

**Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar quimioembolización transarterial (TACE) o RFA?**

**Introducción**

La clasificación del carcinoma hepatocelular (CHC) según el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) establece un enfoque específico de tratamiento basado en la extensión del tumor, el puntaje Child-Pugh y el estado de funcionamiento según la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (60, 61). Este sistema de clasificación define estrictamente las modalidades de tratamiento para cada etapa. En los pacientes con CHC en las etapas 0/A del BCLC, se recomiendan técnicas de tratamiento local como la resección hepática o la ablación, mientras que la quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento estándar para los tumores en la etapa B (62, 63).

En la práctica clínica real, muchos pacientes con CHC en estadios tempranos son tratados con opciones no quirúrgicas debido a la carga tumoral, la limitada reserva funcional hepática, la escasez de donantes de órganos, las altas morbilidades y mortalidades asociadas con la cirugía, y la negativa de los pacientes a someterse a procedimientos quirúrgicos (64). Entre las opciones no quirúrgicas, la ablación por radiofrecuencia (RFA) se recomienda en estadios tempranos, debido a su naturaleza menos invasiva, sin embargo, la recurrencia post-procedimiento es alta, especialmente en casos donde la RFA no es factible como en tumores que se encuentran en la región subcapsular, la cúpula o zonas adyacentes a las asas intestinales o el conducto biliar. En estas situaciones, la RFA no es técnicamente factible debido a los mayores riesgos de sangrado, perforación o fuga de bilis (65). Ante ello, la realización de TACE en estos pacientes con CHC en las etapas 0/A aparecería ocasionalmente en la práctica clínica, aunque sus beneficios y daños siguen siendo inciertos (64).

**Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables	TACE  /  RFA	<u>Críticos:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global / Mortalidad por todas las causas</li> <li>Complicaciones mayores</li> </ul> <u>Importantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de vida</li> </ul> <u>Subrogados:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de recurrencia</li> <li>Sobrevida libre de recurrencia</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró seis RS publicadas como artículo científico: Kim 2023 (66), Zhao 2017 (67), Chow 2022 (68), Lan 2016 (69), Yang 2021 (70), y Wang 2016 (71). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Tipo de estudios incluidos que responde pregunta	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Kim 2023 Network meta-análisis	9/14	Febrero 2023	ECA (no incluye evidencia directa)	<b><u>CHC ≤5 cm sin diseminación extrahepática ni invasión portal.</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global &gt; 1 año (0 ECA, se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> </ul>
Zhao 2017 Network meta-análisis	8/14	Abril 2016	2 ECA (incluye evidencia directa de Yang 2009, Cheng 2008)	<b><u>CHC irreseccable</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global – 1 año (2 ECA)</li> <li>Sobrevida global – 2 año (2 ECA)</li> <li>Sobrevida global – 3 año (2 ECA)</li> </ul>
Chow 2022 Network meta-análisis	8/14	Abril 2021	1 ECA (Cheng 2008) and 5 EO tipo cohortes con PSM (Chu 2019, Hsu 2011, Ishikawa 2018, Liu 2014, Yun 2020)	<b><u>CHC</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global – 1 año (1 ECA and 5 EO)</li> <li>Sobrevida global – 2 año (1 ECA and 5 EO)</li> <li>Sobrevida global – 3 año (1 ECA and 5 EO)</li> </ul>
Lan 2016 Network meta-análisis	9/14	Febrero 2015	ECA (incluye evidencia directa de Cheng 2008)	<b><u>CHC precoz</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global – 1 año (se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> <li>Sobrevida global – 3 año (se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> <li>Sobrevida global – 5 año (se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> </ul>
Yang 2021 Network meta-análisis	11/14	Febrero 2021	ECA y EO (incluye evidencia directa de Yang HJ 2014, Oh JH 2020, Martin AN 2019)	<b><u>CHC muy precoz y precoz</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global &gt; 1 años (se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> <li>Supervivencia libre de recidiva (progression/recurrence/relapse/disease/tumor-free survival) (se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> <li>Complicaciones graves (se presenta evidencia indirecta de NMA)</li> </ul>
Wang 2016	10/14	No reporta	ECA (incluye Yang 2008) y EO (incluye Hsieh 2004, Chok 2006, Murakami 2007, Yang 2009. Yang 2009. Hsu	<b><u>CHC</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global – 1 año (8 estudios)</li> <li>Sobrevida global – 3 año (6 estudios)</li> </ul>

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Tipo de estudios incluidos que responde pregunta	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
			2011, Kim 2014, Liu 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global – 5 año (4 estudios)</li> <li>• Supervivencia libre de recidiva (3 estudios)</li> <li>• Complicaciones graves (6 estudios)</li> </ul>

\*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

Debido a que las RS de Chow 2022 (68), y Yang 2021 (70) fueron recientes se consideraron para tomar en consideración sus meta-análisis y network meta-análisis. La decisión de no optar por meta-análisis de ECA fue que no se encontró más que dos ECA. Además, uno de los ECA (Cheng 2008 (72)) fue retractado por problemas en la confianza de los datos y la confirmación de que no fue realmente un estudio aleatorizado y adecuadamente controlado. Asimismo, el ECA de Yang 2008 (73) incluyó población que no cumplía los criterios de BCLC 0-A y presentó varias preocupaciones en la evaluación del riesgo de sesgo, por lo que el GEG considera que la evidencia de estudios observacionales de buena calidad podría ayudarnos a responder esta pregunta.

Ante la decisión de incluir las RS de estudios observacionales de tipo cohorte, el GEG también optó por actualizar los meta-análisis excluyendo los resultados de Cheng 2008 (72) y de los estudios que no cumplirían estrictamente el criterio de BCLC 0 o A. De esta forma, consideramos 12 estudios primarios (0 ECA y 12 observacionales de tipo cohorte): Murakami 2007 (74), Chok 2006 (75), Yang MJ 2009 (76), Hsu 2011 (77), Liu 2014 (78), Kim 2014 (79), Yang 2014 (80), Ishikawa 2018 (64), Chu 2019 (81), Martin AN 2019 (82), Oh JH 2020 (83), Yun 2020 (84).

A continuación, se detallan las características de los estudios incluidos en las RS seleccionadas y se señala con un asterisco (\*) aquellos estudios que finalmente fueron incluidos para los meta-análisis:

#### Estudios incluidos en las RS seleccionadas y que cumplen los criterios de la pregunta

Estudio	País	Diseño	Brazo	N°	Edad	Sexo (M/F)	Tamaño del tumor (cm)	Child–Pugh (A/B/C)	N°. de tumores (1/2-3/>3)	Seguimiento (meses)
Chok 2006*	China	No-ECA	RFA TACE	51 40	62 (42–77) 66 (47–85)	38/13 28/12	3,0 3.3	39/11/1 31/8/1	NR/NR/0 NR/NR/0	19 23
Chu 2019*	Korea	No-ECA (IPW)	RFA TACE	115 314	61.1 ± 10.9 60.5 ± 10.6	90/25 244/70	3.5 ± 0.4 3.8 ± 0.5	83/32/0 254/60/0	115/0/0 314/0/0	46.2 (24–81.7) 46.2 (24–81.7)
Hsieh 2004	China	No-ECA	RFA TACE	40 20	66.5 ± 9.5 65.0 ± 7.9	35/5 17/3	3.2 ± 1.0 6.8 ± 3.7	0/28/12 0/17/3	NR NR	12.5 (3–30) 11.3 (2.5–29)
Hsu 2011*	China	No-ECA (PSM)	RFA TACE	101 101	66 ± 11 68 ± 11	59/42 67/34	NR NR	74/27/0 73/28/0	63/37/0 73/27/0	24 ± 17 24 ± 17

Estudio	País	Diseño	Brazo	N°	Edad	Sexo (M/F)	Tamaño del tumor (cm)	Child-Pugh (A/B/C)	N°. de tumores (1/2-3/>3)	Seguimiento (meses)
Ishikawa 2018*	Japan	No-ECA (PSM)	RFA	96	69 (37-83)	62/34	2.2 (1.3-3.8)	65/31/0	72/24/0	40.0
			TACE	32	71 (48-88)	19/13	2.6 (0.8-4.5)	22/10/0	24/8/0	40.0
Kim 2014*	Korea	No-ECA	RFA	165	57.7 ± 8.9	123/42	1.6 ± 0.3	131/34/0	165/0/0	68.6 ± 22.9
			TACE	122	56.3 ± 9.4	98/24	1.6 ± 0.4	89/33/0	122/0/0	62.8 ± 28.8
Liu 2014*	China	No-ECA (PSM)	RFA	167	68 ± 11	119/48	NA	87/13/0	74/26/0	NR
			TACE	167	67 ± 11	115/52	NA	86/14/0	71/29/0	NR
Martin AN 2019*	USA	No-ECA	RFA	27	67.1 ± 11	15/12	2.0 (1.4-2.3)	NR	NR/NR/0	62.4
			TACE	27	66.6 ± 8.7	19/8	1.8 (1.3-2.7)	NR	NR/NR/0	62.4
Murakami 2007*	Japan	No-ECA	RFA	105	69 ± 7	54/51	1.6 ± 0.7	95/6/4	105/0/0	22.4 (3.2-57.7)
			TACE	133	68 ± 8	82/51	1.7 ± 0.8	111/19/3	133/0/0	22.4 (3.2-57.7)
Oh JH 2020*	Korea	No-ECA (PSM)	RFA	31	57.0 (50.0-66.0)	26/5	≤ 3	31/0/0	0/31/0	69.6
			TACE	31	57.0 (51.0-66.0)	29/2	≤ 3	31/0/0	0/31/0	69.6
Yang 2014*	Korea	No-ECA (IPW)	RFA	79	57.2 ± 9.2	59/20	2.1 ± 0.6	68/11/0	79/0/0	NR
			TACE	66	59.0 ± 9.5	49/17	2.1 ± 0.6	55/11/0	66/0/0	NR
Yang W 2009	China	No-ECA	RFA	37	58.3 (38-80)	27/10	3.8(2-6.4)	23/13/1	17/NR/NR	NR
			TACE	35	51.2 (30-74)	30/5	3.6(1.2-8.0)	21/13/1	14/NR/NR	NR
Yang MJ 2009*	Korea	No-ECA	RFA	43	59.5 ± 8.9	33/10	2.20 ± 0.73	37/6/0	43/0/0	23.7
			TACE	50	59.9 ± 10.9	32/18	2.48 ± 0.83	36/10/4	50/0/0	31.7
Yun 2020*	Korea	No-ECA (PSM)	RFA	122	69.0 ± 9.8	90/32	2.03 ± 0.70	107/15/0	115/7/0	NR
			TACE	122	68.8 ± 9.1	85/37	2.03 ± 0.75	109/13/0	117/5/0	NR

**RFA:** Ablación por radiofrecuencia; **TACE:** quimioembolización transarterial; **NR:** No reportado; **M:** Masculino; **F:** Femenino; **ECA:** Ensayo clínico controlado; **PSM:** propensity score matching; **IPW:** Inverse probability weight

\* Estudios incluidos que cumplían con criterios de Milán y que se clasificaban como BCLC 0 o A.

El estudio de Hsieh 2004 fue excluido de los meta-análisis debido a que no cumplía los criterios de BCLC 0-A; y el estudio de Yang W 2009 fue excluido debido a que incluía población con CHC recurrente tras hepatectomía.

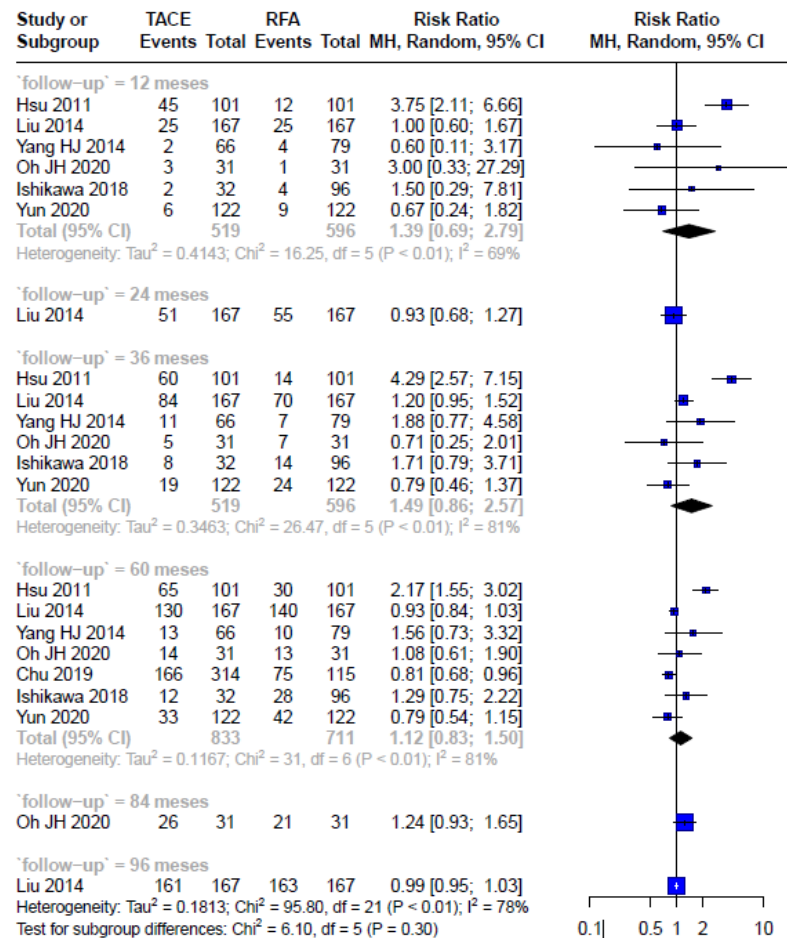
### Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global
  - Para este desenlace se contó con 6 RS: Kim 2023 (66), Zhao 2017 (67), Chow 2022 (68), Lan 2016 (69), Yang 2021 (70), Wang 2016 (71).
  - Al evaluar las RS con mayor calidad metodológica, observamos que Chow 2022 (68) presentó RR cuando sobrevida se debería evaluar con HR. Del mismo modo,

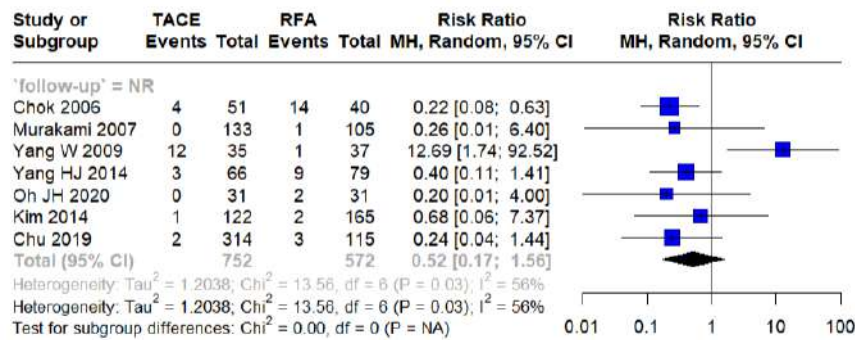
el estudio de Wang 2016 (71) presentó OR. Por otro lado, el estudio de Yang 2021 (70) presentó un NMA que incluyó 3 EO que evaluaron de forma directa a nuestra pregunta, y no se presentó la evaluación del riesgo de sesgo.

- El GEG decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS de Chow 2022 (68) (5 EO), Yang 2021 (70) (3 EO), y Wang 2016 (71) (8 EO). En 3 de los estudios primarios se presentaba HR que comparaba como intervención RFA y TACE como comparador, por lo que no fue viable reproducir un HR pooleado que responda a nuestra pregunta de interés.
  
- **Mortalidad**
  - Para este desenlace no se contó con RS.
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS de Chow 2022 (68) y de Yang 2014 (80) que utilizaron propensity score (5 y 2 EO, respectivamente). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos estudios con resultados relevantes.
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 7 EO (Chu 2019 (81), Hsu 2011 (77), Ishikawa 2018 (64), Liu 2014 (78), Yun 2020 (84), Yang HJ 2014 (80), Oh JH 2020 (83)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como mortalidad general, a causa de cualquier motivo, durante diferentes periodos de seguimiento (12, 24, 36, 60, 84 y 96 meses).
  - Cabe resaltar que los resultados fueron similares al incluir estudios primarios que no utilizaron propensity score. Los resultados finales son presentamos a continuación:



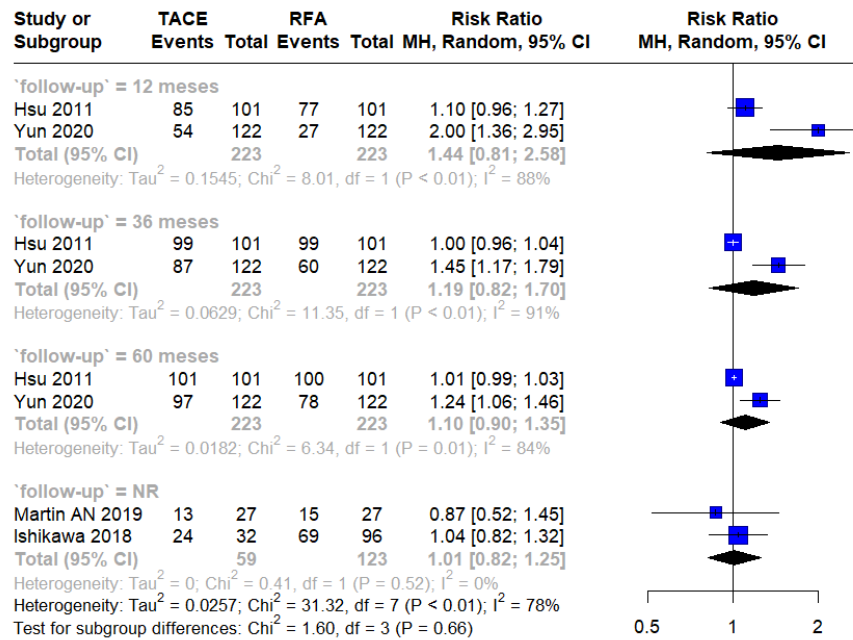
- **Complicaciones mayores**
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos estudios con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - Además, se decidió por excluir el ECA (Cheng 2008 (72)) incluido por Chow 2022 (68) por estar retractado debido a que no fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado y bien diseñado, siendo las conclusiones extraídas de este estudio no válidas.
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 7 estudios observacionales (Chok 2006 (75), Chu 2019 (81), Kim 2014 (79), Murakami 2007 (74), Oh JH 2020 (83), Yang HJ 2014 (80), Yang W 2009 (85)).
  - Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, Estados Unidos, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).

- El **desenlace** se definió como presencia de complicaciones mayores como sepsis, trombosis, hipertensión portal clínicamente significativa, durante el seguimiento.
- Los resultados finales son presentamos a continuación:



- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia para este desenlace.
- Recurrencia general
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos estudios con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 4 estudios observacionales (Hsu 2011 (77), Yun 2020 (84), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como recurrencia local o intrahepática ubicada en un lugar diferente a las lesiones identificadas. El desenlace fue evaluado durante diferentes periodos de seguimiento (12, 36, y 60 meses).
  - Los resultados finales son presentamos a continuación:

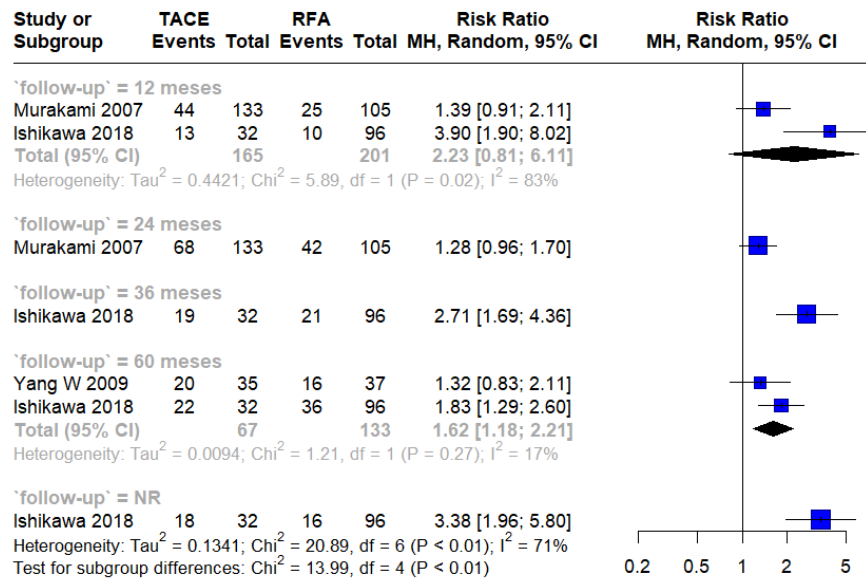




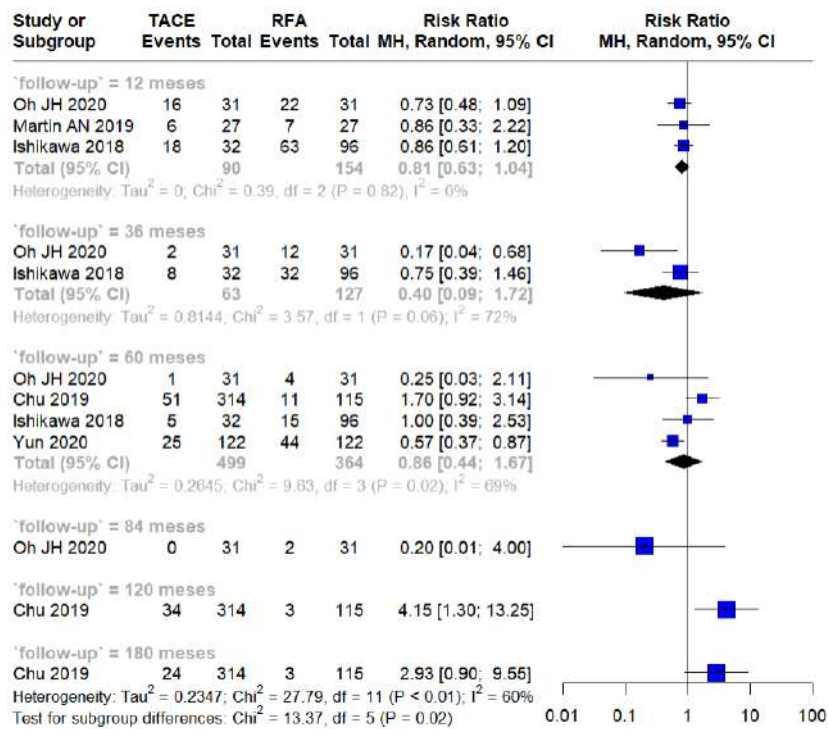
- **Recurrencia local**

- Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
- Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
- De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 3 estudios observacionales (Ishikawa 2018 (64), Murakami 2007 (74), Yang W 2009 (85) ). Estos tuvieron las siguientes características:
  - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, y Japón.
  - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
  - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
  - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
  - **El desenlace** se definió como recurrencia intrahepática, durante diferentes periodos de seguimiento (12, 24, 36, y 60 meses).
- Los resultados finales son presentamos a continuación:





- Supervivencia libre de recurrencia
  - Para este desenlace se contó con 1 RS: Yang 2021 (70).
  - Se decidió evaluar los estudios primarios incluidos en las RS Yang 2021 (70) (que incluyó 3 EO). El GEG consideró no necesario actualizar la búsqueda debido a que, es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
  - Se decidió por complementar con los hallazgos de los estudios incluidos en Chow 2022 (68) y en Wang 2016 (71).
  - De este modo, para este desenlace se meta-analizaron 5 estudios observacionales (Chu 2019 (81), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82), Oh JH 2020 (83), Yun 2020 (84)). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes con CHC estadios tempranos (no se presentó escala BCLC en la mayoría de estudios) con rango promedio de edad de 57 a 68 años, provenientes de China, Korea, Estados Unidos, y Japón.
    - **El escenario clínico** fue hospitalario, se internaron a los pacientes para la intervención quirúrgica.
    - **La intervención** fue quimioembolización transarterial (TACE).
    - **El comparador** fue ablación por radiofrecuencia (RFA).
    - **El desenlace** se definió como supervivencia libre de recurrencia, durante diferentes periodos de seguimiento (12, 36, y 60, 84, 120, 180 meses).
  - Los resultados finales son presentamos a continuación:



**Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):**

<b>Población:</b> En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) <b>Intervención:</b> quimioembolización transarterial (TACE) <b>Comparador:</b> Ablación por radiofrecuencia (RFA) <b>Autor:</b> Daniel Fernández Guzmán <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mortalidad:</b> EO de Chu 2019 (81), Hsu 2011 (77), Ishikawa 2018 (64), Liu 2014 (78), Yun 2020 (84), Yang HJ 2014 (80), Oh JH 2020 (83).</li> <li><b>Recurrencia global:</b> EO de Hsu 2011 (77), Yun 2020 (84), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82).</li> <li><b>Recurrence local:</b> EO de Ishikawa 2018 (64), Murakami 2007 (74), Yang W 2009.</li> <li><b>Sobrevida libre de recurrencia:</b> EO de Chu 2019 (81), Ishikawa 2018 (64), Martin AN 2019 (82), Oh JH 2020 (83), Yun 2020 (84).</li> <li><b>Complicaciones mayores:</b> EO de Chok 2006 (75), Chu 2019 (81), Kim 2014 (79), Murakami 2007 (74), Oh JH 2020 (83), Yang HJ 2014 (80), Yang W 2009 (85).</li> <li><b>Calidad de vida:</b> Ningún estudio reportó este desenlace.</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: TACE	Comparación: RFA	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad	CRÍTICO	6 EO	83/519 (16.0)	55/596 (9.2%)	<b>RR: 1.39</b> (0.69 a 2.79)	<b>36 más por 1000</b> (de 29 menos a 165 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la mortalidad</b> al año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta.
		6 EO	187/519 (36.0%)	136/596 (22.8%)	<b>RR: 1.49</b> (0.86 a 2.57)	<b>112 más por 1000</b> (de 32 menos a 358 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la mortalidad</b> a los 3 años, aunque la evidencia es incierta.
		7 EO	433/833 (52.0%)	338/711 (47.5%)	<b>RR: 1.12</b> (0.86 a 2.57)	<b>57 más por 1000</b> (de 67 menos a 746 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la mortalidad</b> a los 5 años, aunque la evidencia es incierta.
Complicaciones mayores	CRÍTICO	7 EO	22/752 (2.9%)	32/572 (5.6%)	<b>RR: 0.52</b> (0.17 a 1.56)	<b>27 menos por 1000</b> (de 46 menos a 31 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos el número de personas con complicaciones</b> , aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida	IMPORTANTE	Ningún estudio reportó este desenlace.						
Recurrencia global	SUBROGADO	2 EO	139/223 (62.3%)	104/223 (46.6%)	<b>RR: 1.44</b> (0.81 a 2.58)	<b>205 más por 1000</b> (de 89 menos a 737 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la recurrencia general</b> al año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta.
		2 EO	186/223 (83.4%)	159/223 (71.3%)	<b>RR: 1.19</b> (0.82 a 1.70)	<b>135 más por 1000</b> (de 128 menos a 499 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la recurrencia general</b> a

									los 3 años, aunque la evidencia es incierta.
	5 años		2 EO	198/223 (88.8%)	178/223 (79.8%)	<b>RR: 1.10</b> (0.90 a 1.35)	<b>80 más por 1000</b> (de 80 menos a 279 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>b, c</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la recurrencia general</b> a los 5 años, aunque la evidencia es incierta.
Recurrencia local	1 año	SUBROGADO	2 EO	57/165 (34.5%)	35/201 (17.4%)	<b>RR: 1.23</b> (0.81 a 6.11)	<b>40 más por 1000</b> (de 33 menos a 890 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>b, c</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la recurrencia local</b> al año de seguimiento, aunque la evidencia es incierta.
	5 años	SUBROGADO	2 EO	42/67 (62.7%)	52/133 (39.1%)	<b>RR: 1.62</b> (1.18 a 2.21)	<b>242 más por 1000</b> (de 70 más a 473 más)	⊕⊕○○ Baja	Por cada 1000 personas a las que brindemos TACE en lugar de RFA, <b>podría incrementar la recurrencia local a 242 personas (+70 a +473)</b> , a 5 años de seguimiento
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años		SUBROGADO	4 EO	82/499 (16.4%)	74/364 (20.3%)	<b>RR: 0.86</b> (0.44 a 1.67)	<b>28 menos por 1000</b> (de 114 menos a 136 más)	⊕○○○ Muy baja <sup>a, b</sup>	Al brindar TACE en lugar de RFA, podría ser que <b>no modifiquemos la supervivencia libre de recurrencia</b> a los 5 años, aunque la evidencia es incierta.

**IC95%:** Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Razón de riesgo.

\*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó un nivel de certeza debido a que existe evidencia estadística de inconsistencia (I2 entre 40% a 80%).
- Se disminuyó un nivel de certeza debido a imprecisión (IC 95% incluye el valor de no efecto o el número de eventos fue menor de 300).
- Se disminuyó dos niveles de certeza debido a que existe evidencia estadística de gran inconsistencia (I2 > 80%).

**Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):**

Presentación:

<b>Pregunta 4. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A) no resecables, ¿se debería brindar TACE o RFA?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BCLC 0-A)
<b>Intervención:</b>	TACE
<b>Comparador:</b>	RFA
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Complicaciones</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Tasa de recurrencia</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>  Complicaciones mayores  Calidad de vida	<b>Número y Tipo de estudios</b>  7 ECA  Ningún estudio reportó este desenlace.	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>  <b>RR: 0.52</b> (0.17 a 1.56)	<b>Diferencia (IC 95%)</b>  <b>27 menos por 1000</b> (de 46 menos a 31 más)	<b>Certeza</b>  MUY BAJA ⊕○○○	En pacientes con CHC BCLC 0 - A, los <b>beneficios</b> de brindar TACE en lugar de la RFA se consideraron triviales (puesto que no hubo evidencia para <b>calidad de vida</b> ) y el efecto para complicaciones mayores fue no significativo
En resumen, en <i>pacientes con CHC BCLC 0 - A</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brindar TACE en lugar RFA podría no modificar el número de complicaciones mayores, aunque la evidencia es incierta.</li> <li>• En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para calidad de vida.</li> </ul>						
<b>Daños:</b>						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>• Pequeño</li> <li>○ Trivial</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>  Mortalidad a 1 año  Mortalidad a 3 años	<b>Número y Tipo de estudios</b>  6 EO  6 EO	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>  <b>RR: 1.39</b> (0.69 a 2.79)  <b>RR: 1.49</b> (0.86 a 2.57)	<b>Diferencia (IC 95%)</b>  <b>36 más por 1000</b> (de 29 menos a 165 más)  <b>112 más por 1000</b> (de 32 menos a 358 más)	<b>Certeza</b>  MUY BAJA ⊕○○○  MUY BAJA ⊕○○○	En pacientes con CHC BCLC 0 - A, los <b>beneficios</b> de brindar <b>TACE</b> en lugar de la <b>RFA</b> se consideraron <b>pequeños</b> (puesto que podría ser que no modifiquemos la mortalidad a 1, 3, y 5 años de seguimiento, la recurrencia global a 1, y 3 y 5 años de seguimiento, y la recurrencia local a 1 años de seguimiento, aunque la evidencia es incierta). Sin embargo, brindar <b>TACE</b> en lugar de la <b>RFA</b> , podría incrementar la recurrencia local a los 5 años.

Mortalidad a 5 años	7 EO	<b>RR: 1.12</b> (0.86 a 2.57)	<b>57 más por 1000</b> (de 67 menos a 746 más)	MUY BAJA ⊕○○○
Recurrencia global a 1 año	2 EO	<b>RR: 1.44</b> (0.81 a 2.58)	<b>205 más por 1000</b> (de 89 menos a 737 más)	MUY BAJA ⊕○○○
Recurrencia global a 3 años	2 EO	<b>RR: 1.19</b> (0.82 a 1.70)	<b>135 más por 1000</b> (de 128 menos a 499 más)	MUY BAJA ⊕○○○
Recurrencia global a 5 años	2 EO	<b>RR: 1.10</b> (0.90 a 1.35)	<b>80 más por 1000</b> (de 80 menos a 279 más)	MUY BAJA ⊕○○○
Recurrencia local a 1 año	2 EO	<b>RR: 1.23</b> (0.81 a 6.11)	<b>40 más por 1000</b> (de 33 menos a 890 más)	MUY BAJA ⊕○○○
Recurrencia local a 5 años	2 EO	<b>RR: 1.62</b> (1.18 a 2.21)	<b>242 más por 1000</b> (de 70 más a 473 más)	BAJA ⊕⊕○○
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años	4 EO	<b>RR: 0.86</b> (0.44 a 1.67)	<b>28 menos por 1000</b> (de 114 menos a 136 más)	MUY BAJA ⊕○○○
<p>En resumen, en <i>pacientes con CHC BCLC 0 - A</i>, por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos TACE en lugar de brindar RFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que incrementemos la recurrencia local a 242 personas (+70 a +473), a 5 años de seguimiento.</li> <li>Con respecto a otros desenlaces, podríamos no tener ningún efecto, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>				

**Certeza de la evidencia:**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Muy baja</b></li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>		<b>Importancia</b>	<b>Certeza</b>
	Mortalidad	1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
		3 años		⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>
		5 años		⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>
	Complicaciones mayores		CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>
Calidad de vida		IMPORTANT E	No evaluado	

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Recurrencia general</td> <td>1 año</td> <td rowspan="3">SUBROGAD O</td> <td>⊕○○○ Muy baja<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>3 años</td> <td>⊕○○○ Muy baja<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>5 años</td> <td>⊕○○○ Muy baja<sup>b,c</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Recurrencia local</td> <td>1 año</td> <td>SUBROGAD O</td> <td>⊕○○○ Muy baja<sup>b,c</sup></td> </tr> <tr> <td>5 años</td> <td>SUBROGAD O</td> <td>⊕⊕○○ Baja</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Supervivencia libre de recurrencia a 5 años</td> <td>SUBROGAD O</td> <td>⊕○○○ Muy baja<sup>a,b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>Entre los desenlaces críticos (mortalidad, sobrevida global y efectos adversos), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>	Recurrencia general	1 año	SUBROGAD O	⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>	3 años	⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>	5 años	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>	Recurrencia local	1 año	SUBROGAD O	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>	5 años	SUBROGAD O	⊕⊕○○ Baja	Supervivencia libre de recurrencia a 5 años		SUBROGAD O	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	
Recurrencia general	1 año		SUBROGAD O		⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>																
	3 años				⊕○○○ Muy baja <sup>c</sup>																
	5 años	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>																			
Recurrencia local	1 año	SUBROGAD O	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c</sup>																		
	5 años	SUBROGAD O	⊕⊕○○ Baja																		
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años		SUBROGAD O	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>																		
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>																					
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																					
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																			
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente sí</b> <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces críticos: calidad de vida																				
<b>Balance de los efectos:</b>																					
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																					
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																			
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente favorece al comparador</b> <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.																			
<b>Uso de recursos:</b>																					
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> <b>Costos moderados</b> <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: TACE</th> <th>Comparador: RFA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Costo unitario de procedimiento</b> (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)</td> <td>USD 12,721.51 S/. 48,316.29</td> <td>USD 5,497.15 S/. 20,878.18</td> </tr> <tr> <td><b>Diferencia</b></td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Por persona tratada, TACE cuesta <b>S/ 27 438.11 más</b> que el comparador.</li> <li>Por ello, se consideró que la intervención incurriría en <b>costos moderados</b> frente al comparador.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TACE	Comparador: RFA	<b>Costo unitario de procedimiento</b> (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)	USD 12,721.51 S/. 48,316.29	USD 5,497.15 S/. 20,878.18	<b>Diferencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por persona tratada, TACE cuesta <b>S/ 27 438.11 más</b> que el comparador.</li> <li>Por ello, se consideró que la intervención incurriría en <b>costos moderados</b> frente al comparador.</li> </ul>												
	Intervención: TACE	Comparador: RFA																			
<b>Costo unitario de procedimiento</b> (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)	USD 12,721.51 S/. 48,316.29	USD 5,497.15 S/. 20,878.18																			
<b>Diferencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por persona tratada, TACE cuesta <b>S/ 27 438.11 más</b> que el comparador.</li> <li>Por ello, se consideró que la intervención incurriría en <b>costos moderados</b> frente al comparador.</li> </ul>																				
<p>En el estudio de costo efectividad de Wu et al. 2023 (86) que evaluar los costos de TACE y RFA describe que la ablación con RF fue la estrategia dominante, con el menor costo esperado (\$153,664) y la mayor efectividad (3.71 AVAC), mientras que TACE tuvo la menor efectividad (3.64 AVAC), con un costo de \$178,631 considerando gastos por complicaciones (los costos son costos medios unitarios).</p> <p><b>Tipo de cambio:</b> 1 USD es igual a S/ 3.70</p>																					



<b>Equidad:</b> Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
<b>Definiciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> <li>• <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> </ul>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente reduce la equidad</b> <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que brindar TACE en lugar de RFA probablemente reduce la equidad debido a que TACE requiere de personal entrenado, equipos, instrumental, y dispositivos médicos que se encuentran únicamente disponibles en centros de alto nivel de complejidad.
<b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente no</b> <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Personal de salud:</b> El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente no aceptarían brindar la intervención en los pacientes con <b>CHC BCLC 0-A</b>, en vez de RFA, por no contar con beneficios y la incertidumbre de que existan daños.</p> <p><b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes probablemente no aceptarían la intervención tras explicarle el balance de los efectos..</p>
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> <b>Probablemente no</b> <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p><b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que la intervención (TACE) muchas veces no está disponible en los establecimientos de salud donde se atienden pacientes con CHC.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en este tipo de procedimiento. Además, requiere establecimientos equipados.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>

**Resumen de los juicios:**

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> En adultos con CHC BCLC 0 - A irresecable, los beneficios de brindar TACE en lugar de la RFA se consideraron triviales (puesto que no hubo evidencia para calidad de vida y el efecto para complicaciones mayores fue no significativo) y los daños se consideraron pequeños (puesto que podría no modificar la mortalidad, recurrencia general, pero sí la recurrencia local a 5 años). Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor</b> del uso de RFA.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadios tempranos (BLCL 0-A) no resecables, sugerimos realizar RFA en lugar de TACE.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor del comparador</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: muy baja</b> ⊕○○○</p>

**Buenas Prácticas Clínicas (BPC):**

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró importante precisar aquellos criterios o características que conllevan a que TACE podría ser una opción recomendable en pacientes con CHC BCLC 0 - A, según la GPC de KLCA 2018 (40).</p>	<p>En pacientes adultos con diagnóstico de CHC BCLC 0-A no resecables y que tengan contraindicado RFA debido a la localización de los tumores (región subcapsular, la cúpula o zonas adyacentes a las asas intestinales, o a la vía biliar) o por otras contraindicaciones no relacionadas al tumor, podría brindarse TACE como alternativa.</p>