

# Hepatopatía crónica y hepatocarcinoma

Dr. Aldo Torre Delgado.

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

Correo electrónico: detoal@yahoo.com

## Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el quinto tumor sólido en el mundo, provocando cerca de 500,000 muertes al año.<sup>1</sup> La mayoría de ellos ocurre como complicación de una enfermedad crónica de base. Recientemente la epidemiología del HCC recientemente ha cambiado, la incidencia de HCC en niños taiwaneses ha disminuido dramáticamente desde la introducción de la vacuna en etapa neonatal para virus B.<sup>2</sup> En contraste, el HCC relacionado a virus de hepatitis C va en aumento, relacionado a los brotes epidémicos de virus C que ocurrieron años atrás. Por otro lado, el reconocimiento de daño hepático por esteatohepatitis no alcohólica condicionará a futuro un incremento exponencial del HCC debido a la historia natural de dicha enfermedad.

China es el país con mayor incidencia de HCC (100/100,000),<sup>1</sup> siendo el mayor factor de riesgo la infección por virus B crónico. A diferencia de estas cifras en Norteamérica, donde el virus C es el mayor condicionante de HCC, con una acción dual por alcohol tan alta como 45%.<sup>3</sup>

La incidencia de HCC incrementa con la edad, pero la distribución de la edad varía en diferentes regiones del mundo. En países subdesarrollados no es raro encontrar HCC en personas menores de 45 años, no así en países en desarrollo donde la incidencia real empieza a partir de los 45 años, reflejando estas diferencias en el tiempo de exposición al virus mayor en los países en desarrollo. Asimismo, los hombres tienen mayor porcentaje de afectación que las mujeres, con rangos que van de 1.3 a 3.6,<sup>3</sup> sin existir explicaciones satisfactorias a este fenómeno.

## Virus B

El VHB fue uno de los primeros virus ligados a tumores en humanos, siendo conjuntamente con el tabaco los carcinogénicos más importantes. Se estima que existen a nivel mundial 350 millones de personas infectadas por VHB (5% de la población mundial), de los cuales una cuarta parte podrán desarrollar HCC. La infección adquirida a edad temprana o neonatal que llega a ser crónica se encuentra implicada en el desarrollo de la inmensa mayoría de los HCC, los cuales ocurren con mayor frecuencia en poblaciones de China y África. Se estima que el virus B es el causante del 53% de los HCC en general, teniendo diferente potencial carcinogénico el genotipo involucrado. En Europa los genotipos predominantes son el B y C, siendo este último el más carcinogénico, en África el genotipo A constituye 75% de los casos, siendo el riesgo de HCC 4.2 veces mayor que otros genotipos.<sup>4</sup>

La infección crónica por virus de hepatitis B es un factor de riesgo para HCC. La incidencia anual es de 0.5%, la cual se incrementa con la edad llegando a ser de 1% arriba de los 70 años, y en pacientes con cirrosis llega a ser de 2.5% anual.<sup>5</sup>

Una cohorte no prospectiva de Norteamérica mostró una epidemiología diferente, ya que la infección se adquiere a edad más avanzada, con lo que se encuentra una incidencia de HCC en portadores crónicos de virus B del 0 al 0.46%.<sup>6,7</sup> En Europa, el HCC en portadores crónicos de VHB ocurre principalmente en pacientes con cirrosis establecida.<sup>8</sup> Los portadores crónicos no cirróticos caucásicos quienes son antiHBE positivos sin replicación viral tienen poco riesgo de desarrollar HCC,<sup>9</sup> lo cual quizá no sea cierto para los portadores de VHB no cirróticos asiáticos, quienes

persisten con riesgo independientemente del estatus de replicación.<sup>10</sup> Similarmente, el riesgo de HCC persiste en portadores crónicos de VHB asiáticos que pierden el AgS VHB,<sup>11</sup> a diferencia de los caucásicos que lo pierden en los cuales la incidencia de HCC disminuye dramáticamente.<sup>12</sup>

La epidemiología de la hepatitis B ha cambiado como resultado de la introducción de la vacuna contra virus B, pero pese a esto existen aún millones de individuos infectados con virus de hepatitis B, los cuales permanecen en riesgo de desarrollar HCC.

## Virus C

Es bien sabido que en aproximadamente 80% de los individuos infectados agudamente por VHC la infección persiste, y de éstos 30% desarrollarán cirrosis. Alrededor de 170 millones de personas a nivel mundial están infectadas crónicamente, y de éstos los que desarrollarán HCC lo harán en un lapso de 20 a 40 años. El riesgo de desarrollar HCC en los pacientes cirróticos por VHC es de 1 a 7% anual, con un menor riesgo en los portadores crónicos. El número de HCC relacionado al VHC ha incrementado su frecuencia en países como Japón y Estados Unidos, y esto conjuntamente con el VHB explica el 70 a 85% de los HCC. El tratamiento exitoso del VHC por otro lado ha disminuido considerablemente el riesgo de presentar HCC.<sup>13</sup>

Se ha demostrado en estudios de cohorte prospectivos, que los sujetos infectados por virus de hepatitis C tienen 20 veces mayor riesgo de presentar hepatocarcinoma que aquellos no portadores del VHC.

## Alcohol

En los países industrializados 80 a 95% de las personas que presentan HCC lo hacen sobre un hígado cirrótico.<sup>14</sup> Habitualmente el abuso de alcohol o la infección por VHC crónica conjunta son la causa de la cirrosis que precede al HCC en estos pacientes. El HCC rara vez se desarrolla en pacientes alcohólicos sin actividad necroinflamatoria crónica, dado que estudios experimentales soportan que el alcohol por sí solo no es carcinogénico, pero actúa como co-carcinogénico o promotor de tumor cuando coexiste con tabaco, VHC, VHB, VIH.<sup>15</sup>

## Esteatohepatitis no alcohólica

Obesidad y diabetes son trastornos metabólicos asociados a dislipidemia y resistencia a la insulina,

que pueden causar esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis. Ahora se cree que el NASH es probablemente la mayor causa de cirrosis criptogénica en países industrializados.<sup>16</sup> La obesidad, diabetes, y NASH recientemente se han relacionado con el desarrollo de HCC,<sup>17</sup> a través de progresión a un hígado cirrótico y transformación maligna por la generación de radicales libres que resultan en estrés oxidativo y peroxidación de lípidos. Otras vías probablemente involucradas en la proliferación de hepatocitos son trastornos en la expresión de factores de crecimiento y citocinas con efecto directo en apoptosis.<sup>18</sup>

## Hemocromatosis

El hierro es tóxico en cantidades excesivas, y el hígado es potencialmente vulnerable a esta toxicidad. La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo a menudo complicado con fibrosis portal, cirrosis y HCC. Este último, por su parte es causante del 45% de las muertes por HH, con un riesgo relativo de presentar el mismo > 200 veces que la gente sin HH.<sup>19</sup>

Los mecanismos responsables de la hepatocarcinogénesis no son del todo entendidos, pero el estrés oxidativo parece tener un rol principal. El hierro libre intracelular es catalizado a la formación de radicales libres, con daño directo al hepatocito, DNA, proteínas y lípidos. La necroinflamación crónica resultante condiciona transformación maligna con propiedades mutagénicas que perpetúan la peroxidación lipídica y transformación posterior a HCC.<sup>20</sup>

## Conclusión

Con independencia del agente etiológico involucrado, la hepatocarcinogénesis es un proceso multipasos complicado, que como resultado de un proceso lineal y progresivo involucra varios mecanismos oncogénicos como genes supresores de tumor, activación de protooncogenes, efectos virales directos o indirectos, cambios en la metilación de DNA, falla en la reparación de DNA, activación de telomerasas, y angiogénesis. Estos eventos interactúan con los factores del huésped, tales como respuesta inmune y hormonal, e inician la transición de un epitelio normal a hepatocitos malignos: la invasión local y metástasis son eventos relacionados.

El conocimiento de la génesis molecular del HCC condicionará nuevas herramientas y opciones

terapéuticas a futuro, con lo que probablemente se pueda modificar la historia natural de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94(2):153-156.
2. Chang MH, Chen CJ, Lai MS *et al.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Eng J Med* 1997;336:1906-1907.
3. Bosh FX, Ribes J, Diaz M *et al.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 suppl 1):S5-S16.
4. Kew MC, Kramvis A, Yu MC *et al.* Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub Saharan Africans. *J Med Virol* 2005;75:513-521.
5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256):1129-1133.
6. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB *et al.* Hepatitis B related sequelae: prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska natives carries. *Arch Intern Med* 1990;150:1051-1054.
7. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North America urban population. *Hepatology* 1995;22:432-438.
8. Fattovich G, Broilo L, Giustina G *et al.* Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32(3):294-298.
9. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT *et al.* Long term outcome after spontaneous HbeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35(6):1522-1527.
10. Yuen MF, Wong DK, Sablon E *et al.* HbsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39(6):1694-1701.
11. Huo TI, Wu JC, Lee PC *et al.* Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply good prognosis. *Hepatology* 1998;28(1):231-236.
12. Fattovich G, Giustina G, Sanchez Tapias J *et al.* Delayed clearance of serum HbsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am J Gastroenterol* 1998;6:896-900.
13. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N *et al.* Hepatitis C virus related cirrhosis: tiem to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47(1):131-136.
14. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I *et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
15. Fong TL, Kanel GC, Conrad A *et al.* Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;19:554-557.
16. Poonawala A, Nair SP, Thuluwath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
17. Ratziu V, Poynard T. Hepatocellular carcinoma in NAFLD. In Farrel GC, George J, de la Hall P eds. Fatty Liver Disease: Nash and related Disorders. Oxford: Blackwell 2005:276-288.
18. Roskams T, Yang SQ, Koteish A *et al.* Oxidative stress and oval cells accumulation in mice and humans with alcoholic and non alcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003;163:1301-1311.
19. GordeukVR. African iron overload. *Semin Hematol* 2002;39:263-269.
20. Young IS, Trouton TG, Torney JJ *et al.* Antioxidant status and lipid peroxidation in hereditary hemochromatosis. *Free Radic Biol Med* 1994;16:393-397.

# Tratamiento del carcinoma hepatocelular

Dr. Jaime Solana de Lope.  
Hospital Español de México. México, D.F.  
Correo electrónico: solana\_delope@hotmail.com

## Introducción

El carcinoma hepatocelular es el sexto cáncer más común en el mundo. Su incidencia está aumentando en Europa y Estados Unidos, y actualmente es la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos. La infección crónica con el virus de la hepatitis B es el factor de riesgo más importante en Asia y África y la infección crónica con el virus de la hepatitis C en países occidentales y Japón. El carcinoma hepatocelular se desarrolla en hígados cirróticos en 80% de los casos y esta enfermedad preneoplásica es el factor predisponente más importante.<sup>1,2</sup>

Los dos factores más importantes que definen el tratamiento a seguir son el tamaño del tumor y el estado funcional del hígado. La clasificación de cáncer hepático del grupo de Barcelona (BCLC) ha emergido como la clasificación estándar para el manejo del carcinoma hepatocelular. Esta clasificación asocia el estadio del tumor con la estrategia de tratamiento:<sup>3</sup> **Estadios tempranos:** a) estadio muy temprano: tumor único < 2 cm y b) estadio temprano: tumor único de 3-5 cm o 3 nódulos < 3 cm (criterios de Milan). La sobrevida de estos pacientes es del 50-70% a 5 años después de resección, trasplante o tratamiento percutáneo. En pacientes con tumores únicos < 2 cm se han reportado sobrevidas a 5 años de 89% con resección, 71% con tratamiento percutáneo y recurrencia del 8% a 3 años. **Estadio intermedio-avanzado:** a) estadio intermedio: paciente asintomático con tumor multinodular sin invasión vascular. En estos pacientes la quimioembolización aumenta la sobrevida media<sup>4</sup> y b) estadio avanzado: pacientes sintomáticos, con invasión vascular o diseminación extrahepática con sobrevida media de 6 meses. El sorafenib, un inhibidor de múltiples cinasas de la tirosina,

ha mostrado mejorar la sobrevida de estos pacientes.<sup>5</sup> **Estadio terminal:** pacientes en estadio Okuda III con un estado físico muy deteriorado por el tumor. La sobrevida de estos pacientes es de 3-4 meses. Asimismo, pacientes con Child-Pugh C con tumores que sobrepasan los criterios para poder ser trasplantados tienen un pronóstico muy pobre.

Analizaremos brevemente las diferentes opciones terapéuticas.

## Resección

La cirugía es el principal tratamiento del carcinoma hepatocelular. La resección y el trasplante logran los mejores resultados en pacientes bien seleccionados (sobrevida a 5 años de 60-70%) y compiten como la primera opción en pacientes con tumores únicos pequeños. La resección hepática es el tratamiento de elección para el carcinoma hepatocelular en pacientes sin cirrosis. La resección en pacientes cirróticos requiere una selección cuidadosa de los candidatos, realizando una evaluación adecuada de la reserva funcional hepática y de la extensión del tumor. El refinamiento en la evaluación de la función hepática ha hecho que algunos grupos, además de calcular la calificación de Child-Pugh, midan la retención del verde de indocianina o el gradiente de presión venosa hepática y excluyan a pacientes con retención mayor del 20% y gradiente de presión  $\geq 10$  mm Hg mejorando la morbimortalidad de los pacientes sometidos a resección.<sup>2,6,7</sup>

La invasión vascular es un predictor conocido de recurrencia y sobrevida y está directamente asociada con la diferenciación histológica y el tamaño del tumor principal. La invasión vascular microscópica está presente en 20% de los tumores

< 2 cm, 30-60% de los tumores de 2-5 cm y hasta 60-90% en tumores > 5 cm.<sup>1</sup>

La extensión del tumor debe evaluarse antes de la resección mediante tomografía o resonancia magnética. Sin embargo, aun estas técnicas de última generación pueden subestimar la estadificación tumoral patológica en hasta 30% de los casos.<sup>8</sup> El ultrasonido intraoperatorio permite la detección de nódulos de 0.5-1 cm de tamaño y es útil para guiar la resección anatómica. Tres variables han emergido como factores pronóstico: tamaño de tumor, número de tumores y presencia de invasión vascular. Un estudio nacional en Japón mostró una sobrevida a 5 años de 66% para pacientes con tumores < 2 cm, 52% para pacientes con tumores de 2-5 cm y de 37% para pacientes con tumores > a 5 cm. El mismo estudio mostró una sobrevida a 5 años de 57% después de resección de un tumor único y de 26% después de resección de 3 o más tumores.<sup>9</sup>

La recurrencia tumoral es del 70% a 5 años, reflejando metástasis intrahepáticas, o bien, el desarrollo de nuevos tumores. Aproximadamente, 60-70% de recurrencias corresponden a metástasis intrahepáticas y 30-40% son tumores nuevos.<sup>10</sup> Varias estrategias se han usado para prevenir y tratar recurrencias. La quimioembolización y/o quimioterapia adyuvantes no han sido de utilidad. Algunos estudios han mostrado efectos beneficiosos con la radiación interna con lipiodol marcado con I131, con la inmunoterapia adoptiva con linfocitos activados, con el uso de retinoides y con el uso de interferón. Ninguna de estas estrategias se usa actualmente en la práctica clínica, ya que estos resultados necesitan ser confirmados por otros investigadores.<sup>1</sup>

## Trasplante hepático

El trasplante es el tratamiento de elección para pacientes con tumores pequeños multinodulares (3 nódulos < 3 cm) o para aquellos con disfunción hepática avanzada.<sup>2,3</sup> Los criterios amplios de selección usados hace 2 décadas tuvieron malos resultados en términos de recurrencia (32-54%) y sobrevida (< 40% a 5 años), pero permitieron identificar a los mejores candidatos para trasplante. Éstos son pacientes con tumor único  $\leq$  5cm o hasta 3 nódulos < 3 cm (criterios de Milan). En estos casos la sobrevida es de 70% a 5 años y recurrencia menor a 15%.<sup>11</sup> El principal problema de este tratamiento es la escasez de donadores. El au-

mento en el tiempo de espera ocasiona que 20% de los pacientes sean retirados de la lista de espera. La mayoría de los centros usan terapias adyuvantes, mientras el paciente es trasplantado para prevenir la progresión tumoral. Sin embargo, no existen datos sólidos concluyentes de estudios aleatorizados controlados y los beneficios potenciales de la ablación percutánea, quimioembolización o quimioterapia proceden de estudios observacionales.

En los últimos años se han publicado varios reportes sobre la expansión de los criterios para trasplante, más allá de los criterios convencionales de Milan.<sup>12</sup> Asimismo, hay reportes sobre el tratamiento locorregional para reducir el volumen tumoral inicial y que así, el tumor cumpla con los criterios de Milan y que el paciente sea sometido a trasplante.<sup>13</sup> Sin embargo, se requieren más estudios tanto para validar los nuevos criterios como para valorar los resultados a largo plazo de esta terapia reductora de tumor.

## Ablación local

La ablación percutánea logra una respuesta completa en más del 80% de los tumores menores de 3 cm de diámetro y en 50% de tumores de 3-5 cm de tamaño.<sup>14</sup> Los mejores resultados obtenidos en series de pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con inyección percutánea de alcohol o ablación con radiofrecuencia señalan sobrevida a 5 años de 40-70%. Los mejores resultados han sido reportados en pacientes Child-Pugh A con tumores únicos pequeños, menores de 2 cm. Los predictores independientes de sobrevida son respuesta inicial, calificación Child-Pugh, número y tamaño de los tumores y niveles basales de -feto-proteína. Por lo tanto, los pacientes Child-Pugh A con tumores pequeños no quirúrgicos son los candidatos ideales para ablación percutánea.

Algunos estudios han mostrado una mejoría en la sobrevida de los pacientes tratados con ablación con radiofrecuencia en comparación a los tratados con inyección de alcohol, sin embargo, otros no han encontrado diferencia. La probabilidad de recurrencia local es menor con radiofrecuencia que con inyección de alcohol (recurrencia a 2 años: 2-18% vs. 11-45%).<sup>15,16</sup>

## Quimioembolización y otros tratamientos locorregionales

La embolización arterial es el tratamiento primario más ampliamente usado para el carcinoma

hepatocelular irreseccable. Los agentes embolizantes se pueden administrar con quimioterapia intraarterial selectiva mezclada con lipiodol (quimioembolización). Las drogas antitumorales comúnmente usadas son doxorrubicina, mitomicina y cisplatino. La quimioembolización arterial logra respuestas parciales en 15 a 55% de los pacientes y retarda la progresión tumoral y la invasión vascular. Un metaanálisis de los estudios publicados mostró un beneficio en la sobrevida con embolización/quimioembolización en comparación con el grupo control.<sup>4</sup> Los mejores candidatos son pacientes con buena función hepática, asintomáticos y tumores multinodulares sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Los pacientes con descompensación hepática (Child-Pugh B-C), deben ser excluidos dado que el evento isquémico puede llevar a eventos adversos severos.<sup>2,4</sup>

Ninguna otra terapia locorregional ha mostrado mejorar la sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular. Algunas estrategias, sin embargo, han logrado respuestas objetivas tumorales de más del 20%, como es el caso de la radiación interna con lipiodol marcado con I131. Recientemente, Kulik y cols., reportaron 209 pacientes tratados con Y-90 mostrando buena respuesta y una sobrevida media de 12 meses en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.<sup>17</sup>

### Tratamientos sistémicos

La radioterapia externa convencional, el tamoxifeno, la quimioterapia sistémica y la combinación de octreotido con interferón no han mostrado beneficio en la sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular.<sup>1</sup>

### Terapias moleculares

El sorafenib es un inhibidor oral de varias cinasas de la tirosina y bloquea la angiogenesis y la proliferación celular. Recientemente, un estudio multicéntrico evaluó el sorafenib 400 mg 2 veces al día (299 pacientes) vs. placebo (303 pacientes)

en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. La sobrevida global media fue de 10.7 meses con sorafenib y 7.9 meses con placebo (HR para muerte 0.69; 95% IC 0.55-0.87;  $p < 0.001$ ).<sup>5</sup> Éste es el primer medicamento sistémico que prolonga la sobrevida en pacientes con carcinoma hepatocelular. Nuevos estudios tendrán que evaluar el papel del sorafenib como tratamiento adyuvante después de tratamientos potencialmente curativos como resección o ablación local, en combinación con quimioembolización para el carcinoma en estadio intermedio y en combinación con otras terapias moleculares en casos avanzados.

### Bibliografía

- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20-S37.
- Del Pozo AC, Lopez P. Management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2007;11(2):305-321.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2008;359:378-390.
- Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrhotic liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:213-224.
- Bruix J, Castells A, Bosch J et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
- Burrell M, Llovet JM, Ayuso C et al. MSI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-1042.
- Ikai I, Arii S, Kojiro M et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796-802.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
- Weber M, Clavien P-A. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: entering the area after the Milan and University of California at San Francisco criteria? *Liver Transpl* 2008;14:911-914.
- Yao FY, Kerian RK, Hirose R et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention to treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.
- Sala M, Llovet JM, Vilana R et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
- Lam VW, Kwok-Chaik, Chok KSH et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrences after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;207(1):20-29.
- Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF et al. Safety and efficacy of 90 Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.

# Hepatitis autoinmune

Dra. Margarita Dehesa Violante.

Jefa del Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMSXXI. IMSS. México, D.F.

Correo electrónico: mdehesa@prodigy.net.mx

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica del hígado mediada por autoinmunidad lo que da lugar a inflamación, fibrosis, cirrosis y en ocasiones insuficiencia hepática.<sup>1</sup> Los hallazgos diagnósticos más distintivos son: hipergammaglobulinemia en sexo femenino y la presencia de autoanticuerpos.<sup>2</sup>

Los autoanticuerpos que se encuentran con mayor frecuencia en la HAI son anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA), microsomaes hígado riñón (LKM-1) y antígenos solubles antihígado páncreas (SLA/LP).

Los autoanticuerpos reflejan autoinmunidad mediada por células B y son herramientas para la identificación del mecanismo inmunológico y la clave para evaluar la autoinmunidad celular.<sup>3</sup>

Se piensa que la HAI se dispara por factores externos en un huésped genéticamente permisivo en ausencia de agregación familiar en el análisis de los haplotipos, se han identificado los alelos susceptibles los que no son compartidos universalmente por diferentes estudios geográficos, lo que sugiere una predisposición poligénica de los antígenos mayores de histocompatibilidad.<sup>4</sup>

Un 40% de los pacientes que tienen una enfermedad grave y que no reciben tratamiento mueren dentro de los siguientes 6 meses del diagnóstico, se desarrolla cirrosis en 40% de los que sobreviven, 54% desarrollan várices esofágicas dentro de los dos años siguientes de que se ha establecido la cirrosis y 20% de los individuos con várices esofágicas mueren por hemorragia.

Se encuentra elevación sostenida de aminotransferasas más de 10 veces sus valores normales o más de 5 veces junto con elevación de las concentraciones de  $\gamma$  globulina al menos dos veces sus valores normales.

La enfermedad puede tener un inicio agudo en 40% e incluso una presentación fulminante con la presencia de encefalopatía dentro de las primeras ocho semanas del inicio de la enfermedad.

Se ha demostrado que el tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina mejora los síntomas, los exámenes de laboratorio, los hallazgos histológicos y la sobrevida inmediata.<sup>5</sup>

Si estos pacientes se trasplantan, pueden tener una sobrevida a 5 años que es mayor al 80% y la recurrencia de la enfermedad generalmente es moderada y manejable.<sup>6</sup>

Es más frecuente en mujeres con una relación de 3.6:1 y se presenta en todas las edades y en todos los grupos étnicos.

Para establecer el diagnóstico, es necesario tener los hallazgos característicos y la exclusión de otras enfermedades que pueden parecerse a la HAI. A todos los enfermos con HAI se les debe investigar enfermedad de Wilson, deficiencia de  $\alpha$ 1 antitripsina hemocromatosis hereditaria, infección por virus A, B o C, así como daño por medicamentos.<sup>7</sup>

La biopsia hepática es esencial para establecer el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad para determinar la necesidad del tratamiento. La determinación de aminotransferasas y los niveles de  $\gamma$  globulinas no predicen la intensidad del daño histológico ni la presencia de cirrosis. Esta enfermedad típicamente entra en remisión con el tratamiento con corticosteroides y recae una vez que se suspende.<sup>8</sup>

En la actualidad se acepta que existen dos tipos de hepatitis autoinmune:

**Tipo 1** es la más común y se asocia con ANA y/o SMA, afecta a todos los grupos de edad y se asocia con el HLADR3.

**Tipo 2** se caracteriza por antiLKM1, es más común en Europa y en algunos lugares de América del Sur más que en Estados Unidos, ambos tipos pueden responder al tratamiento.<sup>9</sup>

De acuerdo a las guías publicadas por la Asociación Americana para el estudio del hígado las recomendaciones para el tratamiento son las siguientes:

- Pacientes con aminotransferasas mayores a 10 veces los valores normales.
- Pacientes con niveles de aminotransferasas 5 veces por arriba de los valores normales junto con elevación de los niveles de  $\gamma$  globulinas, por lo menos dos veces los límites normales.
- Hallazgos histológicos de necrosis en puentes o necrosis multiacinar.
- Los pacientes que no reúnen los criterios mencionados previamente deben de ser individualizados y el tratamiento se debe basar en el criterio clínico.
- El tratamiento no está indicado en pacientes con cirrosis inactiva y condiciones comorbidas preexistentes o intolerancia a los medicamentos.
- El tratamiento es necesario en la mayoría de los niños en el momento en que se hace el diagnóstico.<sup>10</sup>

En cuanto al tratamiento, existen dos regímenes comparables uno con otro y superior a las terapias no esteroideas en el manejo de la HAI grave en los sujetos adultos: prednisona sola o bien dosis bajas de prednisona junto con azatioprina, lo que induce remisión clínica de laboratorio e histológica con frecuencias similares. El utilizar esta combinación disminuye los efectos colaterales de los corticosteroides.<sup>11</sup>

Las complicaciones a largo plazo de la terapia inmunosupresora incluyen la posibilidad teórica de oncogenicidad. La frecuencia de malignidad extrahepática es del 5% en pacientes con tratamiento acumulativo de 42 meses. La incidencia es de 1 por 194 pacientes-año de vigilancia y la probabilidad de ocurrencia de un tumor es del 3% después de 10 años. El riesgo de carcinoma hepatocelular está relacionado primordialmente con la presencia de cirrosis.

Se puede utilizar prednisona sola en aquellos individuos con citopenias graves. Aquellos que

van a recibir tratamiento por tiempo corto < 6 meses en pacientes que están embarazadas o que pretenden hacerlo o en aquellos con alguna neoplasia. La combinación es apropiada en enfermos que recibirán tratamiento continuo por más de 6 meses o quienes tienen riesgo aumentado de complicaciones por el medicamento.<sup>12</sup>

En los niños la respuesta al tratamiento con corticosteroides con o sin azatioprina generalmente es excelente y se logra la normalización de las aminotransferasas después de 6 a 9 meses de tratamiento en 75 al 90% de los casos.

En general las recomendaciones son:

- En los adultos el tratamiento de elección es la combinación de prednisona con azatioprina en aquellos que tienen una enfermedad grave, la cual se prefiere como tratamiento inicial, ya que tiene menos efectos colaterales.
- Todos los pacientes que están bajo tratamiento deben monitorizarse por la posibilidad de desarrollo de efectos colaterales.
- Se prefiere azatioprina o 6 mercaptopurina en lugar de prednisona, sobre todo cuando se requieren altas dosis de prednisona.<sup>13</sup>

La terapia convencional en adultos se debe continuar hasta alcanzar remisión, falla al tratamiento, respuesta incompleta, o bien, toxicidad por el medicamento.

No se ha establecido una duración mínima o máxima del tratamiento, en nuestra experiencia mantenemos a nuestros pacientes con una dosis mínima de corticosteroides 2.5 mg, ya que con esas dosis alcanzamos en la mayoría remisión sostenida y evitamos las recaídas.

Los adultos rara vez alcanzan una remisión completa en menos de 12 meses y la probabilidad de remisión durante la terapia disminuye después de 2 años.

“Remisión” significa desaparición de los síntomas, mejoría de los niveles de aminotransferasas al menos dos veces sus valores normales de bilirrubina así como de los niveles de gammaglobulina y mejora histológica. Los pacientes entran en remisión en 65% dentro de los 18 meses y 80% en 3 años con un promedio de 22 meses. La biopsia no es indispensable para decidir la suspensión del tratamiento, aunque se puede encontrar hepatitis de la interfase en 55% de los

pacientes con aminotransferasas normales, lo que puede sugerir que el paciente va a recaer una vez que se suspende la terapéutica.

Las recaídas aparecen entre 20 al 100% de los pacientes que entran en remisión, lo que depende en parte de los hallazgos histológicos antes de la suspensión del medicamento.<sup>14</sup>

Los corticosteroides se deben de suspender en forma gradual por un periodo de 6 semanas después de que se alcanza la remisión. Se evalúa durante este periodo la reaparición de los síntomas, los hallazgos clínicos y las alteraciones de laboratorio. Se debe repetir a los 3 meses, después cada 6 meses y por último cada año.

El tratamiento convencional debe continuarse en adultos y niños hasta alcanzar la remisión, falla al tratamiento, respuesta incompleta o toxicidad. Una vez que se alcanza la remisión se puede intentar suspender la terapéutica.

El tratamiento en los niños se debe de ajustar a los hallazgos clínicos y de laboratorio de manera individual, ya que puede ser una terapia a largo plazo.

Las alternativas de manejo cuando hay falla al tratamiento incluyen la administración de ciclosporina, ácido ursodesoxicólico, budesonida, 6 mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina y mofenil micofenolato.

La experiencia con estos medicamentos no es totalmente concluyente acerca de su eficacia.<sup>15</sup>

El trasplante hepático puede ser efectivo en pacientes que se deterioran durante o después del tratamiento. El porcentaje de sobrevida a 5 años varía de 83 a 92% y la sobrevida actuarial a los 10 años es del 75%, los autoanticuerpos y la hiper-gammaglobulinemia desaparecen un año después del trasplante y la recurrencia de la enfermedad es moderada y fácil de manejar.<sup>16</sup>

## Bibliografía

1. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-1517.
2. Strassburg CP, Manns MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:339-352.
3. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:181-197.
4. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000;18:127-139.
5. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:317-324.
6. Neuberger J. Transplantation for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:379-385.
7. International autoimmune hepatitis group. Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
8. Mackay IR. Towards diagnosis criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;31:929-938.
9. Ludwug J, McFarlane JG, Rakela J. International Working Party report: Terminology of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:181-189.
10. Czaja AJ, Freese D. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-497.
11. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876-873.
12. Czaja A. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:365-377.
13. Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000;31:1194-1200.
14. Czaja A. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:511-536.
15. Vierling J, Flores P. Evolving new therapies of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:537-562.
16. Sanchez-Urdazpal I, Czaja A, van Hoek B, Kromm RAF, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215-221.