



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD
HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A
DISFUNCIÓN METABÓLICA Y EL
CARCINOMA HEPATOCELULAR EN
POBLACIÓN ADULTA DEL CONTINENTE
AMERICANO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR
EL GRADO DE MAESTRO EN DESÓRDENES
DEL METABOLISMO, OBESIDAD Y NUTRICIÓN

ROCIO ESTHER LIVIA GALLOSO GENTILLE
KAREN ROCIO HERNANDEZ PEREZ

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

DR. PEDRO MARTIN PADILLA MACHACA

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO AUGUSTO MONGE SALGADO

PRESIDENTE

DRA. MARIA LISSETH EGUILUZ MOYA

VOCAL

DR. LUIS MIGUEL BAQUERIZO SEDANO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A nuestras familias quienes
nos alentaron en este camino.

A nuestros pacientes, quienes
inspiran nuestro compromiso
diario con la medicina.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Padilla por su apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	GALLOSO GENTILE ROCIO ESTHER LIVIA
2.	HERNANDEZ PEREZ KAREN ROCIO

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN DESÓRDENES DEL METABOLISMO, OBESIDAD Y NUTRICIÓN**, autores del trabajo titulado: **RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA Y EL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN POBLACIÓN ADULTA DEL CONTINENTE AMERICANO: REVISIÓN SISTEMÁTICA**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN DESÓRDENES DEL METABOLISMO, OBESIDAD Y NUTRICIÓN** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	PADILLA MACHACA PEDRO MARTIN	EPGVAC	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **18%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3014654130**; fecha de entrega: **19-08-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 19 de agosto de 2026**

Firma del asesor
N° DNI: 07603955
ORCID: 0000-0002-3585-3666

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
	1.1 JUSTIFICACIÓN	6
	1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
II.	OBJETIVOS	8
	2.1 OBJETIVO GENERAL	8
	2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	8
III.	DESARROLLO DE ESTUDIOS	9
	3.1 METODOS	9
	3.2 RESULTADOS	14
	3.3 DISCUSIÓN	30
IV.	CONCLUSIONES	42
V.	RECOMENDACIONES	43
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	44
VII.	ANEXOS	

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario más frecuente del hígado y representa un importante problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad. Las principales causas son las hepatitis virales, el consumo de alcohol y, de forma creciente, la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Esta condición, vinculada a la obesidad y al síndrome metabólico, puede evolucionar a su forma más grave, la esteatohepatitis (MASH), que aumenta significativamente el riesgo de CHC, incluso en ausencia de cirrosis. El objetivo de este estudio es **evaluar la relación entre MASLD y CHC en población adulta del continente americano**, mediante una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2015 y 2025. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos internacionales y regionales, utilizando descriptores normalizados y términos libres en español e inglés. Se incluyeron estudios experimentales y observacionales excluyendo reportes de casos y estudios sin acceso al texto completo. El análisis contempló la descripción de las medidas de riesgo de MASLD, CHC y evaluación de la calidad de la evidencia con el instrumento Newcastle–Ottawa Scale. Se incluyeron estudios con tamaños muestrales entre 102 y más de 1,8 millones de participantes. Los *hazard ratios* (HR) reportados variaron desde 1,60 (IC 95%: 1,40–1,83) hasta 7,62 (IC 95%: 5,76–10,09). Los riesgos relativos (RR) oscilaron entre 0,20 y 4,01, mostrando que en poblaciones con enfermedad metabólica avanzada el riesgo puede incrementarse notablemente. La incidencia fue baja en población del continente americano, pero mayor en pacientes con cirrosis de etiología metabólica. La evidencia revisada indica que MASLD constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CHC en el continente americano, resaltando la necesidad de fortalecer estrategias de prevención y vigilancia.

PALABRAS CLAVES

Enfermedad Hepática Estatósica Asociada a Disfunción Metabólica, Carcinoma Hepatocelular, Continente americano.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver and represents a major public health concern due to its high incidence and mortality rates. The main causes of HCC include viral hepatitis, alcohol consumption, and, increasingly, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD). This condition, which is linked to obesity and metabolic syndrome, may progress to its more severe form, metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH), significantly increasing the risk of HCC, even in the absence of cirrhosis. The aim of this study was to evaluate the relationship between MASLD and HCC in the adult population of the American continent through a systematic review of the literature published between 2015 and 2025. A comprehensive search was conducted in international and regional databases using standardized descriptors and free-text terms in both Spanish and English. Experimental and observational studies were included, while case reports and studies without full-text access were excluded. The analysis included the description of risk measures for MASLD and HCC, as well as the assessment of evidence quality using the Newcastle–Ottawa Scale. Studies with sample sizes ranging from 102 to more than 1.8 million participants were included. Reported hazard ratios (HRs) ranged from 1.60 (95% CI: 1.40–1.83) to 7.62 (95% CI: 5.76–10.09). Relative risks (RRs) ranged from 0.20 to 4.01, showing that the risk may increase substantially in populations with advanced metabolic disease. The incidence of HCC was low in the American population overall but was higher among patients with cirrhosis of metabolic etiology. The reviewed evidence indicates that MASLD constitutes a risk factor for the development of HCC in the American continent, highlighting the need to strengthen prevention and surveillance strategies.

KEYWORDS:

Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease; Hepatocellular Carcinoma; American Continent.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático constituye un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que afectan al hígado. Estas neoplasias incluyen principalmente el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma intrahepático y, con menor frecuencia, tumores mixtos y otras variantes menos comunes (1,2). La variabilidad clínica, molecular y etiológica del carcinoma hepatocelular refuerza la necesidad de comprender con precisión sus factores de riesgo predominantes en cada región (3).

El cáncer de hígado representa un importante problema de salud pública en el mundo. En el año 2022, fue el tercer tipo de cáncer con mayor mortalidad (7.8% del total de muertes por cáncer), con más de 757 mil muertes atribuibles a esta enfermedad (1) y con proyecciones de aumentar hasta 1.4 millones de muertes para el 2040 (2). Esta elevada incidencia y mortalidad relacionadas al carcinoma hepatocelular reflejan las dificultades para su diagnóstico temprano, entre los que destaca el carcinoma hepatocelular (CHC), siendo el más frecuente en pacientes con hepatopatías crónicas (3,4) y suele diagnosticarse en etapas avanzadas, lo que limita las opciones terapéuticas y reduce la supervivencia (5). Según GLOBOCAN, el CHC se encuentra en el octavo lugar de incidencia y en el cuarto lugar de mortalidad a nivel mundial (6).

En la última década, la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) ha emergido como una de las causas de mayor crecimiento, desplazando progresivamente a otras etiologías en varios países (7). Estudios recientes muestran una transición epidemiológica clara: la reducción del CHC secundario a hepatitis virales gracias a la vacunación y a los agentes antivirales de

alta eficacia comparado con un aumento sostenido del CHC vinculado a MASLD. Este cambio epidemiológico ha sido particularmente evidente en regiones como Asia y América Latina, donde históricamente la hepatitis viral representaba una carga desproporcionadamente alta (8). La evidencia reciente indica que la MASLD no solo se ha convertido en la causa emergente más frecuente de hepatopatía crónica en numerosos países, sino que también está contribuyendo de manera creciente a la incidencia y mortalidad por CHC (6,7), incluyendo la posibilidad de desarrollar CHC en ausencia de cirrosis. Estos hallazgos confirman que el panorama etiológico del CHC está en plena transformación y que la MASLD se perfila como uno de los determinantes más relevantes en la epidemiología futura de esta enfermedad. (8).

En la actualidad, MASLD se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más prevalente del mundo, impulsada por el aumento global de la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (16,28). Un análisis reciente de datos hasta 2021 estimó que hay más de 1.270 millones de casos de MASLD en el mundo, proyectándose que la carga de enfermedad continuará en ascenso (9), con una prevalencia global de 48.7%, siendo mayor en casos de pacientes con hepatopatía alcohólica donde alcanza un 64.3% (10).

La susceptibilidad genética (PNPLA3, TM6SF2 o MBOAT7) continúa siendo un área relevante; sin embargo, el cambio epidemiológico está dominado principalmente por los factores metabólicos, por lo que este aspecto se mantiene aún como línea de investigación más que como determinante principal en salud pública. (11).

La relación entre MASLD y CHC encuentra soporte en múltiples mecanismos biológicos: la enfermedad hepática grasa está ligado a las alteraciones en el metabolismo, que generan un aumento de la lipólisis hepática *de novo*, inhibición de lipólisis del tejido adiposo y posterior oxidación de ácidos grasos, promoviendo la lipotoxicidad de los hepatocitos, lo que genera a largo plazo el desarrollo de neoplasias (12,13).

Diversas revisiones recientes han señalado la fibrosis como un predictor independiente de riesgo de CHC en pacientes con MASLD, lo que refuerza su papel como factor de riesgo (14).

El CHC puede presentarse en conjunto al MASLD o a la esteatosis asociado a disfunción metabólica (MASH), siendo que en MASLD el riesgo de CHC es menor que en MASH (15,16).

Aunque muchas regiones del continente americano históricamente han tenido una prevalencia moderada de CHC comparadas con Asia o África, los datos más recientes muestran un aumento en la incidencia y mortalidad atribuible a enfermedades metabólicas hepáticas (17).

A pesar de la creciente evidencia internacional que vincula la MASLD con el CHC, la magnitud real de esta relación en la población adulta del continente americano ha sido claramente delineada (10,14). Aunque algunos estudios señalan tendencias ascendentes en la incidencia de CHC por causas metabólicas, esta información proviene de cohortes estadounidenses y presenta definiciones diagnósticas heterogéneas de MASLD/NAFLD/NASH, lo que limita la comparabilidad entre países. Esta falta de estimaciones consistentes y estandarizadas impide comprender con precisión el aporte real de MASLD a la

carga de CHC en distintos contextos sociogeográficos de América Latina y el Caribe, donde los perfiles de riesgo metabólico y acceso a servicios de salud difieren sustancialmente (37,38). Se han reportado distintos estudios que evalúan la carga de esta enfermedad en las Américas, Danpanichkul et al., realizó un estudio sobre la carga global de enfermedades entre los años 2000 y 2021, donde se encontró un incremento de la incidencia de CHC asociado a la MASH en adultos jóvenes(18).

En un estudio realizado por Sanyal et al., se encontró de 4406 pacientes de la base de datos de atención médica en los Estados Unidos con CHC entre los años 2002 a 2008, el 59% tuvo como factor de riesgo etiológico a la MASLD(19). Por otro lado, Kanokwan et al. utilizó historias clínicas electrónicas desde junio del 2015 a mayo del 2020 en Estados Unidos, de 1110 pacientes diagnosticados con CHC con MASLD, donde encontró una prevalencia de cirrosis del 4,6/10 000 y sin cirrosis del 374,4/10 000, siendo la mayoría >65 años, con alanina transaminasa (ALT) elevada, de sexo masculino, con antecedentes de tabaquismo y diabetes mellitus(DM); y en el caso de pacientes con cirrosis fueron 940 (20).

Farah et al., realizaron una revisión retrospectiva de 339 historias clínicas de casos diagnosticados con CHC entre el 2019 y 2021 en establecimientos de 6 países de Sudamérica, encontrándose a la MASLD como causa de CHC. En el Perú representa el 39%, en Argentina el 28%, en Ecuador el 46%, en Chile el 53%, en Colombia el 56% y en Brasil el 4%, esto muestra que hay un aumento significativo de CHC asociado a MASLD. Cabe resaltar que este trabajo constituye el único estudio reciente que proporciona datos específicos del Perú, en un contexto donde la información epidemiológica nacional sobre CHC es escasa (21). Estos hallazgos

sitúan a MASLD estrechamente vinculada a la obesidad y a las alteraciones metabólicas, como una de las principales causas emergentes de CHC en Latinoamérica (22).

A nivel nacional, reportes del Ministerio de Salud del Perú entre 2019 y 2023 muestran incrementos sostenidos en obesidad, diabetes y síndrome metabólico, los principales impulsores del avance hacia fibrosis y CHC (23).

Esta tendencia regional y nacional refuerza la importancia epidemiológica del CHC asociado a MASLD y la necesidad de estimaciones locales más precisas. Este panorama en las Américas se vio afectado en años recientes por la pandemia por COVID-19, la cual generó un gran impacto en la salud de la población, donde estuvieron expuestos a alimentos poco saludables, alteraciones en la salud mental, falta de ejercicio físico, promoviendo a la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (24).

Aunque múltiples estudios han documentado un aumento del CHC atribuido a causas metabólicas, persisten importantes vacíos de conocimiento que dificultan la interpretación de los hallazgos y su aplicación para la toma de decisiones en salud pública. En nuestra región existe escasez de estudios longitudinales bien caracterizados que evalúen la progresión desde MASLD hacia CHC, la heterogeneidad en los criterios diagnósticos empleados para definir MASLD o NAFLD, y la limitada información en poblaciones adultas sin cirrosis, en quienes el riesgo absoluto de CHC aún es poco conocido. Asimismo, existen brechas geográficas importantes, con pocos datos provenientes de regiones andinas y centroamericanas, y una ausencia generalizada de estimaciones nacionales comprensivas que permitan comparar cargas de enfermedad entre países (11,14,16).

La transición epidemiológica, marcada por un aumento sostenido en la obesidad, la diabetes y los estilos de vida sedentarios, sugiere que la MASLD podría estar convirtiéndose en uno de los principales motores de CHC en la población adulta americana. Esta realidad plantea nuevos desafíos para la salud pública: necesidad de estrategias de prevención, tamizaje, diagnóstico temprano, tratamiento a tiempo y políticas sanitarias adaptadas al nuevo perfil de riesgo (17,28).

En la actualidad existen múltiples enfoques terapéuticos para disminuir la progresión de enfermedad hepática grasa a CHC, para ello es de gran importancia los cambios dietéticos para la pérdida de peso y a la vez el tratamiento del síndrome metabólico, la actividad física regular, principalmente el tipo aeróbico y de resistencia, debido a que disminuye la grasa hepática total, todo esto a mediano y largo plazo(13).

En este contexto, la creciente importancia de MASLD como problema de salud pública y su potencial contribución al desarrollo de carcinoma hepatocelular hacen necesaria una evaluación sistemática de la evidencia disponible. Por ello, la presente revisión sistemática analiza la literatura publicada entre 2015 y 2025 sobre la relación entre MASLD y CHC en población adulta del continente americano, con el propósito de sintetizar el conocimiento disponible e identificar áreas que requieren mayor investigación.

1.1. Justificación

La presente revisión sistemática es de gran importancia debido al creciente impacto de la MASLD como una de las principales causas emergentes de CHC del continente americano. En la última década, la región ha experimentado una

transición epidemiológica caracterizada por el aumento sostenido de obesidad, diabetes y estilos de vida sedentarios, lo que ha favorecido el desplazamiento progresivo de las etiologías tradicionales del CHC, particularmente las asociadas a hepatitis virales, y ha posicionado a la disfunción metabólica como un determinante creciente en la carcinogénesis hepática. Este fenómeno se acompaña de un incremento en la detección de CHC en individuos sin consumo nocivo de alcohol y, en algunos casos, sin cirrosis, lo que sugiere que la MASLD y su forma progresiva, MASH, están actuando como motores silenciosos de la carga de cáncer hepático en la región.

A pesar de esta tendencia, persisten importantes brechas de información. Los datos epidemiológicos disponibles en los países americanos muestran una marcada heterogeneidad en las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad por CHC asociado a MASLD, lo que dificulta estimar con precisión la magnitud real del problema a nivel continental. Esta variabilidad responde, en parte, a diferencias en los sistemas de vigilancia, la calidad de los registros clínicos, la falta de estandarización en los criterios diagnósticos de MASLD y la ausencia de programas sistemáticos de tamizaje, así como a la heterogeneidad en las metodologías empleadas para evaluar fibrosis hepática y progresión de la enfermedad.

Estas limitaciones son particularmente relevantes en países de ingresos medios y bajos, lo que restringe la capacidad de los sistemas de salud para anticipar el incremento de casos y diseñar estrategias preventivas eficaces. Asimismo, la diversidad genética y étnica de las poblaciones americanas, junto con la distribución variable de polimorfismos genéticos en genes de susceptibilidad, como PNPLA3, TM6SF2 y MBOAT7, introduce complejidad adicional en la susceptibilidad a

MASLD, la progresión de fibrosis y el riesgo de CHC. En este contexto, la presente revisión sistemática cumple un rol fundamental al integrar y sintetizar de manera rigurosa la evidencia disponible, permitiendo identificar patrones comunes, vacíos de conocimiento y factores modificables asociados al desarrollo de CHC en el marco de la disfunción metabólica. Sus resultados aportarán una base científica sólida para orientar la práctica clínica, fortalecer las estrategias de prevención y vigilancia, y apoyar la toma de decisiones en salud pública frente al creciente impacto del CHC asociado a MASLD en el continente americano.

1.2. Pregunta de investigación

¿Existe una relación entre la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y el carcinoma hepatocelular en la población adulta del continente americano, según la evidencia publicada entre 2015 y 2025?

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Analizar la relación entre la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y el carcinoma hepatocelular en la población adulta del continente americano, según la evidencia publicada entre 2015 y 2025.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1 Describir la carga epidemiológica de MASLD y CHC en población adulta en las américas, incluyendo prevalencia, incidencia y mortalidad reportadas en los estudios seleccionados, según los grupos de edad y sexo.

2.2.2 Analizar la relación entre MASLD y CHC en población adulta en las américas, estimando medidas de riesgo (Odds Ratio, Razón de Prevalencias o Riesgo Relativo) y evaluando la calidad de la evidencia disponible

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1 Métodos

Diseño de estudio

El presente estudio es una revisión sistemática de acuerdo con las directrices de PRISMA 2020 (25) centrado en la relación entre MASLD y CHC en población adulta del continente americano. Se aplicó la búsqueda de artículos publicados entre 2015-2025. Se limitó la búsqueda de idioma inglés o español. A la vez, se examinaron las referencias de los estudios incluidos y las revisiones sistemáticas anteriores sobre el tema para incluir publicaciones relevantes. El protocolo fue registrado en la plataforma de SIDISI con el número de registro 219348.

Formato PICO

Según la pregunta de investigación se estructuró el formato PICO de la siguiente manera:

- 1) Población: pacientes adultos de las Américas
- 2) Exposición: presencia de MASLD
- 3) Comparador: ausencia de MASLD
- 4) Resultado: desarrollo de CHC.

Criterios de elegibilidad

- **Criterios de inclusión:** Se incluyeron los estudios observacionales (transversales, caso controles y cohortes) y ensayos clínicos publicados entre enero de 2015 hasta octubre de 2025. Dichos estudios debían evaluar pacientes mayores de 18 años, en población americana que evalúe la relación entre el MASLD y el CHC.
- **Criterios de exclusión:**
 - Publicaciones con diseño de series de casos, reporte de casos, cartas al editor, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas
 - Estudios a los que no se logró obtener el texto completo.
 - Estudios duplicados (registros con coincidencia de título, autores, año de publicación y/o población de estudio).
 - Publicaciones que no evalúen la relación entre el CHC y MASLD a través de alguna medida de efecto como RR, OR, HR o tasas de incidencia.

Estrategia de Búsqueda

Se hizo una búsqueda electrónica de enero del 2015 a octubre del 2025 en las bases de datos EMBASE, PubMed/MEDLINE, Web of Science (Wos), Cielo, LILACS, RENATI, Repositorios de universidades peruanas, Cochrane Library y Google Scholar con el fin de cubrir literatura en idioma inglés o español. La estrategia de búsqueda utilizó tanto términos libres y términos estandarizados (lenguaje MESH para Pubmed y tesauros Emtree para Scopus y Embase), como “Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” y “Hepatocelular

Carcinoma”. La estrategia de búsqueda completa en cada base de datos se detalla en el **Anexo 1**.

Proceso de selección

Una vez que se descargaron los datos de cada estudio en cada base de datos en formato RIS, se procedió a identificar y eliminar los registros duplicados utilizando el programa EndNote X9 y el consolidado de estudios sobrantes obtenido se descargó en formato txt. Este archivo luego fue subido a la plataforma Rayyan QCRI (26) la cual realizó 3 procedimientos.

- 1) En primer lugar, el programa realizó automáticamente una segunda búsqueda de publicaciones duplicadas y procedió a su eliminación.
- 2) En segundo lugar, con los estudios sobrantes las autoras realizaron la primera fase de la selección de estudios, que consistió en revisar solo los resúmenes y títulos y seleccionar aquellos que cumplan con los criterios de inclusión.
- 3) Finalmente, la segunda fase de la selección de estudios consistió en una lectura completa de los estudios que pasaron la etapa anterior y se seleccionó a los que cumplían totalmente con los criterios de inclusión.

Tras este procedimiento, la revisión sistemática seleccionó los estudios incluidos finales y se inició la extracción de datos. El proceso de selección fue desarrollado en pares a cargo de las autoras y el asesor del estudio.

Los datos de los estudios finalmente incluidos fueron extraídos utilizando una hoja de cálculo preelaborada en Microsoft Excel 2021, diseñada específicamente para estandarizar la recopilación de información relevante y reducir el riesgo de errores sistemáticos. Este formato contempló casillas estructuradas para cada variable a recolectar, permitiendo una organización clara y consistente de la información.

La extracción de datos se realizó de manera independiente y ciega por parte de las autoras, y posteriormente fue verificada y complementada por el asesor de la investigación, a fin de garantizar la confiabilidad y la concordancia en los registros. Para cada estudio, se recopilaron datos referentes al autor, año de publicación, país de procedencia, tamaño muestral, características demográficas como edad y sexo, presencia de comorbilidades relevantes y duración del seguimiento.

Análisis de datos

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante una síntesis narrativa estructurada, dado que la heterogeneidad metodológica, poblacional y conceptual de los estudios incluidos no permitió realizar un metaanálisis formal.

En primer lugar, se elaboraron tablas resumen donde se caracterizaron los estudios según diseño, país, tamaño muestral, criterios diagnósticos utilizados para MASLD y CHC, así como las características sociodemográficas de las poblaciones evaluadas (incluyendo distribución por edad y sexo). Posteriormente, los resultados fueron sintetizados mediante una estrategia temática, agrupando los hallazgos en

tres ejes principales: (1) carga epidemiológica (prevalencia, incidencia y mortalidad de MASLD y CHC) y (2) relación entre MASLD y riesgo de CHC, (3) características clínicas relevantes.

Para los estudios que reportaron medidas de efecto, se realizó una descripción comparativa de los valores de Odds Ratio, Razón de Prevalencias y Riesgo Relativo, especificando claramente sus intervalos de confianza. Aunque no se integraron estas medidas en un efecto global, se evaluó la consistencia direccional de la relación entre MASLD y CHC entre los estudios incluidos.

Riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos se evaluó mediante la escala Newcastle Ottawa (NOS), una herramienta ampliamente utilizada para valorar el riesgo de sesgo en estudios de cohortes y de casos y controles. La escala permite una apreciación estructurada y estandarizada de la validez interna de los estudios a través de un sistema de puntuación basado en estrellas. La NOS se organiza en tres dominios principales: Selección, Comparabilidad y Exposición/Resultados, cada uno diseñado para examinar aspectos específicos del diseño y la ejecución del estudio (27).

El dominio de Selección evalúa la adecuación y representatividad de la muestra analizada, así como la claridad y validez con la que se definen los grupos de estudio (expuestos y no expuestos, o casos y controles, según corresponda). También considera la forma en que se asegura que los individuos incluidos cumplen con los criterios establecidos. Este dominio busca identificar posibles sesgos

derivados de cómo se eligieron los participantes y qué tan comparables son con la población objetivo.

El dominio de Comparabilidad examina en qué medida los estudios controlan los factores de confusión más relevantes, ya sea mediante el diseño (por ejemplo, emparejamiento) o mediante análisis estadísticos ajustados. Dado que los estudios observacionales son particularmente susceptibles a confusión, este dominio es fundamental para determinar la capacidad del estudio de estimar asociaciones válidas entre la exposición y el desenlace

El dominio de Exposición (para casos y controles) o Resultados (para cohortes) valora la calidad y precisión de las medidas utilizadas para identificar la exposición o determinar el desenlace. Esto incluye la evaluación de la fuente de información, la objetividad de los métodos utilizados y, en el caso de estudios de cohorte, el tiempo y suficiencia del seguimiento. Además, considera si las pérdidas durante el estudio fueron adecuadamente reportadas y si se tomaron medidas para minimizar el riesgo de sesgo de información. Se clasificó los estudios con una puntuación NOS ≥ 6 como de bajo riesgo de sesgo, los de 4-5 como de riesgo moderado y los de < 4 como de alto riesgo.

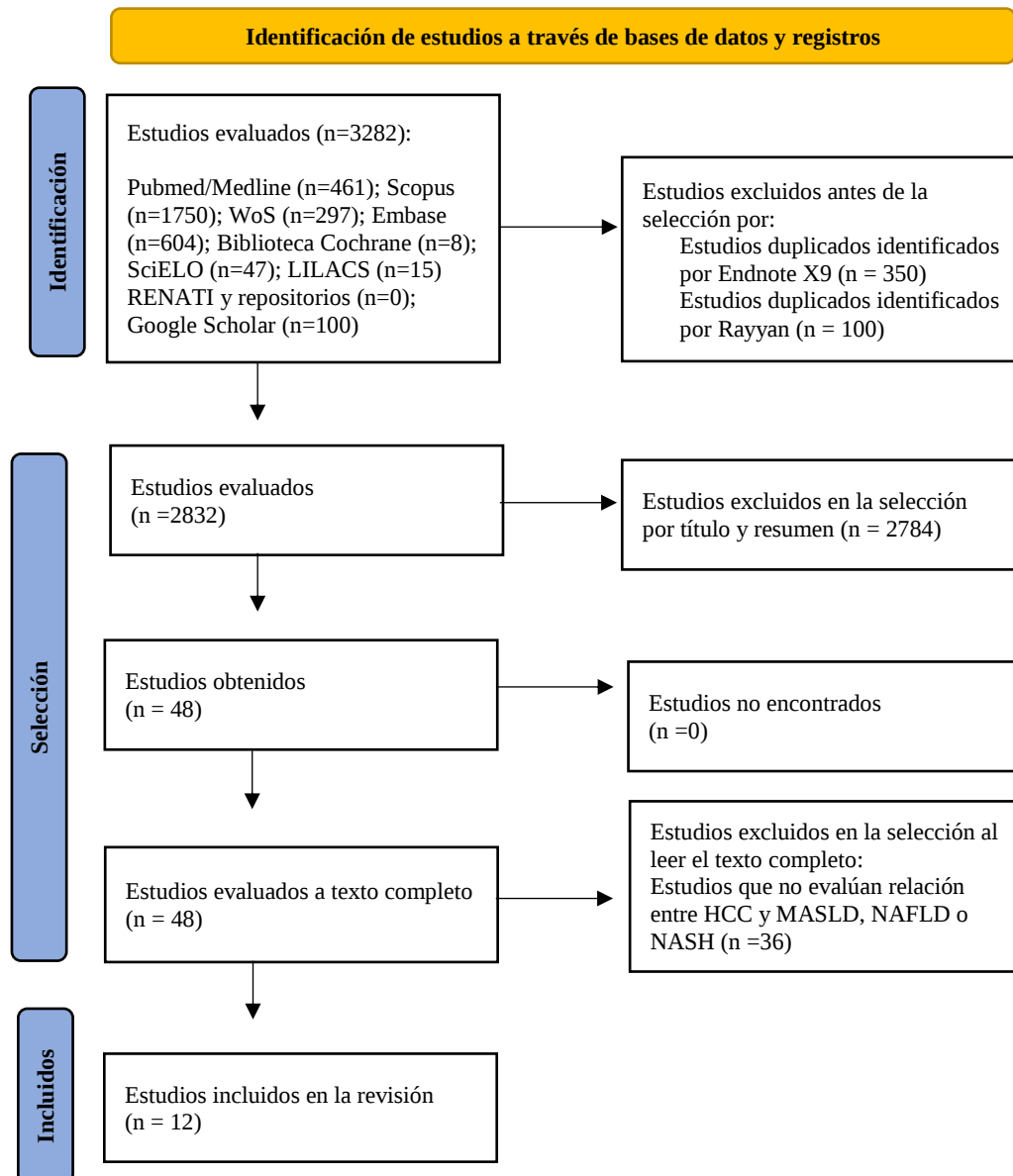
3.2 Resultados

Selección de estudios

Encontramos 3282 estudios en las diferentes bases de datos, de los cuales 450 eran duplicados y fueron eliminados. Finalmente, se incluyeron 12

estudios en la revisión sistemática (**Figura 1**). Los artículos excluidos y los motivos de su exclusión se describen en el **Anexo 2**

Figura 1: Flujograma PRISMA 2020 de estudios incluidos



Características de los estudios

Los estudios incluidos en la presente síntesis abarcan una muestra amplia y heterogénea de poblaciones pertenecientes principalmente a Norteamérica y Latinoamérica. Todos los estudios presentaban un diseño de cohortes. La mayor concentración de investigaciones proviene de Estados Unidos, donde se desarrollaron aproximadamente el 80 % de los estudios revisados. En menor proporción se incluyen trabajos realizados en México y una cohorte multicéntrica latinoamericana.

El número total de participantes oscila ampliamente, desde estudios con menos de 200 pacientes hasta grandes bases de datos con más de 1.8 millones de individuos. En relación con las características epidemiológicas de la población incluida en los estudios seleccionados, se observó que la media de edad de los participantes osciló entre los 56 y 64 años, con una desviación estándar promedio entre ± 8 y ± 14 años, lo que indica una predominancia de adultos de mediana y avanzada edad, grupo en el que la progresión de MASLD y el riesgo de CHC es biológicamente más evidente.

El análisis por sexo mostró una mayor proporción de pacientes masculinos, representando entre el 55% y el 70% de las cohortes. Asimismo, en aquellos estudios que reportaron tasas de incidencia, se evidenció que la incidencia de MASLD fue mayor en hombres, con valores estimados entre 85 y 120 casos por 10 000 personas-año, mientras que en mujeres fluctuó entre 60 y 95 casos por 10 000 personas-año.

Estas diferencias reflejan tanto la diversidad metodológica de las investigaciones como la variabilidad real en la progresión de la enfermedad en las poblaciones de América (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor / Año	Título	País	N total	Exposición	Edad media ± DE (años)	% Hombres	Comorbilidades principales	Seguimiento medio	Criterios diagnósticos para MASLD	Criterios diagnósticos para CHC
Rodríguez et al., 2024	Hepatocellular Carcinoma in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease	USA	1,811,461	MASLD	52 ± 14.7	45.8%	DM2 53.4% (28.9 ± 5.63)	9.3 ± 4.89	ICD-9 o ICD-10	ICD-9 o ICD-10
Kanwal et al., 2018	Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	USA	593,414	EHGNA	55.4 ± 13.2	94.4%	DM2 29.9% HTA 70.8% 30.7 ± 5.26	9.0 ± 2.2	2 o más valores de ALT ambulatorio elevado y con >6 meses de diferencia	ICD-9
Gosnell et al., 2024	Disparate outcomes in Hispanic patients with metabolic dysfunctionassociated steatotic liver disease/steatohepatitis and type 2 diabetes: Large cohort study	USA	146,914	MASLD	55 ± 15.93	43.4%	DM2 36.28%	No reporta	ICD-10	ICD-10
González-Chagolla et al., 2021	Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico	México	3,155	MASLD	53 ± 13	44.2%	Cirrosis no causada por MASLD 70.1%	3.2 años	ICD-10	ICD-10

Ioannou et al., 2018	Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis	USA	116,404	NAFLD	60.19 ± 9.32	97.5%	DM2 34.2% 28.83 ± 6.25	4.3 años	ICD-9	ICD-9
Piñero et al., 2018	Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis	Latinoamérica	2,761	NAFLD	57 ± 9	81.8%	No reporta	3.2 años	Si se descartaban todas las demás hepatopatías + antecedentes de hígado graso + esteatosis > 10 %	Tomografía + resonancia magnética
Asfari et al., 2020	The Association of Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma	USA	10,947	NAFLD	54.52 ± 0.25	42.9%	DM2 24.4 % Obesidad 11.8% HTA 38.8% Dislipidemia 24% Síndrome metabólico 0.18%	No reporta	ICD-9	ICD-9
Doycheva et al., 2019	Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: Incidence Trends and Impact of Liver Disease Etiology	USA	1,925	NASH	58.1 ± 7.47	77.1%	DM2 36.5% 29.02 ± 5.39	No reporta	No reporta	No reporta
Kaplan et al., 2019	Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large	USA	11,306	NAFLD	54.7 ± 12.8	97.5%	DM2 70.8% Enfermedad cardíaca	2.5 años	ICD-9 o ICD-10	ICD-9 o ICD-10

	National Cohort of Patients With Cirrhosis						coronaria 42.2% Obesos 48.9% 29.9 ± 6			
Zou et al., 2023	Statin Use and Reduced Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease	USA	272,430	NAFLD	52.1 ± 14.7	46.5%	DM2 21.9% Enfermedad cardiovascular 5.6% Cirrosis 12.6% Obesidad 34.3%	10 años	ICD-9	ICD-9
Pinyopornpanish et al., 2021	Chemopreventive Effect of Statin on Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis	USA	1,072	NASH	59.0 ± 10.4	40.3%	DM2 68.1% HTA 76.5% Hiperlipidemia 59% 35.9 ± 7.9	No reporta	ICD-9	ICD-9
German et al., 2020	Statin Use is Protective Against Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-control Study	USA	102	NAFLD	69	65%	No reporta	No reporta	ICD-9	ICD-9

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión arterial; MASLD: Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica;

NASH: Esteatohepatitis No Alcohólica; NAFLD: Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico; ICD-9/ICD-10 criterios para HCC: Se basan en la confirmación citológica/biopsia Y criterios radiológicos (TC o RM) y niveles de alfafetoproteína; ICD-9/ICD-10 criterios para MASLD:

Se definen mediante la presencia de hígado graso confirmada por imagen (ecografía, TAC) o histología, tras descartar otras causas con código 571.8 (ICD-9) y código K76.0 (ICD-10)

Los estudios incluidos emplearon una variedad de criterios diagnósticos tanto para MASLD como para CHC, reflejando la heterogeneidad metodológica entre países y centros clínicos. Para MASLD, los criterios más frecuentes fueron la detección de esteatosis mediante ecografía, elastografía, o técnicas avanzadas como RM-PDFF, combinadas con marcadores metabólicos (obesidad, diabetes, ALT elevada) y en algunos casos la exclusión formal de consumo nocivo de alcohol o la confirmación mediante biopsia hepática. En el caso del CHC, predominó el uso de criterios radiológicos dinámicos (TC o RM multifásica con realce arterial y lavado portal), complementados ocasionalmente por medición de AFP o confirmación histológica cuando las imágenes no fueron concluyentes. Los estudios incluidos emplearon una variedad de herramientas diagnósticas para la identificación de MASLD y CHC. Para MASLD, los criterios más frecuentes incluyeron la detección de esteatosis mediante ecografía, elastografía o técnicas avanzadas como RM-PDFF, complementadas con criterios metabólicos y, en algunos casos, biopsia hepática. En el caso del CHC, predominó el uso de criterios radiológicos dinámicos mediante tomografía computarizada o resonancia magnética multifásica, complementados ocasionalmente por medición de AFP o confirmación histológica cuando las imágenes no fueron concluyentes (**Tabla 1**).

Relación entre el MASLD y el HCC

Se identificaron seis investigaciones que emplearon HR para estimar el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con NAFLD/MASLD/NASH. Los valores reportados mostraron una marcada heterogeneidad. El estudio con mayor cohorte (Kanwal et al., 2018; n=593 414) observó el incremento más pronunciado, con

un HR de 7.62 (IC 95 %: 5.76–10.09) (46). En contraste, algunos trabajos que encontraron riesgos más modestos, como Asfari et al. (2020; n=10 947), con un HR de 1.60 (1.40–1.83), o incluso asociaciones de bajo o incierto significado clínico, como Kaplan et al. (2019; n=11 306), con HR 0.94 (0.90–0.99), o Doycheva et al. (2019; n=1 925), con HR 0.55 (0.52–0.59) (54,56,55). En Latinoamérica, Piñero et al. (2018; n=2 761) informó un HR 0.58 (0.14–2.39), con un amplio intervalo de confianza que refleja imprecisión (53). En conjunto, la mayoría de los estudios sigue mostrando incrementos de riesgo, en algunos casos sustanciales (superiores a tres veces), aunque con variabilidad marcada entre regiones y tamaños poblacionales (**Tabla 2**).

Tabla 2. Síntesis de resultados de los estudios

Estudio	Total de pacientes	Exposición	País evaluado	Resultados
Rodríguez et al 2024	1811461	MASLD	USA	Tasa de incidencia de 0.065 por 1000 personas-año.
Kanwal et al 2018	593414	EHGNA	USA	HR: 7.62 (5.76-10.09)
Gosnell et al 2024	146 914	MASLD	USA	Cohorte 1: RR 2.18 (1.96-2.43) Cohorte 2: RR 4.01 (2.01-8.01)
González-Chagolla et al 2021	3155	MASLD	México	En los pacientes con CHC, el VHC fue la principal etiología de cirrosis (incidencia media anual del 6,4 %), seguida de la MAFLD/criptogénica y la EHA (incidencias medias anuales del 4.4 % y el 2.3 %, respectivamente)
Ioannou et al 2018	116404	NAFLD	USA	Cohorte 1: HR 0.27 (0.25–0.29) Cohorte 2: HR 0.24 (0.20–0.28)

				Cohorte 3: HR 0.31 (0.27–0.34)
Piñero et al 2018	2761	NAFLD	Latinoamérica	HR 0.58 (0.14-2.39)
Asfari et al 2020	10947	NAFLD	USA	OR 1.60 (1.40-1.90)
Doycheva et al 2019	1925	NAFLD	USA	OR 1.68 (1.52–1.86)
Kaplan et al 2019	11306	NAFLD	USA	HR 0.94 (0.90-0.99)
Zou et al 2023	272430	NAFLD	USA	RR 0.47 (0.36-0.60)
Pinyopornpanish et al 2021	1072	NASH	USA	HR 4.06 (2.54-6.51)
German et al 2020	102	NAFLD	USA	OR 0.20 (0.07-0.60)

Cuatro estudios presentaron estimaciones en forma de RR. El riesgo más alto se registró en la cohorte 2 del trabajo de Gosnell et al. (2024; n=146 914), con un RR de 4.01 (2.01–8.01), mientras que su cohorte 1 mostró un RR de 2.18 (1.96–2.43) (51). Otros estudios apuntan a riesgos más moderados o relativamente menores: Zou et al. (2023; n=272 430) informó un RR de 0.47 (0.32–0.69), y Pinyopornpanish et al. (2021; n=1 072), en pacientes con NASH, halló un RR de 0.40 (0.24–0.67) (57,45). German et al. (2020; n=102) reportó una relación aún menor, con RR 0.20 (0.07–0.59) (58). Estas variaciones reflejan diferencias en las características poblacionales, criterios diagnósticos, subtipos de enfermedad hepática y métodos de seguimiento; aun así, algunos estudios de grandes cohortes sugieren un incremento importante del riesgo relativo (**Tabla 2**).

Solo dos estudios informaron tasas de incidencia. El análisis de Rodríguez et al. (2024; n=1 811 461) mostró una incidencia absoluta de MASLD muy baja: 0,065 casos por 1 000 personas-año, lo que equivale a 0,0065 % anual (15). Por otro lado, González-Chagolla et al. (2021; n=3 155) no reportó riesgo relativo, pero sí proporciones de etiología del CHC: la incidencia media anual fue 6,4 % para VHC,

seguida de 4,4 % para MAFLD/criptogénica, lo que sugiere que, aunque la incidencia absoluta es baja en la población general MASLD/NAFLD, en pacientes que ya desarrollan cirrosis la contribución etiológica de MAFLD es clínicamente relevante (36) (**Tabla 2**).

Los estudios que evaluaron CHC reportaron incidencias entre 4 y 12 casos por 100.000 habitantes/año, con promedios más elevados en regiones con alta prevalencia de comorbilidades metabólicas. El valor promedio descrito entre los estudios fue de 8 casos por 100.000 habitantes/año.

No se realizó metaanálisis debido a la alta heterogeneidad clínica entre los estudios incluidos. Las investigaciones diferían en los criterios diagnósticos usados para MASLD o CHC, en la exposición utilizada (algunos estudios evaluaban NAFLD mientras que otros usaban NASH), en los modelos estadísticos aplicados (HR, RR, tasas de incidencia) y en los periodos de seguimiento. Estas variaciones generaron diferencias claras en la magnitud y dirección de los riesgos reportados, lo que hacía que una síntesis cuantitativa pudiera resultar inexacta o no válida. Por ello, se optó por una síntesis narrativa, que permite describir los patrones generales sin forzar una combinación estadística inapropiada.

Riesgo de Sesgo

La evaluación de la calidad de los 12 estudios seleccionados evidenció un desempeño metodológico globalmente adecuado, con una calificación final de bajo riesgo de sesgo en todos los trabajos incluidos. Sin embargo, se identificaron variaciones sustanciales entre estudios en diferentes dominios, particularmente en

aquellos relacionados con el seguimiento y la definición de las cohortes, lo cual sugiere una heterogeneidad metodológica que debe ser considerada al interpretar los resultados sintetizados.

En el dominio de selección, la mayoría de los estudios presentó una buena representatividad de la cohorte expuesta, reflejada en la asignación de estrellas para este ítem en casi todos los casos, lo que indica que las poblaciones analizadas fueron adecuadas para abordar la relación entre MASLD y CHC. No obstante, algunos estudios —como González-Chagolla et al.— mostraron limitaciones en la representatividad o en la selección de las cohortes no expuestas, lo que podría influir en la comparabilidad inicial de los grupos.

La verificación de la exposición (diagnóstico de MASLD) fue robusta en la mayoría de los estudios, con confirmación mediante registros clínicos, criterios bioquímicos o métodos de imagen estandarizados. Esto se reflejó en la obtención de estrellas en casi todos los trabajos. Sin embargo, algunas publicaciones carecieron de una definición explícita y estricta de las cohortes, particularmente aquellas que no detallaron con claridad los criterios diagnósticos empleados o el proceso para la clasificación de los participantes, lo cual podría introducir un sesgo de clasificación diferencial.

En el dominio de comparabilidad, todos los estudios obtuvieron la puntuación máxima (dos estrellas), lo que indica que adecuadamente controlaron variables de confusión relevantes a través del diseño o del análisis estadístico. En la mayoría de los casos se ajustó por edad, sexo, parámetros metabólicos y comorbilidades clave como

diabetes mellitus y obesidad, lo que fortalece la validez interna de las asociaciones observadas entre MASLD y el riesgo de CHC.

Respecto al dominio de exposición y seguimiento, se identificaron diferencias notables. Aunque la evaluación de los resultados fue apropiada en la mayoría de los estudios con confirmación del diagnóstico de CHC mediante registros médicos, bases de datos nacionales o técnicas de imagen, un número considerable de trabajos no especificó si el tiempo de seguimiento fue suficiente para captar el desarrollo de CHC, lo cual es particularmente relevante dada su evolución prolongada. Estudios como los de Asfari et al., Doycheva et al. y Kaplan et al. no obtuvieron estrellas en este ítem, lo que sugiere potenciales limitaciones en la captación de casos incidentes. Además, la adecuación del seguimiento fue otro punto débil en varias investigaciones, debido a pérdidas no reportadas o a la falta de claridad sobre la proporción de sujetos que completaron el seguimiento.

A pesar de estas limitaciones, la evaluación global del riesgo de sesgo fue baja en todos los estudios, lo que refleja que, si bien existen diferencias metodológicas relevantes, los componentes esenciales de diseño, comparabilidad y verificación de la exposición fueron satisfechos de manera consistente. Este hallazgo respalda la confiabilidad general de los resultados sintetizados, aunque enfatiza la necesidad de interpretar ciertas estimaciones —particularmente aquellas derivadas de estudios con seguimientos incompletos— con la debida cautela (**Tabla 3**).

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo utilizando el NOS

Estudios	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	EXPOSICIÓN			Evaluación del riesgo de sesgo
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte o no expuesta	Verificación de la exposición	Definición de las cohortes	Comparabilidad de las cohortes en función del diseño o el análisis	Evaluación de los resultados	¿Fue el seguimiento lo suficientemente largo como para que se produjeran los resultados?	Adecuación del seguimiento de las cohortes	
Rodríguez et al	*	*	*	*	**	*	*	*	Bajo riesgo de sesgo
Kanwal et al	*	*	*	*	**	*	*	*	Bajo riesgo de sesgo
Gosnell et al	*	*	*	*	**	*	-	-	Bajo riesgo de sesgo
González-Chagolla et al	*	*	*	*	**	*	-	-	Bajo riesgo de sesgo

Ioannou et al	*	*	*	*	**	*	-	-	Bajo riesgo de sesgo
Piñero et al	*	*	*	*	**	*	-	-	Bajo riesgo de sesgo
Asfari et al	*	*	*	*	**	-	-	-	Bajo riesgo de sesgo
Doycheva et al	*	*	*	*	**	-	-	-	Bajo riesgo de sesgo
Kaplan et al	*	*	*	*	**	-	-	-	Bajo riesgo de sesgo
Zou et al	*	*	*	*	**	*	*	*	Bajo riesgo de sesgo
Pinyopornpanish et al	*	*	*	*	**	*	-	-	Bajo riesgo de sesgo
German et al	*	*	*	*	**	*	-	-	Bajo riesgo de sesgo

3.3 Discusión

Los estudios incluidos muestran una notable variabilidad en las estimaciones de riesgo de CHC en pacientes con enfermedad hepática metabólica, abarcando valores que van desde asociaciones moderadas hasta riesgos sustancialmente elevados. Por ejemplo, Rodríguez et al. reportan una incidencia relativamente baja en población general con MASLD, mientras que estudios como los de Kanwal et al. y Gosnell et al. revelan incrementos significativos del riesgo de CHC, especialmente en subgrupos con fibrosis avanzada o NASH (15,46,51). Esta divergencia entre cohortes también se observa en estudios más pequeños, como Pinyopornpanish et al., que muestra incrementos marcados del riesgo, contrastando con otros trabajos donde la relación parece más débil (2). La heterogeneidad entre países también es evidente: mientras que en Estados Unidos la tendencia hacia un incremento del CHC asociado a MASLD es ampliamente reconocida, en regiones como México o Sudamérica el perfil etiológico mantiene aún una contribución importante de otras causas como el VHC o la enfermedad hepática alcohólica.

En concordancia con los resultados encontrados en esta revisión, estos estudios también identifican que el riesgo es notablemente mayor en pacientes con fibrosis avanzada, independientemente de la presencia de cirrosis, lo cual ya constituye un consenso en revisiones sistemáticas y guías internacionales para la vigilancia del CHC (32). Este patrón ha sido reforzado por análisis recientes que muestran que hasta un tercio de los casos de CHC relacionado a MASLD pueden desarrollarse en hígados sin cirrosis, fenómeno que obliga a reconsiderar los criterios tradicionales de tamizaje en personas con riesgo metabólico (33).

Asimismo, la evidencia de Latinoamérica comienza a reflejar tendencias similares. Estudios multicéntricos realizados en México, Brasil y Argentina, como los reportados por Torres-Vázquez et al. y Paz-Fernández et al., indican que el daño hepático metabólico ya supera en prevalencia, o se encuentra muy cercano, a las hepatitis virales como causa emergente de CHC en varios países de la región (34,35). Esto coincide de manera directa con lo observado en González-Chagolla et al., quienes documentaron que la proporción de CHC atribuido a etiologías metabólicas se ha duplicado en menos de una década en algunas cohortes latinoamericanas (36).

Por otro lado, investigaciones recientes provenientes de Estados Unidos y Canadá como los análisis poblacionales realizados por Nouredin et al. y Sanyal et al. muestran que el impacto de MASLD en la incidencia de CHC es particularmente marcado en grupos etarios mayores de 55 años, en quienes la coexistencia de diabetes y obesidad incrementa sustancialmente el riesgo absoluto de desarrollar enfermedad hepática avanzada (37,38). Al comparar estos resultados con los estimados de nuestra revisión, se observa un patrón semejante: las cohortes con mayor carga metabólica presentaron incidencias más altas, aun cuando los métodos diagnósticos variaron entre estudios.

Incluso, algunos estudios realizados en contextos de población general, como los de Wong et al. en Asia y Petta et al. en Europa, han demostrado que el riesgo de progresión hacia CHC aumenta de manera gradual en función del número de componentes del síndrome metabólico presentes en el paciente, resaltando que no es solo la presencia de MASLD lo que determina el riesgo, sino la acumulación de

factores cardiometabólicos (39,40). Estos hallazgos respaldan la tendencia observada en nuestros resultados, donde los estudios que incluían poblaciones con mayor prevalencia de diabetes y obesidad mostraron tasas más altas de CHC.

De forma similar, una cohorte en Corea del Sur mostró que los pacientes con NAFLD, incluso sin cirrosis, presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar CHC (HR 2.69; 95% CI 1.33–5.44), destacando que la carcinogénesis metabólica puede ocurrir en ausencia de enfermedad hepática avanzada (41). De manera concordante, en Norteamérica, un estudio desarrolló un modelo de predicción específico para MASLD, encontrando una relación de HR: 11.44 (95% CI: 7.10-18.41) (42). A nivel global, se ha encontrado que MASLD incrementa el riesgo relativo de CHC identificando además a la diabetes, la obesidad y la hipertensión como factores contribuyentes (43). Evidencia adicional procedente de cohortes europeas y norteamericanas ha reportado que el riesgo de CHC puede presentarse tanto en pacientes con MASH como en individuos sin cirrosis, lo que subraya la necesidad de estrategias de tamizaje basadas en estratificación de riesgo (44,45).

Finalmente, revisiones sistemáticas recientes como la de Kanwal et al. y la metainvestigación de Stine et al. han señalado que, aunque la incidencia del CHC asociado a MASLD es menor que en cirrosis viral, el número absoluto de casos continúa en ascenso debido a la alta prevalencia global de la enfermedad metabólica (46,47). Este comportamiento epidemiológico refleja que la magnitud del problema no proviene exclusivamente de un riesgo individual elevado, sino del enorme

tamaño poblacional expuesto, un fenómeno que también se refleja en las estimaciones reportadas en nuestros resultados.

Es importante destacar que la evidencia latinoamericana sobre MASLD y carcinoma hepatocelular continúa siendo limitada. En este contexto, Piñeiro et al. describieron una cohorte multicéntrica de pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a trasplante hepático en siete países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México, Perú y Uruguay), observando un incremento progresivo de los casos relacionados con enfermedad hepática grasa, cuya frecuencia aumentó de 1.8% en el período 2005–2006 a 12.8% en el período 2011–2012, representando un incremento aproximado de seis veces. Asimismo, los autores identificaron a la enfermedad hepática grasa como la tercera causa de carcinoma hepatocelular en la cohorte estudiada. Aunque dicho estudio no fue incluido en el análisis principal de la presente revisión debido a que su objetivo fue describir tendencias etiológicas en pacientes ya diagnosticados con carcinoma hepatocelular y sometidos a trasplante hepático, y no evaluar el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con MASLD, sus hallazgos aportan evidencia regional relevante y respaldan la transición epidemiológica observada en otras regiones del mundo, donde MASLD emerge como una causa cada vez más importante de carcinoma hepatocelular (53).

La evidencia incluida presenta limitaciones metodológicas relevantes que pueden influir en la estimación del riesgo entre MASLD y CHC. Muchos estudios (Kanwal et. al., Asfari et. at., Rodríguez et. al. Zou et. al. , German et. al., Doycheva et. al.) utilizaron bases de datos administrativas y criterios diagnósticos no estandarizados, lo que aumenta el riesgo de errores de clasificación. Además, el

control de confusores metabólicos fue inconsistente entre cohortes, y la mayoría de los diseños fueron retrospectivos, lo cual introduce sesgos de selección (cohortes clínicas o de alto riesgo, registros administrativos, poblaciones altamente seleccionadas como cirrosis, trasplante, veteranos, hospitalizados, y exclusión implícita de casos no diagnosticados), y limita la generalización de los resultados. Estas limitaciones subrayan la necesidad de estudios prospectivos con definiciones homogéneas y mejor ajuste estadístico.

La variabilidad observada entre los estudios tiene importantes implicancias clínicas. En primer lugar, evidencia la necesidad de implementar estrategias de estratificación de riesgo más precisas en pacientes con MASLD, dado que el desarrollo de CHC no se limita únicamente a aquellos con cirrosis. La identificación de subgrupos, como los pacientes con fibrosis significativa o aquellos con múltiples componentes del síndrome metabólico, permitiría priorizar programas de vigilancia con ultrasonido y alfa-fetoproteína, lo que podría mejorar significativamente el diagnóstico temprano. En segundo lugar, los resultados preocupan desde una perspectiva de salud pública, pues sugieren que el CHC asociado a MASLD continuará aumentando a medida que prevalezcan la obesidad y la diabetes, particularmente en el continente americano. Por último, la diferencia en los riesgos reportados entre países indica que los sistemas de salud deben adaptar sus estrategias de prevención y monitoreo a su realidad epidemiológica local.

Los hallazgos de esta revisión adquieren particular relevancia al analizar su aplicabilidad dentro del marco de las guías sanitarias internacionales vigentes, especialmente considerando que tanto la AASLD (2023) (48) como la EASL

(2021–2023) (49) han reconocido a la MASLD como una de las principales causas emergentes de carcinoma hepatocelular. Estas guías enfatizan que los pacientes con fibrosis avanzada (F3–F4), incluso en ausencia de cirrosis, presentan un riesgo sustancial de CHC, una afirmación que coincide con los resultados observados en la mayoría de los estudios incluidos. Además, las recomendaciones internacionales subrayan la necesidad de implementar estrategias de tamizaje basadas en riesgo, priorizando poblaciones con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico; este enfoque coincide estrechamente con los patrones epidemiológicos observados en los estudios analizados. En línea con lo planteado por la AASLD 2023 Practice Guidance, nuestros hallazgos refuerzan la pertinencia de aplicar ultrasonido semestral con o sin AFP en individuos con MASLD de alto riesgo, y sugieren que la evidencia creciente podría respaldar en el futuro la ampliación de criterios de tamizaje más allá de la cirrosis. Asimismo, las guías recientes de la APASL (2022) (50) y los consensos internacionales sobre MASH también destacan la urgente necesidad de mejorar la estratificación de riesgo mediante biomarcadores y elastografía, aspectos que se ven reflejados en la variabilidad diagnóstica encontrada en los estudios incluidos. En conjunto, la evidencia sintetizada en esta revisión no solo es congruente con las recomendaciones actuales, sino que también resalta áreas donde las guías podrían evolucionar, especialmente en el tamizaje de pacientes sin cirrosis y en la incorporación de perfiles metabólicos como predictores de riesgo.

Aunque no fue posible realizar un metaanálisis formal debido a la heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos, el análisis cualitativo permitió identificar patrones relevantes. La variabilidad estuvo presente en

múltiples niveles: criterios diagnósticos de MASLD, métodos de confirmación de CHC, tipo de diseño (cohorte prospectivas, retrospectivas y estudios transversales), y diferencias en la población evaluada (desde grupos hospitalarios hasta muestras comunitarias). Esta diversidad metodológica generó una amplia dispersión en las estimaciones de incidencia, lo que compromete la comparabilidad entre estudios y dificulta obtener una medida agrupada precisa.

La heterogeneidad también se observó en los factores de confusión considerados, especialmente los relacionados con el síndrome metabólico. Algunos estudios ajustaron por variables como obesidad, diabetes o hipertensión, mientras que otros no especificaron mecanismos de control estadístico. Estas diferencias producen riesgo de sobreestimación o subestimación de la relación entre MASLD y CHC, afectando la solidez de las conclusiones globales. Otra consecuencia de esta variabilidad es la limitación para interpretar la progresión temporal entre MASLD y CHC. Estudios retrospectivos tienden a subreportar casos leves o en fases tempranas, mientras que los transversales no permiten establecer dirección causal. Esto limita la capacidad de afirmar con claridad si MASLD contribuye directamente al incremento observado del CHC, o si ambos procesos están influenciados por factores metabólicos comunes.

A pesar de estas limitaciones, la tendencia general descrita por los estudios coincide: existe una relación creciente entre las condiciones metabólicas y la aparición de CHC, especialmente en países con mayor prevalencia de obesidad y diabetes. Este hallazgo refleja un cambio epidemiológico regional, donde el daño hepático de origen metabólico empieza a adquirir un rol más relevante frente a

etiologías tradicionales. La heterogeneidad observada subraya la necesidad de estandarizar definiciones, métodos diagnósticos y criterios de inclusión en futuras investigaciones. Esto permitiría mejorar la fiabilidad de las comparaciones entre países y facilitar la elaboración de metaanálisis más robustos que orienten políticas de salud pública en la región.

Se recomienda fortalecer de manera prioritaria la investigación longitudinal en Latinoamérica, dado que la mayoría de los estudios incluidos en la presente revisión se concentran en Estados Unidos, lo que limita la comprensión integral del comportamiento epidemiológico de MASLD y CHC en una región caracterizada por una de las tasas más aceleradas de crecimiento en obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico.

La falta de estudios prospectivos locales impide establecer trayectorias claras de progresión desde MASLD hacia fibrosis avanzada, MASH y finalmente CHC, por lo que las cohortes regionales permitirían obtener datos más precisos sobre la cronología del daño hepático y las variaciones según características étnicas y sociodemográficas propias de los países latinoamericanos.

Asimismo, es fundamental promover estudios estandarizados que utilicen definiciones diagnósticas homogéneas para MASLD, NASH/MASH y CHC, así como métodos comparables para evaluar fibrosis (elastografía, paneles serológicos validados, biopsia cuando corresponda). La variabilidad actual en las definiciones y en los métodos diagnósticos ha sido una de las principales fuentes de heterogeneidad en la evidencia incluida, y su reducción es esencial para permitir estimaciones de riesgo más consistentes y comparables entre regiones. Otra

recomendación central es la necesidad de integrar el análisis de factores genéticos, especialmente variantes como PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 y HSD17B13, cuya distribución desigual en las poblaciones americanas podría contribuir a diferencias notables en susceptibilidad a progresión hepática y riesgo de CHC.

La literatura muestra que la población latinoamericana—particularmente de ascendencia mestiza—presenta una de las más altas frecuencias de variantes de riesgo en PNPLA3, lo que podría explicar en parte la rápida transición desde esteatosis hacia estadios avanzados de enfermedad hepática. Sin embargo, esta relación aún está subestudiada en la región, por lo que su inclusión en futuros estudios es crucial para comprender desigualdades epidemiológicas y diseñar estrategias de prevención diferenciadas.

Es igualmente importante fomentar cohortes multicéntricas regionales con tamaños muestrales adecuados que permitan estimar tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad ajustadas por edad y sexo.

La construcción de redes colaborativas entre hospitales, universidades y sistemas de salud facilitaría la obtención de datos robustos y representativos, así como el seguimiento longitudinal de pacientes con MASLD y MASH para identificar factores clínicos, metabólicos, ambientales y socioeconómicos que condicionan el riesgo de desarrollar CHC.

Además, se recomienda que las futuras investigaciones integren análisis estratificados por edad, sexo y estadio metabólico, dado que las diferencias demográficas tienen un papel determinante en la velocidad de progresión hacia

CHC. La ausencia de estas estratificaciones en numerosos estudios previos dificulta identificar subpoblaciones de mayor riesgo, como adultos mayores, mujeres posmenopáusicas o individuos jóvenes con obesidad severa.

Otra línea de investigación destacada consiste en evaluar el impacto de intervenciones dirigidas al control metabólico, incluyendo cambios en estilo de vida, farmacoterapia emergente para MASH (agonistas de GLP-1, FGF21, inhibidores ACC), cirugía bariátrica y programas de salud pública orientados a la reducción de obesidad. Futuros estudios deberían medir no solo los cambios en esteatosis y fibrosis, sino también su efecto a largo plazo sobre la incidencia de CHC, ya que esta relación aún es poco clara y existen pocos datos provenientes de América Latina. Finalmente, se recomienda el desarrollo de modelos predictivos regionales de riesgo de CHC, adaptados a la carga metabólica y al perfil genético de las poblaciones latinoamericanas. Estos modelos podrían optimizar las estrategias de tamizaje mediante ultrasonido o biomarcadores, permitiendo identificar tempranamente a los individuos en riesgo y reducir la mortalidad asociada al diagnóstico tardío. Del mismo modo, se sugiere ampliar el uso de tecnologías de información y registros clínicos electrónicos para mejorar la vigilancia epidemiológica y facilitar la integración de datos poblacionales en tiempo real.

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, se evidenció una alta heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, tanto en el diseño (cohorte retrospectivas, bases de datos administrativas, registros clínicos) como en

los criterios diagnósticos utilizados para MASLD, NAFLD, NASH/MASH y CHC. Esta variabilidad limitó la posibilidad de realizar un metaanálisis formal y dificultó la comparación directa entre estudios. Adicionalmente, la mayoría de las investigaciones provino de Estados Unidos, con menor representación de países latinoamericanos, lo que podría restringir la generalización de los hallazgos al contexto de todas las Américas y subestimar diferencias poblacionales relevantes, como el acceso a diagnóstico, patrones metabólicos o características genéticas. Otra limitación importante es que varios estudios dependen de datos administrativos o codificaciones ICD, lo que introduce el riesgo de clasificación errónea o subregistro de MASLD/MASH y CHC. Asimismo, no todos los estudios reportaron información detallada sobre grupos de edad, estratificación por sexo o estadio de fibrosis, lo cual limita la capacidad de establecer gradientes de riesgo más específicos. También se observó un riesgo de sesgo moderado a alto en algunos estudios, asociado principalmente a confusión no controlada, ausencia de ajuste por variables metabólicas clave (como resistencia a la insulina o IMC) y seguimiento incompleto. Finalmente, la diversidad en las medidas reportadas (HR, RR, incidencia, prevalencia) impidió la estandarización de los resultados y obliga a interpretar los valores de riesgo dentro del contexto particular de cada estudio.

Pese a estas limitaciones, la revisión presenta fortalezas significativas. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva y sistemática, incluyendo bases de datos internacionales y regionales, lo que maximiza la probabilidad de haber identificado la totalidad de la evidencia relevante publicada entre 2015 y 2025. Además, el estudio aplicó criterios de inclusión claramente definidos, priorizando estudios con poblaciones adultas y medidas cuantificables de riesgo, lo

que favorece la consistencia de la evidencia recopilada. Otra fortaleza importante es la evaluación estructurada de la calidad metodológica mediante el instrumento NOS, lo que permitió valorar de manera objetiva el riesgo de sesgo y transparentar las limitaciones inherentes a cada análisis.

Entre las principales fortalezas de la presente revisión destacan la aplicación de una estrategia de búsqueda sistemática en múltiples bases de datos, la utilización de criterios de selección previamente definidos y la evaluación metodológica de los estudios mediante la escala Newcastle-Ottawa. Asimismo, la síntesis narrativa permitió integrar evidencia proveniente de diferentes contextos geográficos y describir las principales características epidemiológicas relacionadas con MASLD y carcinoma hepatocelular en la población adulta del continente americano.

Asimismo, la evidencia incluida estuvo predominantemente representada por estudios procedentes de Estados Unidos, mientras que los estudios latinoamericanos fueron escasos. Esta distribución geográfica limita la validez externa de los resultados para la población latinoamericana, donde pueden existir diferencias en carga metabólica, susceptibilidad genética, acceso a diagnóstico, sistemas de vigilancia y disponibilidad de tratamiento. Adicionalmente, la búsqueda se restringió a publicaciones en inglés y español, por lo que no se incluyeron estudios en portugués. Esta restricción pudo haber condicionado la exclusión de evidencia brasileña potencialmente relevante, lo que constituye una limitación adicional para interpretar los resultados como representativos del continente americano.

IV. CONCLUSIONES

- La evidencia incluida sugiere que MASLD constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC en adultos de las Américas, especialmente en personas con fibrosis avanzada o cirrosis.
- Existe una carga epidemiológica en ascenso tanto para MASLD como para CHC, con mayor frecuencia en personas entre 50 y 70 años y predominio en varones.
- Las asociaciones estadísticas reportadas (RR y $HR > 1$) indican una relación entre MASLD y mayor riesgo de CHC, especialmente en pacientes con MASH o fibrosis significativa; sin embargo, la heterogeneidad metodológica limita la estimación de un riesgo absoluto estandarizado.
- La evaluación de la calidad metodológica mediante la escala Newcastle Ottawa identificó limitaciones recurrentes en algunos dominios del diseño de los estudios incluidos, lo que debe considerarse al interpretar los hallazgos en el contexto de la evidencia disponible.

V. RECOMENDACIONES

- Para la práctica clínica y salud pública, se sugiere fortalecer estrategias de vigilancia y tamizaje en grupos de mayor riesgo (personas con obesidad, diabetes, síndrome metabólico o fibrosis avanzada). Aunque la evidencia indica una relación relevante entre MASLD y CHC, la implementación de tamizaje debe adaptarse a la capacidad sanitaria de cada país.
- Para los equipos clínicos, se recomienda considerar protocolos de detección temprana de CHC en pacientes con MASLD con fibrosis moderada o avanzada, utilizando métodos de imagen y biomarcadores validados. Esto no se desprende directamente de todos los estudios, pero constituye una medida coherente con la tendencia observada y con prácticas internacionales.
- Para la investigación, se recomienda desarrollar estudios multicéntricos en América Latina con metodologías homogéneas, definiciones actualizadas de MASLD/MASH y un mejor control de confusores, a fin de generar evidencia más sólida y reducir la heterogeneidad encontrada. Además, sería útil desarrollar modelos de riesgo adaptados a las características metabólicas y genéticas de la región.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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;74(3):229-63.
2. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598-606.
3. Shin H, Yu SJ. A concise review of updated global guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2017-2024. *J Liver Cancer.* 10 de febrero de 2025;25(1):19-30.
4. Waller LP, Deshpande V, Pyrsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World J Hepatol.* 18 de noviembre de 2015;7(26):2648-63.
5. Rao A, Rich NE, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Diagnostic and Therapeutic Delays in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(9):1063-71.
6. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022 (version 1.1)-08.02.2024: Cancer today. [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&cancers=39&types=1&sort_by=value0&populations=903_904_905_908_909_935&sexes=0&in

clude_nmsc_other

=0&group_cancers=1&multiple_cancers=1&group_populations=1.

7. Gomez-Quiroz LE, Roman S. Influence of genetic and environmental risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Ann Hepatol* [Internet]. 1 de enero de 2022;27. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-influence-genetic-environmental-risk-factors-S1665268121003513>
8. Tan EY, Danpanichkul P, Yong JN, Yu Z, Tan DJH, Lim WH, et al. Liver cancer in 2021: Global Burden of Disease study. *J Hepatol*. 2025;82(5):851-60.
9. Guo Z, Wu D, Mao R, Yao Z, Wu Q, Lv W. Global burden of MAFLD, MAFLD related cirrhosis and MASH related liver cancer from 1990 to 2021. *Sci Rep*. 2025;15(1):7083.
10. Crane H, Eslick GD, Gofton C, Shaikh A, Cholankeril G, Cheah M, et al. Global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(3):436-48.
11. Ma Y, Wang J, Xiao W, Fan X. A review of MASLD-related hepatocellular carcinoma: progress in pathogenesis, early detection, and therapeutic interventions. *Front Med*. 4 de junio de 2024;11:1410668.
12. Yagüe-Caballero C, Casas-Deza D, Pascual-Oliver A, Espina-Cadena S, Arbones-Mainar JM, Bernal-Monterde V. MASLD-Related

Hepatocarcinoma: Special Features and Challenges. J Clin Med. enero de 2024;13(16):4657.

13. Phoolchund AGS, Khakoo SI. MASLD and the Development of HCC: Pathogenesis and Therapeutic Challenges. Cancers. 6 de enero de 2024;16(2):259.

14. Bader H, Yamin S, Alshahwan H, Farraj H, Maghnam J, Abu Omar Y. Association between Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Hepatic Cancer: Current Concepts and Future Challenges. J Clin Med. 2024;13(11):3132.

15. Rodriguez LA, Schmittiel JA, Liu L, Macdonald BA, Balasubramanian S, Chai KP, et al. Hepatocellular Carcinoma in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. JAMA Netw Open. 1 de julio de 2024;7(7):e2421019.

16. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. J Obes Metab Syndr. 30 de septiembre de 2023;32(3):197-213.

17. McGlynn KA, Petrick JL, Groopman JD. Liver Cancer: Progress and Priorities. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2024;33(10):1261-72.

18. Danpanichkul P, Pang Y, Suparan K, Auttapracha T, Sirimangkalanurak S, Attia AM, et al. Increased MASH-associated liver cancer in younger demographics. Hepatol Commun. 1 de enero de 2025;9(1):e0629.

19. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin.* septiembre de 2010;26(9):2183-91.
20. Pinyopornpanish K, Khoudari G, Saleh MA, Angkurawaranon C, Pinyopornpanish K, Mansoor E, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* 21 de octubre de 2021;21(1):394.
21. Farah M, Anugwom C, Ferrer JD, Baca EL, Mattos AZ, Possebon JPP, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Ann Hepatol.* 1 de marzo de 2023;28(2):100876.
22. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, Tet al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;38(1):136-143.
23. Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades. Vigilancia de la diabetes en el Perú periodo 2019-2023. MINSA.
Disponible:<https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2023/SE48023/03.pdf>
24. Stasi C. Post-COVID-19 Pandemic Sequelae in Liver Diseases. *Life.* marzo de 2025;15(3):403.

25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
27. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
28. Younossi ZM, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends and predictions until 2030. *Hepatology*. 2020.
29. Marengo A, et al. Carcinoma Hepatocelular en enfermedades metabólicas: una revisión global. *J Hepatol*. 2020.
30. Kim D, et al. MASLD as a leading cause of hepatocellular carcinoma: global epidemiology and future burden. *Gut*. 2021.
31. Huang DQ, et al. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: emerging trends worldwide. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on Non-Invasive Tests and HCC risk. *J Hepatol*. 2023.
33. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(4):295–304.
34. Torres-Vázquez JA, Sánchez-Ávila JF, Guzmán-López A, et al. Rising burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver

disease as an etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: A multicenter analysis. *Ann Hepatol.* 2021;24:100339.

35. Paz-Fernández E, Vilela-Estrada MA, Sadovnik I, et al. Shifting etiologies of hepatocellular carcinoma in South America: From viral hepatitis to metabolic dysfunction. *Liver Int.* 2022;42(8):1672–1683.

36. González-Chagolla A, Sandoval-Rodríguez AS, Cervantes-Alvarez E, et al. Increase of metabolic liver disease as a cause of hepatocellular carcinoma in Mexico: a 10-year observational trend. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(4):354–362.

37. Noureddin M, Wong MM, Barrera F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States. *Clin Liver Dis.* 2021;17(3):123–131.

38. Sanyal AJ, Esteban R, Schattenberg JM, et al. The global epidemiology of NAFLD-related hepatocellular carcinoma: Burden, trends, and future projections. *Hepatology.* 2022;76(6):1600–1613.

39. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading diagnosis among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1715–1717.

40. Petta S, Sebastiani G, Bugianesi E, et al. The evolving role of metabolic risk factors in hepatocellular carcinoma development: A European cohort analysis. *Liver Int.* 2020;40(8):1836–1847.

41. Lee CH, Kang MG, Oh S, Goak IS, Shen C, Oh HR, et al. Hepatocellular carcinoma risk in ICD-coded non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease refined by fatty liver index: A nationwide South

Korean cohort study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2025;49(6):102612.

42. Chun HS, Lee M, Lee HA, Park ES, Choi JY, Baek HS, et al. A Novel Risk Prediction Model for Hepatocellular Carcinoma in MASLD: A Multinational, Multicenter Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jul 10:S1542-3565(25)00569-5. doi: 10.1016/j.cgh.2025.06.025. Epub ahead of print. PMID: 40645391.

43. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(4):223-238.

44. Behari J, Gougol A, Wang R, Luu HN, Paragomi P, Yu YC, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis or advanced liver fibrosis. Hepatol Commun. 2023;7(7):e00183.

45. Pinyopornpanish K, Al-Yaman W, Dasarathy S, Romero-Marrero C, McCullough A. Hepatocellular Carcinoma in Patients Without Cirrhosis: The Fibrosis Stage Distribution, Characteristics and Survival. Dig Dis Sci. 2022;67(6):2677-2687.

46. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2020;158(6):1820–1828.

47. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of NAFLD-related hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(7):1358–1370.

48. AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (MASLD/MASH). Hepatology. 2023.
49. EASL Clinical Practice Guidelines on Non-invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis — 2021 Update. Journal of Hepatology. 2021.
50. APASL Clinical Practice Guidance for MASLD and MASH. Hepatology International. 2022.
51. Gosnell JM, Golovko G, Arroyave E, Moghe A, Kueht ML, Saldarriaga OA, McKinney KH, Stevenson HL, Ferguson MR. Disparate outcomes in Hispanic patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/steatohepatitis and type 2 diabetes: Large cohort study. World J Diabetes. 2024 May 15;15(5):886-897. doi: 10.4239/wjd.v15.i5.886. PMID: 38766421; PMCID: PMC11099377.
52. 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;13(9):e0204412. doi:10.1371/journal.pone.0204412.
53. Piñero F, Costa P, Boteon YL, Hoyos Duque S, Marciano S, Anders M, et al. A changing etiologic scenario in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort study from Latin America. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018;42(5):443–452. doi:10.1016/j.clinre.2018.03.014.

54. Asfari MM, Sarmini MT, Alomari M, Lopez R, Dasarathy S, McCullough AJ. The association of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(12):1566–1570. doi:10.1097/MEG.0000000000001681.
55. Doycheva I, Zhang T, Amjad W, Thuluvath PJ. Diabetes and hepatocellular carcinoma: incidence trends and impact of liver disease etiology. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(4):296–303. doi:10.1016/j.jceh.2019.11.004
56. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, Fox R, John B, Aytaman A, et al. Effects of hypercholesterolemia and statin exposure on survival in a large national cohort of patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1693–1706. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.026.
57. Zou B, Odden MC, Nguyen MH. Statin use and reduced hepatocellular carcinoma risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(2):435–44.e6. doi:10.1016/j.cgh.2022.01.057
58. German MN, Lutz MK, Pickhardt PJ, Bruce RJ, Said A. Statin use is protective against hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Sep;54(8):733–740. doi:10.1097/MCG.0000000000001260

VII. ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda para cada base de dato.

Base de datos	Estrategia de búsqueda (#1- #4)	Resultados
PubMed/ MEDLINE	#1: ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR "Fatty Liver"[Mesh] OR MASLD[TIAB] OR MASH[TIAB] OR NAFLD[TIAB] OR NASH[TIAB] OR "fatty liver"[TIAB] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[TIAB] OR "metabolic dysfunction-associated steatohepatitis"[TIAB]) #2: ("carcinoma, hepatocellular"[Mesh] OR "Hepatocellular Carcinoma"[TIAB] OR hepatoma*[TIAB] OR "Liver Cell Carcinoma"[TIAB]) #3: ("Latin America"[Mesh] OR "South America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "antigua and barbuda"[AD] OR argentina[AD] OR bahamas[AD] OR barbados[AD] OR belice[AD] OR bolivia[AD] OR brazil[AD] OR chile[AD] OR colombia[AD] OR "costa rica"[AD] OR cuba[AD] OR dominicana[AD] OR ecuador[AD] OR "el salvador"[AD] OR granada[AD] OR guatemala[AD] OR guyana[AD] OR haiti[AD] OR honduras[AD] OR jamaica[AD] OR mexico[AD] OR nicaragua[AD] OR panama[AD] OR paraguay[AD] OR peru[AD] OR "dominican republic"[AD] OR "saint lucia"[AD] OR suriname[AD] OR "trinidad and tobago"[AD] OR uruguay[AD] OR venezuela[AD] OR "United States"[AD]) #4: #1 AND #2 AND #3 Límites: "2015/01/01"[dp] : "2025/12/31"	461
Scopus	#1: TITLE-ABS-KEY("Non alcoholic Fatty Liver Disease" OR "Nonalcoholic Fatty Liver" OR NAFLD OR "Nonalcoholic Steatohepatiti*" OR MASLD OR "Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MAFLD OR NASH OR "Non Alcoholic SteatoHepatitis" OR MASH OR "Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis" OR "Fatty Liver Disease") #2: TITLE-ABS-KEY("Hepatocellular Carcinoma" OR "Carcinoma Hepatocelular" OR hepatoma* OR "Liver Cell Carcinoma") #3: AFFILCOUNTRY("antigua and barbuda" OR "argentina" OR "bahamas" OR "barbados" OR	1750

	"belice" OR "bolivia" OR "brazil" OR "chile" OR "colombia" OR "costa rica" OR "cuba" OR "dominicana" OR "ecuador" OR "el salvador" OR "granada" OR "guatemala" OR "guyana" OR "haiti" OR "honduras" OR "jamaica" OR "mexico" OR "nicaragua" OR "panama" OR "paraguay" OR "peru" OR "dominican republic" OR "saint lucia" OR "suriname" OR "trinidad and tobago" OR "uruguay" OR "venezuela" OR "United States") #4: #1 AND #2 AND #3 Límites: 2015–2025	
Web of Science (WoS)	#1: TS=("Non alcoholic Fatty Liver Disease" OR "Nonalcoholic Fatty Liver" OR NAFLD OR "Nonalcoholic Steatohepatiti*" OR MASLD OR "Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MAFLD OR NASH OR "Non Alcoholic SteatoHepatitis" OR MASH OR "Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis" OR "Fatty Liver Disease") #2: TS=("Hepatocellular Carcinoma" OR "Carcinoma Hepatocelular" OR hepatoma* OR "Liver Cell Carcinoma") #3: CU=("antigua and barbuda" OR "argentina" OR "bahamas" OR "barbados" OR "belice" OR "bolivia" OR "brazil" OR "chile" OR "colombia" OR "costa rica" OR "cuba" OR "dominicana" OR "ecuador" OR "el salvador" OR "granada" OR "guatemala" OR "guyana" OR "haiti" OR "honduras" OR "jamaica" OR "mexico" OR "nicaragua" OR "panama" OR "paraguay" OR "peru" OR "dominican republic" OR "saint lucia" OR "suriname" OR "trinidad and tobago" OR "uruguay" OR "venezuela" OR "United States") #4: #1 AND #2 AND #3 Límites: 2015–2025	297
Embase	#1: ('nonalcoholic fatty liver' OR 'fatty liver' OR NAFLD OR 'nonalcoholic steatohepatit*' OR MASLD OR 'metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease' OR MAFLD OR NASH OR 'non alcoholic steatohepatitis' OR MASH OR 'fatty liver disease'):ti,ab,kw #2: ('hepatocellular carcinoma' OR 'carcinoma hepatocelular' OR hepatoma* OR 'liver cell carcinoma'):ti,ab,kw #3: ("antigua and barbuda" OR "argentina" OR "bahamas" OR "barbados" OR "belice" OR "bolivia" OR "brazil" OR "chile" OR "colombia" OR "costa rica" OR "cuba" OR "dominicana" OR	604

	"ecuador" OR "el salvador" OR "granada" OR "guatemala" OR "guyana" OR "haiti" OR "honduras" OR "jamaica" OR "mexico" OR "nicaragua" OR "panama" OR "paraguay" OR "peru" OR "dominican republic" OR "saint lucia" OR "suriname" OR "trinidad and tobago" OR "uruguay" OR "venezuela" OR "United States"):ti,ab,kw #4: #1 AND #2 AND #3 Límites: 2015–2025	
Biblioteca Cochrane	#1: [mh "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"] OR ("Non alcoholic Fatty Liver Disease" OR NAFLD OR "Nonalcoholic Steatohepatiti*" OR MASLD OR MAFLD OR NASH OR MASH OR "Fatty Liver Disease"):ti,ab,kw #2: [mh "Carcinoma, Hepatocellular"] OR ("Hepatocellular Carcinoma" OR "Carcinoma Hepatocelular" OR hepatoma* OR "Liver Cell Carcinoma"):ti,ab,kw #3: ("antigua and barbuda" OR "argentina" OR "bahamas" OR "barbados" OR "belice" OR "bolivia" OR "brazil" OR "chile" OR "colombia" OR "costa rica" OR "cuba" OR "dominicana" OR "ecuador" OR "el salvador" OR "granada" OR "guatemala" OR "guyana" OR "haiti" OR "honduras" OR "jamaica" OR "mexico" OR "nicaragua" OR "panama" OR "paraguay" OR "peru" OR "dominican republic" OR "saint lucia" OR "suriname" OR "trinidad and tobago" OR "uruguay" OR "venezuela" OR "United States"):ti,ab,kw #3: #1 AND #2 Límites: 2015–2025	8
SciELO	#1: TS=("Non alcoholic Fatty Liver Disease" OR NAFLD OR MASLD OR MASH OR "Fatty Liver Disease") #2: TS=("Hepatocellular Carcinoma" OR "Carcinoma Hepatocelular" OR hepatoma* OR "Liver Cell Carcinoma") #3: #1 AND #2 Límites: 2015–2025	47
LILACS	#1: Título, resumen, asunto=("Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR NAFLD OR MASLD OR MASH OR "hígado graso" OR "esteatosis hepática") #2: Título, resumen, asunto=("Carcinoma Hepatocelular" OR CHC)	15

	#3: #1 AND #2 Límites: 2015–2025	
RENATI (tesis peruanas)	#1: Título/resumen=("Metabolic dysfunction- associated steatotic liver disease") #2: Título/resumen=("Carcinoma Hepatocelular") #3: Filtro temporal 2015–2025 #4: #1 AND #2	0
Repositorios de universidades peruanas	#1: Título/resumen=("Metabolic dysfunction- associated steatotic liver disease") #2: Título/resumen=("Carcinoma Hepatocelular") #3: Filtro temporal 2015–2025 #4: #1 AND #2	0
Google Scholar	#1: "Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR MASLD OR NAFLD OR MASH #2: "Carcinoma Hepatocelular" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR hepatoma* #3: ("antigua and barbuda" OR "argentina" OR "bahamas" OR "barbados" OR "belice" OR "bolivia" OR "brazil" OR "chile" OR "colombia" OR "costa rica" OR "cuba" OR "dominicana" OR "ecuador" OR "el salvador" OR "granada" OR "guatemala" OR "guyana" OR "haiti" OR "honduras" OR "jamaica" OR "mexico" OR "nicaragua" OR "panama" OR "paraguay" OR "peru" OR "dominican republic" OR "saint lucia" OR "suriname" OR "trinidad and tobago" OR "uruguay" OR "venezuela" OR "United States") #4: #1 AND #2 AND #3 Filtro por años: 2015–2025	100

Anexo 2. Estudios excluidos a texto completo y sus razones de exclusión

Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Parraga et al	2025	Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Current Insights and Future Directions	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Bessone et al	2019	Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Brunt et al	2015	Nonalcoholic fatty liver disease	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Castera et al	2019	Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Devarbhavi H et al	2023	Global burden of liver disease: 2023 update	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Eslam M et al	2022	Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Estes C et al	2018	Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Estes C et al	2018	Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Febbraio et al	2019	Preclinical Models for Studying NASH-Driven HCC: How Useful Are They? Cell metabolism	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Ferguson D et al	2021	Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus	No evalúan relación entre HCC y MASLD
He F et al	2023	ATF4 suppresses hepatocarcinogenesis by inducing SLC7A11 (xCT) to block stress-related ferroptosis	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Huang DQ et al	2021	Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Kulik L et al	2019	Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma	No evalúan relación entre HCC y MASLD

Kumar S et al	2021	Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Lebeaupin C et al	2018	Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Llovet JM et al	2023	Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Loomba R et al	2021	Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease	No evalúan relación entre HCC y MASLD
McGlynn KA et al	2021	Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Noureddin M et al	2024	Expert Panel Recommendations: Practical Clinical Applications for Initiating and Monitoring Resmetirom in Patients With MASH/NASH and Moderate to Noncirrhotic Advanced Fibrosis	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Padilla J et al	2024	Circadian dysfunction induces NAFLD-related human liver cancer in a mouse model	No evalúan relación entre HCC y MASLD
Pfister D et al	2021	NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC	No evalúan relación entre HCC y MASLD