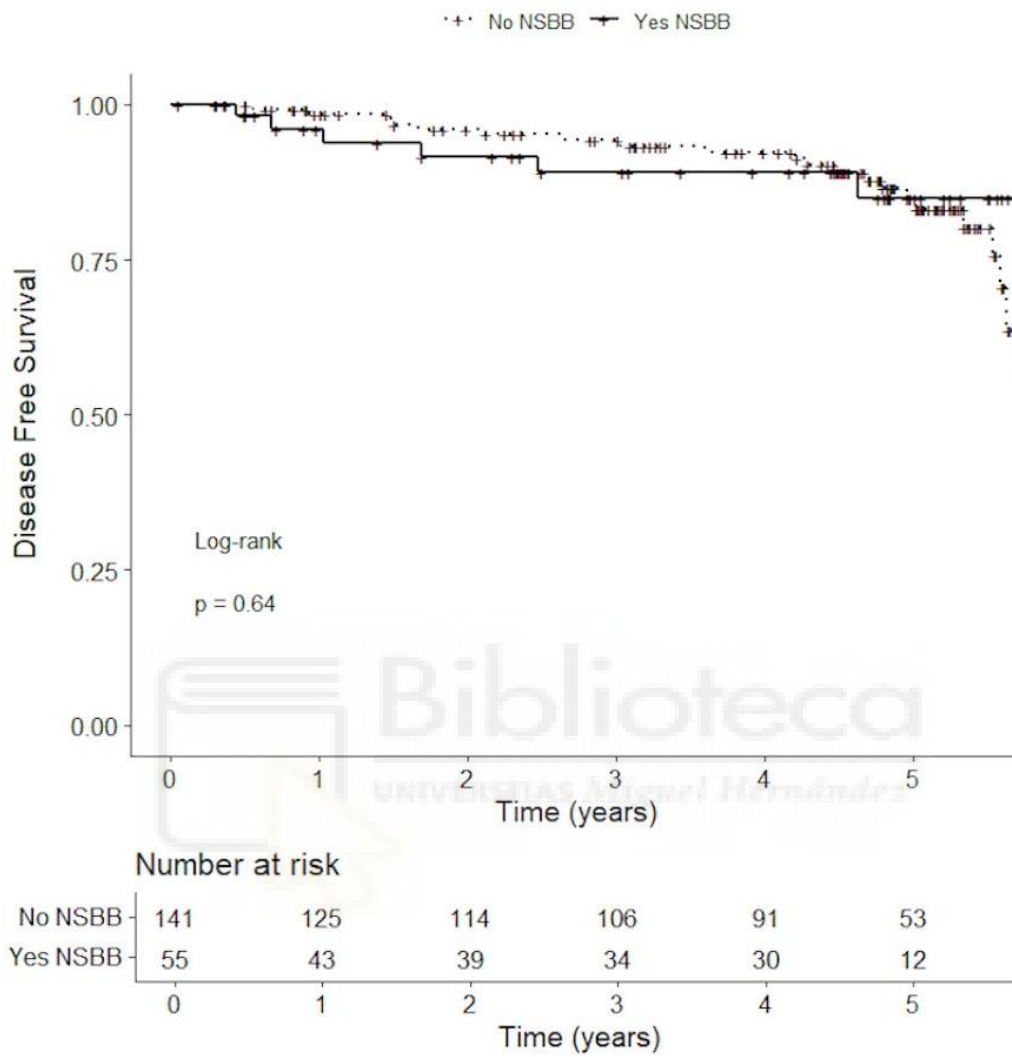
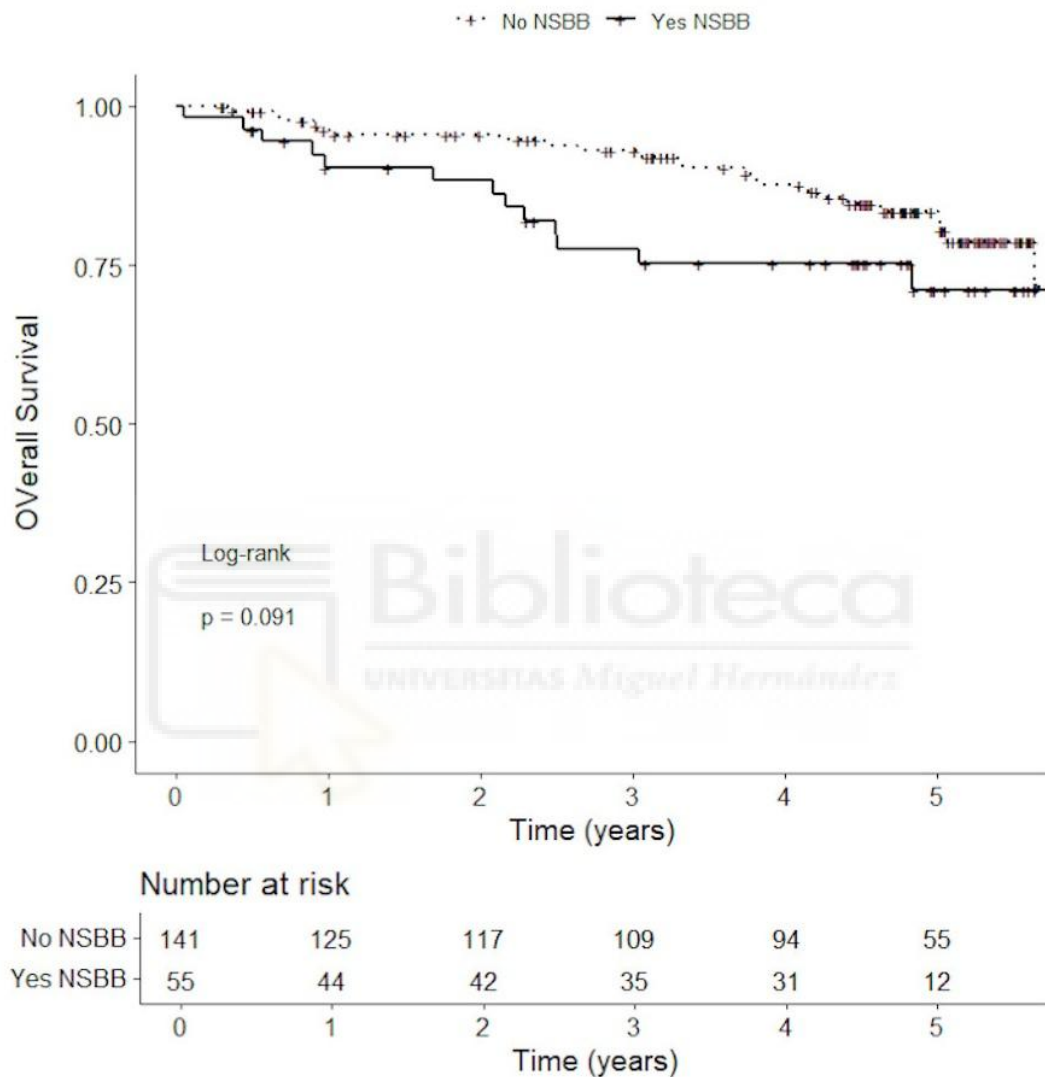
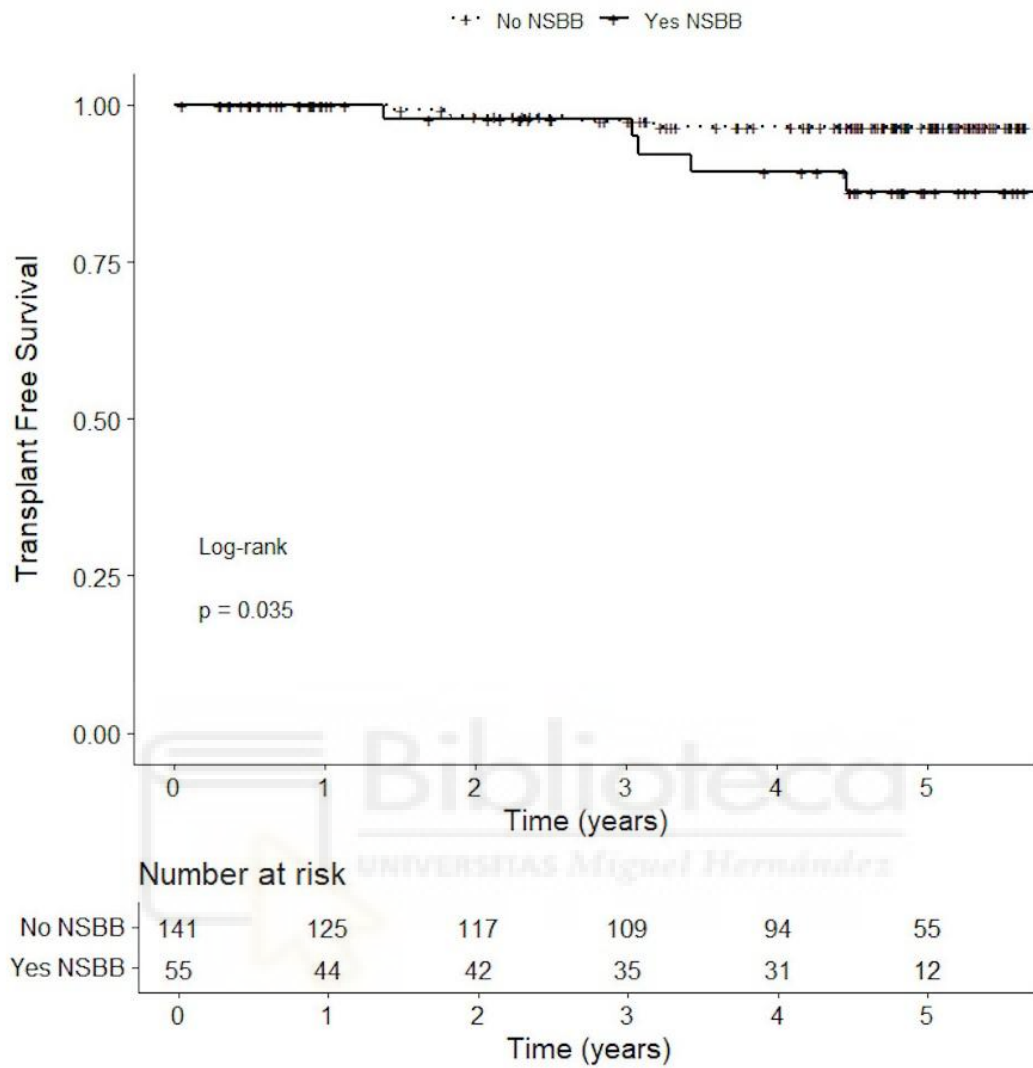


FIGURA 11: A) Supervivencia global en el grupo de NSBB en comparación con aquellos no tratados. B) Relación entre grupos de tratamiento y la incidencia de trasplante hepático en el seguimiento.

A) Exitus



B) Liver transplant



Propensity score matching o emparejamiento por puntuación de propensión (PSM) según el tratamiento con NSBB.

Para abordar el posible sesgo de selección en el estudio, se implementó un método de emparejamiento por puntuación de propensión (PSM) basado en el tratamiento con NSBB. Este enfoque permitió emparejar a 54 pacientes tratados con NSBB con 54 pacientes no tratados, eliminando así las diferencias basales entre los dos grupos, como se ilustra en la [tabla 8](#).

Tabla 8: PSM según el tratamiento con NSBB

Variable	Sin NSBB (n=54)	Con NSBB (n=54)	p-valor
Puntuación MELD (Media \pm DS)	10.31 \pm 3.99	10.48 \pm 3.26	0.815
Varices por HTP (n [%])	46 (85.2%)	44 (81.5%)	0.796
Antecedentes de HDA (n [%])	12 (22.2%)	16 (29.6%)	0.510
Tratamiento con Estatinas (n [%])	7 (13.0%)	11 (20.4%)	0.439
Hemoglobina (Media \pm DS) (g/dL)	4.27 \pm 0.71	4.26 \pm 0.73	0.992
Hematocrito (Media \pm DS) (%)	38.89 \pm 6.13	39.02 \pm 6.56	0.917
Plaquetas (Media \pm DS) ($\times 10^9/L$)	97.22 \pm 47.39	102.41 \pm 48.70	0.576
Albúmina (Media \pm DS) (g/dL)	3.52 \pm 0.54	3.51 \pm 0.57	0.880

NSBB: Betabloqueantes no selectivos; MELD: Modelo para enfermedad hepática terminal; HTP: hipertensión portal; HDA: Hemorragia digestiva alta; DS: Desviación estándar.

El análisis post-emparejamiento no mostró diferencias significativas entre los grupos tratados y no tratados con NSBB en cuanto a la incidencia de hepatocarcinoma ([Figura 12 a](#)), cáncer extrahepático ([Figura 12 b](#)), mortalidad y/o necesidad de trasplante hepático ([Figura 12 c](#)). Este resultado sugiere que, tras el ajuste por el PSM, el tratamiento con NSBB no influye significativamente en estos desenlaces específicos.

FIGURA 12 a: Análisis post-emparejamiento PSM en tratados y no tratados con NSBB para la incidencia de CHC.

A) Hepatocellular carcinoma

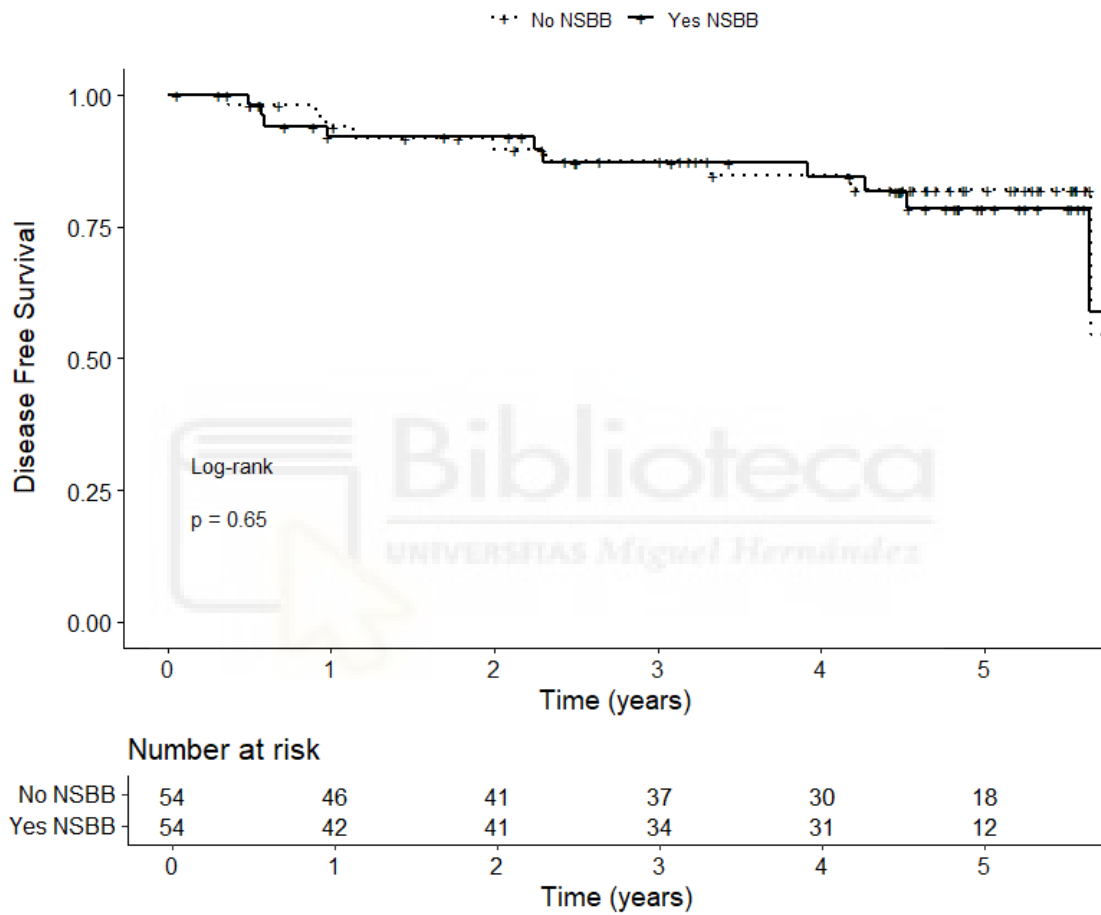


FIGURA 12 b: Análisis post-emparejamiento PSM en tratados y no tratados con NSBB para la incidencia de cáncer extrahepático.

B) Extrahepatic cancer

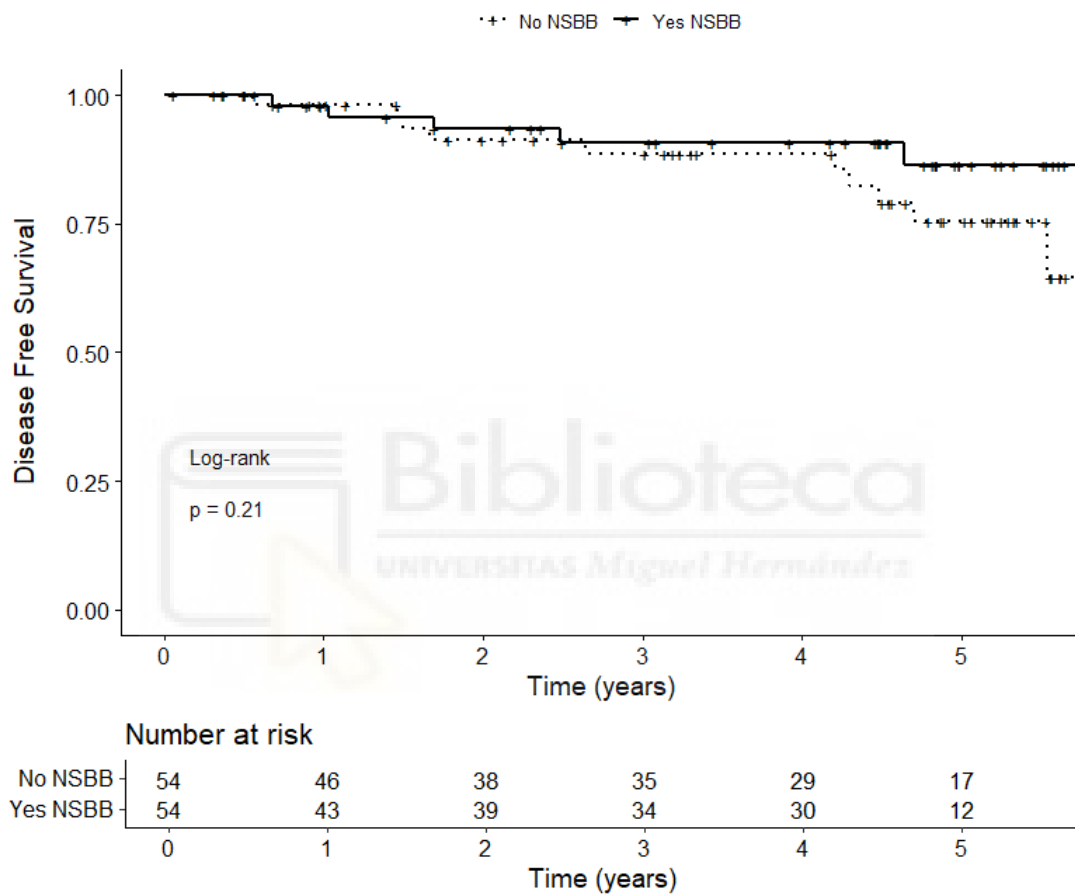
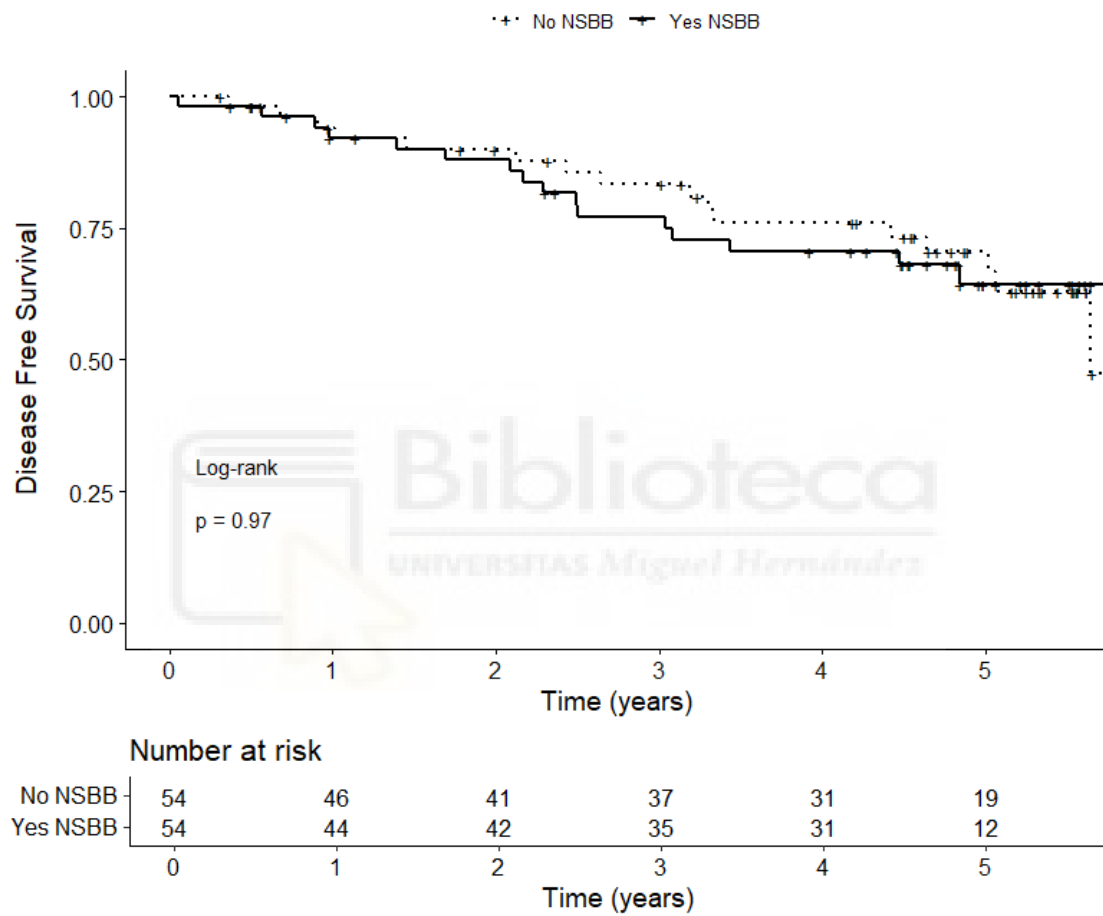


FIGURA 12 c: Análisis post-emparejamiento PSM en tratados y no tratados con NSBB para mortalidad o trasplante hepático.

C) Exitus or liver transplant



No obstante, 88 pacientes no fueron incluidos en el análisis de PSM (87 no tratados con NSBB y 1 tratado). Esta subpoblación, que no cumplía con las características necesarias para el emparejamiento, presentaba una menor gravedad de la enfermedad y menos indicios de hipertensión portal, como se detalla en la [tabla 9](#).

La población que no se incluyó en el PSM presentó una menor incidencia de CHC ([Figura 13 A](#)) y cáncer extrahepático ([Figura 13 B](#)). Este hallazgo se destacó aún más cuando se consideró el desarrollo de cualquier tipo de cáncer en conjunto ([Figura 13 C](#)), alcanzando casi la significación estadística. Además, esta población mostró una menor mortalidad y un menor riesgo de trasplante hepático en comparación con las cohortes ajustadas, subrayando diferencias clínicas relevantes que podrían haber influido en los resultados.

Un análisis adicional sobre el papel de la mortalidad como riesgo competitivo muestra que tanto el riesgo de cáncer como el de mortalidad o trasplante hepático avanzan de manera paralela en ambos grupos de pacientes, aunque a niveles más bajos en el grupo que no cumplía con el PSM. Esta observación se visualiza en la [Figura 14 y 15](#), sugiriendo que los riesgos de cáncer y de exitus o trasplante hepático están interrelacionados, pero son menos pronunciados en aquellos pacientes con perfiles menos graves de la enfermedad.

En resumen, el emparejamiento por puntuación de propensión ayudó a nivelar las diferencias iniciales entre las cohortes en tratamiento con NSBB, mejorando la validez de las comparaciones de resultados, a pesar de la exclusión de una subpoblación relevante con características diferenciadas. Este enfoque

destaca la importancia de considerar la heterogeneidad clínico-demográfica en estudios de tratamiento para asegurar la precisión de las conclusiones.

Tabla 9: Comparación población estratificada en PSM con la no incluida en PSM.

	No ajustados PSM	Ajustados PSM	p
n	88	108	
Edad (media \pm DS)	60,97 (8,97)	60.07 (9.41)	0.501
Sexo (mujer %)	29 (33.0)	32 (29.6)	0.730
Etiología (%)			0.106
Alcohol	28 (31.8)	46 (42.6)	
Alcohol + virus	8 (9.1)	11 (10.2)	
Virus	41 (46.6)	32 (29.6)	
Otras	11 (12.5)	19 (17.6)	
Child-Pugh (%)			0.001
A	81 (92.0)	78 (72.2)	
B	78 (72.2)	26 (24.1)	
C	2 (2.3)	4 (3.7)	
MELD (media \pm DS)	8.67 (2.86)	10.39 (3.63)	<0.001
Varices por HTP (n [%])	29 (33.0)	90 (83.3)	<0.001
Tabaco (%)			0.120
No fumadores	42 (47.7)	36 (33.3)	
Fumadores	24 (27.3)	39 (36.1)	
Exfumadores	22 (25.0)	33 (30.6)	
IBP (n [%])	23 (26.1)	41 (38.0)	0.109
DIS (n [%])	3 (3.4)	4 (3.7)	1.000
Diuréticos (n [%])	18 (20.5)	44 (40.7)	0.004
Lactulosa (n [%])	5 (5.7)	11 (10.2)	0.377
Estatinas (n [%])	4 (4.5)	18 (16.7)	0.014
Metformina (n [%])	13 (14.8)	16 (14.8)	1.000
Ascitis previa (n [%])	25 (28.4)	47 (43.5)	0.042

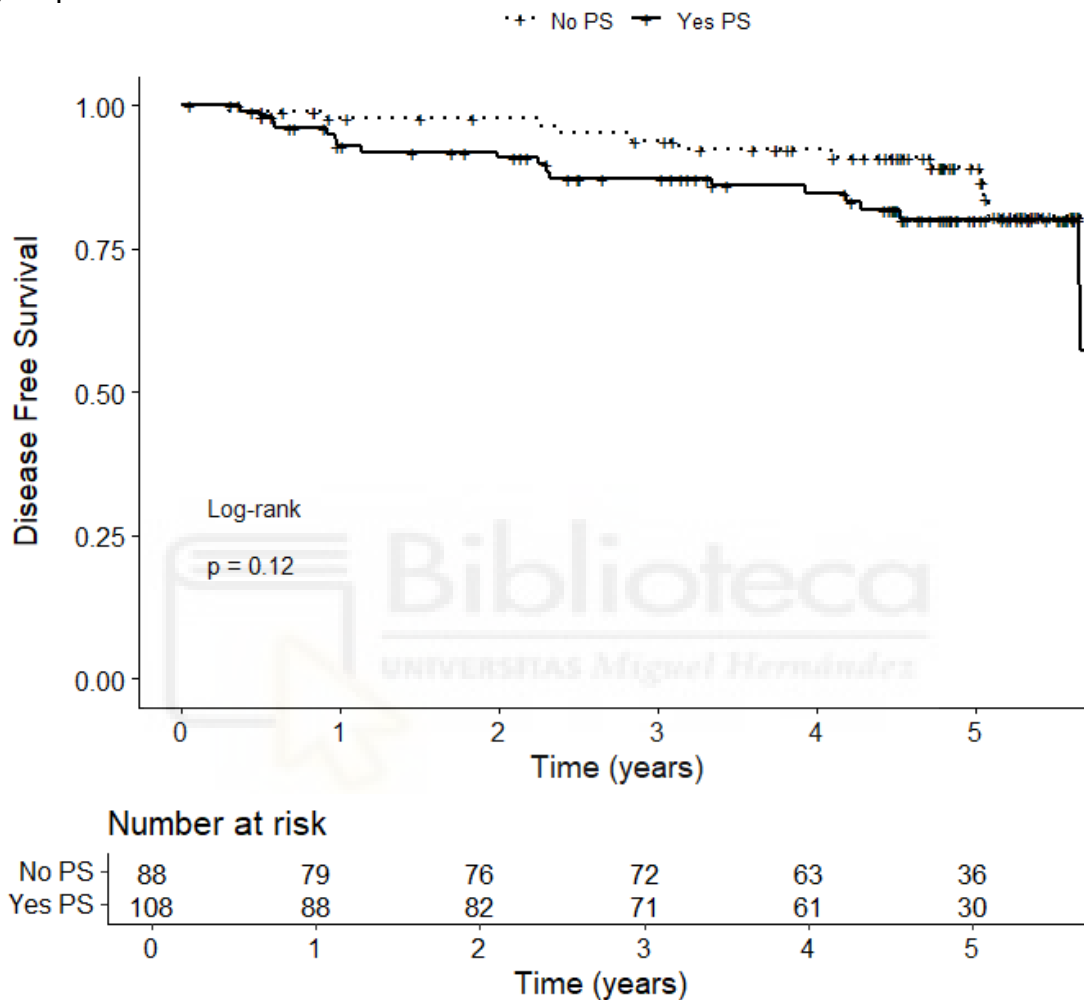
- Número (media \pm DS)	0.58 (1.60)	1.09 (2.27)	0.075
Encefalopatía previa (n [%])	6 (6.8)	9 (8.3)	0.899
- Número (media \pm DS)	0.14 (0.65)	0.10 (0.39)	0.644
HDA previa (n [%])	9 (10.2)	28 (25.9)	0.009
- Número (media \pm DS)	0.16 (0.60)	0.40 (0.86)	0.029
Tratamiento VHC (n [%])	38 (43.2)	29 (26.9)	0.025
Tratamiento VHB (n [%])	2 (2.3)	1 (0.9)	0.858
VIH (n [%])	2 (2.3)	4 (3.7)	0.872
Diabetes mellitus (n [%])	34 (38.6)	40 (37.0)	0.935
Hematíes (media \pm DS)	4.67 (0.66)	4.26 (0.72)	<0.001
Hemoglobina (media \pm DS)	14.01 (2.00)	12.79 (2.17)	<0.001
Hematocrito (media \pm DS)	42.63 (5.37)	38.96 (6.32)	<0.001
Plaquetas (media \pm DS)	147.83 (56.22)	99.81 (47.89)	<0.001
Leucocitos (media \pm DS)	6.22 (2.08)	5.00 (1.97)	<0.001
Neutrófilos (media \pm DS)	3.57 (1.39)	2.87 (1.29)	<0.001
Linfocitos (media \pm DS)	1.91 (0.77)	1.42 (0.75)	<0.001
Monocitos (media \pm DS)	0.53 (0.21)	0.50 (0.23)	0.361
Eosinófilos (media \pm DS)	0.21 (0.16)	0.17 (0.17)	0.146
Basófilos (media \pm DS)	0.04 (0.05)	0.02 (0.04)	0.026
INR (media \pm DS)	1.18 (0.29)	1.29 (0.27)	0.004
Índice de Quick (media \pm DS)	82.74 (14.57)	72.29 (15.77)	<0.001
Alfafetoproteína (media \pm DS)	7.09 (26.01)	4.62 (12.81)	0.386
Albumina (media \pm DS)	3.85 (0.48)	3.52 (0.56)	<0.001
GOT / AST (media \pm DS)	36.81 (25.59)	40.60 (27.39)	0.322
GPT / ALT (media \pm DS)	30.40 (23.38)	29.25 (21.13)	0.717
Bilirrubina (media \pm DS)	0.96 (0.73)	1.45 (1.42)	0.003
FA (media \pm DS)	99.37 (48.95)	116.87 (74.11)	0.062
GGT (media \pm DS)	101.69 (215.82)	105.89 (126.16)	0.868
Creatinina (media \pm DS)	0.82 (0.22)	0.88 (0.39)	0.183
Urea (media \pm DS)	31.30 (10.70)	33.82 (17.28)	0.239
Glucosa (media \pm DS)	116.87 (45.43)	115.36 (35.49)	0.794

Sodio (media \pm DS)	140.60 (2.62)	139.94 (3.12)	0.117
Potasio (media \pm DS)	4.48 (0.50)	4.40 (0.45)	0.202
Colesterol (media \pm DS)	166.33 (32.75)	159.27 (42.84)	0.221
Triglicéridos (media \pm DS)	100.87 (70.79)	103.46 (62.86)	0.794
Proteínas (media \pm DS)	7.46 (0.65)	7.12 (0.72)	0.001

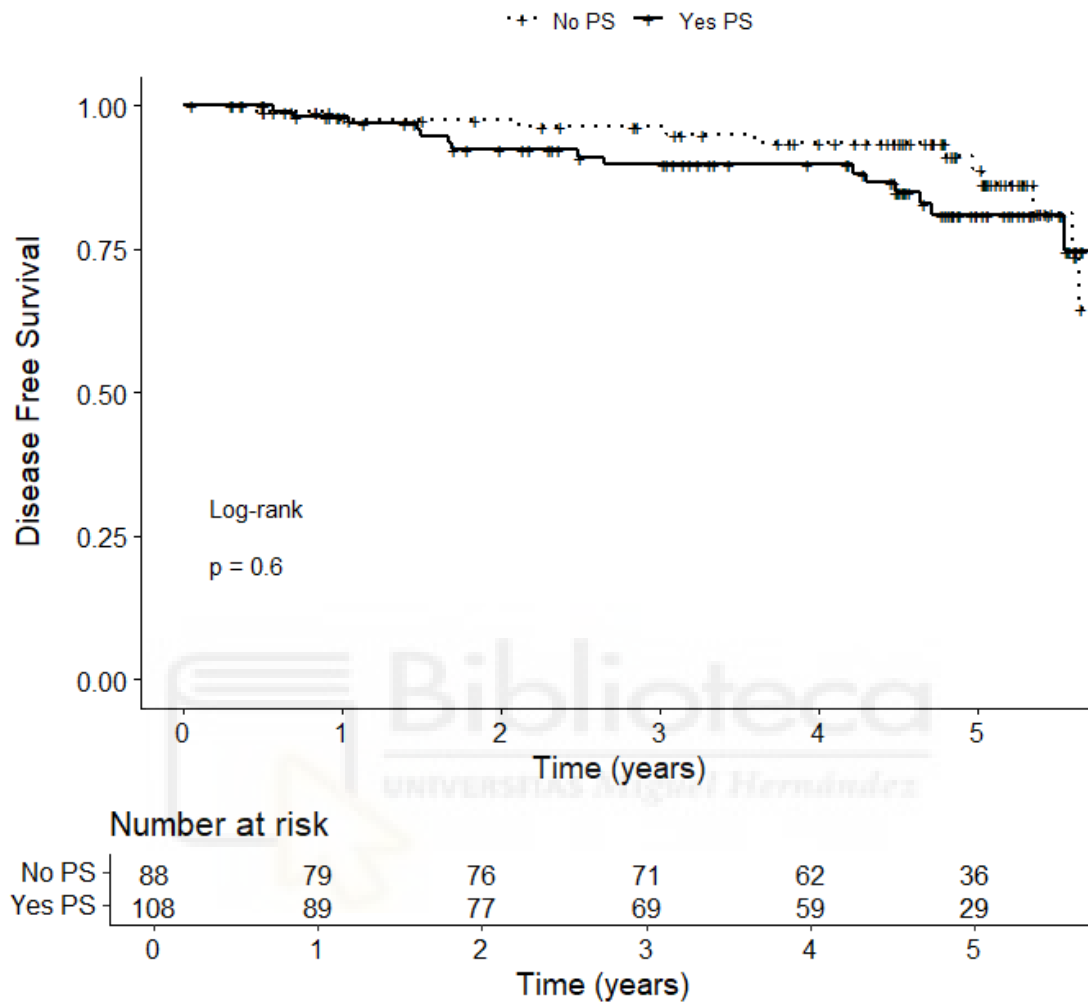


FIGURA 13: Análisis de la población que no entró en el PS con respecto a la aparición de A) casos de CHC; B) cáncer extrahepático; y C) cáncer de cualquier localización.

A) Hepatocellular carcinoma



B) Extrahepatic cancer



C) Cancer

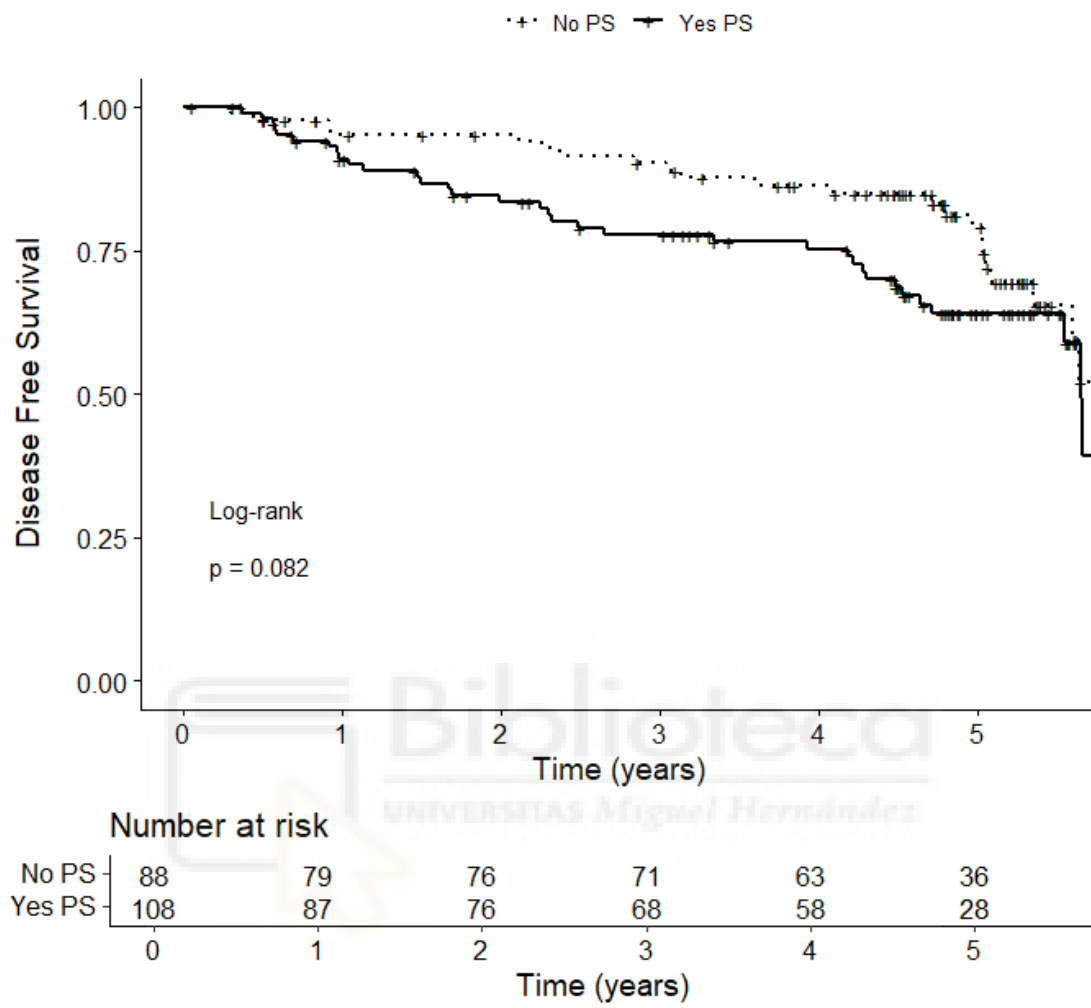


FIGURA 14: Análisis de la mortalidad y trasplante hepático en la población que no entro en el propensity score.

A) Exitus_Tx

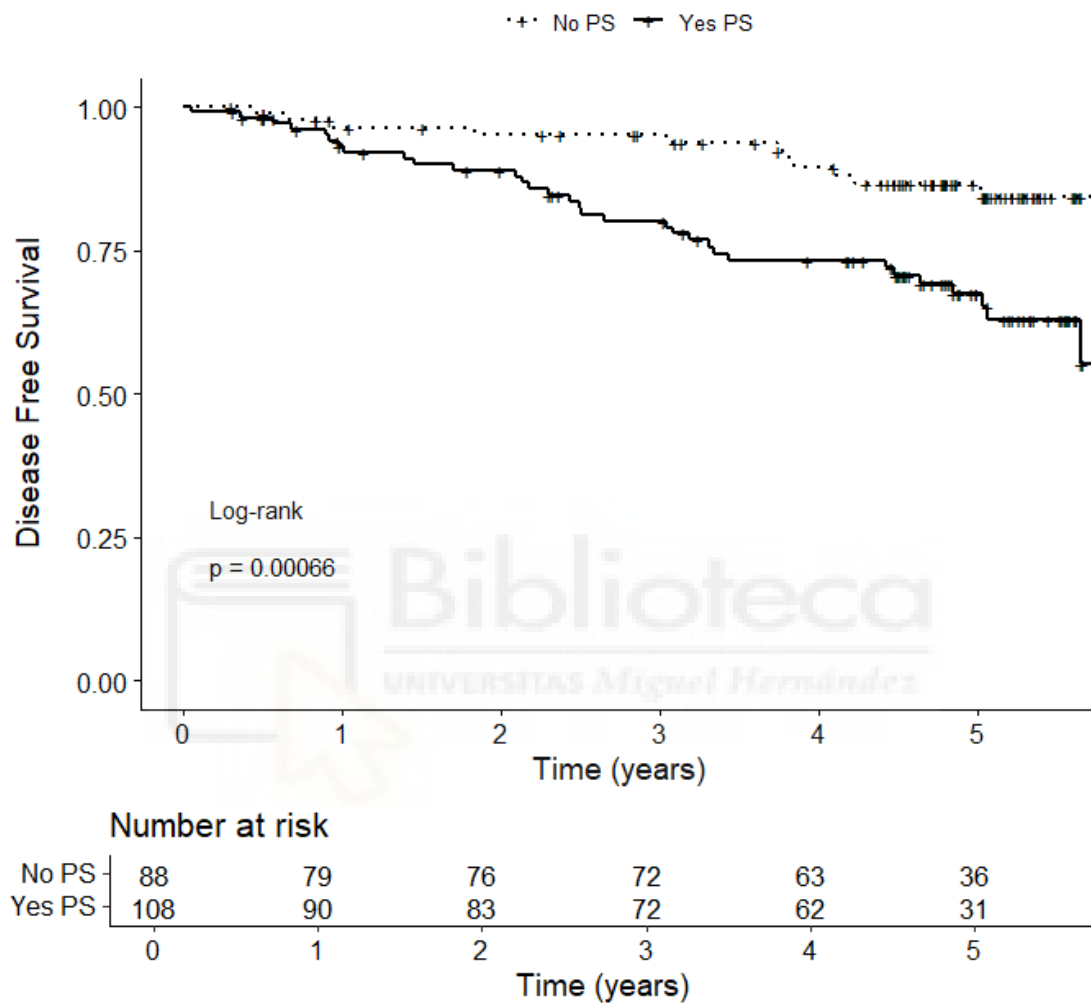
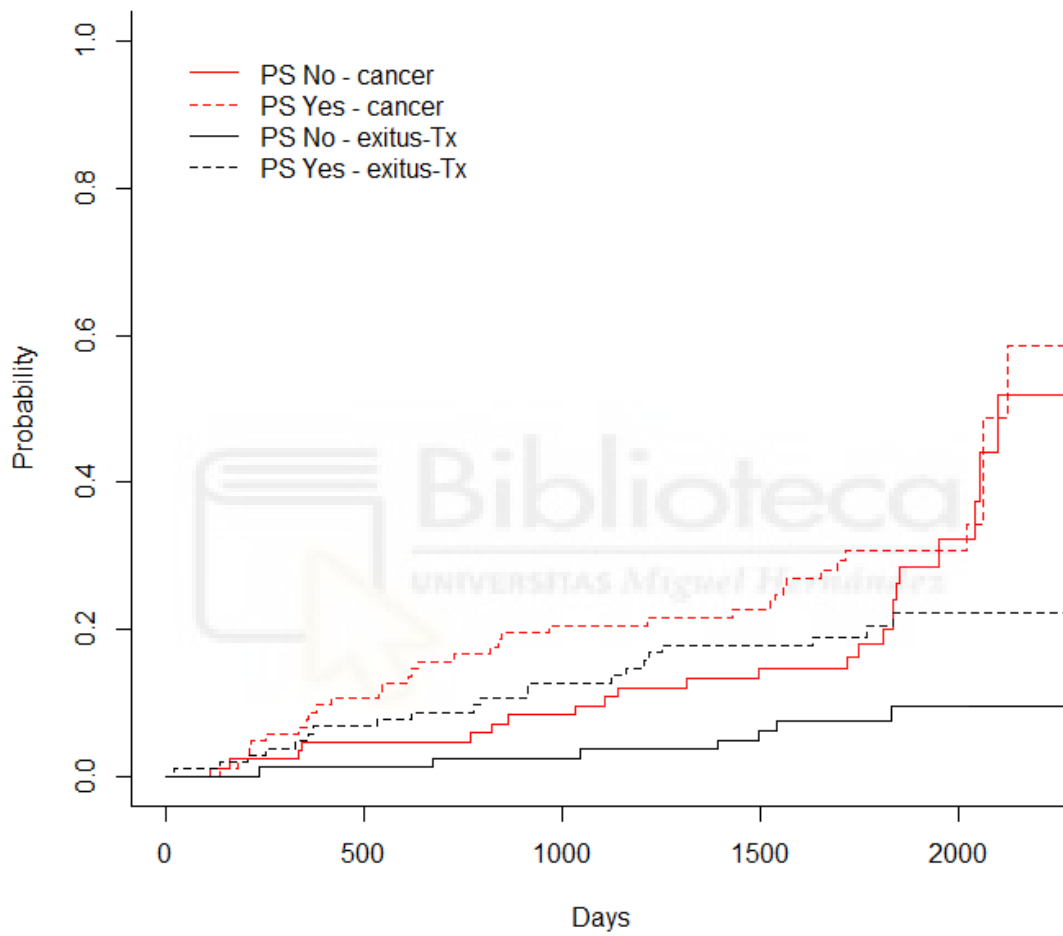


FIGURA 15: Análisis del riesgo competitivo entre riesgo cáncer y riesgo de exitus por otras causas o trasplante hepático en pacientes que se ajustaban o no al propensity score.





DISCUSIÓN



DISCUSIÓN:

La cirrosis hepática representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel global. Según datos del 2017, se reportaron más de 1,32 millones de muertes atribuibles a esta condición, lo que evidencia la carga sustancial que representa para los sistemas de salud en diversos países (173). En este contexto, el presente estudio longitudinal prospectivo, que involucra a 215 pacientes con cirrosis compensada, proporciona información importante sobre el impacto de esta enfermedad. Durante el seguimiento de los participantes, 34 individuos fallecieron y 10 fueron sometidos a trasplante de hígado, lo que indica un pronóstico complejo para los pacientes con cirrosis. En particular, la incidencia acumulada de eventos adversos, considerando tanto la mortalidad como los trasplantes, fue del 4,4% durante el primer año. Esta cifra se incrementó notablemente, alcanzando un 16,9% a los cinco años, subrayando así la progresión de la enfermedad y la evolución de sus complicaciones a lo largo del tiempo. Estas tasas son concordantes con las observadas en un reciente gran estudio de cohortes retrospectivo realizado en adultos con cirrosis, que excluyó a aquellos con comorbilidades graves que pudieran limitar su esperanza de vida (174).

La cirrosis hepática se erige como el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de hígado, incluyendo tanto el CHC como el colangiocarcinoma. Se estima que entre el 70% y el 90% de todos los casos de CHC diagnosticados ocurren en pacientes que padecen enfermedad hepática crónica o cirrosis (7,13). Además de los riesgos asociados al cáncer de hígado, distintos estudios retrospectivos y estudios de registro nacional realizados en

pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología han demostrado un riesgo dos veces mayor de desarrollar cánceres extrahepáticos (29–32,41).

En nuestro estudio, se realizó un seguimiento estrecho de los pacientes, programando visitas cada seis meses como parte del programa de vigilancia activa diseñado para la detección temprana del cáncer de hígado, de acuerdo a las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica (172). De esta forma pudimos observar un riesgo de cáncer que era 11 veces mayor en pacientes con cirrosis en comparación con las tasas esperadas en una población similar sin cirrosis (SIR 11,7; IC del 95 % 8,6-16,1). Donde evidenciamos que en nuestra población de pacientes cirróticos los cánceres extrahepáticos representaron un 44 % del total de neoplasias diagnosticadas. La SIR elevada se mantuvo en hombres y mujeres de la cohorte, así como en los grupos de edad de 50 a 69 años y en aquellos de 70 años o más. Por otro lado, no se registraron casos de cáncer en pacientes menores de 50 años, lo que sugiere una menor vulnerabilidad en este grupo de edad. Esto podría deberse a factores biológicos, a una menor exposición acumulativa a agentes carcinógenos, o al reducido número de pacientes en este rango etario.

Estos hallazgos son particularmente relevantes, especialmente a la luz de estudios previos que informaron razones de incidencia estandarizadas (SIR) notablemente más bajas, que oscilan entre 2,0 y 6,2 para cualquier tipo de cáncer, y de 1,3 a 2,4 para los cánceres extrahepáticos (30,31). El contraste de estos datos sugiere que un enfoque de vigilancia activa podría contribuir a una identificación más precisa y a la detección en etapas más tempranas de la enfermedad, lo cual puede ser crucial para mejorar los resultados en la salud de los pacientes. La relevancia de los hallazgos en nuestro estudio refuerza de

manera contundente la necesidad de implementar programas de vigilancia activa para la detección temprana del cáncer de hígado en pacientes con cirrosis. Adicionalmente, nuestros resultados también subrayan la importancia de buscar de manera proactiva otros tipos de cáncer en esta población de alto riesgo, ya que, a pesar de las claras evidencias de un aumento en la incidencia de cánceres extrahepáticos, esta estrategia todavía no se está llevando a cabo de forma sistemática en la práctica clínica actual.

En nuestro análisis de los factores de riesgo asociados con el cáncer en pacientes con cirrosis, aplicamos un enfoque metodológico riguroso que incluyó tanto el análisis de regresión de Cox como un modelo de riesgos de subdistribución proporcional semiparamétrico, tal como lo proponen Fine y Gray. Este enfoque nos permitió controlar la influencia potencial de la mortalidad y el trasplante de hígado como riesgos competitivos, lo que es particularmente relevante en esta población de pacientes con complicaciones avanzadas de la enfermedad hepática.

En el marco de nuestro análisis, el tabaquismo destacó como el único factor de riesgo que mostró una asociación significativa tanto con el desarrollo de cáncer en general como con el cáncer extrahepático en pacientes con cirrosis. Este hallazgo subraya la importancia del consumo de tabaco como un determinante clave en la patología oncológica de esta población. Cuando limitamos nuestro análisis al cáncer de hígado, se identificaron asociaciones significativas no solo con el estado de tabaquismo, sino también con la etiología viral de la cirrosis y la puntuación Child-Pugh, especialmente en las clases B y C. Diversos estudios han establecido que el riesgo de CHC se incrementa con la

presencia de hepatitis B y C crónicas, y que este riesgo está íntimamente relacionado con el grado de fibrosis hepática (31). En nuestra cohorte, encontramos que el 36% de los pacientes presentaba cirrosis de etiología viral, y un 9% tenía una combinación de infecciones virales y consumo de alcohol. Cabe destacar que el virus de hepatitis C fue el responsable de la infección en el 90% de los casos analizados, pero a pesar de que la mayoría de los pacientes finalizó con éxito un tratamiento con antivirales de acción directa durante el seguimiento, la incidencia acumulada de cáncer de hígado fue más elevada en comparación con aquellos con cirrosis de otras etiologías, mostrando un SHR de 4,25 (IC del 95% 1,76–10,30) superando el riesgo de muerte y de trasplante hepático. Estos resultados son coherentes con la literatura existente que sugiere un riesgo persistente de CHC en pacientes con enfermedad hepática avanzada, incluso tras un tratamiento antiviral exitoso del virus de la hepatitis C (175).

Por otro lado, no encontramos una asociación significativa entre la etiología viral y el desarrollo de cáncer extrahepático. Este resultado concuerda con una revisión sistemática reciente que no logró establecer conclusiones definitivas, dado que muchos estudios disponibles no confirmaron la existencia de dicha asociación (176). Sin embargo, un estudio retrospectivo reciente identificó una correlación significativa entre el aumento de los niveles de fibrosis hepática y el incremento del riesgo de cáncer extrahepático en pacientes con hepatitis viral crónica, sugiriendo que la fibrosis puede desempeñar un papel en el contexto del cáncer extrahepático (43). Además, se ha observado que una puntuación de Child-Pugh superior a 5 fue un factor de riesgo significativo e independiente para la incidencia de CHC al año, junto con la etiología viral de la cirrosis, la edad, la raza, la diabetes y el sexo masculino (177), resalta la

necesidad de una evaluación de todos estos factores en la práctica clínica. Nuestros pacientes clasificados en las clases B o C de Child-Pugh mostraron un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de hígado, independientemente de su etiología viral o de su estado relativo al tabaquismo.

La relación entre el consumo de tabaco y el cáncer de hígado ha sido objeto de controversia en la literatura científica. En varios estudios, ha sido difícil aislar el efecto del tabaquismo debido a la presencia de otros factores de riesgo como el consumo de alcohol o infecciones virales. Por ejemplo, un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó a 210 individuos evidenció que el alcohol, el tabaco y la obesidad interactuaban sinérgicamente para elevar el riesgo de CHC (71). Un metaanálisis de estudios epidemiológicos publicado en 2009 encontró un incremento modesto en la incidencia de cáncer de hígado entre los fumadores actuales, así como un aumento menos marcado en aquellos que habían dejado de fumar (72). Más recientemente, un amplio estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 504.646 pacientes coreanos de entre 40 y 80 años, quienes se sometieron a controles médicos rutinarios durante diez años, concluyó que fumar incrementaba el riesgo de CHC, independientemente del estado de hepatitis viral (178).

En cuanto al uso de tabaco, nuestro estudio encontró que los ex fumadores tenían una asociación significativa e independiente con el riesgo de desarrollar CHC. En contraste, el aumento del riesgo en los fumadores activos no alcanzó la significación estadística. Esta disparidad en el riesgo observado entre fumadores y ex fumadores puede explicarse por el hecho de que todos los pacientes en nuestra cohorte padecían cirrosis; en este contexto, la influencia de los factores de confusión, tales como la etiología viral y el grado de disfunción

hepática, puede ser más pronunciada que la que se observaría en pacientes con enfermedad hepática no cirrótica o en población general.

Los análisis realizados mediante el modelo de regresión de Cox confirmaron estos hallazgos, mostrando resultados consistentes en relación con las asociaciones observadas. Esto sugiere que la relación entre el tabaquismo y el riesgo de CHC permanece estable, incluso en presencia de un riesgo competitivo asociado con la mortalidad y la necesidad de trasplante de hígado.

La mayoría de nuestros pacientes referían haber alcanzado la abstinencia de alcohol en las consultas sucesivas a lo largo del estudio, lo que es un hallazgo alentador en el manejo de esta población. Investigaciones previas sugieren que la abstinencia alcohólica, especialmente en individuos que previamente consumían alcohol de manera moderada a significativa, puede llevar a una mejoría notable en los factores de crecimiento relacionados con el cáncer (179). Esta mejoría podría ayudar a explicar, en términos teóricos, por qué el consumo de alcohol podría considerarse un factor de riesgo de cáncer menos importante en comparación con el tabaquismo dentro de una población de pacientes que se abstienen de alcohol. No obstante, cualquier interpretación de estos resultados debe tener en cuenta ciertas limitaciones inherentes a nuestro estudio. En particular, no se realizaron verificaciones efectivas mediante métodos objetivos para identificar a los pacientes con consumo activo de alcohol, lo que podría estar sujeto a sesgos, afectando la validez de nuestros hallazgos sobre el impacto del alcohol en la patología oncológica en esta cohorte.

Muchas de las variables analizadas en nuestro estudio como factores de riesgo pueden experimentar cambios a lo largo del tiempo. Esto incluye parámetros analíticos, las puntuaciones Child-Pugh y MELD, la aparición de

varices esofágicas, el tabaquismo y la ingesta de tratamientos farmacológicos crónicos. Debido a esta naturaleza dinámica, llevamos a cabo un análisis de regresión de Cox que incorporó estas variables como covariables dependientes del tiempo confirmando, el papel del tabaquismo en el desarrollo de cáncer en pacientes con cirrosis.

Además, existen otras variables que han sido descritas en la literatura como relacionadas con cambios en la incidencia de cáncer. Estas incluyen el tratamiento con betabloqueantes (180), estatinas (181), metformina (182), inhibidores de la bomba de protones (183), así como diversos parámetros analíticos como los niveles de alfa-fetoproteína (184), y comorbilidades como la diabetes (185). Sin embargo, en nuestra cohorte, ninguna de estas variables mostró una asociación significativa con el riesgo de cáncer. La falta de detección de estas señales podría deberse a variaciones en las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio en comparación con investigaciones anteriores. Es importante considerar que el poder estadístico de nuestro estudio para analizar cada una de estas variables es limitado, ya que el número de eventos de cáncer observados en cada subgrupo fue reducido. Esto podría dificultar la identificación de asociaciones significativas entre factores de riesgo y el desarrollo de cáncer.

Además, nuestro estudio presenta varias limitaciones más allá de las inherentes a su diseño observacional prospectivo. En primer lugar, no se pudo establecer la relación dosis-respuesta entre el tabaquismo y la incidencia de cáncer debido a la falta de datos sobre la exposición en términos de paquetes-año y el tiempo transcurrido desde que los pacientes dejaron de fumar en todos

los casos. Este aspecto limita nuestra capacidad para evaluar completamente el impacto del tabaquismo en el desarrollo de neoplasias.

En segundo lugar, no se consideraron algunos factores que podrían estar asociados con el riesgo de desarrollar cáncer en la población general, tales como la dieta, el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad. La dieta no fue incluida en nuestro estudio debido a la ausencia de una descripción detallada de la misma entre los pacientes evaluados. Además, las mediciones relacionadas con el peso corporal y el IMC son particularmente problemáticas en los pacientes cirróticos, quienes a menudo presentan un estado de desnutrición proteico-calórica y variabilidad en los valores de peso debido a episodios recurrentes de descompensaciones hidrópicas.

Este estudio ha tratado de evaluar el efecto de los NSBB en la aparición de CHC en pacientes con cirrosis hepática, un tema de creciente interés en la investigación médica, dada la alta carga de morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad. En nuestra población de estudio, se incluyeron 55 pacientes tratados con NSBB y 141 que no recibieron este tratamiento. La mayoría de los pacientes habían sido diagnosticados de cirrosis hepática en un intervalo de 4 o 5 años previos. La caracterización de estos grupos reveló diferencias significativas en ciertas variables clínicas y de laboratorio, lo que refuerza la idea de que el grupo de tratamiento con NSBB está compuesto por pacientes con una enfermedad hepática más evolucionada, mayor prevalencia de varices esofágicas, episodios de sangrado digestivo alto, y puntuaciones de MELD más elevadas, además de menores niveles de glóbulos rojos y plaquetas. Estos hallazgos son consistentes con la indicación de los NSBB en el periodo de

inclusión del estudio, como tratamiento de profilaxis primaria o secundaria para la hemorragia digestiva varicosa en pacientes con cirrosis hepática (145).

El seguimiento clínico revela que el 94% de los pacientes que recibieron tratamiento con NSBB continuaron utilizando la medicación a lo largo del estudio, lo que indica un buen nivel de cumplimiento y refleja la práctica clínica habitual en este contexto. Se observó que 35 pacientes desarrollaron CHC, lo que representa una incidencia acumulada del 3,6% anual. Este dato pone de relieve un riesgo considerable de desarrollar esta forma de cáncer entre la población con cirrosis.

A pesar de la notable carga de enfermedad en este grupo, nuestros datos no mostraron diferencias significativas en la incidencia de CHC entre los pacientes tratados con NSBB y aquellos que no recibieron este tratamiento. El análisis directo de estos hallazgos sugiere que el uso de betabloqueantes no tiene un impacto significativo en el desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis.

Los análisis adicionales, incluyendo la regresión de Cox, permitieron identificar varios factores de riesgo asociados a un mayor riesgo CHC, entre los cuales se destacan la clasificación de Child-Pugh, los niveles elevados de fosfatasa alcalina y los niveles reducidos de albúmina. Estos hallazgos subrayan la complejidad del manejo de los pacientes con cirrosis, en los que múltiples variables clínicas interactúan y contribuyen tanto a la progresión de la enfermedad como al desarrollo de cáncer.

Además, como se mencionó anteriormente, el riesgo de cáncer extrahepático se vio incrementado por factores como la edad, la presencia de varices esofágicas, el tabaquismo y el uso de estatinas. Esta situación resalta la necesidad de adoptar un enfoque integral en la vigilancia de pacientes con

cirrosis, que no solo contemple el riesgo de CHC, sino que también incluya el monitoreo de otros tipos de cáncer. Este enfoque es fundamental para mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes con cirrosis, asegurando así una evaluación más completa de su salud y una intervención temprana en caso de que se presenten complicaciones asociadas.

La implementación del emparejamiento por puntuación de propensión (PSM) para minimizar el sesgo de selección fue un enfoque fundamental en nuestra investigación. Esta metodología facilitó el emparejamiento de 54 pacientes tratados con NSBB con 54 pacientes que no recibieron este tratamiento, lo que permitió eliminar las diferencias iniciales entre los grupos. Tras el análisis de los datos post-emparejamiento, se determinó que no había diferencias significativas en la incidencia de CHC ni en la mortalidad entre los grupos tratados y no tratados con NSBB. Estos resultados sugieren que el tratamiento con betabloqueantes no ejerce un impacto directo en los desenlaces oncológicos.

Es relevante destacar que un total de 88 pacientes no cumplió con los requisitos necesarios para el emparejamiento, lo que presenta un desafío al comparar los resultados a través de cohortes con diferentes niveles de gravedad de la enfermedad. Esta subpoblación, que no fue incorporada al análisis, mostró una incidencia más baja de CHC y cáncer extrahepático, así como una menor mortalidad. Estas observaciones plantean interrogantes importantes sobre la relación entre el perfil clínico de los pacientes y el riesgo que enfrentan tanto de desarrollar cáncer como de morir prematuramente.

Este hallazgo sugiere que los pacientes no emparejados podrían tener características clínicas que los colocan en un nivel de riesgo más favorable, lo

que podría estar influenciado por la mejoría de su condición general o por un manejo clínico más eficaz. Además, plantea la necesidad de investigaciones que analicen las razones detrás de estas diferencias en los desenlaces y las características del paciente. Tal análisis puede contribuir a identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más de un tratamiento específico o que requieren un enfoque diferente en su seguimiento y manejo.

El análisis adicional que consideró la mortalidad como un riesgo competitivo revela que los riesgos de desarrollar cáncer y de mortalidad están estrechamente interconectados. Esta interacción sugiere que la presencia de un riesgo competitivo puede complicar la interpretación de los resultados obtenidos en estudios clínicos, particularmente en contextos como el nuestro, donde se investiga el efecto de tratamientos específicos, como los NSBB.

La mortalidad y la necesidad de trasplante hepático pueden influir significativamente en la capacidad para detectar un aumento en la incidencia de cáncer en aquellos pacientes que están recibiendo tratamiento con NSBB. Esto es especialmente relevante en pacientes con cirrosis, donde la progresión de la enfermedad puede llevar a una mortalidad anticipada, dejando menos tiempo para la aparición de neoplasias malignas. La evaluación de estos patrones demuestra que los riesgos de cáncer y mortalidad no son eventos independientes; más bien, a medida que avanza la enfermedad hepática, ambos riesgos avanzan de manera paralela.

Esta dinámica compleja puede desdibujar o confundir la relación entre el uso de betabloqueantes y el desarrollo de CHC. Por ejemplo, en un paciente con cirrosis avanzado que está recibiendo NSBB, la mortalidad puede ocurrir antes de que se observe un cáncer, lo que podría llevar a la conclusión errónea de que

el tratamiento no tiene impacto en la incidencia del mismo. En consecuencia, es fundamental considerar estos factores de confusión al evaluar los resultados de estudios que analizan la efectividad de intervenciones terapéuticas en contextos clínicos complejos.

Por lo tanto, es necesario que futuras investigaciones integren consideraciones sobre la mortalidad como un riesgo competitivo y realicen un seguimiento longitudinal más prolongado, para proporcionar una imagen más clara de las interacciones entre el tratamiento, la progresión de la enfermedad y los desenlaces oncológicos. Esto no solo enriquecerá el conocimiento en esta área crítica, sino que también permitirá desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas para las poblaciones en riesgo.



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES:

- Este estudio prospectivo ha identificado un riesgo 11 veces mayor de incidencia de cáncer de cualquier tipo en pacientes con cirrosis hepática en comparación con las tasas esperadas en población general. El aumento del riesgo es uniforme tanto para el carcinoma hepatocelular como en los cánceres extrahepáticos.
- El tabaquismo ha sido el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en esta población, actuando también como un factor de riesgo independiente para el carcinoma hepatocelular. Y se suma a otros factores bien establecidos, como la etiología viral de la cirrosis y la gravedad de la enfermedad hepática.
- Deben implementarse programas de vigilancia y prevención del cáncer en pacientes con cirrosis, con énfasis en el tabaquismo, las infecciones virales y la progresión de la enfermedad hepática.
- Nuestro estudio no ha observado que el uso de betabloqueantes no selectivos influya significativamente en la incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, la mortalidad o la necesidad de trasplante son un importante riesgo competitivo que puede condicionar los resultados.
- Se necesitan estudios más prolongados y detallados para mejorar la comprensión de la compleja relación entre factores etiológicos, tratamientos, progresión de la enfermedad y desenlaces oncológicos. Y desarrollar metodologías estadísticas que controlen el riesgo competitivo en estos pacientes.



BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA:

1. 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*. 2024 May 4;74(3):229–63.
2. Ferlay J, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer. 2020.
3. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1264-1273.e1.
4. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. 2020 Jul 15;147(2):317–30.
5. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1993 Feb 15;53(4):790–4.
6. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabañag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022 Dec;77(6):1598–606.
7. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
8. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557–76.
9. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):529–38.
10. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug 13;7(8):448–58.
11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):529–38.
12. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Present and Future. *Clin Liver Dis*. 2011 May;15(2):223–43.
13. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):S35–50.
14. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: Aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett*. 2009 Dec;286(1):22–8.
15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 22;64(1):73–84.

16. El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):87–107.
17. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Elsevier, editor. Vol. 2. Philadelphia, PA, USA ; 2020. 1510–1510 p.
18. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: Epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):200–4.
19. Yilma M, Saxena V, Mehta N. Models to Predict Development or Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with Advanced Hepatic Fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2022 Jan 10;24(1):1–9.
20. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009 May;50(5):923–8.
21. Gazelakis K, Majeed A, Kemp W, Di Muzio B, Gerstenmaier J, Cheung W, et al. Liver disease severity predicts carcinogenesis of dysplastic liver nodules in cirrhosis. *Sci Rep*. 2021 Oct 25;11(1):20954.
22. Hung TH, Liang CM, Hsu CN, Tai WC, Tsai KL, Ku MK, et al. Association between complicated liver cirrhosis and the risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7):e0181858.
23. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorríos NG, et al. Prospective Analysis of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology*. 2003 Mar;37(3):520–7.
24. El-Serag HB, Kanwal F, Davila JA, Kramer J, Richardson P. A New Laboratory-Based Algorithm to Predict Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1249-1255.e1.
25. Ioannou GN, Green P, Lowy E, Mun EJ, Berry K. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One*. 2018 Sep 27;13(9):e0204412.
26. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Loo N, Asrani SK, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2023 Mar;77(3):997–1005.
27. 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*. 2022 Jul;77(1):128–39.
28. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Asrani SK, Amos CI, et al. Risk Stratification Model for Hepatocellular Cancer in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Dec;21(13):3296-3304.e3.
29. Remy AJ, Diaz R, Blanc P, Pageaux GP, Larrey D, Michel H. Extrahepatic cancer in cirrhosis patients. A retrospective clinical study of 164 diagnosed cancers in 2060 cirrhosis patients. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*. 1996;32(1):5–9.

30. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Mellekjær L, Linet M, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):921–5.
31. Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased Risk for Malignant Neoplasms Among Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Feb;9(2):168–74.
32. Berman K, Tandra S, Vuppalanch R, Ghabril M, Sandrasegaran K, Nguyen J, et al. Hepatic and Extrahepatic Cancer in Cirrhosis: A Longitudinal Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2011 May;106(5):899–906.
33. Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased Risk for Malignant Neoplasms Among Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Feb;9(2):168–74.
34. Deutsch M, Papatheodoridis G V., Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;20(1):5–9.
35. Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *BMJ*. 1985 Dec 7;291(6509):1597–8.
36. Mills PR, Boyle P, Quigley EM, Birnie GG, Jarrett F, Watkinson G, et al. Primary biliary cirrhosis: an increased incidence of extrahepatic malignancies? *J Clin Pathol*. 1982 May;35(5):541–3.
37. Howel D, Metcalf J V, Gray J, Newman WL, Jones DEJ, James OFW. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in northern England. *Gut*. 1999 Nov 1;45(5):756–60.
38. Floreani A, Baragiotta A, Baldo V, Menegon T, Farinati F, Naccarato R. Hepatic and Extrahepatic Malignancies in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 1999 May;29(5):1425–8.
39. Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;20(1):1–4.
40. Floreani A, Spinazzè A, Caballeria L, Reig A, Cazzagon N, Franceschet I, et al. Extrahepatic Malignancies in Primary Biliary Cirrhosis: A Comparative Study at Two European Centers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun 10;48(2–3):254–62.
41. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of colorectal cancer in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017 Jul;86(1):93-104.e5.
42. Allaire M, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, et al. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology*. 2018 Oct 10;68(4):1245–59.
43. Abutaleb A, Almario JA, Alghsoon S, Yoon JA, Gheysens K, Kottlilil S, et al. Higher Levels of Fibrosis in a Cohort of Veterans with Chronic Viral Hepatitis are Associated with Extrahepatic Cancers. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Mar;11(2):195–200.

44. Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, Macdonald GA, Thrift AP. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022 Sep;173:250–62.
45. Arzumanyan A, Reis HMGP V., Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2013 Feb 24;13(2):123–35.
46. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3030–44.
47. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis b virus. *The Lancet*. 1981 Nov;318(8256):1129–33.
48. El-Serag HB, Mason AC. Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States. *New England Journal of Medicine*. 1999 Mar 11;340(10):745–50.
49. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 18;347(3):168–74.
50. Chan HLY, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VWS, Wong GLH, et al. High Viral Load and Hepatitis B Virus Subgenotype Ce Are Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jan 10;26(2):177–82.
51. Kuper H, Hsieh C cheng, Stuver SO, Mucci LA, Tzonou A, Zavitsanos X, et al. Birth Order, as a Proxy for Age at Infection, in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma. *Epidemiology*. 2000 Nov;11(6):680–3.
52. Abu-Amara M, Feld J. Does Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Reduce the Risk of Hepatocellular Carcinoma? *Semin Liver Dis*. 2013 Jun 8;33(02):157–66.
53. Maki A, Kono H, Gupta M, Asakawa M, Suzuki T, Matsuda M, et al. Predictive Power of Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar 31;14(3):1182–90.
54. Suruki RY, Mueller N, Hayashi K, Harn D, DeGruttola V, Raker CA, et al. Host Immune Status and Incidence of Hepatocellular Carcinoma among Subjects Infected with Hepatitis C Virus: A Nested Case-Control Study in Japan. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006 Dec 1;15(12):2521–5.
55. Fassio E. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2010;9:S119–22.
56. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208–36.
57. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):98–105.
58. Lee MH, Hsiao TI, Subramaniam SR, Le AK, Vu VD, Trinh HN, et al. HCV Genotype 6 Increased the Risk for Hepatocellular Carcinoma Among Asian Patients With Liver Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Jul;112(7):1111–9.

59. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Prevent Hepatitis C Virus Infection in People Who Inject Drugs. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jul 1;204(1):74–83.
60. Di Marco L, La Mantia C, Di Marco V. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination. *Viruses*. 2022 Feb 28;14(3):505.
61. Hsu SJ, Yang SS, Kao JH. Risk of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradicated by direct-acting antivirals: Fact or fiction? *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020 Jan;119(1):3–11.
62. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer*. 1994 Nov 1;74(9):2442–8.
63. Tamura I, Kurimura O, Koda T, Ichimura H, Katayama S, Kurimura T, et al. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: A study from Kure, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993 Oct 10;8(5):433–6.
64. Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The Effect of HIV Viral Control on the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Veterans With Hepatitis C and HIV Coinfection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015 Apr 1;68(4):456–62.
65. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Jan;11(1):95–101.
66. Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Apr 7;342(apr07 1):d1584–d1584.
67. Covolo L, Gelatti U, Talamini R, Garte S, Trevisi P, Franceschi S, et al. Alcohol Dehydrogenase 3, Glutathione S-transferase M1 and T1 Polymorphisms, Alcohol Consumption and Hepatocellular Carcinoma (Italy). *Cancer Causes & Control*. 2005 Sep;16(7):831–8.
68. Testino G. Alcoholic hepatitis. *J Med Life*. 2013 Jun 15;6(2):161–7.
69. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15943.
70. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Dec;3(10):733–44.
71. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005 Feb;42(2):218–24.
72. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1497–511.

73. Peters M, Wellek S, Dienes HP, Junginger T, Meyer J, Meyer Zum Büschendfelde KH, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Evaluation of viral and other risk factors in a low-endemic area for hepatitis B and C. *Z Gastroenterol*. 1994 Mar;32(3):146–51.
74. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Loo N, Asrani SK, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2023 Mar;77(3):997–1005.
75. Jin J, Kouznetsova VL, Kesari S, Tsigelny IF. Synergism in actions of HBV with aflatoxin in cancer development. *Toxicology*. 2023 Nov;499:153652.
76. Wild CP. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis*. 2002 Nov 1;17(6):471–81.
77. Liu Y, Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect*. 2010 Jun;118(6):818–24.
78. Yu S. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Dec 28;10(6):674–82.
79. Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, Hasegawa A, Watanabe MF, Park HD, et al. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*. 1996;17(6):1317–21.
80. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, Ho MS, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case–control study. *Br J Cancer*. 2001 Mar 5;84(5):709–13.
81. Ghazanfar H, Javed N, Qasim A, Zacharia GS, Ghazanfar A, Jyala A, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis and Progression to Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 20;16(6):1214.
82. Phoolchand AGS, Khakoo SI. MASLD and the Development of HCC: Pathogenesis and Therapeutic Challenges. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 6;16(2):259.
83. Truong E, Han C, Muthiah M, Nouredin M. Risk Stratification for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2023 Mar 1;22(1):1–8.
84. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol*. 2014 Oct;5(4):277–86.
85. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 22;64(1):73–84.
86. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol Metab Syndr*. 2011 Dec 13;3(1):10.
87. Szablewski L. Insulin Resistance: The Increased Risk of Cancers. *Current Oncology*. 2024 Feb 13;31(2):998–1027.
88. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease—Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 23;24(20):15473.

89. Chou YH, Chiou HJ, Tiu CM, Chiou SY, Lee SD, Hung GS, et al. Duplex Doppler ultrasound of hepatic Schistosomiasis japonica: a study of 47 patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Jan;68(1):18–23.
90. Ezzat S, Abdel-Hamid M, Abdel-Latif Eissa S, Mokhtar N, Albert Labib N, El-Ghorory L, et al. Associations of pesticides, HCV, HBV, and hepatocellular carcinoma in Egypt. *Int J Hyg Environ Health.* 2005 Sep;208(5):329–39.
91. Liu Z, Zhang L, Liang Y, Lu L. Pathology and molecular mechanisms of *Schistosoma japonicum*-associated liver fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Oct 28;12.
92. Zhong H, Dong B, Zhu D, Fu Z, Liu J, Guan G, et al. *Schistosoma japonicum* sja-let-7 Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells via Cross-Species Regulation of Col1 α 2. *Genes (Basel).* 2024 Sep 4;15(9):1165.
93. Kato S, Shigematsu Y, Saito R, Ito H, Inamura K. *Schistosoma japonicum* -related hepatitis: potential contributor to hepatocellular carcinoma. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2024 Jun 12;
94. Pellicano R, Ferro A, Cicerchia F, Mattivi S, Fagoonee S, Durazzo M. Autoimmune Hepatitis and Fibrosis. *J Clin Med.* 2023 Mar 2;12(5):1979.
95. Gong J, Tu W, Liu J, Tian D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. *Front Immunol.* 2023 Jan 18;13.
96. Oura K, Morishita A, Tani J, Masaki T. Tumor Immune Microenvironment and Immunosuppressive Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021 May 28;22(11):5801.
97. Trivedi PJ, Cullen S. Autoimmune Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Dig Dis Sci.* 2011 Feb 3;56(2):276–8.
98. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2022 Apr 20;75(4):1012–3.
99. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Current Perspectives on the Molecular and Clinical Relationships between Primary Biliary Cholangitis and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 12;25(4):2194.
100. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1298–323.
101. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019 Aug;68(8):1356–78.
102. Vlăduț C, Ciocîrlan M, Bilous D, Șandru V, Stan-Ilie M, Panic N, et al. An Overview on Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Med.* 2020 Mar 11;9(3):754.
103. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Dec;25(6):727–39.
104. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2010 Aug;139(2):393-408.e2.

105. Jayachandran A, Shrestha R, Bridle KR, Crawford DHG. Association between hereditary hemochromatosis and hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Hepatoma Res.* 2020 Mar 6;2020.
106. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21.
107. Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Oct;24(5):531–9.
108. Suri A, Patel D, Teckman JH. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2022 Aug;26(3):391–402.
109. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α 1 -Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 1;185(3):246–59.
110. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med.* 1996 Oct 31;240(4):195–201.
111. Andant C, Puy H, Faivre J, Deybach JC. Acute Hepatic Porphyrrias and Primary Liver Cancer. *New England Journal of Medicine.* 1998 Jun 18;338(25):1853–4.
112. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet.* 2015 May 30;47(5):505–11.
113. Rebouissou S, Nault JC. Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020 Feb;72(2):215–29.
114. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Oct 30;15(10):599–616.
115. Villanueva A, Hoshida Y, Toffanin S, Lachenmayer A, Alsinet C, Savic R, et al. New Strategies in Hepatocellular Carcinoma: Genomic Prognostic Markers. *Clinical Cancer Research.* 2010 Oct 1;16(19):4688–94.
116. Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol.* 2019 Sep;71(3):616–30.
117. Nault J, Martin Y, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Calderaro J, et al. Clinical Impact of Genomic Diversity From Early to Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2020 Jan 12;71(1):164–82.
118. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1767–75.
119. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5):S5–16.
120. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender Disparity in Liver Cancer Due to Sex Differences in MyD88-Dependent IL-6 Production. *Science (1979).* 2007 Jul 6;317(5834):121–4.
121. Liu Y, He Y, Li T, Xie L, Wang J, Qin X, et al. Risk of Primary Liver Cancer Associated with Gallstones and Cholecystectomy: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014 Oct 7;9(10):e109733.

122. Tajada M, Nerín J, Ruiz MM, Sánchez-Dehesa M, Fabre E. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia associated with oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001 Dec;6(4):227–30.
123. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):506–13.
124. Yu J, Liu Z, Liang D, Li J, Ma S, Wang G, et al. Meat Intake and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*. 2022 Oct 21;74(9):3340–50.
125. Moussa I, Day RS, Li R, Kaseb A, Jalal PK, Daniel-MacDougall C, et al. Association of dietary fat intake and hepatocellular carcinoma among US adults. *Cancer Med*. 2021 Oct 18;10(20):7308–19.
126. Tricker AR, Preussmann R. Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1991 Mar;259(3–4):277–89.
127. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose–response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 May;7(5):e013739.
128. Arauz J, Moreno MG, Cortés-Reynosa P, Salazar EP, Muriel P. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage. *Journal of Applied Toxicology*. 2013 Sep 17;33(9):970–9.
129. Lv L, Cai Q, Jiang Y, Bai K. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eleven epidemiological studies. *Onco Targets Ther*. 2016 Jul;Volume 9:4369–75.
130. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):606–11.
131. Gao M, Sun K, Guo M, Gao H, Liu K, Yang C, et al. Fish consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*. 2015 Mar 23;26(3):367–76.
132. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Aleksandrova K, Fedirko V, Trichopoulos D, et al. Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study. *Br J Cancer*. 2015 Mar 5;112(7):1273–82.
133. Zhang W, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Ji BT, et al. Vitamin Intake and Liver Cancer Risk: A Report From Two Cohort Studies in China. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2012 Aug 8;104(15):1174–82.
134. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000 Dec 1;6(12):1399–402.
135. Demierre MF, Higgins PDR, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2005 Dec;5(12):930–42.

136. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005 Sep 22;45(1):89–118.
137. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 Feb;144(2):323–32.
138. Kim G, Jang SY, Nam CM, Kang ES. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: A nationwide nested case-control study. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):476–84.
139. Belloc S, Paoletti R, Corsini A. Safety of Statins. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23_suppl_1).
140. Moctezuma-Velázquez C, Abalde JG, Montano-Loza AJ. The Use of Statins in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Jun 23;16(2):226–40.
141. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abalde JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48:568–92.
142. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2005 Nov 24;353(21):2254–61.
143. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):911–21.
144. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International*. 2023 Jun 17;43(6):1183–94.
145. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2005 Nov 24;353(21):2254–61.
146. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Reports*. 2020 Feb;2(1):100063.
147. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):481–8.
148. Téllez L, Albillos A. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver International*. 2022 Apr 11;42(4):749–61.
149. Mandorfer M, Reiberger T. Beta blockers and cirrhosis, 2016. *Digestive and Liver Disease*. 2017 Jan;49(1):3–10.
150. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal

- hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2019 Apr;393(10181):1597–608.
151. 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*. 2022 Apr;76(4):959–74.
 152. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Reports*. 2020 Feb;2(1):100063.
 153. Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, et al. Beta-Blocker Drug Therapy Reduces Secondary Cancer Formation in Breast Cancer and Improves Cancer Specific Survival. *Oncotarget*. 2010 Nov 30;1(7):628–38.
 154. Peixoto R, Pereira M de L, Oliveira M. Beta-Blockers and Cancer: Where Are We? *Pharmaceuticals*. 2020 May 26;13(6):105.
 155. Schuller HM. Beta-adrenergic signaling, a novel target for cancer therapy? *Oncotarget*. 2010 Nov 30;1(7):466–9.
 156. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, et al. Effect of Long-term Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis. *Cancer Prevention Research*. 2012 Aug 1;5(8):1007–14.
 157. Herrera I, Pascual S, Zapater P, Carnicer F, Bellot P, María Palazón J. The use of β -blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;28(10):1194–7.
 158. He X, Zhao Z, Jiang X, Sun Y. Non-selective beta-blockers and the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Jul 19;14.
 159. Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver International*. 2015 Aug 6;35(8):2009–16.
 160. Chang PY, Chung CH, Chang WC, Lin CS, Lin HH, Dai MS, et al. The effect of propranolol on the prognosis of hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2019 May 24;14(5):e0216828.
 161. Udumyan R, Montgomery S, Duberg AS, Fang F, Valdimarsdottir U, Ekbom A, et al. Beta-adrenergic receptor blockers and liver cancer mortality in a national cohort of hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol*. 2020 May 3;55(5):597–605.
 162. Kim TW, Kim HJ, Chon CU, Won HS, Park JH, Park D II, et al. Is there any vindication for low dose nonselective β -blocker medication in patients with liver cirrhosis? *Clin Mol Hepatol*. 2012;18(2):203.
 163. Weberpals J, Jansen L, van Herk-Sukel MPP, Kuiper JG, Aarts MJ, Vissers PAJ, et al. Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies on cancer patient survival: empirical illustration for beta-blocker use in four cancers with different prognosis. *Eur J Epidemiol*. 2017 Nov 1;32(11):1019–31.

164. Weberpals J, Jansen L, Carr PR, Hoffmeister M, Brenner H. Beta blockers and cancer prognosis – The role of immortal time bias: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jun;47:1–11.
165. Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver International.* 2015 Aug 6;35(8):2009–16.
166. He X, Zhao Z, Jiang X, Sun Y. Non-selective beta-blockers and the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Jul 19;14.
167. Chang PY, Chung CH, Chang WC, Lin CS, Lin HH, Dai MS, et al. The effect of propranolol on the prognosis of hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2019 May 24;14(5):e0216828.
168. Udumyan R, Montgomery S, Duberg AS, Fang F, Valdimarsdottir U, Ekbom A, et al. Beta-adrenergic receptor blockers and liver cancer mortality in a national cohort of hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol.* 2020 May 3;55(5):597–605.
169. Kim TW, Kim HJ, Chon CU, Won HS, Park JH, Park D Il, et al. Is there any vindication for low dose nonselective β -blocker medication in patients with liver cirrhosis? *Clin Mol Hepatol.* 2012;18(2):203.
170. Weberpals J, Jansen L, van Herk-Sukel MPP, Kuiper JG, Aarts MJ, Vissers PAJ, et al. Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies on cancer patient survival: empirical illustration for beta-blocker use in four cancers with different prognosis. *Eur J Epidemiol.* 2017 Nov 1;32(11):1019–31.
171. Weberpals J, Jansen L, Carr PR, Hoffmeister M, Brenner H. Beta blockers and cancer prognosis – The role of immortal time bias: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jun;47:1–11.
172. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182–236.
173. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245–66.
174. Goldberg D, Mantero A, Kaplan D, Delgado C, John B, Nuchovich N, et al. Accurate long-term prediction of death for patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2022 Sep 1;76(3):700–11.
175. Celsa C, Stornello C, Giuffrida P, Giacchetto CM, Grova M, Rancatore G, et al. Direct-acting antiviral agents and risk of Hepatocellular carcinoma: Critical appraisal of the evidence. *Ann Hepatol.* 2022 Jan;27:100568.
176. Fiorino S. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(45):12896.

177. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: The ADRESS-HCC risk model. *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3485–93.
178. Yi S, Choi J, Yi J, Lee Y, Han KJ. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer*. 2018 Jul 18;124(13):2748–57.
179. Mehta G, Macdonald S, Cronberg A, Rosselli M, Khera-Butler T, Sumpter C, et al. Short-term abstinence from alcohol and changes in cardiovascular risk factors, liver function tests and cancer-related growth factors: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2018 May 5;8(5):e020673.
180. He X, Zhao Z, Jiang X, Sun Y. Non-selective beta-blockers and the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Jul 19;14.
181. Wang J, Li X. Impact of statin use on the risk and prognosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 12;33(12):1603–9.
182. Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, Fu CE, Lim WH, Xiao J, et al. Meta-analysis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Mar 10;57(6):600–9.
183. Zhang ML, Fan YX, Meng R, Cai WK, Yin SJ, Zhou T, et al. Proton Pump Inhibitors and Cancer Risk. *Am J Clin Oncol*. 2022 Nov;45(11):475–85.
184. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022 Jan 14;28(2):216–29.
185. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2021 Jun 1;30(6):1218–28.



ANEXOS



ANEXOS:

Tabla suplementaria 1

Supplementary Table 1: Fine and Gray and Cox regression analysis for all cancers combined

Variable	Fine and Gray competing risk regression analysis				Cox regression analysis			
	Univariable analysis		Multivariable analysis		Univariable analysis		Multivariable analysis	
	SHR (95% CI)	p-value	SHR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	1.00 (0.97-1.03)	0.930			1.00 (0.97-1.04)	0.776		
Sex (Female)	0.70 (0.35-1.43)	0.330			0.64 (0.31-1.31)	0.219		
Etiology (Alcohol)	1.18 (0.63-2.21)	0.600			1.26 (0.67-2.37)	0.465		
Etiology (Virus)	1.47 (0.79-2.74)	0.230			1.37 (0.73-2.57)	0.326		
Tobacco (Smoker)	3.20 (1.36-7.55)	0.008	3.14 (1.33-7.38)	0.009	3.42 (1.46-7.99)	0.005	3.40 (1.45-7.94)	0.005
(Former-smoker)	2.63 (1.12-6.18)	0.026	2.54 (1.08-5.98)	0.033	2.75 (1.17-6.49)	0.021	2.58 (1.09-6.12)	0.032
Previous episodes of								
Ascites	0.88 (0.46-1.68)	0.690			1.07 (0.55-2.07)	0.853		
Encephalopathy	1.26 (0.40-3.98)	0.690			1.27 (0.39-4.15)	0.688		
Upper gastrointestinal bleeding	1.17 (0.53-2.57)	0.700			1.27 (0.58-2.76)	0.548		
Child-Pugh score (B+C vs. A)	1.49 (0.74-3.00)	0.270			1.82 (0.89-3.74)	0.104		
MELD score	1.01 (0.93-1.09)	0.870			1.04 (0.95-1.14)	0.411		
Varices	1.24 (0.65-2.33)	0.510			1.40 (0.73-2.67)	0.308		
Beta-Blockers	1.16 (0.57-2.37)	0.680			1.30 (0.65-2.61)	0.463		
Proton pump inhibitors	0.88 (0.44-1.73)	0.700			0.91 (0.46-1.80)	0.788		
SID	1.74 (0.63-4.84)	0.280			1.81 (0.56-5.91)	0.323		
Diuretics	0.69 (0.35-1.36)	0.280			0.76 (0.38-1.54)	0.451		
Lactulose	2.04 (0.90-4.61)	0.088	1.86 (0.78-4.42)	0.160	2.22 (0.93-5.30)	0.073	2.05 (0.85-4.96)	0.109
Statins	1.25 (0.53-2.96)	0.620			1.38 (0.58-3.30)	0.466		
Metformin	0.72 (0.28-1.83)	0.490			0.71 (0.28-1.82)	0.479		

SHR = ~~subdistribution~~ hazard ratio derived from Fine and Gray analysis; HR = Hazard ratio derived from Cox regression analysis; 95% CI = 95% confidence interval. Fine-Gray analysis was performed to evaluate cancer outcome with the composite variable made up of deaths from any cause and liver transplantation as a competing event. Variables with p-values < 0.1 in the univariable analysis were included in the multivariable analysis.



Supplementary Table 2: Cox regression analysis for all cancers combined (time-varying covariates)

Time-varying variable	Cox regression analysis (time-varying covariates)		Cox regression analysis (time-varying covariates)	
	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Child-Pugh score (B+C vs. A)	1.91 (1.03-3.53)	0.040	2.21 (0.72-6.76)	0.163
MELD	1.01 (0.95-1.06)	0.833		
Varices	1.42 (0.85-2.36)	0.182		
Tobacco (Smoker) (Former-smoker)	3.30 (1.40-7.79) 3.32 (1.40-7.86)	0.006 0.006	3.20 (1.22-8.37) 3.36 (1.30-8.72)	0.018 0.013
Beta-Blockers	1.39 (0.82-2.37)	0.218		
Proton pump inhibitors	0.84 (0.50-1.43)	0.531		
SID	1.64 (0.66-4.09)	0.290		
Diuretics	0.80 (0.46-1.39)	0.425		
Lactulose	1.60 (0.73-3.52)	0.243		
Statins	1.30 (0.68-2.48)	0.435		
Metformin	0.82 (0.41-1.67)	0.587		
Red blood cells (x10 ¹² /L)	0.92 (0.65-1.32)	0.662		
Hemoglobin (g/dL)	1.01 (0.90-1.15)	0.837		
Hematocrit (%)	1.00 (0.96-1.05)	0.984		
Platelets (x10 ⁹ /L)	1.00 (0.99-1.00)	0.046	1.00 (0.99-1.01)	0.931
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	0.89 (0.78-1.01)	0.078	0.79 (0.60-1.05)	0.100
INR	1.29 (0.48-3.45)	0.617		
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	1.01 (1.00-1.02)	0.151		
Albumin (g/dL)	0.74 (0.44-1.24)	0.247		
GOT (IU/L)	1.01 (1.00-1.01)	0.001	1.00 (0.99-1.00)	0.564

Tabla suplementaria 2

GPT (IU/L)	1.01 (1.00-1.02)	0.133		
Alkaline phosphatase (IU/L)	1.00 (1.00-1.01)	0.052	1.00 (1.00-1.01)	0.617
GGT (IU/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.476		
Creatinine (mg/dL)	0.26 (0.07-0.97)	0.045	0.44 (0.07-2.79)	0.381
Urea (mg/dL)	0.97 (0.95-1.00)	0.024	0.98 (0.95-1.01)	0.247
Glucose (mg/dL)	1.00 (0.99-1.00)	0.299		
Sodium (mmol/L)	0.95 (0.88-1.03)	0.227		
Potassium (mmol/L)	1.00 (0.59-1.68)	0.999		
Cholesterol (mg/dL)	1.00 (0.99-1.01)	0.942		
Bilirubin (mg/dL)	1.20 (0.97-1.50)	0.099	0.79 (0.46-1.35)	0.386

HR = Hazard ratio derived from Cox regression analysis; 95% CI = 95% confidence interval. Variables con p-values < 0.1 in the univariable analysis were included in the multivariable analysis.

Supplementary Table 3: Regression analysis for liver cancer

Variable	Fine and Gray competing risk regression analysis				Cox regression analysis			
	Univariable analysis		Multivariable analysis		Univariable analysis		Multivariable analysis	
	SHR (95% CI)	p-value	SHR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	0.98 (0.94-1.02)	0.310			0.98 (0.94-1.03)	0.482		
Sex (Female)	0.63 (0.23-1.69)	0.350			0.55 (0.20-1.48)	0.482		
Etiology (Alcohol)	0.75 (0.32-1.74)	0.500			0.83 (0.36-1.96)	0.678		
Etiology (Virus)	3.37 (1.32-8.57)	0.011	4.25 (1.76-10.30)	0.001	3.12 (1.22-7.96)	0.018	3.99 (1.51-10.50)	0.005
Tobacco (Smoker)	2.97 (0.89-9.91)	0.077	2.59 (0.78-8.58)	0.120	3.40 (1.02-11.32)	0.046	3.13 (0.93-10.50)	0.065
(Former-smoker)	3.42 (1.07-10.90)	0.038	4.14 (1.38-12.42)	0.011	3.68 (1.15-11.73)	0.028	4.36 (1.30-14.59)	0.017
Previous episodes of								
Ascites	0.66 (0.26-1.64)	0.370			0.80 (0.31-2.05)	0.641		
Encephalopathy	0.68 (0.10-4.80)	0.700			0.73 (0.10-5.48)	0.763		
Upper gastrointestinal bleeding	0.69 (0.20-2.36)	0.550			2.04 (0.72-5.80)	0.180		
Child-Pugh score (B+C vs. A)	3.01 (1.32-6.87)	0.009	2.55 (1.17-5.56)	0.019	3.54 (1.51-8.30)	0.004	2.76 (1.16-6.60)	0.022
MELD score	1.04 (0.96-1.14)	0.310			1.07 (0.96-1.20)	0.193		
Varices	1.34 (0.57-3.14)	0.500			1.53 (0.64-3.65)	0.340		
Beta-Blockers	1.07 (0.42-2.74)	0.880			1.23 (0.48-3.14)	0.666		
Proton pump inhibitors	0.42 (0.14-1.24)	0.120			0.45 (0.15-1.33)	0.148		
SID	2.06 (0.57-7.39)	0.270			2.09 (0.48-8.98)	0.324		
Diuretics	0.52 (0.20-1.35)	0.180			0.56 (0.21-1.53)	0.261		
Lactulose	1.70 (0.53-5.46)	0.370			1.92 (0.57-6.50)	0.294		
Statins	0.66 (0.16-2.78)	0.570			0.77 (0.18-3.32)	0.731		
Metformin	0.50 (0.11-2.18)	0.350			0.48 (0.11-2.04)	0.318		

SHR = ~~subdistribution~~ hazard ratio derived from Fine and Gray analysis. HR = Hazard ratio derived from Cox regression analysis; 95% CI = 95% confidence interval. Fine-Gray analysis was performed to evaluate cancer outcome with the composite variable made up of deaths from any cause and liver transplantation as a competing event. Variables with p-values < 0.1 in the univariable analysis were included in the multivariable analysis.

Tabla suplementaria 3



Supplementary Table 4: Cox regression analysis for liver cancer (time-varying covariates)

Time-varying variable	Cox regression analysis (time-varying covariates)			
	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Child-Pugh score (B+C vs. A)	3.04 (1.49-6.21)	0.002	6.56 (1.36-31.60)	0.019
MELD	1.02 (0.96-1.08)	0.500		
Varices	1.52 (0.78-2.98)	0.219		
Tobacco (Smoker) (Former-smoker)	3.40 (1.01-11.50) 4.47 (1.39-14.30)	0.049 0.012	2.86 (0.70-11.70) 4.34 (1.13-16.70)	0.145 0.033
Beta-Blockers	1.25 (0.62-2.51)	0.500		
Proton pump inhibitors	0.42 (0.18-0.95)	0.037	0.60 (0.18-2.03)	0.413
SID	2.23 (0.79-6.30)	0.130		
Diuretics	0.68 (0.32-1.44)	0.300		
Lactulose	1.11 (0.34-3.63)	0.900		
Statins	0.95 (0.37-2.45)	0.950		
Metformin	0.58 (0.21-1.64)	0.300		
Red blood cells (x10 ¹² /L)	0.64 (0.41-1.01)	0.053	1.23 (0.48-3.15)	0.671
Hemoglobin (g/dL)	0.90 (0.77-1.04)	0.150		
Hematocrit (%)	0.96 (0.91-1.01)	0.110		
Platelets (x10 ⁹ /L)	0.99 (0.98-1.00)	0.012	1.00 (0.99-1.01)	0.942
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	0.83 (0.70-0.99)	0.043	0.65 (0.42-1.02)	0.063
INR	1.48 (0.54-4.06)	0.400		
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	1.01 (1.00-1.02)	0.054	1.01 (0.99-1.03)	0.194
Albumin (g/dL)	0.50 (0.27-0.95)	0.034	1.23 (0.39-3.82)	0.726
GOT (IU/L)	1.01 (1.00-1.01)	0.001	0.99 (0.98-1.00)	0.194

Tabla suplementaria 4

GPT (IU/L)	1.01 (1.00-1.02)	0.140		
Alkaline phosphatase (IU/L)	1.01 (1.00-1.01)	0.001	1.01 (1.00-1.01)	0.090
GGT (IU/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.800		
Creatinine (mg/dL)	0.09 (0.01-0.63)	0.016	0.20 (0.01-4.01)	0.292
Urea (mg/dL)	0.96 (0.93-1.00)	0.024	0.97 (0.93-1.02)	0.232
Glucose (mg/dL)	0.99 (0.98-1.00)	0.200		
Sodium (mmol/L)	0.97 (0.87-1.08)	0.600		
Potassium (mmol/L)	0.64 (0.32-1.26)	0.200		
Cholesterol (mg/dL)	1.00 (0.99-1.01)	0.500		
Bilirubin (mg/dL)	1.32 (1.03-1.68)	0.027	0.63 (0.31-1.28)	0.205

HR = Hazard ratio derived from Cox regression analysis; 95% CI = 95% confidence interval. Variables con p-values < 0.1 in the univariable analysis were included in the multivariable analysis.

Supplementary Table 5: Regression analysis for extrahepatic cancer

Variable	Fine and Gray competing risk regression analysis				Cox regression analysis			
	Univariable analysis		Multivariable analysis		Univariable analysis		Multivariable analysis	
	SHR (95% CI)	p-value	SHR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	1.03 (0.98-1.08)	0.260			1.04 (0.98-1.09)	0.219		
Sex (Female)	0.86 (0.31-2.41)	0.780			0.76 (0.27-2.17)	0.611		
Etiology (Alcohol)	2.11 (0.79-5.67)	0.140			2.19 (0.81-5.91)	0.123		
Etiology (Virus)	0.49 (0.17-1.40)	0.190			0.49 (0.17-1.40)	0.185		
Tobacco (Smoker)	3.04 (0.91-10.14)	0.071	3.04 (0.91-10.14)	0.071	3.43 (1.03-11.41)	0.044	3.43 (1.03-11.41)	0.044
(Former-smoker)	1.69 (0.46-6.22)	0.430	1.69 (0.46-6.22)	0.430	1.83 (0.49-6.81)	0.369	1.83 (0.49-6.81)	0.369
Previous episodes of								
Ascites	1.30 (0.50-3.37)	0.590			1.49 (0.57-3.91)	0.419		
Encephalopathy	2.07 (0.48-9.00)	0.330			2.01 (0.46-8.82)	0.354		
Upper gastrointestinal bleeding	1.88 (0.67-5.29)	0.230			2.04 (0.72-5.80)	0.180		
Child-Pugh score (B+C vs. A)	0.26 (0.03-2.03)	0.200			0.35 (0.05-2.61)	0.303		
MELD score	0.94 (0.80-1.11)	0.470			0.98 (0.83-1.15)	0.781		
Varices	1.07 (0.41-2.79)	0.890			1.25 (0.48-3.29)	0.647		
Beta-Blockers	1.21 (0.42-3.46)	0.730			1.39 (0.49-3.95)	0.535		
Proton pump inhibitors	1.85 (0.72-4.77)	0.200			1.85 (0.71-4.81)	0.204		
SID	1.39 (0.20-9.98)	0.740			1.45 (0.19-10.90)	0.721		
Diuretics	1.04 (0.39-2.80)	0.930			1.08 (0.40-2.92)	0.879		
Lactulose	2.37 (0.70-8.01)	0.170			2.63 (0.75-9.16)	0.129		
Statins	2.14 (0.70-6.51)	0.180			2.28 (0.74-7.00)	0.149		
Metformin	1.09 (0.33-3.66)	0.880			1.06 (0.30-3.69)	0.926		

SHR = subdistribution hazard ratio derived from Fine and Gray analysis; HR = Hazard ratio derived from Cox regression analysis; 95% CI = 95% confidence interval. Fine-Gray analysis was performed to evaluate cancer outcome with the composite variable made up of deaths from any cause and liver transplantation as a competing event. Variables with p-values < 0.1 in the univariable analysis were included in the multivariable analysis.

Tabla suplementaria 5



Supplementary Table 6: Cox regression analysis for extrahepatic cancer (time-varying covariates)

Time-varying variable	Cox regression analysis (time-varying covariates)			
	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Child-Pugh score (B+C vs. A)	0.63 (0.15-2.66)	0.525		
MELD	0.97 (0.85-1.10)	0.647		
Varices	1.28 (0.58-2.82)	0.544		
Tobacco (Smoker) (Former-smoker)	3.15 (0.95-10.50) 2.18 (0.58-8.15)	0.061 0.248	2.32 (0.64-8.40) 1.68 (0.41-6.80)	0.201 0.468
Beta-Blockers	1.63 (0.73-3.66)	0.236		
Proton pump inhibitors	1.87 (0.87-4.04)	0.110		
SID	0.80 (0.11-5.91)	0.827		
Diuretics	0.98 (0.43-2.27)	0.971		
Lactulose	2.39 (0.82-6.97)	0.112		
Statins	1.85 (0.74-4.61)	0.189		
Metformin	1.22 (0.46-3.24)	0.688		
Red blood cells (x10 ¹² /L)	1.68 (0.91-3.08)	0.100		
Hemoglobin (g/dL)	1.26 (1.01-1.57)	0.037	1.18 (0.91-1.53)	0.203
Hematocrit (%)	1.08 (0.98-1.18)	0.451		
Platelets (x10 ⁹ /L)	1.00 (0.99-1.01)	0.942		
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	0.97 (0.79-1.18)	0.742		
INR	0.78 (0.08-7.37)	0.824		
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	0.98 (0.91-1.06)	0.682		
Albumin (g/dL)	1.41 (0.58-3.45)	0.454		
GOT (IU/L)	1.01 (1.00-1.01)	0.082	1.00 (1.00-1.01)	0.379

Tabla suplementaria 6

GPT (IU/L)	1.00 (0.99-1.02)	0.597
Alkaline phosphatase (IU/L)	0.99 (0.98-1.00)	0.236
GGT (IU/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.460
Creatinine (mg/dL)	0.72 (0.16-3.17)	0.664
Urea (mg/dL)	0.99 (0.95-1.02)	0.377
Glucose (mg/dL)	1.00 (0.99-1.01)	0.959
Sodium (mmol/L)	0.93 (0.83-1.05)	0.236
Potassium (mmol/L)	1.85 (0.86-4.00)	0.116
Cholesterol (mg/dL)	1.00 (0.99-1.01)	0.488
Bilirubin (mg/dL)	0.96 (0.60-1.54)	0.873

HR = Hazard ratio derived from Cox regression analysis; 95% CI = 95% confidence interval. Variables con p-values < 0.1 in the univariable analysis were included in the multivariable analysis.

Tabla suplementaria 7

Supplementary Table 7: HCC Cox regression

variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	beta	HR (95% CI for HR)	P val	beta	HR (95% CI for HR)	P val
Edad	0.005	1.005 (0.9649-1.046)	0.814			
Sexo	-0.019	0.9814 (0.4772-2.018)	0.959			
Etiologia (vs alcohol)						
virus	0.591	1.8059 (0.8131-4.011)	0.147			
alcohol+virus	0.653	1.9207 (0.6489-5.685)	0.238			
otras	-0.193	0.8247 (0.2250-3.023)	0.771			
Meld	0.024	1.024 (0.9248-1.135)	0.644			
Child_cat (B-C vs. A)	0.866	2.378 (1.117-5.063)	0.025	0.484	1.62 (0.58-4.54)	0.356
Varices_HTP	0.012	1.012 (0.4987-2.056)	0.973			
Prev_HDA	0.088	1.092 (0.4471-2.668)	0.846			
Prev_ascit	-0.432	0.6492 (0.2975-1.417)	0.278			
DIABETES	0.125	1.133 (0.5668-2.263)	0.724			
Tabaco						
Smoker	0.703	2.020 (0.8689-4.698)	0.102			
Ex-smoker	0.632	1.882 (0.8075-4.386)	0.143			
BB	0.502	1.652 (0.816-3.343)	0.163			
IBPs	-0.625	0.5354 (0.2327-1.232)	0.142			
DIS	-0.074	0.9288 (0.1261-6.843)	0.942			
diureticos	-0.216	0.8055 (0.3713-1.748)	0.584			
lactulosa	-0.092	0.912 (0.2162-3.847)	0.900			
Estatinas	0.036	1.037 (0.3129-3.436)	0.953			
metformina	-0.406	0.6662 (0.2333-1.902)	0.448			
TTOVHC	0.405	1.499 (0.7578-2.964)	0.245			
TTOVHB	-17.290	3.112e-08 (0-Inf)	0.997			
Hties	-0.323	0.7237 (0.4401-1.19)	0.202			

variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	beta	HR (95% CI for HR)	P val	beta	HR (95% CI for HR)	P val
Hb	-0.096	0.9084 (0.775-1.065)	0.236			
Htcto	-0.037	0.9633 (0.91-1.02)	0.199			
Plaq	-0.006	0.994 (0.9868-1.001)	0.110			
Leucos	-0.162	0.8503 (0.7092-1.019)	0.080	-0.122	0.89 (0.74-1.07)	0.199
INR	-0.073	0.93 (0.2343-3.691)	0.918			
Alfafetoprot	0.002	1.002 (0.9897-1.015)	0.731			
Alb	-0.923	0.3972 (0.2068-0.763)	0.006	-0.409	0.66 (0.26-1.73)	0.401
GOT	0.008	1.008 (0.9991-1.018)	0.077	0.003	1.00 (0.99-1.02)	0.574
GPT	0.002	1.002 (0.9906-1.014)	0.716			
FA	0.006	1.006 (1.003-1.009)	0.001	0.005	1.008 (1.00-1.01)	0.017
GGT	0.002	1 (0.9985-1.002)	0.804			
Cr	-0.896	0.4083 (0.07338-2.272)	0.306			
Urea	0.006	1.006 (0.9815-1.03)	0.654			
Glucosa	-0.002	0.9975 (0.9871-1.008)	0.644			
Na	-0.042	0.9591 (0.8437-1.09)	0.523			
K	-0.300	0.7411 (0.3472-1.582)	0.439			
Col	-0.006	0.9944 (0.9844-1.005)	0.277			
Bi	0.135	1.145 (0.8995-1.457)	0.272			

Tabla suplementaria 8

Supplementary Table 8: Extrahepatic cancer univariate Cox regression

variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	beta	HR (95% CI for HR)	p.value	beta	HR (95% CI for HR)	p.value
Edad	0.050	1.05 (1.004-1.10)	0.033	0.062	1.06 (1.01-1.13)	0.026
Sexo	-0.044	0.96 (0.43-2.13)	0.914			
Etiologia (vs alcohol)						
virus	-0.696	0.50 (0.19-1.32)	0.161			
alcohol+virus	-0.509	0.60 (0.13-2.71)	0.508			
otras	0.313	1.37 (0.54-3.48)	0.511			
Meld	0.011	1.01 (0.90-1.13)	0.853			
Child_cat_rec	-0.529	0.59 (0.18-1.96)	0.389			
Varices_HTP	1.148	3.15 (1.19-8.36)	0.021	1.189	3.28 (1.10-9.84)	0.034
Prev_HDA	0.545	1.73 (0.73-4.09)	0.216			
Prev_ascit	0.439	1.55 (0.73-3.32)	0.260			
DIABETES	-0.156	0.86 (0.39-1.87)	0.695			
Tabaco						
Smoker	0.793	2.21 (0.95-5.17)	0.067	0.925	2.52 (0.94-6.74)	0.065
Ex-smoker	-0.032	0.97 (0.35-2.69)	0.951	-0.741	0.48 (0.14-1.62)	0.235
BB	-0.213	0.81 (0.33-1.99)	0.645			

variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	beta	HR (95% CI for HR)	p.value	beta	HR (95% CI for HR)	p.value
IBPs	0.471	1.60 (0.76-3.39)	0.218			
DIS	1.299	3.67 (1.09-12.36)	0.037	0.356	1.43 (0.37-5.57)	0.608
diureticos	0.437	1.55 (0.72-3.33)	0.263			
lactulosa	0.990	2.69 (0.92-7.94)	0.073	0.962	2.62 (0.81-8.43)	0.107
Estatinas	1.277	3.59 (1.50-8.60)	0.004	1.078	2.94 (1.02-8.50)	0.046
metformina	0.214	1.24 (0.50-3.08)	0.645			
TTOVHC	-0.694	0.50 (0.21-1.24)	0.133			
TTOVHB	-17.240	3.2e-08 (0-Inf)	0.997			
Hties	0.165	1.18 (0.68-2.06)	0.562			
Hb	0.114	1.12 (0.94-1.34)	0.216			
Htcto	0.026	1.03 (0.96-1.10)	0.442			
Plaq	0.001	1.001 (0.99-1.008)	0.837			
Leucos	0.027	1.03 (0.86-1.22)	0.764			
INR	-0.294	0.75 (0.15-3.59)	0.714			
Alfafetoprot	-0.103	0.90 (0.78-1.06)	0.203			
Alb	0.086	1.09 (0.48-2.46)	0.836			
GOT	0.004	1.004 (0.99-1.02)	0.468			
GPT	-1.6e-05	1 (0.99-1.01)	0.998			

variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	beta	HR (95% CI for HR)	p.value	beta	HR (95% CI for HR)	p.value
FA	-0.002	1.00 (0.99-1.01)	0.690			
GGT	-0.001	1.00 (0.997-1.003)	0.634			
Cr	0.312	1.37 (0.46-4.03)	0.571			
Urea	0.011	1.01 (0.99-1.04)	0.413			
Glucosa	0.006	1.01 (0.998-1.014)	0.127			
Na	-0.044	0.96 (0.83-1.10)	0.532			
K	0.853	2.35 (1.03-5.33)	0.041	0.489	1.63 (0.69-3.85)	0.265
Col	-0.001	1.00 (0.99-1.01)	0.930			
Bi	-0.083	0.92 (0.63-1.33)	0.661			



Tabla suplementaria 9

Supplementary Table 9: Exitus or liver transplant univariate Cox regression

Univariate analysis			
variable	beta	HR (95% CI for HR)	p.value
Edad	0.044	1.05 (1.01-1.08)	0.011
Sexo	-0.861	0.43 (0.20-0.91)	0.028
Etiologia (vs alcohol)			
virus	-0.813	0.44 (0.22-0.93)	0.032
alcohol+virus	0.212	1.24 (0.58-2.89)	0.626
otras	-0.448	0.64 (0.26-1.58)	0.330
Meld	0.145	1.16 (1.08-1.23)	9.8e-06
Child_cat (B-C vs. A)	0.987	2.68 (1.43-5.03)	0.002
Varices_HTP	1.181	3.26 (1.51-7.02)	0.003
Prev_HDA	0.620	1.86 (0.97-3.57)	0.062
Prev_ascit	0.895	2.45 (1.36-4.40)	0.003
DIABETES	-0.524	0.59 (0.31-1.13)	0.110
Tabaco			
Smoker	0.690	1.99 (0.998-3.98)	0.051
Ex-smoker	0.243	1.28 (0.61-2.68)	0.521
BB	0.704	2.02 (1.11-3.68)	0.021
IBPs	0.305	1.36 (0.75-2.46)	0.317
DIS	0.227	1.26 (0.30-5.20)	0.754
diureticos	0.566	1.76 (0.98-3.15)	0.057
lactulosa	0.815	2.26 (1.00-5.09)	0.049
Estatinas	0.680	1.97 (0.92-4.26)	0.083
metformina	-0.627	0.53 (0.21-1.36)	0.189

Univariate analysis			
variable	beta	HR (95% CI for HR)	p.value
TTOVHC	-0.821	0.44 (0.21-0.91)	0.028
TTOVHB	-17.41	2.7e-08 (0-Inf)	0.996
Hties	-0.434	0.65 (0.42-0.997)	0.048
Hb	-0.024	0.98 (0.85-1.12)	0.743
Htcto	-0.025	0.98 (0.93-1.03)	0.324
Plaq	-0.008	0.99 (0.99-0.998)	0.011
Leucos	-0.064	0.938 (0.81-1.09)	0.398
INR	1.020	2.77 (1.47-5.23)	0.002
Alfafetoprot	-0.008	0.99 (0.97-1.02)	0.572
Alb	-1.445	0.24 (0.14-0.40)	0.0001
GOT	0.006	1.006 (0.997-1.015)	0.190
GPT	-0.0004	0.9996 (0.988-1.012)	0.951
FA	0.003	1.003 (0.999-1.008)	0.123
GGT	0.0003	1 (0.999-1.002)	0.670
Cr	0.636	1.89 (1.06-3.37)	0.032
Urea	-0.0007	0.999 (0.976-1.023)	0.956
Glucosa	-0.0003	0.999 (0.992-1.008)	0.946
Na	-0.183	0.83 (0.76-0.92)	0.0002
K	0.580	1.79 (0.94-3.39)	0.077
Col	-0.007	0.99 (0.98-1.002)	0.125
Bi	0.290	1.34 (1.15-1.56)	0.0002

Documento suplementario 1: Consentimiento informado

Hoja de Información al Paciente
Unidad Hepática
CIBERehd
Hospital General Universitario de Alicante

Título del estudio: *Caracterización de la interacción entre el Sistema Inmune y el Sistema Nervioso Simpático y su relación con el desarrollo de hepatocarcinoma en cirrosis*

Introducción y objetivo del estudio: le proponemos participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital General Universitario de Alicante. Los pacientes como usted que sufren un problema del hígado conocido como cirrosis son seguidos estrechamente con visitas cada 6 meses y analíticas y/o ecografías para detectar cualquier cambio en su hígado que sugiera el desarrollo de un tumor y así poder tratar estas lesiones lo antes posible.

No se conocen los factores que hacen que unas personas con cirrosis desarrollen estos tumores y otras no. Existen trabajos que sugieren que algunos pacientes con cirrosis mantienen una inflamación excesiva en su hígado durante mucho tiempo que entre otros factores puede ser consecuencia de la llegada de fragmentos de bacterias o de otros gérmenes desde el intestino al hígado. La inflamación del hígado es consecuencia de la respuesta del sistema inmune (de las células que defienden al organismo) contra estas sustancias extrañas y normalmente no debe mantenerse mucho tiempo porque puede acabar dañando al propio paciente. Existen otros sistemas del organismo (como

el sistema nervioso) que regulan la respuesta inflamatoria causada por el sistema inmune limitandola en el tiempo y a los órganos donde haya un problema. Si esta regulación falla y se produce una inflamación crónica excesiva puede progresar la cirrosis y aumentar el riesgo de desarrollar tumores. Igualmente, si el sistema inmune se frena excesivamente puede no eliminar las células tumorales que aparezcan.

Objetivo del estudio: el objetivo de este estudio es conocer como funcionan estos dos sistemas (inmune y nervioso) en pacientes como usted con cirrosis y como pueden cambiar a lo largo del tiempo y ver si estos cambios guardan alguna relación con la evolución de su enfermedad y el riesgo de aparición de tumores.

Participación voluntaria

Es muy importante que usted sepa que es libre de decidir si quiere participar en este estudio, sin que esto condicione la atención médica que se le está prestando y se le prestará en adelante. Además, podría retirar su consentimiento para este estudio en cualquier momento sin necesidad de tener que dar explicaciones. Si decide retirar su consentimiento después de habernos facilitado las muestras, tiene que avisarnos para que sus muestras sean destruidas.

Descripción general del estudio

Si acepta participar en el estudio, deberá firmar el consentimiento informado que acompaña a esta hoja de información del que se le proporcionará una

copia, y el consentimiento para donar una parte de la sangre que se le extraiga en las analíticas rutinarias que su médico le realiza al banco de muestras del Hospital General Universitario de Alicante. En esta muestra de sangre se va a estudiar si existen fragmentos de ADN de bacterias (material genético de bacterias) para conocer si pueden existir bacterias en una cantidad tan pequeña que no se identificarían por los medios habituales. En ningún caso se va a estudiar material genético humano. Igualmente, se determinarán una serie de moléculas (citoquinas) que se elevan cuando se activa el sistema inmune y otras como las catecolaminas que indican el grado de activación del sistema nervioso. También se va a estudiar que células de sus sistema inmune están más activadas y su grado de activación. Además, se recogerán datos clínicos referentes a la evolución de su enfermedad y a su situación clínica coincidiendo con cada muestra de sangre.

Confidencialidad

Todos los datos clínicos referentes a su enfermedad se tratarán en todo momento de manera confidencial y anónima, identificándolos mediante un código y no por su nombre ni cualquier otro identificador que le relacione con esta información. En todo momento se respetará la normativa sobre el tratamiento de datos personales regulada por la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Aunque los resultados globales sean publicados, no se revelará su identidad, que sólo será conocida por el Investigador Principal. Usted tiene derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición al uso de sus datos personales en cualquier momento para lo que deberá dirigirse al Investigador. Su nombre

o identidad no aparecerán en ningún informe, resultado o publicación relacionada con el estudio.

Otra información relevante

Este estudio se realiza respetando los principios de la Declaración de Helsinki y enmiendas referente a la investigación médica en seres humanos y de acuerdo con la normas de Buena Práctica Clínica. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

Este estudio es un estudio sin ánimo de lucro que pretende responder a preguntas que se consideran relevantes en el futuro tratamiento de pacientes como usted. Los costes de las pruebas de laboratorio son financiados por una beca pública concedida por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad). Ninguno de los investigadores ni el centro reciben gratificación económica alguna por su participación en el estudio. Con este estudio no se pretende desarrollar ningún procedimiento que conduzca a un registro de patente comercial.

Contacto

Si tiene alguna duda sobre la información que acaba de leer, pregunte al médico que le ha facilitado esta hoja. Si en el futuro surge algún problema relacionado con el estudio puede contactar con el investigador principal, Dr. Pedro Zapater (Centro de Investigación en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas del Hospital Universitario de Alicante, teléfono: 965913928) o alguno de sus colaboradores.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: “*Caracterización de la interacción entre el Sistema Inmune y el Sistema Nervioso Simpático y su relación con el desarrollo de hepatocarcinoma en cirrosis*”

Yo,
(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En,.....a..... de..... de.....

Firma del participante

Fecha:

Firma del Investigador

Fecha:



Documento suplementario 2: Artículo publicado

- **Herrera I**, Almenara S, Bellot P, Miralles C, Rodriguez M, Gómez-González L, Palazón JM, Pascual S, Zapater P. Tobacco is a Leading Risk Factor for Liver and Extrahepatic Cancers in Patients With Liver Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *J Clin Exp Hepatol.* 2024 Nov-Dec;14(6):101472. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101472. Epub 2024 Jun 22. PMID: 39100888; PMCID: PMC11292550.



Tobacco is a Leading Risk Factor for Liver and Extrahepatic Cancers in Patients With Liver Cirrhosis: A Prospective Cohort Study



Iván Herrera^{*,†,‡}, Susana Almenara^{†,‡,§}, Pablo Bellot^{*,†,||}, Cayetano Miralles^{*,‡}, María Rodríguez^{*,‡},
Lucía Gómez-González[¶], José M. Palazón^{*,‡}, Sonia Pascual^{*,†,||}, Pedro Zapater^{†,‡,§,||}

^{*}Liver Unit, Dr. Balmis General University Hospital, Alicante, Spain, [†]Institute of Research, Development and Innovation in Healthcare Biotechnology of Elche (IDiBE), University Miguel Hernández de Elche, Spain, [‡]Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain, [§]Clinical Pharmacology Unit, Dr. Balmis General University Hospital, Alicante, Spain, ^{||}CIBERehd, Health Institute Carlos III, Madrid, Spain and [¶]Oncology Department Dr. Balmis General University Hospital, Alicante, Spain

Background & aims: This study aims to assess the incidence and characteristics of all cancers, hepatocellular carcinoma (HCC), and extrahepatic cancers in patients with cirrhosis of various etiologies. **Methods:** Prospective cohort study in patients with cirrhosis but no cancer, followed every 6–9 months through the HCC early detection program. Cancer incidence was compared with Spanish population data to calculate standardized incidence ratios (SIR), and cumulative incidence was calculated separately for cancer and competing events. Longitudinal outcomes were assessed with multivariate Fine-Gray and Cox regression models. **Results:** A total of 215 patients (68.4% male, median age 61 years) were included. Cirrhotic etiology was alcohol (38%), hepatitis B or C virus infection (36%), alcohol plus hepatitis B or C virus infection (9%), and other causes (17%). Sixty percent were current or former smokers. Thirty-nine cancers were observed (56% liver cancer), while 3.3 were expected (SIR 11.7; 95% confidence interval [CI] 8.6–16.1). Ten (4.6%) patients were censored for liver transplantation and 34 (15.8%) for death, constituting relevant competing risks. Smoking was significantly associated with overall cancer incidence (smokers: subdistribution hazard ratio [SHR] 3.14, 95% CI 1.33–7.38; former smokers: SHR 2.54, 95% CI 1.08–5.98). In the multivariable regression analysis, viral etiology, Child-Pugh score (B or C versus A), and smoking were associated with liver cancer, and smoking with extrahepatic cancer. **Conclusions:** Patients with cirrhosis have an 11-fold risk of cancer compared to the general population. Risk is increased in liver and non-liver cancers. Active surveillance of any type of cancer and smoking cessation interventions are needed in these patients. (J CLIN EXP HEPATOL 2024;14:101472)

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and the third cause of cancer death worldwide.¹ Advanced liver fibrosis and cirrhosis are the main risk factors for HCC, with 70%–90% of all detected HCCs occurring in patients with chronic liver disease or cirrhosis.² Several predictors of HCC relate to the severity of cirrhosis, including parameters indicative of liver failure, such as bilirubin, albumin, and prothrombin activity; and of portal hypertension, such as platelet count, the presence of varices, and a hepatic venous pressure gradient of over 10 mmHg.^{2,3}

Retrospective studies have estimated a twofold risk of extrahepatic cancers in patients with cirrhosis of any etiology.^{4–7} These studies identified patients and cancers in discharge diagnosis registers and medical records,

obtaining limited information on potential confounders and changes over time in disease severity, comorbidities, drugs, or exposure to carcinogens such as tobacco or alcohol.⁷ Previous studies in patients with primary biliary cirrhosis have reported conflicting results, with some studies reporting an increased risk of liver cancer^{8–10} and others finding no association.^{11–14} A systematic review and meta-analysis found double the prevalence of colorectal neoplasia in patients with hepatitis and cirrhosis compared with the general population.¹⁵ Data at five years follow-up in a cohort of 1671 French patients with biopsy-confirmed hepatitis B or C virus were published in 2018, showing an increased risk of extrahepatic cancers compared to the general French population.¹⁶ Both in this study and in a previous retrospective one, extrahepatic cancers were the main

Keywords: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, extrahepatic cancers, tobacco use, risk factors

Received: 18.3.2024; Accepted: 17.6.2024; Available online 22 June 2024

* Address for correspondence: Pedro Zapater, Unidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario Dr. Balmis, C/ Pintor Baeza, 12, 03550 Alicante, Spain. Tel.: +34 965913868; fax: +34 965913896.

E-mail: pzapater@umh.es

Abbreviations: CI: Confidence interval; CIF: Cumulative incidence function; HCC: Hepatocellular carcinoma; MASH: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MRI: Magnetic resonance imaging; SD: Standard deviation; SHR: Subdistribution hazard ratio; SIR: Standardized incidence ratio

<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101472>

cause of death in patients who had achieved hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication.^{16,17} A recently published systematic review and meta-analysis found an eight-fold higher overall pooled incidence rate of extrahepatic cancers compared to HCC in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). However, unlike HCC, the incidence rate of extrahepatic cancers was similar in patients with advanced fibrosis and cirrhosis.¹⁸

There is a need for high-quality, prospective data on the risk of extrahepatic cancers in patients with cirrhosis of any etiology, in order to understand the true risk after controlling for potential confounders. This information has become especially important in the last 10 years, as the management and treatment of these patients have changed significantly. A few studies have even suggested that certain treatments used in these patients, such as antidiabetics, beta-blockers, or statins, could modify the risk of cancer.^{19,20} Thus, this study aims to assess the incidence and describe the characteristics of any cancer, HCC, and extrahepatic cancers in patients with cirrhosis of various etiologies.

METHODS

Patients

The study included patients with cirrhosis of any etiology but no diagnosis of cancer who were enrolled in the HCC surveillance program at Dr. Balmis University General Hospital (Alicante, Spain) from January 2015 to June 2016. Hepatologists of the liver unit included only patients with no personal or family history of cancer. At the time of inclusion, all patients underwent anamnesis, physical examination, laboratory tests and imaging tests, and those who showed any suspicious symptom or sign of cancer were excluded and had a complete medical examination.

At baseline, smoking status was obtained from the clinical interview, and patients were classified into three categories: never smokers, ex-smokers, and current smokers. Never smokers were defined as patients who had never smoked until the time of interview, ex-smokers as those who stopped smoking at least one year before the interview, and current smokers as people who smoked at the time or during the year prior to the interview.

According to Spanish guidelines,²¹ all patients underwent blood testing and an abdominal Doppler ultrasound every six months. An abdominal CT scan or magnetic resonance imaging (MRI) was performed if ultrasound findings were suggestive of HCC. When the detected tumor did not meet radiological criteria for HCC, a liver biopsy was performed, following criteria of the European Association for the Study of the Liver.²² Surveillance strategies for extrahepatic cancers were performed according to

Spanish guidelines for different types of cancer, medical history, and family history.

Study Design

Information on patients' clinical evolution was prospectively collected according to surveillance program procedures. The length of follow-up was defined as the time from the inclusion of the patient in the HCC surveillance program until November 2021 or upon liver transplantation or death. Standard clinical and biological data were recorded every six to nine months by the attending hepatologist. Doppler ultrasound was performed by an experienced operator every six months to detect the development of any liver cancer. Following the Baveno VI consensus from 2015,²³ regular endoscopic examinations were performed, associated with preventive therapy whenever needed. All treatments at inclusion and any modification during follow-up were recorded. During the observation period, all events were recorded, including episodes of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, and upper gastrointestinal bleeding. Hematological, biochemical, and coagulation variables were recorded at each hospital visit. All cancers were recorded and classified as liver cancer (HCC and cholangiocarcinoma) or extrahepatic cancer (including lymphoid and related tissue cancers, as well as solid tissue cancers). The ethics committee of Dr. Balmis General University Hospital approved the study protocol, and all patients provided informed consent for inclusion in the study.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation (SD). Categorical variables are presented as counts and percentages. Incidence was calculated as the number of cancer events divided by total person-years at risk. Cancer incidence in the study sample was compared with annual incidence rates from the Spanish population (European Cancer Information System 2020) using the standardized incidence ratio (SIR), computed as the number of observed cases in the study divided by the number of expected cases. To adjust for variability in incidence rates, the person-years at risk were stratified by age groups (50–69 years and >70 years), sex, and calendar year (2015–2021). The expected number of cases was calculated as the sum of the product of the number of person-years for each age/sex group and the corresponding age- and sex-specific incidence rates in the Spanish register. The 95% confidence intervals (CI) of the SIR were calculated using a Poisson distribution. Observed rates were considered significantly different if the confidence interval did not cross the point of null effect (1.00).

The time from the inclusion in the surveillance program to the overall, liver, or extrahepatic cancer event was analyzed using survival analysis. These methods depend on the assumption that censoring is independent. However, censoring because of mortality or liver transplantation is not actually independent, because after one such competing event has occurred, the occurrence of the event of interest is no longer possible. Thus, we calculated the rate of cancer using the cumulative incidence function (CIF) to produce separate estimates for cancer and the competing events of death and liver transplantation. The relationship between baseline demographic and clinical variables and cancer was analyzed using univariable and multivariable proportional hazards regression (Cox regression) and the semiparametric proportional subdistribution hazards model proposed by Fine and Gray²⁴ that more accurately assesses the risk of cancer when a competing risk is present. In a third analysis, analytical parameters, Child-Pugh and Meld scores, smoking status, existence of varices, and chronic drug treatments recorded every 6–9 months during follow-up were evaluated as time-dependent covariates using a Cox proportional-hazards regression model. Subgroup analyses were performed to investigate the interaction between cancer risk and the variables smoking status, viral etiology and Child-Pugh score significantly associated in both Fine-Gray and Cox regression analyses. Any variable yielding a *P* value of 0.1 or below in univariable analyses was included in multivariable analysis. All statistical tests were two-sided, where a *P* value under 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using R Statistical Software (v4.3.0; R Core Team 2023).

RESULTS

Baseline Characteristics

From January 2015 to June 2016, a total of 239 patients were referred to the HCC surveillance program, of which 215 were included in this analysis. Sixteen patients were excluded because they did not give their consent to participate in the study, six patients because they were diagnosed with some type of cancer, and two because their diagnosis of cirrhosis was not confirmed (Supplementary Figure 1). The patients were mainly men (68.4%), with a mean age of 61 years. The etiology of cirrhosis was most frequently alcohol (38.1%), hepatitis B or C virus infection (35.8%), or both (9.3%). Other causes were behind 16.7% of the cases (3% primary biliary cirrhosis, 2% autoimmune cirrhosis, 4% metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, 2% drug-induced, and 5.7% unknown). Sixty percent of the patients were current or former smokers, and 38.6% had type 2 diabetes. Patients were followed for a median of 4.5 years (interquartile range [IQR] 2.5–5.1). Table 1 shows the characteristics of the cohort. There were no missing data

at baseline. Less than 2% of the laboratory results were missing during follow-up which were not imputed nor included in the time-variant analysis.

Cancer Risk

The duration of follow-up was from the date of enrollment in the HCC surveillance program to the date of death, liver transplantation, or November 2021, whichever came first. In total, 39 cancers were diagnosed in 215 patients (820 person-years), whereas only 3.3 would be expected based on population rates, yielding an SIR of 11.7 (95% CI 8.6–16.1; Table 2). A similarly high SIR was observed in both men and women, and in patients aged 50–69 years and in those aged 70 years or older (Table 2). No cancer occurred in patients under 50 years of age. Liver cancer accounted for 56% of all cancers (20 HCC and 2 cholangiocarcinomas) while 44% of cancers were outside the liver. Colorectal cancer was the most common extrahepatic cancer, as shown in Table 3.

Competing Risk Analysis of Cancer Survival

Over follow-up, 10 patients (4.6%) were censored for liver transplantation and 34 (15.8%) for death. Among the patients who died, the causes of death were liver failure (*N* = 10), extrahepatic malignancies (*N* = 8), gastrointestinal bleeding (*N* = 5), cardiovascular diseases (*N* = 5), infections (*N* = 4), primary liver cell carcinoma (*N* = 1), and other non-liver-related causes (*N* = 1). Figure 1 shows the CIF for death + liver transplantation, all cancer, liver cancer, and extrahepatic cancer. The cumulative incidence of death + liver transplantation was 4.4% (at 1 year), 6.9% (2 years), 9.5% (3 years), 12.7% (4 years), 16.9% (5 years), and 18.9% (6 years). These figures were similar to the cumulative incidence of overall cancer (3.9%, 6.4%, 11.1%, 14.3%, 19.2%, and 23.3%, respectively; Figure 1A). Lower and similar incidence of liver cancer (2.4%, 4.0%, 7.1%, 8.2%, 9.9%, 14.0%) and extrahepatic cancer (1.5%, 2.5%, 4.0%, 6.1%, 9.3%, 9.3%) were observed when considered separately (Figure 1B). These data show that death or liver transplantation attributable to a non-cancer cause are relevant competing events, which can complicate the interpretation of classical survival analyses, where death and liver transplantation are considered as non-informative censoring.

Predictors of Overall Cancer Risk

Univariable and multivariable analyses with Fine-Gray and Cox models (Supplementary Table 1) were performed to test associations between baseline predictors and any cancer. Smoking status was the only variable significantly associated with the CIF for any cancer (Table 4), with an SHR of 3.14 (95% CI 1.33–7.38) for smokers and 2.54 (95% CI 1.08–5.98) for former smokers. The CIF for cancer in current and former smokers clearly exceeded that for

Table 1 Baseline patient Characteristics (N = 215).

Variable	Frequency measure
Age, mean \pm SD	60.9 \pm 9.3
Sex, n (%)	
Men	147 (68.4)
Female	68 (31.6)
Etiology of cirrhosis, n (%)	
Alcohol	82 (38.1)
Virus	77 (35.8)
Alcohol + Virus	20 (9.3)
Others	36 (16.7)
History of cirrhotic complications, n (%)	
Ascites	77 (35.8)
Encephalopathy	15 (7.0)
Upper gastrointestinal bleeding	39 (18.1)
Child-Pugh score class, n (%)	
A	175 (81.4)
B	33 (15.3)
C	7 (3.3)
Meld score, mean \pm SD	9.6 \pm 3.4
Varices, n (%)	125 (58.1)
Diabetes, n (%)	83 (38.6)
Tobacco use, n (%)	
Never smoker	86 (40.0)
Smoker	65 (30.2)
Former smoker	64 (29.8)
Chronic medications, n (%)	
Beta-blockers	57 (26.5)
Proton pump inhibitors	72 (33.5)
Selective intestinal decontamination	8 (3.7)
Diuretics	71 (33.0)
Lactulose	18 (8.4)
Statins	27 (12.6)
Metformin	32 (14.9)
Analytical data, mean \pm SD	
Red blood cells ($\times 10^{12}/L$)	4.4 \pm 0.7
Hemoglobin (g/dL)	13.3 \pm 2.2
Hematocrit (%)	40.5 \pm 6.2
Platelets ($\times 10^9/L$)	125.0 \pm 59.3
Leukocytes ($\times 10^9/L$)	5.6 \pm 2.2
International normalized ratio	1.3 \pm 0.4
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	5.7 \pm 19.0
Albumin (g/dL)	3.7 \pm 0.6
GOT (IU/L)	40.5 \pm 34.5

Table 1 (Continued)

Variable	Frequency measure
GPT (IU/L)	29.8 \pm 22.2
Alkaline phosphatase (IU/L)	107.8 \pm 62.8
GGT (IU/L)	111.3 \pm 196.0
Creatinine (mg/dL)	0.9 \pm 0.3
Urea (mg/dL)	33.4 \pm 15.9
Glucose (mg/dL)	115.1 \pm 38.5
Sodium (mmol/L)	140.2 \pm 2.9
Potassium (mmol/L)	4.4 \pm 0.5
Cholesterol (mg/dL)	162.7 \pm 39.8
Bilirubin (mg/dL)	1.2 \pm 1.1

GGT: gamma-glutamyl transferase; GOT: glutamic oxaloacetic transaminase; GPT: glutamate pyruvate transaminase; SD: standard deviation.

death + liver transplantation after 2 years of follow-up. In contrast, the CIF for death + liver transplantation was higher throughout follow-up in never smokers (Figure 2). In the multivariable Cox regression, smoking was the only variable significantly associated with any cancer in smokers (hazard ratio [HR] 3.40, 95% CI 1.45–7.94) and former smokers (HR 2.58, 95% CI 1.09–6.12) (Supplementary Table 1). Similarly, Cox regression analysis including time-varying covariates showed that smoking was the only variable significantly associated with any cancer (Supplementary Table 2).

Predictors of Liver Cancer Risk

Viral etiology of cirrhosis, Child-Pugh score (B or C versus A), and smoking status were significantly associated with liver cancer in both Fine-Gray and Cox regression analyses (Table 4; Supplementary Table 3). The CIF for liver cancer in patients with cirrhosis of viral etiology was higher than for other etiologies, exceeding the CIF for death + liver transplantation throughout the follow-up period (Figure 3). In the case of the tobacco use and Child-Pugh variables, there was an increase in the CIF for liver cancer in current and former smokers and in patients with Child-Pugh class B or C at the time of study inclusion. However, with these variables, in contrast with our results for viral etiology, the CIF values for liver cancer were similar to or below those for death + liver transplantation (Supplementary Figures 2 and 3). The Child-Pugh score and tobacco use were also the only covariates whose value could change during the follow-up that were significantly associated with the appearance over time of liver cancer (Supplementary Table 4).

Predictors of Extrahepatic Cancer Risk

There was only a weak association between tobacco use and extrahepatic cancer risk in the Fine-Gray regression (SHR

Table 2 Observed and Expected Numbers of Cancer and Standardized Incidence Ratio (SIR) for Cancer in 215 Patients with Cirrhosis (820 Person-Years).

	Observed			Expected	SIR (95% CI)
	Any cancer	Liver cancer	Extrahepatic cancer	Any cancer	
All patients	39	22	17	3.3	11.7 (8.6–16.1)
Male	29	17	12	2.4	12.2 (8.5–17.6)
Female	10	5	5	1	10.5 (5.6–19.5)
Age 50–69 years	29	18	11	2.1	14.1 (9.8–20.2)
Age ≥70 years	10	4	6	1.2	8.0 (4.3–15.0)

CI: confidence interval.

Table 3 Extrahepatic Cancers Diagnosed in Patients (N = 215) With Cirrhosis Over 820 Person-Years of Follow-Up.

Cancer type	N (%)
Colorectal	5 (29%)
Gastroesophageal	2 (11.8%)
Pancreatic	2 (11.8%)
Oropharyngeal	2 (11.8%)
Lung	2 (11.8%)
Lymphoma	2 (11.8%)
Prostate	1 (5.9%)
Melanoma	1 (5.9%)
Total	17 (100%)

3.04, 95% CI 0.91–10.14; $P = 0.071$) and Cox regression (HR 3.43, 95% CI 1.03–11.41; $P = 0.044$) (Table 4; Supplementary Table 5), with an increased CIF for extrahepatic cancer that remained below the CIF for death + liver transplantation throughout the follow-up period (Supplementary Figure 4). No significant association was observed between time-dependent covariates and the development of extrahepatic cancer (Supplementary Table 6).

DISCUSSION

Liver cirrhosis is a major source of morbidity and mortality, causing more than 1.32 million deaths in 2017 and imposing a substantial burden of disease on many countries.²⁵ In this prospective, longitudinal study in 215 patients with compensated cirrhosis, 34 participants died and 10 had liver transplants. During the first year of follow-up, the cumulative incidence of the composite variable for death and liver transplant was 4.4%, reaching 16.9% at 5 years. These rates are similar to the mortality rates observed in a recent large retrospective cohort study in adults with cirrhosis but without major life-limiting comorbidities.²⁶

Cirrhosis is the main risk factor for liver cancer (HCC and cholangiocarcinoma), with 70%–90% of all detected HCCs occurring in patients with chronic liver disease or cirrhosis.² Moreover, retrospective and national registry studies conducted in patients with cirrhosis of any etiology have shown a twofold increased risk of extrahepatic cancers.^{4–7,15} Our study closely followed patients with visits every 6 months as part of an active surveillance program for early detection of liver cancer, and we observed an 11-fold risk of cancer in patients with cirrhosis compared to the expected rates in a similar population without cirrhosis (SIR 11.7, 95% CI 8.6–16.1), where extrahepatic cancers accounted for 44% of the total. Previous studies reported lower SIRs than those yielded by our data, of 2.0–6.2 for any cancer^{5,6} and 1.3 to 2.4 for extrahepatic cancer.^{5–7} These data reinforce the need for active surveillance programs to detect liver cancer as well as the need to actively search for other cancers in patients with liver cirrhosis—something that currently does not take place.

Our analysis of possible risk factors for cancer in patients with cirrhosis made use of both a Cox regression analysis and a semiparametric proportional subdistribution hazards model, as proposed by Fine and Gray to control for the potential influence of death and liver transplant as competing risks. In this analysis, tobacco use stands out as the only risk factor significantly associated with cancer of any type or of extrahepatic cancer in patients with cirrhosis. When the analysis was limited to liver cancer, significant associations were observed for viral etiology of cirrhosis, Child-Pugh score (B or C), and smoking status. It is well established that the risk of HCC increases with chronic hepatitis B and C and that the risk is associated with liver fibrosis.⁶ In our cohort, the etiology of cirrhosis was viral infection or viral infection combined with alcohol in 36% and 9% of patients, respectively. Hepatitis C virus was responsible for the infection in 90% of cases, but even though most patients received treatment with direct-acting antivirals during follow-up, the cumulative incidence of liver cancer was higher compared with

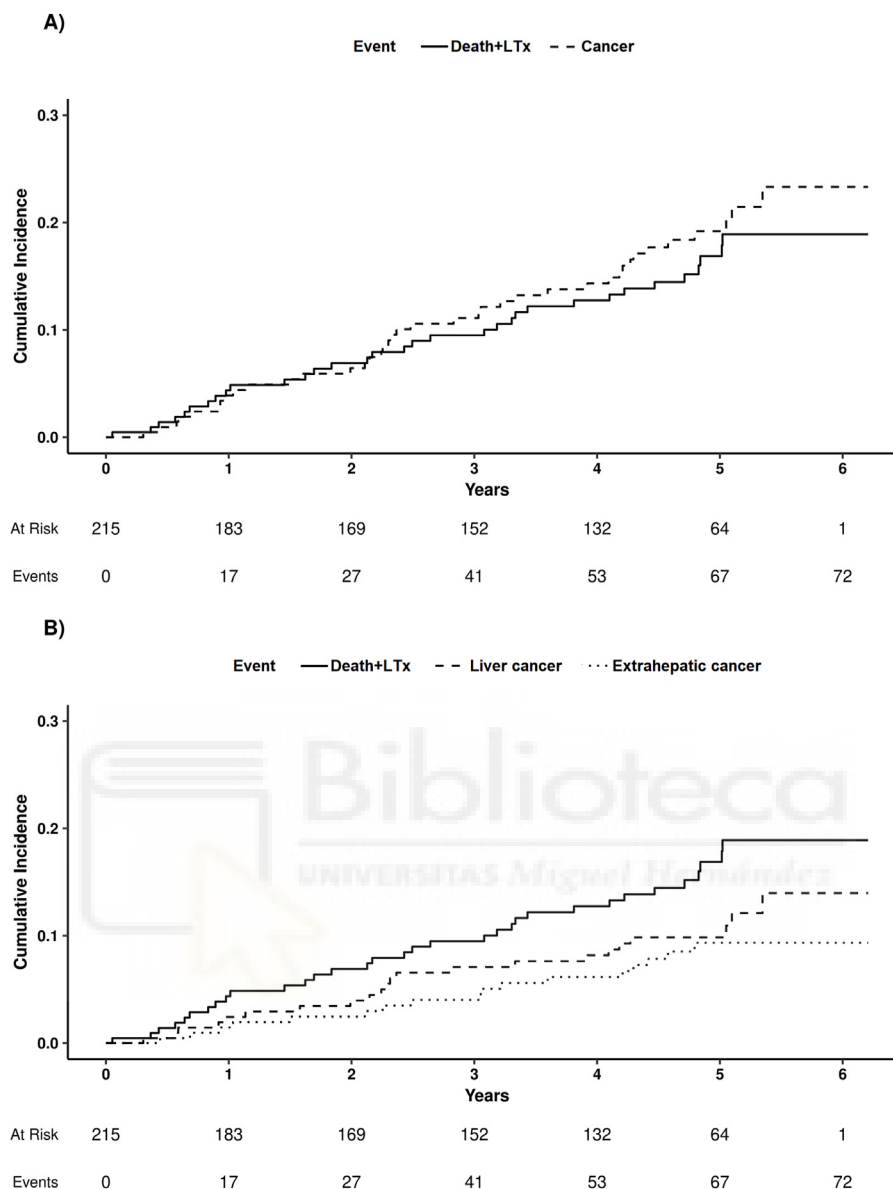


Figure 1 A) Cumulative incidence function for death and liver transplant (Death + LTx) and all cancer. B) Cumulative incidence function for death and liver transplant (Death + LTx), liver cancer, and extrahepatic cancer.

cirrhosis of other etiologies (SHR 4.25, 95% CI 1.76–10.30) surpassing the risk of death + liver transplant. These data are in keeping with published data suggestive of a persistent HCC risk in patients with advanced liver disease, despite successful direct-acting antiviral treatment of hepatitis C virus.²⁷ On the other hand, we did not observe a significant association between viral etiology and extrahepatic cancer, which is consistent with a systematic literature review that was not able to draw definitive conclusions because most of the available studies did not confirm the existence of this association.²⁸ In contrast, a recent retrospective chart review study did find a significant association between increasing levels of liver fibrosis and increased risk of extrahepatic cancer in patients with chronic viral hepatitis.¹⁷ A Child-Pugh score higher than

5 was a significant and independent risk factor for HCC incidence at one year, as were viral etiology of cirrhosis, age, race, diabetes, and male sex.²⁹ Likewise, our patients with Child-Pugh class B or C showed an increased risk of liver cancer, independently of viral etiology or smoking status. The association between liver cancer and tobacco use has been called into question, because in many studies, it was difficult to rule out confounding by other risk factors such as alcohol or viral infections. A prospective case-control study in 210 people showed that alcohol, tobacco, and obesity interact synergistically to increase the risk of HCC.³⁰ A meta-analysis of epidemiological studies on smoking, published in 2009, found a modest rise in liver cancer in current smokers and a smaller increase in former smokers.³¹ More recently, a prospective cohort study in

Table 4 Fine–Gray Multivariable analyses of Baseline Predictors of cumulative incidence of Outcomes.

Outcome variable	Explanatory variable	SHR (95% CI)	P value
Overall cancer	Tobacco		
	Never smoker	Reference	
	Smoker	3.14 (1.33–7.38)	0.009
	Former smoker	2.54 (1.08–5.98)	0.033
Liver cancer	Etiology		
	No virus	Reference	
	Virus	4.25 (1.76–10.30)	0.001
	Tobacco		
	Never smoker	Reference	
	Smoker	2.59 (0.78–8.58)	0.12
	Former smoker	4.14 (1.38–12.42)	0.011
	Child-Pugh score ^a		
	A	Reference	
	B + C	2.55 (1.17–5.56)	0.019
Extrahepatic cancer	Tobacco		
	Never smoker	Reference	
	Smoker	3.04 (0.91–10.14)	0.045
	Former smoker	1.69 (0.46–6.22)	0.37

SHR: subdistribution hazard ratio derived from Fine and Gray analyses; CI: confidence interval. Fine–Gray analysis was performed to evaluate cancer outcome with death-liver transplantation as a competing event.

^aDue to the small number of patients with a baseline Child-Pugh score C (n = 7), categories B and C were grouped into a single category for regression analysis.

504,646 Korean patients aged 40–80 years who underwent routine health checkups for 10 years concluded that smoking increased the risk of HCC, irrespective of viral hepatitis.³²

Most of our patients reported abstaining from alcohol in successive consultations throughout the study. Previous reports suggest that abstinence from alcohol in moderate-heavy drinkers improves cancer-related growth factors³³

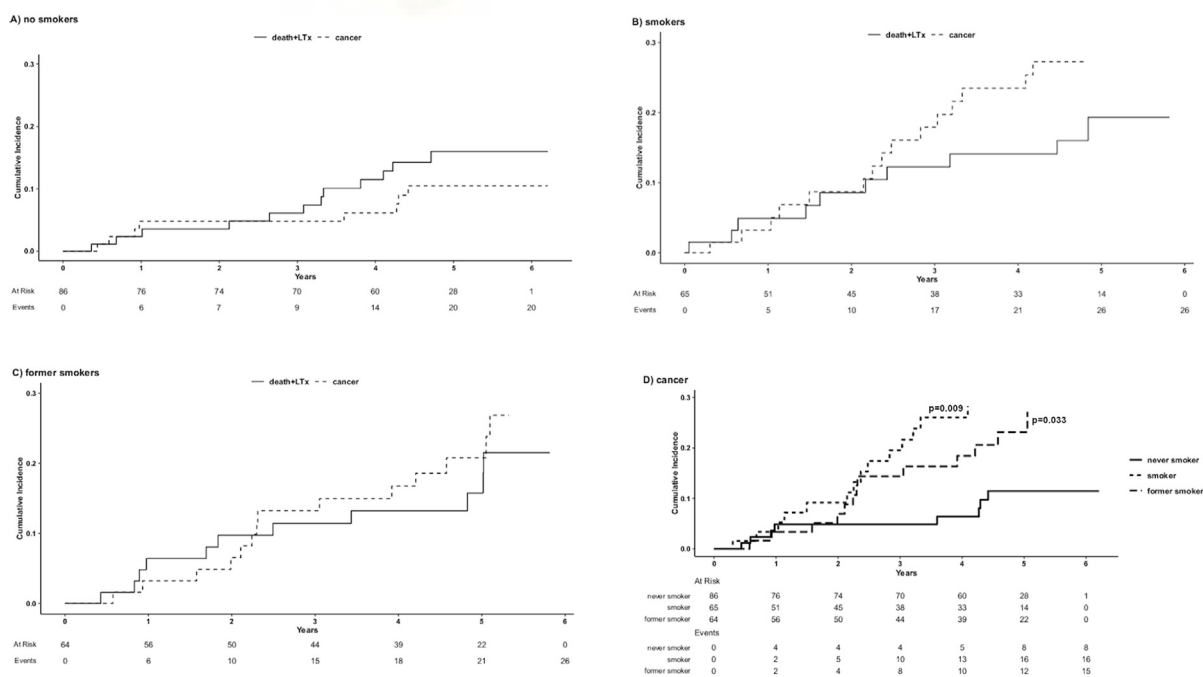


Figure 2 Cumulative incidence function for death and liver transplant (Death + LTx) and all cancer in never smokers (A), current smokers (B), and former smokers (C). In figure D, cumulative incidence of all cancers is represented according to smoking status. Differences in subdistribution hazards between smokers and never smokers ($P = 0.009$) and between former smokers and never smokers ($P = 0.033$) were calculated using Gray's test.

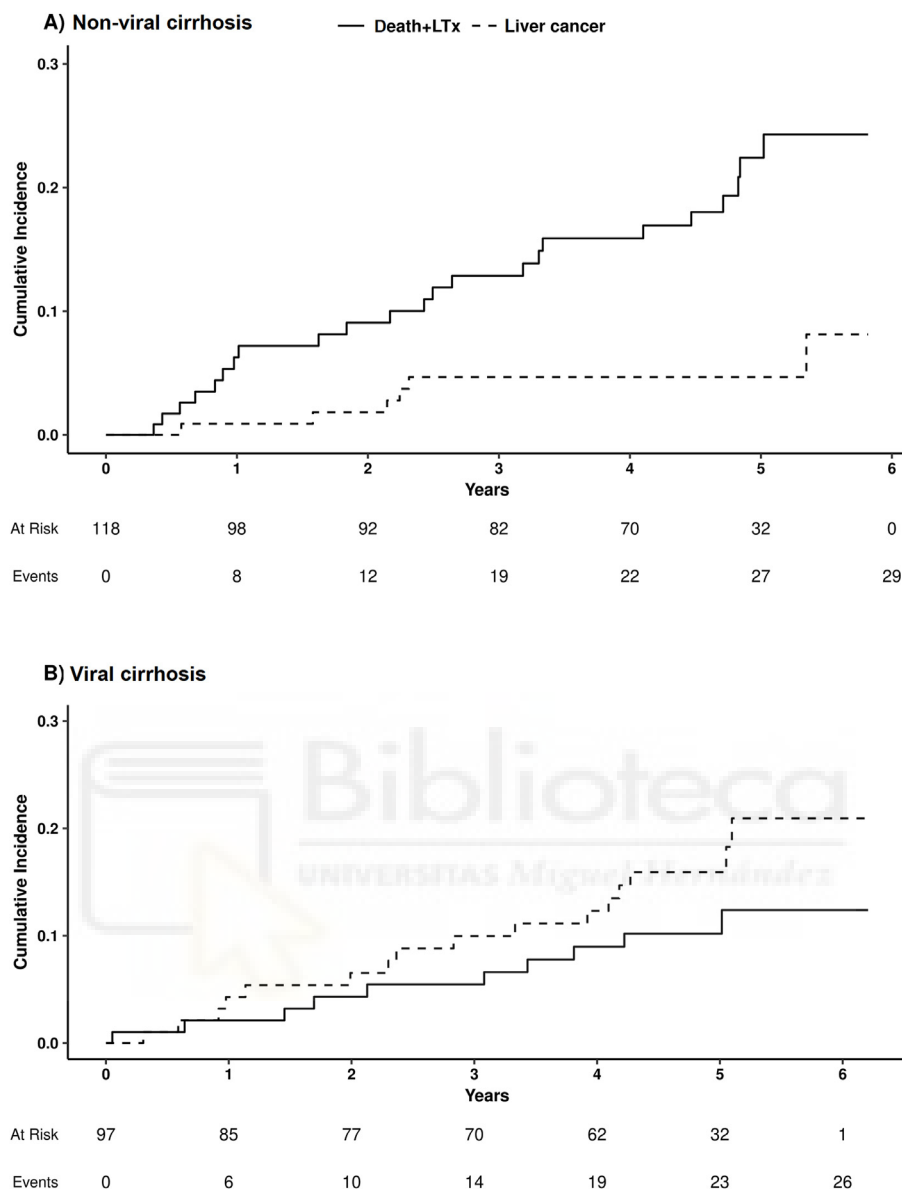


Figure 3 Cumulative incidence function for death and liver transplant (death + LTx) and liver cancer in non-viral cirrhosis (A) and viral cirrhosis (B).

and could, at least in theory, explain why alcohol is a less important risk factor for cancer compared to tobacco in an abstinent patient population. However, one limitation of our study was not having carried out an effective verification using objective methods to identify patients with active alcohol consumption.

In our study, former smokers showed a significant and independent association with HCC risk while in smokers, the increased risk did not reach statistical significance. These differences in risks between smokers and former smokers may be because all the patients had cirrhosis, and the influence of confounding risks, such as viral etiology or the extent of liver dysfunction, may be greater than that observed in patients with non-cirrhotic liver disease or in the general population. Very similar results were

observed in the Cox regression analysis, supporting the consistency of the observed effects despite the existence of the competing risk of death + liver transplant.

Many of the variables analyzed in our study as risk factors can change over time. This is the case of analytical parameters, Child-Pugh and Meld scores, the appearance of esophageal varices, smoking status, or the intake of chronic drug treatments. As a consequence, we performed a Cox regression analysis including these variables as time-dependent covariates, confirming the role of tobacco in the development of cancer in patients with cirrhosis.

Other variables reported to be related to changes in the incidence of cancer, such as treatment with beta-blockers,³⁴ statins,^{35,36} metformin,³⁶ proton pump inhibitors,³⁷ analytical parameters such as alpha-fetoprotein

levels³⁸ or comorbidities such as diabetes,³⁹ were not significantly associated with the risk of cancer in our cohort. The non-detection of these signals could be due to differences with previous studies in the characteristics of the patients who were included in our prospective study. On the other hand, the power of the study to analyze each of these variables is small given the reduced number of cancer events occurring in each of the subgroups.

Furthermore, our study has several limitations beyond those inherent to its prospective observational design. First, the dose–response relationship between cigarette smoking and cancer incidence could not be estimated because data about pack-years and time since quitting were not available for all patients. Second, some factors associated with the risk of developing cancer in the general population, such as diet, body weight, BMI, and obesity, were not considered. Diet was not included because a detailed description of the patients' diet was not available. Moreover, body weight and related variables such as BMI or obesity are troublesome in cirrhotic patients due to the frequently observed protein-caloric malnutrition status and the high intra-variability of weight values due to recurrent episodes of water retention.

In conclusion, our prospective follow-up study observed an 11-fold higher risk of cancer incidence in patients with cirrhosis compared to the expected incidence based on data in the general population. This increased risk occurs similarly in liver cancer and in extrahepatic cancers, supporting the need to expand current programs of active surveillance of liver cancer to any type of cancer. Smoking is the main risk factor for the development of cancer of any type in patients with cirrhosis, and it is also an independent risk factor for the development of liver cancer together with already known factors such as viral etiology or severe liver disease. These findings support the need for smoking cessation interventions in patients with cirrhosis of the liver.

CREDIT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

Study conception and design, material preparation, data collection and analysis were performed by Ivan Herrera, Susana Almenara, Sonia Pascual and Pedro Zapater. Control, monitoring and data collection of patients were performed by Ivan Herrera, Pablo Bellot, Cayetano Miralles, María Rodríguez, Lucía Gómez-González, José M. Palazon, and Sonia Pascual. The first draft of the manuscript was written by Ivan Herrera and Pedro Zapater and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

All authors have none to declare.

FUNDING

This work has been supported by grant PI17/01617 from Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–249.
- Yilma M, Saxena V, Mehta N. Models to predict development or recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with advanced hepatic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2022;24:1–9.
- Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009;50:923–928.
- Remy AJ, Diaz R, Blanc P, Pageaux GP, Larrey D, Michel H. [Extrahepatic cancer in cirrhosis patients. A retrospective clinical study of 164 diagnosed cancers in 2060 cirrhosis patients]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1996;32:5–9.
- Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology.* 1998;28:921–925.
- Kalaizakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:168–174.
- Berman K, Tandra S, Vuppalach R, et al. Hepatic and extrahepatic cancer in cirrhosis: a longitudinal cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:899–906.
- Mills PR, Boyle P, Quigley EMM, et al. Primary biliary cirrhosis: an increased incidence of extrahepatic malignancies? *J Clin Pathol.* 1982;35:541–543.
- Goudie BM, Burt AD, Macfarlane G, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985; 291:1597–1598.
- Deutsch M, Papatheodoridis GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:5–9.
- Howel D, Metcalf JV, Gray J, Newman WL, Jones DEJ, James OFW. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in northern England. *Gut.* 1999;45:756–760.
- Floreani A, Baragiotta A, Baldo V, Menegon T, Farinati F, Naccarato R. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1999;29:1425–1428.
- Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:1–4.
- Floreani A, Spinazzè A, Caballeria L, et al. Extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis: a comparative study at two European centers. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48:254–262.
- Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of colorectal cancer in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:93–104.e5.
- Allaire M, Nahon P, Layese R, et al. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology.* 2018;68:1245–1259.
- Abutaleb A, Almario JA, Alghoson S, et al. Higher levels of fibrosis in a cohort of veterans with chronic viral hepatitis are associated with extrahepatic cancers. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11:195–200.
- Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, Macdonald GA, Thrift AP. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2022;173:250–262.
- Lavu S, Therneau TM, Harmsen WS, et al. Effect of statins on the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2020; 72:1298–1309.

20. Gales L, Forsea L, Mitrea D, et al. Antidiabetics, anthelmintics, statins, and beta-blockers as co-adjuvant drugs in cancer therapy. *Med Kaunas Lith.* 2022;58:1239.
21. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc).* 2009;132:272–287.
22. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421–430.
23. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743–752.
24. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496–509.
25. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:245–266.
26. Goldberg D, Mantero A, Kaplan D, et al. Accurate long-term prediction of death for patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2022;76:700–711.
27. Celsa C, Stornello C, Giuffrida P, et al. Direct-acting antiviral agents and risk of hepatocellular carcinoma: critical appraisal of the evidence. *Ann Hepatol.* 2022;27(suppl 1):100568.
28. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:12896–12953.
29. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADDRESS-HCC risk model. *Cancer.* 2014;120:3485–3493.
30. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005;42:218–224.
31. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol.* 2009;38:1497–1511.
32. Yi S-W, Choi J-S, Yi J-J, Lee Y-H, Han KJ. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: a prospective cohort study in Korea. *Cancer.* 2018;124:2748–2757.
33. Mehta G, Macdonald S, Cronberg A, et al. Short-term abstinence from alcohol and changes in cardiovascular risk factors, liver function tests and cancer-related growth factors: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2018;8:e020673.
34. He X, Zhao Z, Jiang X, Sun Y. Non-selective beta-blockers and the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1216059.
35. Wang J, Li X. Impact of statin use on the risk and prognosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33:1603–1609.
36. Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, et al. Meta-analysis: chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:600–609.
37. Zhang M-L, Fan Y-X, Meng R, et al. Proton pump inhibitors and cancer risk: an umbrella review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Oncol.* 2022;45:475–485.
38. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2022;28:216–229.
39. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and Mendelian randomization studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30:1218–1228.

APPENDIX A

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.101472>.