

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA EN NIÑOS

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **SS-582-12**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Ave. Reforma No. 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma en niños**. México: Secretaría de Salud; 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: C 22.7 Tumores hepáticos en menores de 18 años
 CIE-10: C 22.9 Hepatocarcinoma en menores de 18 años
 GPC: Diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma en niños

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dr. Pablo Lezama del Valle	Cirujano oncólogo Pediatra	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Jefe de Servicio Cirugía Oncológica/Departamento de Cirugía General
----------------------------	-------------------------------	--	---

Autores:

Dr. Miguel Ángel Palomo Colli	Oncólogo Pediatra	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Médico Adscrito al Servicio de Oncología
Dr. Joan Erick Gómez Miranda	Cirujano General Maestro en Ciencias	CENETEC-Salud	Coordinador de GPC Cirugía

Validación interna:

Dra. Marta Zapata Tarrés	Oncóloga Pediatra	Instituto Nacional de Pediatría	Médico Adscrito al Servicio de Oncología
--------------------------	-------------------	------------------------------------	---

Validación externa:

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES.....	3
1. CLASIFICACIÓN	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 JUSTIFICACIÓN	7
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	8
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA.....	11
4.1.1 VACUNACIÓN, DETECCIÓN, POLÍTICAS DE SALUD PÚBLICA	11
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	11
4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	13
4.2.1 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS Y VIGILANCIA.....	13
4.3 DIAGNÓSTICO.....	14
4.4 TRATAMIENTO	17
4.4.1 MÉDICO-QUIRÚRGICO*	17
4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	21
5. ANEXOS.....	23
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	23
5.1.1 PRIMERA ETAPA	23
5.4 ESCALAS DE GRADACIÓN	33
5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	34
6. GLOSARIO.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA	36
8. AGRADECIMIENTOS.....	37
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	38
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	39
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	40

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: SS-582-12			
Profesionales de la salud	Oncólogos pediatras, Cirujanos oncólogos pediatras		
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: C 22.7 Tumores hepáticos en menores de 18 años, C 22.9 Hepatocarcinoma en menores de 18 años		
Categoría de GPC	Primer, segundo y tercer nivel de atención Diagnóstico Tratamiento		
Usuarios potenciales	Personal médico en formación Enfermeras generales Cirujano oncólogo pediatra	Médicos generales Cirujano general Pediatras	Médicos familiares Cirujano oncólogo
Tipo de organización desarrolladora	Gobierno Federal Secretaría de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez		
Población blanco	Menores de 18 años		
Fuente de financiamiento / patrocinador	Gobierno Federal Secretaría de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez		
Intervenciones y actividades consideradas	89.0 Entrevista, consulta y evaluación diagnóstica. 89.3 Entrevista y evaluación Estudios de laboratorio (biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de función renal, tiempos de coagulación, alfa-fetoproteína sérica, fracción beta de hormona gonadotropina coriónica sérica) 88.76 Ecografía diagnóstica del abdomen y retroperitoneo. 88.01 Tomografía axial computarizada de abdomen. 87.41 Tomografía axial del tórax. 88.17 Imágenes por resonancia de otras áreas y áreas no especificadas. 92.14 Gammagrafía ósea Referencia a oncólogo o cirujano oncólogo pediatra 50.1 Procedimiento diagnóstico sobre hígado . 50.1.1 Biopsia cerrada (con aguja) (percutánea) de hígado. 50.1.2 Biopsia abierta de hígado, biopsia en cuña Cirugía (Resecciones anatómicas, resecciones no anatómicas, trasplante hepático ortotópico) Clasificación histológica		
Impacto esperado en salud	Contribuir con: referencia oportuna de pacientes a tercer nivel de atención, mejorar la supervivencia, disminuir morbilidad y mortalidad de pacientes con hepatocarcinoma		
Metodología ¹	Adopción de guías de práctica clínica o elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada		
Método de validación y adecuación	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales revisadas: 9 Guías seleccionadas: 5 del período 2006-2012 o actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas: 0 Ensayos controlados aleatorizados: 2 Reporte de casos: 0 Adopción de guías de práctica clínica internacionales: 4 Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones*		
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: Lic. V. Beatriz Ayala Robles. Jefa de Biblioteca "Dr. Horacio Rubio Palacios", INER Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos Validación interna: Dra. Marta Zapata Tarrés, Instituto Nacional de Pediatría		
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés		
Registro y actualización	Catálogo Maestro: SS-582-12 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación		

¹ PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX/

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Qué es el hepatocarcinoma (carcinoma hepatocelular)?
2. ¿Qué medidas de prevención son útiles para disminuir el riesgo de hepatocarcinoma?
3. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del hepatocarcinoma?
4. ¿Cuáles son los estudios de imagen y de laboratorio indispensables para el diagnóstico de sospecha de un paciente con tumor hepático (hepatocarcinoma) en el primer y segundo nivel de atención?
5. En un paciente con hepatocarcinoma, ¿qué estudios son útiles para determinar la extensión de la enfermedad?
6. ¿Qué criterios se usan para estadificar la enfermedad y planear el tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma?
7. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad en pacientes con hepatocarcinoma?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

Los tumores hepáticos constituyen 1% a 2% de las neoplasias en pediatría, sin embargo, esta tendencia va en aumento y en la actualidad se estima en 4%; dos tercios de los tumores hepáticos en niños son malignos.

El cáncer hepático es una enfermedad rara en niños y adolescentes, con una incidencia de 1.8 casos por millón en menores de 15 años de edad; en el grupo etario menor de 5 años el hepatoblastoma representa 85% a 90% de las neoplasias primarias de hígado, mientras que en el de 15 a 19 años representa 87% de los casos.

El carcinoma hepatocelular ocurre con mayor frecuencia después de los 10 años de edad y es la neoplasia hepática más común en el adolescente (87%); en niños menores de 5 años también puede presentarse, aunque en un bajo porcentaje (12%).

La incidencia y etiología del carcinoma hepatocelular es muy baja y variable a nivel mundial; es más alta en los países asiáticos que en los occidentales, y está relacionada con la alta prevalencia de hepatitis B y C.

La sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular es de 25%, por lo que su diagnóstico oportuno es pertinente para mejorar la sobrevida.

A pesar de ser una neoplasia poco frecuente es importante conocer los factores predisponentes, las manifestaciones clínicas y los estudios de gabinete y laboratorio indispensables para la detección temprana, con el objetivo de una referencia adecuada de los pacientes a centros de tratamiento con experiencia en el manejo de niños con cáncer. Asimismo, se deben establecer las estrategias de prevención para disminuir los riesgos de desarrollarlos (Mueller, 2006).

3. ASPECTOS GENERALES

3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica **Diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma en niños**, forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **primer nivel de atención**, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Proporcionar nuevas evidencias para la prevención de enfermedades que incrementan el riesgo de hepatocarcinoma
- Mostrar las estrategias más recientes y veraces para el diagnóstico precoz y preciso de los pacientes con hepatocarcinoma
- Proponer un enfoque basado en la evidencia para el manejo de pacientes con hepatocarcinoma
- Crear una referencia eficaz entre los médicos de atención primaria / secundaria y centros de atención terciaria en el tratamiento del hepatocarcinoma
- Establecer un triaje más eficaz de los pacientes con hepatocarcinoma en los centros de atención terciaria.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3. ASPECTOS GENERALES

3.3 DEFINICIÓN

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma es una neoplasia maligna primaria de células epiteliales del hígado; la histología puede variar desde tumores bien diferenciados, en los cuales las células epiteliales son indistinguibles de los hepatocitos normales, hasta neoplasias mal diferenciadas (Mueller B,2006).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de la evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

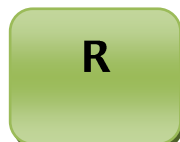
Los niveles de las evidencias y la gradación de las recomendaciones se mantienen respetando **la fuente original consultada**. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras; ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

El Sistema de gradación utilizado en la presente guía es: **Centre for evidence-based medicine, Oxford**.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 VACUNACIÓN, DETECCIÓN, POLÍTICAS DE SALUD PÚBLICA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	El carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma) ocurre con mayor frecuencia en patologías que ocasionan daño crónico al parénquima hepático, entre ellas la cirrosis. Entre los factores asociados al hepatocarcinoma se encuentran los trastornos genéticos hereditarios, como la tirosinemia tipo 1, el síndrome de Alagille y la deficiencia de alfa-1-antitripsina. También hay factores ambientales, como la exposición a aflatoxinas de los alimentos, hepatotoxinas de las algas en el agua contaminada, abuso de alcohol y cirrosis. La infección por el virus de la hepatitis B es el factor de riesgo con mayor peso identificado, seguido de la infección por virus de la hepatitis C.	2a OXFORD <i>Abdo A, 2006</i>
E	La transmisión madre-hijo del virus de la hepatitis B ocurre <i>in útero</i> o a través del contacto del recién nacido con la sangre u otro tipo de secreciones provenientes de la madre infectada. La transmisión perinatal da lugar a 35% a 50% de infección crónica por virus de hepatitis B. El riesgo de infección perinatal está asociado con las concentraciones séricas del antígeno e de la hepatitis B; si una madre es positiva para el antígeno de superficie y antígeno e, 90% de los niños sufrirá infección crónica. La inmunización programada es efectiva para interrumpir la transmisión perinatal, esto conlleva a disminuir la incidencia de hepatocarcinoma.	1a OXFORD <i>Poon D, 2009</i>
R	La vacunación universal contra la hepatitis B debe fomentarse. Se debe realizar inmunización pasiva en los recién nacidos cuyas madres tengan infección crónica por virus de la hepatitis B y estén virémicas, o cuyas madres sean portadoras con antígeno e del virus de la hepatitis B positivo. En el recién nacido, la primera dosis de la vacuna contra el virus de la hepatitis B debe ser administrada lo más pronto posible. Se debe vacunar a grupos de riesgo específico para adquirir el virus de la hepatitis B, como adolescentes, jóvenes,	A OXFORD <i>Poon D, 2009</i>

trabajadores de la salud, usuarios de drogas intravenosas, personas con múltiples parejas sexuales, gente que viaje a sitios donde la hepatitis B es de alta prevalencia.

R

Se deben aplicar cuestionarios de evaluación a los donadores de sangre, con el objetivo de excluir a los posibles donantes con alto riesgo de ser portadores del virus de la hepatitis B.

B

OXFORD

Poon D, 2009

Se debe realizar una detección eficaz de los productos sanguíneos con infección de los virus de la hepatitis B y C.

R

Dentro de las políticas de salud pública, se deben incluir temas de educación para la salud y programas de consejo individual que ayuden a reducir los riesgos de adquirir el virus de hepatitis B y C, que reduzcan el consumo de alcohol y, por tanto, evitar la aparición de cirrosis que conducirían a una incidencia mayor de hepatocarcinoma.

B

OXFORD

Poon D, 2009

Los programas de educación deben ir dirigidos a:

- Disminuir el uso de drogas intravenosas
- Disminuir la incidencia de infecciones de transmisión sexual
- La prevención y detección del síndrome de dependencia alcohólica
- Reducir la contaminación de alimentos con aflatoxinas
- Disminuir la incidencia de obesidad y factores que condicionan hígado graso
- Fomentar estrategias que disminuyan el riesgo de diabetes
- Mejorar la asistencia y promover programas dirigidos a un mejor control en los pacientes con diabetes mellitus

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS Y VIGILANCIA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	El uso de interferón alfa-2a pegilado en pacientes con hepatitis crónica inducida por el virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis B reduce la incidencia de hepatocarcinoma.	1b OXFORD <i>Poon D, 2009</i>
E	En pacientes con hepatitis, la progresión hacia la cirrosis hepática puede ser retrasada con: • La terapia antiviral con análogos de nucleósidos y nucleótidos, para pacientes con hepatitis crónica provocada por virus de hepatitis B • Ribavirina más interferón alfa-2a pegilado en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C	1b OXFORD <i>Poon D, 2009</i>
R	Los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B o C deben ser evaluados e integrados a un régimen de tratamiento médico y farmacológico, con el propósito de reducir la incidencia de hepatocarcinoma.	A OXFORD <i>Poon D, 2009</i>
E	Los pacientes con cirrosis, sin importar la etiología deben evaluarse cada 3 a 6 meses con los siguientes estudios: • Alfa-fetoproteína sérica • Ultrasonido hepático En los pacientes con cirrosis relacionada con infección por virus de la hepatitis B, estos estudios se deben realizar cada 3 meses.	1b OXFORD <i>Llovet J, 2012</i> <i>Feliu J, 2011</i> <i>Poon D, 2009</i>

R

Se debe realizar ultrasonido hepático a pacientes con cirrosis cada 4 meses si existen nódulos menores de 1 cm de diámetro; si se demuestra la presencia de nódulos mayores de 1 cm de diámetro, es prioritaria la realización de una biopsia o dar seguimiento estrecho con estudios de imagen.

A
OXFORD
Llovet J, 2012
Feliu J, 2011
Poon D, 2009

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1 CLÍNICO, LABORATORIO, IMAGEN, HISTOLÓGICO

E

Evidencia / Recomendación

La aparición de los síntomas depende de la extensión de la enfermedad; los más frecuentes son:

1. Masa abdominal asintomática
2. Dolor abdominal
3. Pérdida de peso
4. Ictericia
5. Debilidad
6. Anorexia
7. Malestar general
8. Dolor óseo
9. Sangrado de tubo digestivo
10. Datos relacionados con hipertensión portal
11. Datos relacionados con insuficiencia hepática

Nivel / Grado

Zc
OXFORD
Abdo A, 2006

R

Los hallazgos a la exploración física varían según la progresión de la enfermedad:

1. Si el tumor es pequeño pueden no existir signos
2. En los casos avanzados, el hallazgo más común es el crecimiento hepático, a expensas de una masa palpable o la presencia de hígado duro de superficie irregular, que puede ser doloroso
3. Se pueden detectar datos clínicos relacionados con la cirrosis: debilidad, ascitis, ictericia, sangrado de tubo digestivo
4. Datos relacionados con hipertensión portal: esplenomegalia, ascitis, sangrado de tubo digestivo secundario a várices esofágicas, red venosa colateral en pared abdominal

B

OXFORD

Abdo A, 2006

E

1. Los estudios de imagen que se deben realizar ante la sospecha de un paciente con tumor hepático son:

- Ultrasonido hepático (sensibilidad de 60% y especificidad de 97%)
- Tomografía computada (sensibilidad de 68% y especificidad de 98%)
- Resonancia magnética (sensibilidad de 81% y especificidad de 85%)

Za

OXFORD

Poon D, 2009

2. Una de las desventajas del ultrasonido es que puede fallar en detectar lesiones pequeñas.

3. La resonancia magnética puede diferenciar a los nódulos regenerativos del hepatocarcinoma en hígados con cirrosis.

4. La hipervascularidad arterial y la fase de lavado en la fase venosa temprana o tardía, en general, se asocian a hepatocarcinoma.

E

La cuantificación de la alfa-fetoproteína sérica es una herramienta diagnóstica útil en pacientes con tumores hepáticos.

Za

OXFORD

Poon D, 2009

Los valores de la alfa-fetoproteína sérica permanecen normales (10-20 ng/ml) en 20% de los pacientes con hepatocarcinoma.

Valores séricos mayores de 400 ng/ml en pacientes con cirrosis hepática son diagnósticos de hepatocarcinoma.

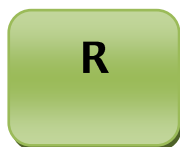
R

Se debe realizar tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) del hígado para evaluar la extensión de la enfermedad local.

C

OXFORD

Poon D, 2009



Los sitios más frecuentes de metástasis en orden decreciente son los pulmones, ganglios linfáticos regionales, ganglios linfáticos distantes y huesos(en orden de frecuencia: vértebras, pelvis, costillas y cráneo).

C
OXFORD
Poon D, 2009

Se debe realizar tomografía de tórax y radiografía de huesos.



En pacientes con cirrosis el diagnóstico se integra:

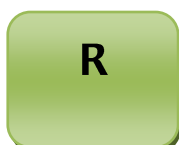
- Si la lesión es mayor de 2 cm de diámetro
- Si la alfa-fetoproteína sérica es mayor de 400 ng/ml y la TAC o RM presenta realce arterial y retraso en el lavado venoso en fase temprana o tardía
- Si la alfa-fetoproteína sérica es normal y tanto la TAC como la RM presentan realce arterial y retraso en el lavado venoso en fase temprana o tardía

2 a
OXFORD
Poon D, 2009



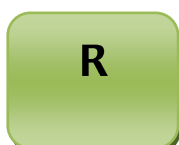
El diagnóstico histológico se recomienda si la lesión se encuentra en hígado no cirrótico y las imágenes radiológicas no son concluyentes.

2 a
OXFORD
Poon D, 2009



La evaluación integral del paciente permite un diagnóstico final, determina la extensión del involucro hepático, excluye la posibilidad de enfermedad extrahepática, evalúa el estado general de salud y la reserva funcional hepática.

B
OXFORD
Poon D, 2009
Abdo A, 2006



La evaluación integral debe incluir los siguientes puntos:

1. Historia clínica completa
2. Examen físico detallado
3. Biometría hemática completa
4. Pruebas de función renal
5. Pruebas de función hepática
6. Panel viral para hepatitis
7. Glucosa, calcio y electrolitos séricos
8. Determinación de alfa-fetoproteína sérica
9. Tomografía computada o resonancia magnética del hígado
10. Tomografía de tórax
11. Audiometría

2c
OXFORD
Poon D, 2009
Abdo A, 2006

12. Ecocardiograma (fracción de eyección ventricular)

13. Serie ósea metastásica

Los estudios de laboratorio se hacen para conocer el estado funcional basal de los pacientes y valorar los ajustes de dosis y tiempos de indicación de tratamiento con antineoplásicos.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.4 TRATAMIENTO

4.4.1 MÉDICO-QUIRÚRGICO*

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
R	Todos los pacientes con hepatocarcinoma deben ser tratados en un centro de tercer nivel de atención que cuente con equipo multidisciplinario experto en el tema, que incluya por lo menos a un cirujano oncólogo pediatra, oncólogo pediatra, hepatólogo, radiólogo intervencionista y clínica de cuidados paliativos.	2c OXFORD <i>Abdo A, 2006</i>
R	La decisión para iniciar el tratamiento se basa en: 1. El número de lesiones 2. El tamaño de las lesiones 3. La función hepática subyacente (Clasificación Child-Pugh) (Tabla 5.3.3) 4. El estado de la vena porta 5. El estado funcional del paciente 6. La preferencia del paciente 7. La experiencia del hospital tratante	2a OXFORD <i>Abdo A, 2006</i>
E	Sólo 20% de los pacientes diagnosticados presentan un tumor que puede ser resecable. Las indicaciones para realizar una resección hepática parcial son: 1. Hígado sin cirrosis 2. Bilirrubinas séricas normales 3. Ausencia de datos clínicos de hipertensión portal (ausencia de várices esofágicas, de esplenomegalia, plaquetas menores de 100000 por microlitro, gradiente de presión mayor de 100 mm Hg en vena porta)	2b OXFORD <i>Poon D, 2009</i>

4. Sin evidencia de invasión portal o de sus ramas principales
5. Sin evidencia de diseminación extrahepática

E

El trasplante ortotópico de hígado es una opción adicional de tratamiento para pacientes cuyos tumores permanecen irreseccables después de la quimioterapia preoperatoria.

2a
OXFORD

Poon D, 2009

Las indicaciones de trasplante hepático son:

1. Hígado con cirrosis
2. Lesión única menor de 5 cm
3. Menos de tres lesiones, con dimensiones <3 cm de diámetro cada una
4. Sin evidencia de invasión de la vena porta o diseminación extrahepática

E

Indicaciones de terapia ablativa local:

1b

OXFORD

Poon D, 2009

1. Presencia de no más de tres lesiones, que sean <4 cm de diámetro
2. Sin evidencia de diseminación extrahepática

R

El procedimiento de elección para terapia ablativa local es la ablación con radiofrecuencia.

A

OXFORD

Poon D, 2009

E

Indicaciones de quimioembolización

1a

OXFORD

Poon D, 2009

1. Lesiones únicas o múltiples >4 cm y <10 cm
2. Sin evidencia de cirrosis avanzada (clase A y B de Child)
3. Vena porta con patrón de flujo normal
4. Se debe realizar al momento del diagnóstico, a los 2 meses, 6 meses y cada 6 meses por seis ciclos, de acuerdo a la respuesta del paciente

E

Los pacientes candidatos a quimioterapia son aquéllos con:

2a
OXFORD

Poon D, 2009

1. Invasión vascular
2. Diseminación extrahepática
3. Enfermedad difusa o multifocal



Los pacientes con cirrosis y clase funcional C de Child no son candidatos a tratamiento con intención curativa, el tratamiento es paliativo.

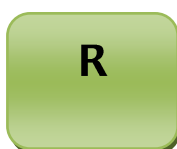
2a
OXFORD
Poon D, 2009



La cura del hepatocarcinoma exige una resección macroscópica completa del tumor.

1a
OXFORD
Czauderna P, 2002

Si se extirpa por completo, la mayoría de los pacientes sobrevive, pero menos de un tercio de los pacientes tiene lesiones que se pueden tratar mediante resección completa en el momento del diagnóstico.



Es importante que un niño con probabilidad de padecer de hepatocarcinoma sea evaluado por un cirujano pediatra con experiencia en la resección de hepatocarcinomas en niños.

A
OXFORD
Czauderna P, 2002



Hay dos sistemas de estadificación para los tumores hepáticos:

El *Childhood Liver Tumour Strategy Group* (SIOPEL) utiliza un sistema de estadificación con base prequirúrgica.

El *Children's Oncology Group* (COG) utiliza un sistema de estadificación con base posquirúrgica.

El sistema de estadificación prequirúrgica se usa con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía definitiva (Tabla 5.3.1), con excepción del estadio 1 de la *Pretreatment Extent of Disease* [PRETEXT], mientras que el sistema de estadificación posquirúrgica (Tabla 5.3.2) utiliza la cirugía como estrategia inicial.

En una comparación retrospectiva de los dos sistemas de estadificación ambos predijeron el desenlace.

1b
OXFORD
Czauderna P, 2005
Czauderna P, 2002
Katzenstein, 2002



Las opciones de tratamiento para los estadios I y II son:

- Resección quirúrgica completa del tumor primario seguida de quimioterapia

Se recomienda quimioterapia con cisplatino y doxorubicina como tratamiento adyuvante, ya que estas son sustancias activas para el tratamiento del hepatocarcinoma.

- Quimioterapia seguida de resección quirúrgica completa del tumor primario, seguida de quimioterapia adyuvante
- Un abordaje alternativo de tratamiento cuando no es

1b
OXFORD
Czauderna P, 2002

posible la resección puede ser la quimioembolización transarterial seguida de resección quirúrgica completa del tumor primario

E

Las opciones de tratamiento para el estadio III son:

- Quimioterapia neoadyuvante seguida de una nueva evaluación de la posibilidad de una resección quirúrgica. Posterior a la resección se administra quimioterapia adyuvante

Si el tumor primario permanece irresecable, los abordajes alternativos de tratamiento pueden incluir los siguientes procedimientos:

- Criocirugía
- Inyección intratumoral de alcohol
- Quimioembolización transarterial
- Radioterapia

La quimioembolización transarterial se ha utilizado en pocos niños para reducir con éxito el tamaño del tumor, de modo de permitir la resección quirúrgica

1b
OXFORD

Czauderna P, 2002

E

Las opciones de tratamiento para el estadio III son:

Para lograr la remisión completa es necesario el uso de quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica macroscópica completa del tumor primario, por tanto, se debe otorgar:

- Quimioterapia seguida de una nueva evaluación de la resecabilidad quirúrgica, y en su caso, seguida por la resección quirúrgica completa del tumor primario y continuar con quimioterapia adyuvante
- Si el tumor primario permanece irresecable, se puede llevar a cabo un trasplante ortóptico de hígado

El trasplante de hígado ha sido un tratamiento exitoso para los niños con carcinoma hepatocelular irresecable; la supervivencia es de casi 60% y la mayoría de las muertes obedece a una recidiva tumoral.

1b
OXFORD

Czauderna P, 2002

E

No hay ningún tratamiento definitivo para el carcinoma hepatocelular irresecable que haya resultado especialmente eficaz para el grupo de edad pediátrico.

Cerca de 50% de pacientes que recibe quimioterapia preoperatoria con cisplatino y doxorubicina pueden presentar una reducción en el tamaño del tumor con disminución

1b
OXFORD

Czauderna P, 2002

concomitante de las concentraciones de alfa-fetoproteína.

Los pacientes que responden, tienen una oportunidad de resecabilidad tumoral y supervivencia mayores, aunque la supervivencia global es de 28% y sólo sobreviven quienes fueron sometidos a resección tumoral completa.

E

Las opciones de tratamiento para el estadio IV estadificado después de la cirugía son:

No hay ningún tratamiento para el hepatocarcinoma metastásico que haya resultado eficaz para el grupo de edad pediátrico.

El cisplatino, ya sea con vincristina y fluorouracilo o infusión continua de doxorubicina, no resultó eficaz para tratar adecuadamente a pacientes con hepatocarcinoma metastásico.

Ocasionalmente, hay pacientes que se pueden beneficiar con la terapia con cisplatino y doxorubicina, especialmente si el tamaño del tumor hepático se reduce lo suficiente como para permitir su resección quirúrgica.

Los fármacos inhibidores de las cinasas, como el Sorafenib, pueden ser de utilidad en este grupo de edad; permiten un tiempo de supervivencia mayor, comparado con los pacientes sólo tratados con quimioterapia.

1b

OXFORD

Czauderna P, 2002

*Para mayor información en cuanto al tratamiento quirúrgico, consultar la guía *Diagnóstico y tratamiento del hepatoblastoma. SSA-287-10*

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

R

Evidencia / Recomendación

El seguimiento de pacientes con hepatocarcinoma incluye exploración física y determinación de nivel sérico de alfa-fetoproteína cada mes durante el 1^{er} año.

Ultrasonido abdominal o TAC cada 2 meses durante el 1^{er} año, posteriormente el examen físico y la cuantificación de la alfa-fetoproteína será cada 2 meses durante el 2^o año, cada 3 meses durante el 3^{er} año y cada 6 meses a partir del 4^o año.

Nivel / Grado

A

OXFORD

Czauderna P, 2002

R

La pérdida de la audición de alta frecuencia es la secuela más frecuentemente asociada al tratamiento, por lo que debe realizarse seguimiento estrecho con valoraciones anuales.

A

OXFORD

Czauderna P, 2002

R

La disfunción renal está provocada principalmente por el daño tubular, el cual es una complicación secundaria al tratamiento con la quimioterapia; se puede presentar a largo plazo, por lo que debe realizarse una evaluación de la función renal cada año, mediante la medición de los niveles séricos de magnesio y depuración de creatinina.

A

OXFORD

Czauderna P, 2002

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **diagnóstico y tratamiento de hepatocarcinoma en niños**. La estrategia de búsqueda se realizó en PubMed.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**
- Documentos publicados los últimos **5 años y 10 años**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea **español o inglés**

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda consistió de una etapa, dividida en tres fases.

5.1.1 PRIMERA ETAPA

Primera Etapa, primera fase

Esta primera fase consistió en buscar Guías de Práctica Clínica relacionadas con el tema **hepatocarcinoma en niños** en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 y 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSH: **Liver Neoplasm** y **Carcinoma, Hepatocellular**. Los resultados se presentan a continuación.

Búsqueda	Algoritmo	Límites	Resultados
Liver Neoplasm	("Liver Neoplasms"[MeSH] OR ("Liver Neoplasms/classification"[Mesh] OR "Liver Neoplasms/diagnosis"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/drug therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/epidemiology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/mortality"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiography"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiotherapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/surgery"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2007/10/29"[PDat] : "2012/10/26"[PDat]	Humans, Practice Guideline, Guideline, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 5 years	3(3)

	AND "humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))		
Carcinoma, Hepatocellular	("Carcinoma, Hepatocellular"[MeSH] OR ("Carcinoma, Hepatocellular/classification"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/diagnosis"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/drug therapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/mortality"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/pathology"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiography"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiotherapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/surgery"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/transplantation"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2007/10/29"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	Humans, Practice Guideline, Guideline, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 5 years	3(2)

Al finalizar la primera fase, se obtuvieron **6 registros**, de los cuales 5 fueron considerados útiles por los autores para la elaboración de la guía y aparecen en la bibliografía final. Se decidió ampliar la búsqueda a 10 años; a continuación los resultados.

Búsqueda	Algoritmo	Límites	Resultados
Liver Neoplasm	("Liver Neoplasms"[MeSH] OR ("Liver Neoplasms/classification"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/diagnosis"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/drug therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/epidemiology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/mortality"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiography"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radionuclide imaging"[MeSH] OR	Humans, Practice Guideline, Guideline, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 10 years	5(2)

	"Liver Neoplasms/radiotherapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/surgery"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2002/10/30"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))		
Carcinoma, Hepatocellular	("Carcinoma, Hepatocellular"[MeSH] OR ("Carcinoma, Hepatocellular/classification"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/diagnosis"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/drug therapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/mortality"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/pathology"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiography"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiotherapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/surgery"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/transplantation"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2002/10/30"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	Humans, Practice Guideline, Guideline, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 10 years	3(2)

De ampliar la búsqueda a 10 años, se obtuvieron **8 registros**, de los cuales, **4** fueron considerados útiles para la elaboración de esta guía. La primera fase se cerró con **9** Guías de Práctica Clínica recuperadas y presentadas en la bibliografía final. Se decidió dar paso a la segunda fase, con la intención de localizar Revisiones Sistemáticas.

Primera etapa, segunda fase

Para la segunda fase se utilizaron los descriptores MeSH: Liver Neoplasm y Carcinoma, Hepatocellular. Los resultados se presentan a continuación.

Búsqueda	Algoritmo	Límites	Resultados
Liver Neoplasm	("Liver Neoplasms"[MeSH] OR ("Liver Neoplasms/classification"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/diagnosis"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/drug therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/epidemiology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/mortality"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiography"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiotherapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/surgery"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2007/10/29"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND systematic[sb] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	Humans, Systematic, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 5 years	24
Carcinoma, Hepatocellular	("Carcinoma, Hepatocellular"[MeSH] OR ("Carcinoma, Hepatocellular/classification"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/diagnosis"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/drug therapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/mortality"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/pathology"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiography"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiotherapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/surgery"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/transplantation"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2007/10/29"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND systematic[sb] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	Humans, Systematic, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 5 years	11

Se obtuvieron 35 **resultados** a partir de la segunda fase, de los cuales **ninguno** fue considerado para la elaboración de la GPC por parte del grupo de autores. Se decidió realizar una tercera fase en PubMed, con la intención de localizar Meta-Analysis.

Primera etapa, tercera fase

Después de no seleccionar ninguna de las Revisiones Sistemáticas localizadas en la segunda fase, se decidió dar paso a una búsqueda de Meta-Analysis; los resultados se presentan a continuación.

Búsqueda	Algoritmo	Límites	Resultados
Liver Neoplasm	("Liver Neoplasms"[MeSH] OR ("Liver Neoplasms/classification"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/diagnosis"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/drug therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/epidemiology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/mortality"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/pathology"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiography"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/radiotherapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/surgery"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/therapy"[MeSH] OR "Liver Neoplasms/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2007/10/29"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND Meta-Analysis[ptyp] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	Humans, Meta-Analysis, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 5 years	5
Carcinoma, Hepatocellular	("Carcinoma, Hepatocellular"[MeSH] OR ("Carcinoma, Hepatocellular/classification"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/diagnosis"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/drug therapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/mortality"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/pathology"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiography"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiotherapy"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/surgery"[MeSH] OR "Carcinoma,	Humans, Meta-Analysis, English, Spanish, All Child: 0-18 years, Published in the last 5 years	2

	Hepatocellular/transplantation"[MeSH] OR "Carcinoma, Hepatocellular/ultrasonography"[MeSH])) AND ("2007/10/29"[PDat] : "2012/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND Meta- Analysis[ptyp] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))		
--	--	--	--

Se obtuvieron **7 metaanálisis**, los cuales aparecieron en la segunda fase, razón por la cual no fueron considerados.

Al finalizar la estrategia de búsqueda, se decidió presentar como resultados finales las **9** guías de práctica clínica que se obtuvieron en la primera fase.

5. Anexos

5.2 Tabla de Medicamentos

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Contraindicaciones
3046	Cisplatino	Niños En general se utilizan 20 mg/m ² de superficie corporal /día, por 5 días Repetir cada 3 semanas O 100 mg/m ² de superficie corporal, una vez, repitiéndola cada 4 semanas	Solución inyectable El frasco ampola con liofilizado o solución contiene: Cisplatino 10 mg Envase con un frasco ampola	Insuficiencia renal aguda, sordera central, leucopenia, neuritis periférica, depresión de la médula ósea Náusea y vómito que comienzan de 1 a 4 horas después de la administración y duran 1 día Hay casos de reacción anafilactoide	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción renal Precauciones: valorar riesgo-beneficio en mielosupresión, infecciones severas o trastornos auditivos
1766	Doxorrubicina	Niños 30 mg/m ² /día, 3 días consecutivos; repetir cada 4 semanas	Suspensión inyectable Cada frasco ampola contiene: Clorhidrato de doxorrubicina liposomal pegilada equivalente a 20 mg de doxorrubicina (2 mg/ml) Envase con un frasco ampola con 10 ml (2 mg/ml)	Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, arritmias cardíacas, miocardiopatía irreversible Hiperuricemia, náusea, vómito, diarrea, estomatitis, esofagitis, alopecia Hiperpigmentación en áreas radiadas y celulitis o esfacelo si el medicamento se extravasa	Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: en mielosupresión, cardiopatía o hepatopatía
3012	Fluorouracilo	Adultos y niños 7 a 12 mg/kg de peso corporal/día, por 4 días, después de 3 días 7 a 10 mg/kg de peso corporal por 3 a 4 días por 2 semanas O 12 mg/kg de peso corporal por 5 días seguida 1 día después de 6 mg/kg de peso corporal, sólo 4 a 5 dosis, por un total de 2 semanas Dosis de mantenimiento 7 a 12 mg/kg de peso corporal, cada 7 a 10 días o 300 a 500 mg/m ² de superficie corporal cada 4 a 5 días mensualmente No debe exceder de 800 mg/día, o en pacientes muy enfermos, de 400 mg/día	Suspensión inyectable Cada ampolla o frasco ampola contiene: Fluorouracilo 250 mg Envase con 10 ampollitas o frascos ampola con 10 ml	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, estomatitis aftosa, náusea, vómito, diarrea, alopecia, hiperpigmentación, crisis anginosas, ataxia, nistagmus, dermatosis, alopecia, desorientación, debilidad, somnolencia, euforia	Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: en desnutrición, depresión de médula ósea, cirugía reciente, insuficiencia renal e infección grave

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Contra indicaciones
5480	Sorafenid	Adultos, oral: 400 mg/12 horas (dos comprimidos de 200 mg) Niños, oral: no se recomienda el uso de este medicamento en menores de 18 años de edad y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia	Comprimido Cada comprimido contiene: Tosilato de sorafenib equivalente a 200 mg de sorafenib Envase con 112 comprimidos	Exantema, diarrea, astenia y adinamia, fatiga, hipertensión arterial	Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la formulación del medicamento
1768	Vincristina	Niños: 1.5 a 2 mg/m ² de superficie corporal, semanalmente Dosis máxima 2 mg Niños menores de 10 kg de peso corporal o menor de 1 m ² de superficie corporal 0.05 mg/kg de peso corporal una vez a la semana Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio	Solución inyectable Cada frasco ampola con liofilizado contiene: Sulfato de Vincristina 1 mg Envase con frasco ampola y una ampolleta con 10 ml de diluyente	Náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de peso, necrosis intestinal Neurotoxicidad, anemia y leucopenia Broncoespasmo, alopecia	Hipersensibilidad al fármaco y a los alcaloides de la vinca, infecciones sistémicas, síndrome desmielinizante de Charcot-Merie Tooth, insuficiencia hepática y pacientes que estén recibiendo radioterapia en campos que incluyan el hígado

5. ANEXOS

5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN

5.3.1 ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA (PRETEXT)

5.3.2 ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA

5.3.3 CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

Tabla 5.3.1 Estadificación prequirúrgica del hepatoblastoma y el carcinoma hepatocelular

PRETEXT 1	El tumor compromete sólo un cuadrante; tres cuadrantes adyacentes del hígado están libres de tumor	Hay lesión en un segmento del hígado y tres segmentos consecutivos no tienen lesión
PRETEXT 2	El tumor compromete uno o dos cuadrantes; dos cuadrantes adyacentes del hígado están libres de tumor	Hay lesión en dos segmentos del hígado y dos segmentos consecutivos no tienen lesión Hay lesión en un segmento del hígado y dos segmentos consecutivos no tienen lesión
PRETEXT 3	El tumor compromete sólo tres cuadrantes y un cuadrante no tiene tumor, o el tumor compromete dos cuadrantes y dos cuadrantes no adyacentes están libres de tumor	Hay lesión en tres segmentos del hígado y un segmento no tiene lesión Hay lesión en dos segmentos del hígado y dos segmentos no consecutivos no tienen lesión
PRETEXT 4	El tumor compromete completamente los cuatro cuadrantes; no hay cuadrantes libre de tumor	Hay lesión en los cuatro segmentos del hígado

Fuente: Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). Eur J Cancer 2005 May;41(7):1031-6

Cualquier grupo puede tener compromiso de:

- V. Vena cava o las tres venas hepáticas completas
- P. Vena porta principal o bifurcación de la vena porta
- C. Caudado
- E. Extrahepático contiguo
- M. Metastásico a distancia

Tabla 5.3.2 Etapificación del hepatoblastoma, del Grupo Oncológico Pediátrico

Estadio I	Histología favorable: completamente resecado, histología fetal pura con índice mitótico bajo (<2 x 10 por campo de alto poder) Otra histología: completamente resecado, otras histologías diferentes a la fetal pura, con bajo índice mitótico
Estadio II	Resección macroscópica completa con evidencia de residual microscópico; tumor resecado con ruptura prequirúrgica o transquirúrgica
Estadio III	Resecable sin riesgos innecesarios para el paciente, incluidos los tumores resecados parcialmente con residual medible (macroscópico), alcanza a ganglios linfáticos
Estadio IV	Enfermedad metastásica medible

Fuente: Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Liu-Mares W, Douglass EC, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. J Clin Oncol 2002 20(12):2789-97

Tabla 5.3.3 Escala de Child-Pugh

La escala de Child-Pugh emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada criterio medido del 1 al 3; el número 3 indica el daño más severo.

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina (total)	<34 (<2)	34 a 50 (2 a 3)	>50 (>3)	μmol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
INR / Tiempo de protrombina	<1.7 / >50	1.71 a 2.20 / 30 a 50	>2.20 / <30	Sin unidades / %
Ascitis	Ausente	Responde a tratamiento médico	Refractaria a tratamiento médico	Sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I a II, responde a tratamiento médico	Grado III-IV, refractaria a tratamiento médico	Sin unidad

Interpretación

El daño hepático crónico secundario a cirrosis u otra enfermedad hepática se clasifica en las clases A, B o C según Child-Pugh, usando la sumatoria de la puntuación de la escala.

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año %	Supervivencia al cabo de 2 años %
5 a 6	A	100	85
7 a 9	B	81	57
10 a 15	C	45	35

5. ANEXOS

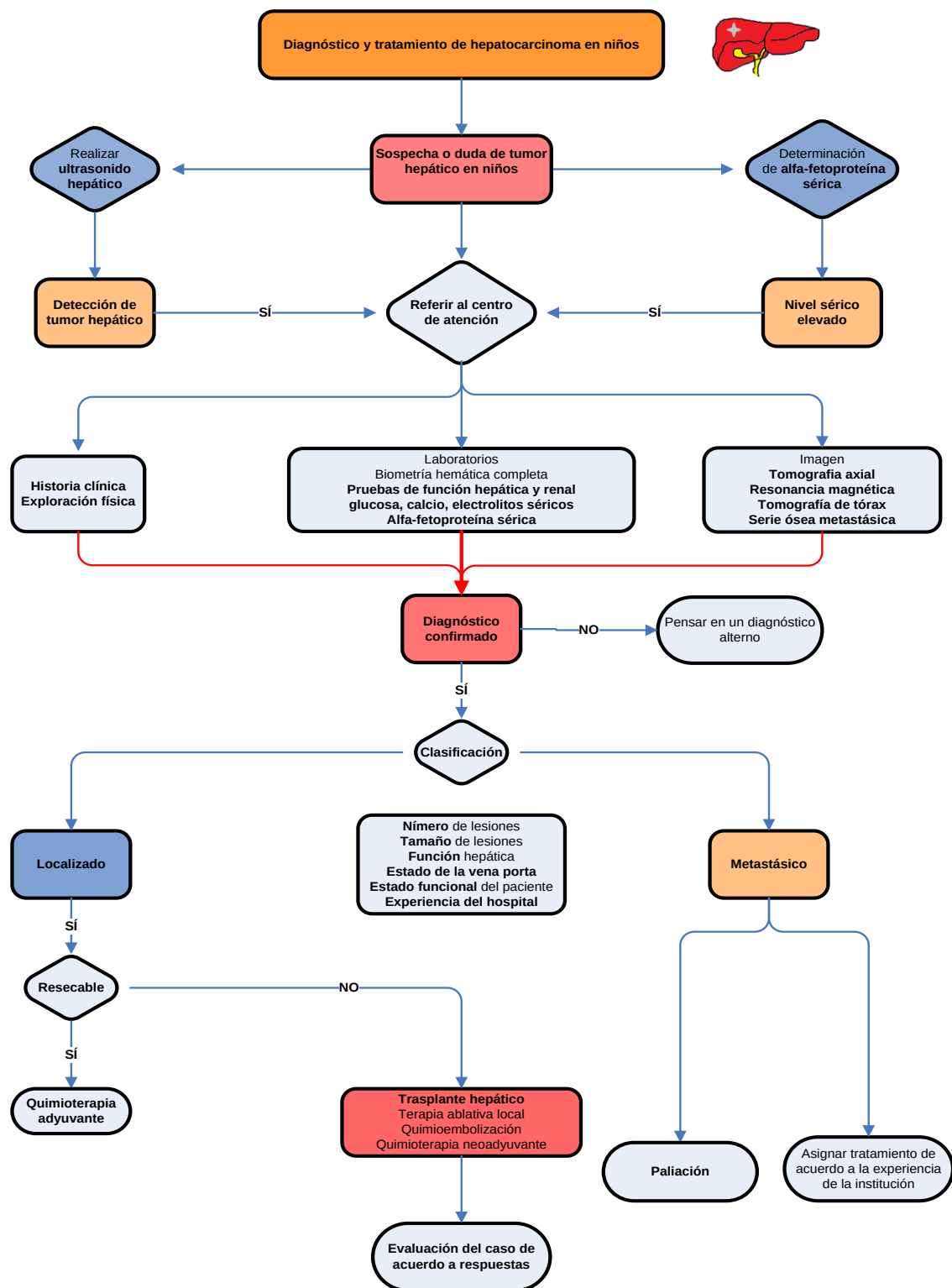
5.4 ESCALAS DE GRADACIÓN

ESCALA DE OXFORD

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad; es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohorte, con homogeneidad; es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	2 b	Estudios de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (<80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad; es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
C	3 b	Estudios de casos y controles individuales
	4	Serie de casos y estudios de cohorte y de casos y controles de baja calidad
Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponde y la recomendación que se deriva es una D		

5. ANEXOS

5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO



6. GLOSARIO

Alfa-fetoproteína (AFP): glucoproteína producida por el hígado; su concentración es muy elevada en el feto y decrece rápidamente conforme se acerca el nacimiento. Se encuentra elevada en condiciones no malignas, como el embarazo, hepatitis viral y cirrosis. Los pacientes con cáncer primario de hígado tienen niveles séricos de AFP elevados, así como en algunos tipos de cáncer de testículo no seminomatoso, en cáncer de páncreas, gástrico, broncogénico y de colon.

Ascitis: presencia de líquido seroso en el espacio que hay entre el peritoneo visceral y el parietal.

Cirrosis: enfermedad que afecta a las vísceras, especialmente al hígado, producida por la progresiva destrucción de sus células y la sustitución de éstas por tejido conjuntivo.

Escala de Child-Pugh: sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis.

Especificidad: se refiere a la capacidad de la prueba para identificar a los resultados negativos; mide la proporción de los negativos que se han identificado correctamente (por ejemplo, el porcentaje de personas sanas correctamente identificado como no tener la condición).

Imagen por resonancia magnética (IRM): técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado. No usa radiación ionizante, sino campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de átomos de hidrógeno del agua en el cuerpo. Esa señal puede ser manipulada con adicionales campos magnéticos para construir con más información imágenes del cuerpo.

Quimioembolización: consiste en la inyección de una sustancia quimioterápica (doxorrubicina o cisplatino) y un agente embolizante por vía intraarterial hepática. El procedimiento requiere de cateterismo de la arteria hepática.

Quimioterapia: tratamiento médico basado en la administración de sustancias químicas (fármacos). El término quimioterapia suele reservarse a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, los cuales tienen como función impedir la reproducción de las células malignas. Los fármacos se denominan medicamentos citostáticos o citotóxicos.

Sensibilidad: se refiere a la capacidad de la prueba para identificar a los resultados positivos. Mide la proporción de positivos reales que son correctamente identificados como tales (por ejemplo, el porcentaje de personas enfermas correctamente identificado como tener la condición).

Terapia ablativa local: tratamiento que elimina o destruye la función de un órgano o algunas de sus partes.

Tomografía axial computada (TAC): es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto. La TAC es una tecnología de exploración de rayos X que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo; obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo. Una computadora combina todas estas imágenes en una imagen final que representa un corte del cuerpo como si fuera una rodaja. Esta máquina crea múltiples imágenes en cortes de la parte del cuerpo que está siendo estudiada.

Trasplante ortotópico: es el reemplazo de un hígado enfermo por un hígado sano alógrafo, en la que el hígado del paciente enfermo es reemplazado por el del donante en la posición anatómica original.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbo A, Karim H, Al Fuhaid T, Sanai F, Kabbani M, Al Jumah A, et al. *Saudi Gastroenterology association guidelines for the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: summary of recommendations*. Saudi J Gastroenterol 2007 Jan-Mar;13(1):45-8.
2. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, et al. *Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL)*. Eur J Cancer 2005 May;41(7):1031-6.
3. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, et al. *Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Group*. J Clin Oncol 2002 Jun 15;20(12):2798-804.
4. Feliu J, Sastre J, Maruel J, Isla D. *Hepatocellular and biliary tract carcinomas: SEOM clinical guidelines*. Clin Transl Oncol 2011;13:536-44.
5. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Liu-Mares W, Douglass EC, et al. *Hepatocellular carcinoma in children y adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study*. J Clin Oncol 2002;20(12):2789-97.
6. Llovet J, Ducreux M. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. Eur J Cancer 2012;48:599-641.
7. Mueller B, Lopez-Torrada D, Finegold M. *Tumors of the liver*. En: Pizzo PS, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fifth Edition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins Ed; 2006: 887-904.
8. Parikh P, Malhotra H, Jelic S. *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2008;19(2):27-8.
9. Poon D, Anderson B, Chen L, Tanaka K, Lau W, Cutsem E, et al. *Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009*. Lancet Oncol 2009;10:1111-8.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Hospital Infantil de México Federico Gómez** por las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el CENETEC y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Asimismo, se agradece a las autoridades de las instituciones que participaron en los procesos de **validación, revisión y verificación**, por su valiosa colaboración en la elaboración de esta guía.

9. COMITÉ ACADÉMICO

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

M en A María Luisa González Rétiz	Directora General
Dr. David Leonardo Hernández	Director de Integración de Guías de Práctica Clínica
Dra. Selene Martínez Aldana	Subdirectora de Guías de Práctica Clínica
Dr. Pedro Nieves Hernández	Subdirector de Gestión de Guías de Práctica Clínica
Dra. Sandra Danahé Díaz Franco	Dpto. de Validación y Normatividad de GPC
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	Dpto. de Apoyo Científico para GPC
Lic. J. Ulises San Miguel Medina	Dpto. de Coord. de Centros de Desarrollo de GPC
Dr. Eric Romero Arredondo	Coordinador de guías de cirugía
Dr. Joan Érick Gómez Miranda	Coordinador de guías de cirugía
Dr. Jesús Ojino Sosa García	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Luis Agüero y Reyes	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Héctor Javier González Jácome	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Arturo Ramírez Rivera	Coordinador de guías de pediatría
Dra. Jovita Lorraine Cárdenas Hernández	Coordinadora de guías de gineco-obstetricia
Lic. Alonso Max Chagoya Álvarez	Investigación documental
Dra. Magda Luz Atrián Salazar	Revisora Editorial
Dra. Ana María Corrales Estrada	Apoyo a Centros de desarrollo de GPC institucionales
Dra. Gilda Morales Peña	Coordinación de Información

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio Sectorial

Secretaría de Salud

Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro

Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios

Sociales de los Trabajadores del

Estado / ISSSTE

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo

Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel
Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Alberto Lifshitz Guinzber
Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio del Centro Desarrollador

Hospital Infantil de México

Federico Gómez/Secretaría de Salud
Dr. Jose Alberto Garcia Aranda
Director General

Hospital Infantil de Mexico

Federico Gómez/Secretaría de Salud
Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director Medico

Hospital Infantil de Mexico

Federico Gómez/Secretaría de Salud
Dra. Rebeca Gómez Chico
Directora de enseñanza y
Desarrollo Académico

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	
Dr. Pablo Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Romeo Rodríguez Suárez	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	
Mtro. David García Junco Machado	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	
Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	
Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg	Titular
Secretario Técnico del Consejo de Salubridad General	
Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	
Dr. Santiago Echevarría Zuno	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	
Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull	Titular
Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera	
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	
Dr. Francisco Hernández Torres	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	
Dr. Francisco Garrido Latorre	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud	
M en A María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	
Dr. Norberto Treviño García Manzo	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Oaxaca	
Dr. Jesús Salvador Fragozo Bernal	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	
Dra. Mercedes Juan López	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	
Dra. Sara Cortés Bargalló	Asesor Permanente
Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	
Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	
Ing. Ernesto Dieck Assad	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	
Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	
Dra. Mercedes Macías Parra	Invitada
Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría	
Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	