

# Medicina basada en la evidencia y la lectura crítica en hepatología

## *Evidence-based medicine and critical reading in hepatology*

Diana Marcela Escobar-Cárdenas<sup>1</sup>

### Resumen

La medicina basada en la evidencia se fundamenta en la integración de la situación clínica del paciente, la experiencia del profesional o equipo a cargo, y la utilización de la mejor evidencia científica disponible, apoyada en la lectura crítica como pilar fundamental. Desde sus inicios, mucho se ha expuesto de sus ventajas, sus falencias y de cómo se adapta a la práctica clínica. Su implementación también ha hecho evidente la brecha que existe en la apreciación de artículos médicos y la interpretación de los resultados. Esta revisión narrativa busca exponer algunas consideraciones de la medicina basada en la evidencia y la importancia de la lectura crítica en el campo de la hepatología, y su utilidad en contexto del carcinoma hepatocelular.

**Palabras clave:** medicina basada en la evidencia, lectura crítica, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, carcinoma hepatocelular.

### Abstract

Evidence-based medicine is built on the integration of the patient's clinical situation, the experience of the professional or team in charge, and the use of the best available scientific evidence, supported by critical reading, as a fundamental pillar. Since its inception, much has been discussed regarding its advantages, its shortcomings, and how it adapts to clinical practice. Its implementation has also made evident the gap that exists between the understanding of scientific articles and the interpretation of results. This narrative review seeks to expose some aspects of evidence-based medicine and the importance of critical reading in the field of hepatology, and its usefulness in the context of hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** Evidence-based medicine, critical reading, systematic reviews, clinical practice guidelines, hepatocellular carcinoma.

---

<sup>1</sup> Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Fundación Valle del Lili. Departamento de Medicina Interna, Universidad ICESI. Cali, Colombia. E-mail: diana.escobar.ca@fvl.org.co.

Conflicto de interés: la autora declara que no tiene conflicto de interés.

Hepatología 2020; 1:68-76. <https://doi.org/10.52784/27112330.116>.

Recibido el 19 de septiembre de 2019; aceptado el 9 de octubre de 2019. Editora Médica Colombiana S.A., 2020®.

## Introducción

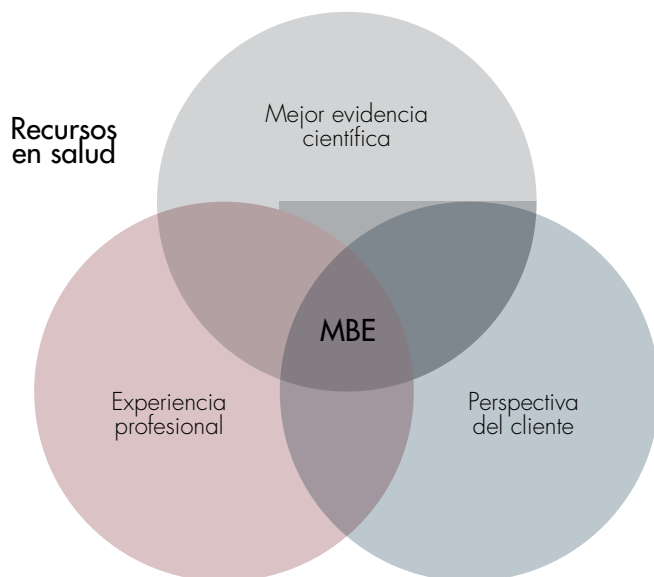
La medicina es una ciencia en permanente cambio, lo que nos obliga a estar en la constante búsqueda y asimilación del nuevo conocimiento disponible [1]. La cantidad de información a la que se tiene acceso puede llegar a ser excesiva [2], y no satisfechos con este exceso, se espera de nosotros una evaluación objetiva y efectiva que extraiga la evidencia científica de mejor calidad [3]. La lectura crítica se ha convertido en una competencia obligada de los trabajadores del área de la salud; esta tendencia es evidente dado el tiempo que se dedica en los diferentes programas de formación, tanto de pregrado como de posgrado, a la enseñanza de las bases de la epidemiología clínica [4]. Este creciente interés por la demostración a partir del método científico del efecto que tienen las decisiones que tomamos día a día en el cuidado del paciente, no solo ha unificado conceptos y establecido estándares de cuidado, también ha ayudado a disminuir costos sin afectar la calidad, ha evaluado calidad de vida e incorporado las particularidades de los pacientes en la resolución de problemas [5].

La investigación en hepatología clínica es extensa, con más de 100 revisiones en la Biblioteca Cochrane, y más de 400 experimentos clínicos controlados, solamente en el área de hepatitis ([www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com)). Existe además un nutrido grupo de sociedades científicas ocupadas en divulgar información organizada y sintetizada en forma de guías de práctica clínica, disponibles para orientar el cuidado del paciente [6]. A pesar de todo este esfuerzo, hay todavía resistencia para la adopción de recomendaciones que bajo ninguna circunstancia pretenden limitar la libertad médica o restarle valor a la experiencia clínica individual. Estas se deben

juzgar por su intención primordial, que es la de enriquecer el proceso de toma de decisiones.

## Medicina basada en la evidencia

Continuamente estamos diagnosticando enfermedades, ordenando tratamientos, exámenes de laboratorio y estableciendo pronósticos. La información necesaria para resolver los problemas clínicos en salud proviene inicialmente de la experiencia clínica propia, obtenida de la exposición a pacientes con diversidad de patologías. Esta pericia sigue siendo la base de una decisión clínica procedente; sin embargo, hay diferencias considerables en la experiencia clínica individual, por lo que se ha optado por apelar a la evidencia acumulada para dirigir las decisiones en salud [7]. El cuestionamiento de estos fundamentos no busca negar el valor de la experiencia clínica, solo estimula la evaluación equilibrada de sus virtudes [8], y es por eso que la medicina basada en la evidencia busca *“integrar la experiencia clínica individual con la mejor evidencia disponible a partir de investigación sistemática”* [9] (figura 1). El ideal de este ejercicio es formular una pregunta clínica susceptible de ser respondida, para después hacer una búsqueda cuidadosa, seguida de una evaluación juiciosa. La lectura crítica incluye entonces, estimar el riesgo de sesgos, la metodología empleada (validez interna), la reproducibilidad de los resultados y la aplicabilidad (validez externa). Debemos además interpretar los resultados y su impacto, elemento vital en la subsecuente toma de decisiones [10]. Al respecto es destacable que además de no ser metódicos para la evaluación de la calidad de los estudios, más de la mitad de los consumidores de literatura médica interpretan mal los resultados. En la revista *Nature*, el profesor Valentin Amrhein [11] revisó más de 700 artículos, encontrando una mala interpretación del valor  $p$  en más



**Figura 1.** Fundamentos de la medicina basada en la evidencia [9,12,14]; esto implica para la toma de decisiones clínicas, un adecuado análisis de los recursos en salud, la situación clínica del paciente, la experiencia del profesional o equipo a cargo, y la utilización de la mejor evidencia científica disponible. MBE: medicina basada en la evidencia.

de la mitad de estos; muestra además, el uso indiscriminado e intercambiable del concepto “no significancia estadística” y “no efecto”, y hace un llamado a no caer en el equívoco de afirmar que “no hay diferencia” solo por un valor  $p$  mayor de 0,05. Este análisis incorrecto de los datos más que una crítica, es una invitación a mejorar las habilidades y a no repetir el desatino, que puede llevar a detrimento del cuidado del paciente.

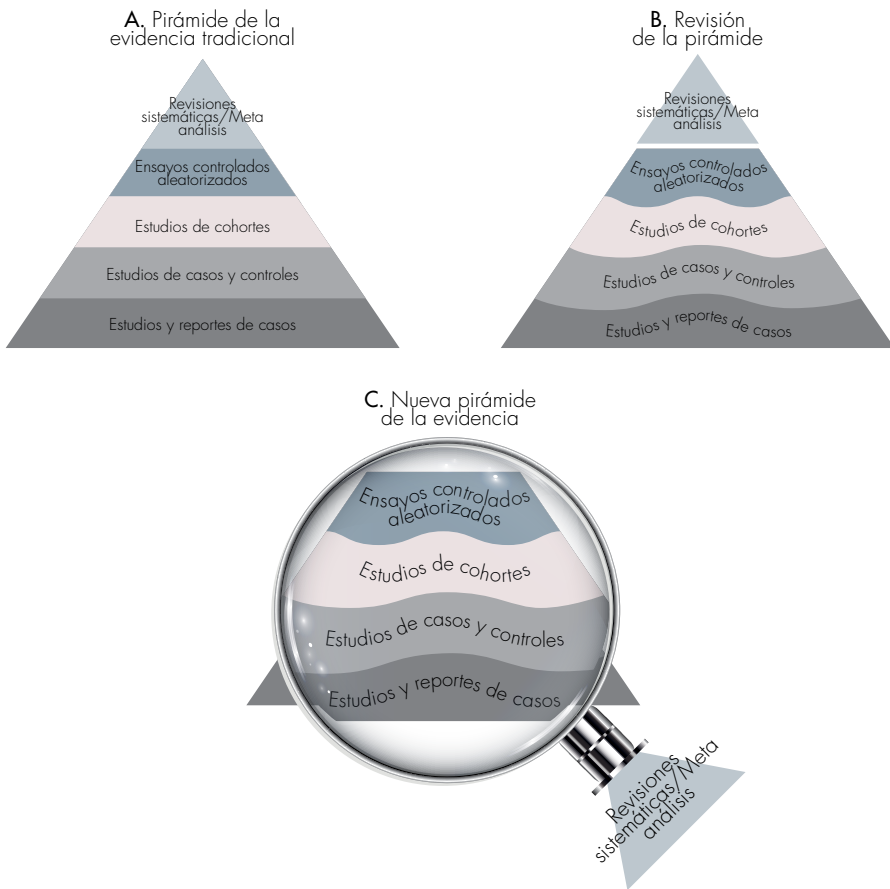
Tras haber completado los pasos iniciales, se busca implementar el conocimiento adquirido a la práctica clínica, buscando medir nuestro rendimiento y posteriormente ajustarlo a la realidad nacional y a la disponibilidad del recurso, que no puede ser ignorada [12], así como a la preferencia del paciente [13]. Esta última condición sigue siendo un reto para la adopción de

la medicina basada en la evidencia, ya que privilegiar el efecto a las circunstancias del paciente es un error común [14]. Un ejemplo de esto es en el tratamiento de la hepatitis C, que, aunque disminuye la progresión de la fibrosis hepática, en pacientes con expectativa de vida menor de 1 año, dicho beneficio se diluye [15].

### Calidad de la evidencia

Los datos provenientes de la literatura médica se encuentran jerarquizados de acuerdo al riesgo de sesgos, y bajo esta premisa no todos los artículos médicos tienen el mismo impacto o valor [16]. Como se observa en la **figura 2A**, en la base de la pirámide se encuentran las series de casos, seguidas de los estudios de casos y controles, estudios de cohortes, y ensayos controlados aleatorizados. Inicialmente, y





**Figura 2.** Nueva pirámide propuesta para la medicina basada en la evidencia. **(A)** La pirámide tradicional. **(B)** Revisión de la pirámide: las líneas que separan los diseños de los estudios se vuelven onduladas, y se recortan de la pirámide las revisiones sistemáticas/metaanálisis. **(C)** En la pirámide propuesta, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son el lente a través del cual se evalúan los estudios primarios [17].

de manera intuitiva, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ocuparon la punta de la pirámide.

Este paradigma ha venido cambiando (**figura 2B**), reconociendo en primera instancia que no siempre la evidencia científica valiosa viene en un experimento clínico controlado. Un ejemplo claro es la certeza que tenemos del beneficio del

trasplante hepático en los pacientes con falla hepática aguda [18]. A pesar de provenir de estudios observacionales no aleatorizados, esta evidencia es valiosa y de calidad, por lo que no debería calificarse inmediatamente como pobre [19]. Esto trajo un cambio en las características de la pirámide, añadiéndole ondas a las líneas rectas que separaban los diferentes tipos de estudio, esto con el fin de ilustrar

que la calificación de la evidencia puede subir o bajar, con base en otros dominios diferentes al diseño usado. Existen preguntas que son imposibles de contestar con experimentos clínicos aleatorizados, y en su mayoría, las preguntas que asaltan al clínico incluyen factores que son solo posibles en estudios observacionales que terminan siendo tan valiosos como cualquier experimento. Esta argumentación ha abierto las puertas a modelos circulares, alternativos a los jerárquicos, para acercarse al nivel de evidencia, entendiendo que cada método de investigación tiene tantas fortalezas como debilidades, y solo a partir de la pregunta se puede juzgar el método [20-22].

El siguiente cambio surgió con el mérito de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, donde el valor real depende enteramente de la calidad de los estudios primarios con los que se hagan. Una revisión sistemática de experimentos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgo no puede ser igual a una revisión sistemática de estudios observacionales, heterogéneos, con alto riesgo de sesgo. De allí que las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se ilustren como el lente a través del cual se evalúan los estudios primarios (figura 2C).

Por último, las guías de práctica clínica son la síntesis de una búsqueda sistemática originada en una pregunta clínica. En ellas, se asigna un peso a la información según la evidencia encontrada; en ausencia de esta, se hace una recomendación a partir de la opinión de expertos en el área. Para 2012, en hepatología, contábamos con más de 3.700 guías de práctica clínica de 39 países [23]; menos del 20% de las recomendaciones consignadas eran grado I, y el 44% eran grado II, lo que resalta la necesidad de investigación clínica bien diseñada [24].

## Lectura crítica

Es la realizada de un modo analítico; esto significa que además de comprender lo que se dice en un texto determinado, se intentará analizar lo expresado para verificar sus aciertos, sus errores y los modos en que se presenta la información.

Para lograr obtener una lectura crítica, se recomienda leer otra biografía o fuente que trate el mismo tema. Para esto se deberá intentar lograr una comprensión cabal de diferentes enfoques. Finalmente, conviene realizar una comparación entre los datos y las argumentaciones esbozadas en estas distintas variantes de tratamiento. Realizar una lectura crítica debe emplear una dedicación y tiempo mayor que el utilizado cuando se lleva a cabo una lectura desprevenida. El hecho de estar informados siempre nos inclinará a tener una mayor capacidad crítica, y un acervo de herramientas propicias para profundizar en un tema. En la tabla 1 se enuncian 10 preguntas clave para el abordaje inicial en la evaluación crítica de un artículo médico o científico [10].

## Lecciones en carcinoma hepatocelular

En el cuidado del paciente con enfermedad hepática existen aún muchas controversias. Razón por la cual es usual encontrar en las revistas médicas segmentos de argumentos a favor o en contra de diferentes condiciones de interés. El escenario del carcinoma hepatocelular es un ejemplo de la ventaja que supone el ejercicio de la medicina basada en la evidencia. Los países con mayor incidencia de esta patología pertenecen a Asia Oriental, con tasas de 11 a 20 casos por 100.000 personas-años, mientras que Estados Unidos y España aportan entre 5 a 10 casos por 100.000 personas-años [25]. Existen guías de práctica clínica de las diferentes sociedades científicas que di-



**Tabla 1.** Diez preguntas para la evaluación crítica de un artículo médico o científico [10].

1	¿Es la pregunta de investigación relevante?
2	¿El estudio aporta algo nuevo?
3	¿Qué tipo de pregunta de investigación se hizo?
4	¿El diseño del estudio fue apropiado para responder la pregunta de investigación?
5	¿La metodología usada en el estudio abordó las principales fuentes de sesgo?
6	¿Se siguió el protocolo original?
7	¿El estudio probó la hipótesis declarada?
8	¿Se hicieron los análisis estadísticos correctamente?
9	¿Las conclusiones respaldan los datos?
10	¿Hubo conflicto de interés?

fieren en algunos aspectos; sin embargo, todas recomiendan la tamización en pacientes de alto riesgo [26-28], recomendación a la cual hay poca adherencia [29]. El 90% de los casos de carcinoma hepatocelular se presenta en hígados cirróticos, por lo que los pacientes con cirrosis hepática tienen indicación clara de tamización con ultrasonografía. Adicionalmente, se conocen otros factores de riesgo en ausencia de cirrosis, como son la infección crónica por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y la fibrosis grado 3 presente en otras enfermedades hepáticas, que se asocian a carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico; por lo tanto, son también tributarias de tamización. Es claro que el diagnóstico oportuno mejora la supervivencia, siendo mayor del 70% a 5 años en pacientes con diagnóstico temprano, quienes son candidatos a manejo quirúrgico [30]. En pacientes con enfermedad avanzada, la supervivencia es menor al 8% en 3 años [31]. En China, la tamización semestral de carcinoma hepatocelular, logró disminuir la mortalidad específica un 37% [32], y esta misma estrategia de tamización temprana es la que le ha garantizado a Japón la po-

sibilidad de una mayor proporción de pacientes diagnosticados en etapas tempranas, susceptibles de manejo curativo [33]. Se recomienda además la tamización con ecografía hepática, y para fines de diagnóstico y estadificación en pacientes con cirrosis, es suficiente un estudio dinámico con resonancia magnética nuclear o tomografía abdominal de tres fases, sin necesidad de diagnóstico histológico [34].

Para la estadificación del carcinoma hepatocelular existen numerosas escalas pronósticas; sin embargo, la escala propuesta por el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) es extensamente usada, y está presente en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas internacionales [27,28,35-37], por la ventaja que aporta al ligar la severidad de la enfermedad a un plan de tratamiento [38]. Muchos grupos y centros de referencia en carcinoma hepatocelular reportan una adherencia a las guías del 70%, como es el caso de un hospital en Italia, donde además detectaron que los pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio intermedio, eran los que más frecuentemente

recibían manejo por fuera de las guías [39], y no son los únicos. En otro centro italiano [40] se reportó una adherencia del 60%. El 28% de los pacientes fueron subtratados, y 7% recibieron un tratamiento más agresivo de lo recomendado. El argumento detrás de esta variabilidad en la aplicación de las recomendaciones es la heterogeneidad que existe entre las poblaciones, la cual influye en la toma de decisiones [39,40].

## Conclusiones

Se podrían enunciar innumerables controversias en el campo de la hepatología, y la intención de esta revisión no es otra que mostrar los caminos por explorar en el ejercicio de la hepatología clínica. Aunque hay evidencia disponible, es reiterativa la necesidad de mejorar la metodología de la investigación actual, considerando que una buena ejecución supera un tipo específico de diseño, y los lectores de la literatura médica deben determinar en qué medida el diseño del estudio implementado fue apropiado para la pregunta formulada.

La medicina basada en la evidencia no explica ni pretende explicar el contexto epistemológico de todas las decisiones relacionadas con el cuidado de la salud; sin embargo, y a pesar de sus detractores, es una herramienta útil y relevante. La interpretación del conocimiento disponible continúa siendo un desafío. Poder basar la toma de decisiones en la evidencia representa un esfuerzo tanto en la síntesis de los datos, como en el poder disponer de dicha información de manera rápida y confiable [41].

## Referencias

1. Sanderlin BW, AbdulRahim N. Evidence-based medicine, part 6. An introduction to critical appraisal of clinical practice guidelines. *J Am Osteopat Assoc.* 2007;107:321-324.
2. Garba S. Proliferations of scientific medical journals: A burden or a blessing. *Oman Med J.* 2010;25:311-314.
3. Alper BS, Hand JA, Elliott SG, Kinkade S, Hauan MJ, Onion DK, et al. How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? *J Med Libr Assoc.* 2004;92:429-437.
4. Silva-Numa S. Colombia se une a la medicina basada en evidencia. *El Espectador* 2019, 17 de marzo; Salud. Disponible en: <https://www.elspectador.com/noticias/salud/colombia-se-une-la-medicina-basada-en-evidencia-articulo-845443>.
5. Dickersin K, Straus SE, Bero LA. Evidence based medicine: increasing, not dictating, choice. *BMJ* 2007;334:s10. <https://doi.org/10.1136/bmj.39062.639444.94>.
6. Cornberg M, Tacke F, Karlsen TH. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver-Advancing methodology but preserving practicability. *J Hepatol* 2019;70:5-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.011>.
7. Younossi Z, Guyatt G. Evidence-based medicine: a method for solving clinical problems in hepatology. *Hepatology.* 1999;30:829-32. <https://doi.org/10.1002/hep.510300408>.
8. Ashcroft R, ter Meulen R. Ethics, philosophy, and evidence based medicine. *J Med Ethics.* 2004;30:119. <http://dx.doi.org/10.1136/jme.2003.007286>.
9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
10. Young JM, Solomon MJ. How to critically appraise an article. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:82-91. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1331>.
11. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 2019;567:305-307. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9>.
12. Jiménez-Villa J, Argimón-Pallàs J. Medicina basada en la evidencia en Atención Primaria. In: Martín-Zurro A, Cano-Pérez JF, Gené-Badia



- J, eds. Atención primaria. Principios, organización y métodos en medicina de familia. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 228-246.
13. **Málaga G, Neira-Sánchez ER.** La medicina basada en la evidencia, su evolución a 25 años desde su diseminación, promoviendo una práctica clínica científica, cuidadosa, afectuosa y humana. *Acta Med Peru* 2018;35:121-126.
  14. **Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH.** Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ Evid Based Med* 2002;7:36-38. <https://doi.org/10.1136/ebm.7.2.36>.
  15. **AASLD-IDS A HCV Guidance Panel.** Hepatitis C Guidance 2018 update: AASLD-IDS Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;67:1477-1492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>.
  16. **Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T.** [Hierarchy of evidence: Levels of evidence and grades of recommendation from current use]. *Rev Chilena Infectol* 2014;31:705-718. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>.
  17. **Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F.** New evidence pyramid. Evidence-based medicine 2016;21:125-127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>.
  18. **Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al.** EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-1081. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.
  19. **Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al.** GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1311-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
  20. **Walach H, Falkenberg T, Fønnebo V, Lewith G, Jonas WB.** Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation of complex interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2006 June 24;6:29. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-29>.
  21. **Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA.** Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy?. *Circulation* 2008;118:1675-1684. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721357>.
  22. **Tugwell P, Knottnerus JA.** Is the 'Evidence-Pyramid' now dead?. *Journal Clin Epidemiol* 2015;68:1247-1250. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.10.001>.
  23. **Leng G, Harrow E.** Library & Resources/International Guideline Library. Perthshire, Scotland: Guidelines International Network; 2019. Acceso 13 de enero de 2017. Disponible en <https://g-i-n.net/>.
  24. **Koh C, Zhao X, Samala N, Sakiani S, Liang TJ, Talwalkar JA.** AASLD Clinical Practice Guidelines: A critical review of scientific evidence and evolving recommendations. *Hepatology* 2013;58:2142-2152. <https://doi.org/10.1002/hep.26578>.
  25. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
  26. **Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al.** Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;78:723-750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
  27. **Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
  28. **Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al.** Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11:317-370. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>.
  29. **Zhao C, Nguyen MH.** Hepatocellular carcinoma screening and surveillance: Practice guidelines and real-life practice. *J Clin Gastroenterol* 2016 Feb;50:120-133. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000446>.
  30. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>.



31. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M del C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67. <https://doi.org/10.1002/hep.510290145>.
32. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422. <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0>.
33. Ye SL, Takayama T, Geschwind J, Marrero JA, Bronowicki JP. Current approaches to the treatment of early hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2010;15:34-41. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-S4-34>.
34. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
35. Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, Guardoño R, López C, Pazo R, et al. Clinical guideline SEOM: hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2015;17:988-995. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1451-3>.
36. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecasis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
37. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:238-255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
38. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005;7:35-41. <https://doi.org/10.1080/13651820410024058>.
39. Guarino M, Tortora R, de Stefano G, Coppola C, Morisco F, Salomone-Megna A, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines in field practice: Results of Progetto Epatocarcinoma Campania. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1123-1130. <https://doi.org/10.1111/jgh.14013>.
40. Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: experience of the Bologna Liver Oncology Group. *Dig Liver Dis* 2014;46:549-555. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.02.012>.
41. Guyatt G, Cook D, Haynes B. Evidence based medicine has come a long way. *BMJ* 2004;329:990-991. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7473.990>.

