

Historia natural de la Hepatitis C

Luis Colombato, Marcelo Silva, Juan Sordá

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

La historia natural de la hepatitis crónica por HCV es difícil de definir debido a lo prolongado de su evolución, a su curso poco sintomático y a la dificultad de establecer con certeza la fecha del inicio de la infección.

Evolución a cronicidad y progresión a cirrosis

Al comienzo de la década del 90, el riesgo de evolucionar a infección crónica luego de padecer un episodio agudo se estimaba que era de alrededor del 85%, siendo bajas las chances de eliminar espontáneamente el HCV RNA en el seguimiento alejado.^{1,2}

Se estima que el tiempo medio transcurrido desde la infección aguda hasta la evolución a cirrosis es de alrededor de 20 años, siendo difícil de determinar con precisión la proporción de pacientes que seguirán este curso agresivo. En una de las series evaluadas luego de transcurridos 22 años de la hepatitis post transfusional, se determinó evolución a hepatitis crónica en el 23% y a cirrosis en el 51% de los casos.³ Dicha evolución, no parece haber estado condicionada por el origen étnico de la población estudiada ya que datos similares fueron publicados en poblaciones japonesas y europeas.^{4,5}

Otros reportes, muestran en cambio, una llamativa menor proporción de progresión a infección crónica y a cirrosis.^{6,7} Quizás el más significativo es un estudio de hepatitis post-administración de inmunoglobulina anti-D. En este estudio, luego de 20 años de seguimiento, sólo el 55% de las mujeres infectadas permanecieron con HCV RNA detectable en suero. Las biopsias hepáticas obtenidas en un 44% de ellas mostraron hepatitis crónica mínima o moderada en la mayoría, fibrosis portal en el 47% y cirrosis en sólo el 0.4%.⁸

De lo arriba mencionado, se desprende que el riesgo de evolución a la cronicidad en la infección HCV depende del grupo poblacional estudiado, en los que la edad y el sexo parecieran ser algunos de los factores determinantes.

Factores determinantes de la progresión

Hasta la fecha los determinantes de progresión de la enfermedad no han sido definitivamente esclarecidos. Los mismos suelen ser agrupados en factores del virus, del huésped y externos.

No hay evidencias que diferencias en la carga viral, genotipos o cuasiespecies tengan impacto en la progresión de la historia natural de la enfermedad. En cambio, diversos factores del huésped inciden en la progresión de la fibrosis. Se cree que la edad de adquisición de la infección es uno de los más importantes, debido al mayor riesgo de

evolucionar a la cirrosis cuando la infección se adquiere a partir de los 40 años de edad.⁹ Entre otros factores del huésped se destacan: sexo masculino, raza negra, coinfecciones con virus HBV y HIV y comorbilidades hepáticas como hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica y esquistosomiasis.¹⁰

Entre los factores externos, el determinante más consistente de progresión es la ingesta de alcohol. Múltiples reportes afirman que la ingesta diaria de más de 50 g conlleva a un riesgo incrementado de desarrollar cirrosis. La más evidente demostración del papel del alcohol promoviendo la progresión a la cirrosis proviene de un reporte de Corrao y col, quienes demuestran que los pacientes que ingieren alcohol en exceso y están infectados con el HCV tienen un riesgo relativo de desarrollar cirrosis de 147, mientras que en los alcohólicos no infectados es de 15 y en los infectados no alcohólicos solo de 9.¹¹ Estas observaciones indican que la combinación de ingesta excesiva de alcohol asociada a la infección por el virus C tienen no sólo un efecto aditivo, sino también uno sinérgico.^{12,13} Incluso, otros autores postulan que la ingesta diaria de bajas cantidades de alcohol (menos de 50 g/d), también tendría impacto desfavorable en la histología.¹⁴

Descompensación de la cirrosis

Menos controversia hay en los datos que se refieren a la evolución de la cirrosis ya establecida. En los pacientes con cirrosis compensada la tasa de riesgo de descompensación a los 5 años oscila entre el 18 y 22%. Las causas de descompensación más frecuentemente reportadas son, en orden de frecuencia: síndrome ascítico edematoso, hemorragia digestiva por várices esofágicas, encefalopatía e ictericia.¹⁵⁻¹⁷

Hepatocarcinoma

Otra complicación en la historia natural de la hepatitis crónica por el HCV es el hepatocarcinoma. Investigadores japoneses fueron los primeros en reconocer que el hepatocarcinoma asociado a la infección por HCV tarda entre dos y tres décadas en desarrollarse.¹⁸ Esta asociación, así como el tiempo necesario para que ocurra, también ha sido documentada en EEUU donde el pico de incidencia ha sido más tardío, posiblemente por tener distintas formas de transmisión.¹⁹ A diferencia de lo que ocurre en la hepatitis B, en la inmensa mayoría de los pacientes con HCV el hepatocarcinoma se desarrolla en aquellos que padecen varios años de cirrosis ya establecida. Hay datos que sugieren que la ingesta exagerada de alcohol no

sólo incrementa el riesgo de hepatocarcinoma, sino que ello ocurre a edades más tempranas, con lesiones más anaplásicas y con menor sobrevida que los infectados no bebedores.²⁰⁻²²

Mortalidad asociada a HCV

La mortalidad global de los pacientes luego de una hepatitis aguda por HCV no es diferente a la de los transfundidos no infectados. La ausencia de diferencia en la mortalidad global entre ambos grupos se explica por lo prolongado de la historia natural de la enfermedad y porque los períodos de seguimiento suelen ser inferiores a 25 años.

En cambio, en los portadores de hepatitis crónica, el curso evolutivo parecería ser más agresivo con mayor riesgo de progresión a cirrosis, descompensación y muerte. En ellos, la mortalidad asociada a hepatopatía es mayor que en los controles, siendo del 4.1% vs 1.3%, respectivamente.^{23,24}

En los pacientes con cirrosis ya establecida, el riesgo de mortalidad acumulada a los 5 años de diagnosticada varía entre el 9 y 15%, alcanzando un 21% a los diez años.¹⁵⁻¹⁷

Referencias

1. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C replication in non-A non-B hepatitis. *N Eng J Med* 1991;325:98-104.
2. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self limiting post transfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-644.
3. Tong MJ, EL-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-1466.
4. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675.
5. Zarski JP, Mc Hutchinson J, Bronowicki JP, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:307-314.
6. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832.
7. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105-111.
8. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32:91-96.
9. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809-816.
10. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
11. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:914-919.
12. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;27:1730-1735.
13. Westin J, Lagging LM, Spak F, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002;9:235-241.
14. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F et al. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1031-1037.
15. Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-1695.
16. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and Mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
17. Hu KQ, Tong MJ. The long term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311-1316.
18. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675.
19. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J of Med* 1999;340:745-750.
20. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *AM J Epidemiol* 2002;155:323-331.
21. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:95A-100A.
22. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K et al. High malignancy of hepatocellular carcinoma in alcoholic patients with hepatitis C virus. *Surgery* 1997;121:425-429.
23. Seeff LB, Buskell-Balles Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Eng J Med* 1992;327:1906-1911.
24. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, et al. Long Term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A non-B and type C hepatitis: A National Heart, Lung and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-463.

Hepatitis C y alcohol

Eduardo Fassio, Alejandro Jmelnitzky, Guillermo Ortiz

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

La probable interacción entre la infección crónica por HCV y el alcoholismo crónico ha sido analizada en diferentes aspectos: a. prevalencia de marcadores de HCV en alcoholistas crónicos, b. influencia sobre los niveles de replicación viral, tanto en suero como en hígado, c. progresión del daño hepático, valorando especialmente el grado de fibrosis y la aparición de cirrosis, d. desarrollo de hepatocarcinoma (HCC) y e. respuesta al tratamiento antiviral.

a. Múltiples estudios han reportado una prevalencia aumentada de anti HCV en individuos alcoholistas crónicos, que oscila entre 14 y 45%,¹⁻⁶ con diferencias geográficas que reflejan la presencia de la hepatitis C en cada área (14% en los alcoholistas de Suecia, entre 20-35% en los de Europa mediterránea y regiones urbanas de EE UU, 45% en los de Japón).¹⁻⁶ Esta prevalencia se ha encontrado tanto en estudios efectuados en Unidades de Hepatología¹⁻⁴ como en centros de internación de alcoholistas para su detoxificación.^{5,6} Se ha sugerido además que la infección con HCV podría contribuir en la patogenia de la hepatopatía alcohólica, ya que Parés y col hallaron anti HCV en 2.2% de los alcoholistas sin lesión hepática, en 21.4% de aquellos con hepatitis alcohólica y en 42.6% de los que tenían cirrosis,¹ mientras que Nishiguchi y col lo observaron en hepatitis alcohólica en un 10% y 58% en cirrosis.² En otro estudio, la prevalencia de anti HCV fue de 10% en alcoholistas sin hepatopatía y 43% en los que tenían hepatopatía.⁷ En un estudio de nuestro medio, se detectó anti HCV en 20% de 115 alcoholistas crónicos, una prevalencia significativamente mayor que la de los donantes de sangre de la misma área.⁸ En alcoholistas crónicos con infección por HC, el factor de riesgo más frecuentemente reportado ha sido la historia de uso de drogas endovenosas.^{3,4}

b. Varios estudios han mostrado que los niveles de HCV RNA sérico son mayores en los pacientes con hepatitis C y alcoholismo,⁹⁻¹¹ incluyendo una correlación altamente significativa entre el consumo de alcohol auto-reportado y los niveles séricos de HCV RNA.⁹ Además, se ha constatado una disminución significativa de la carga viral luego de la moderación de la ingesta de alcohol.¹² En cambio, los resultados sobre niveles de HCV RNA en tejido hepático han sido discrepantes, habiéndose encontrado aumentados en alcoholistas¹³ o sin diferencias entre alcohólicos y no alcohólicos.¹⁴

c. Existen evidencias que muestran que la ingesta crónica de etanol en niveles mayores de 50-60 g/d se asocia a una progresión acelerada de la fibrosis y mayor desarro-

llo de cirrosis en pacientes con hepatitis C. En el estudio Dionisos, efectuado en la población general en 2 ciudades del norte de Italia, donde se incluyó a más de 6.900 habitantes (69% del total de la población), se observó cirrosis en 32% de los que tenían HCV RNA sérico más alcoholismo crónico comparado con 10% de los que tenían sólo HCV RNA sérico ($p < 0.05$).¹⁵ En un estudio de corte transversal, efectuado en centros de Hepatología en Francia y que incluyó 6.664 pacientes con hepatitis C, se demostró cirrosis en 34.9% de los que tenían asociado ingesta excesiva de alcohol y 18.2% en los no alcohólicos ($p < 0.001$).¹⁶ Otros autores han observado, además de una mayor prevalencia de cirrosis en el estudio basal en pacientes con hepatitis C y alcoholismo (56% vs 22% en no alcoholistas), una mayor tasa de descompensación hepática inicial y durante el seguimiento.¹⁷ En un estudio retrospectivo, de seguimiento extendido de 1.030 pacientes que habían sido incluidos en los estudios prospectivos de hepatitis post-transfusional, se demostró cirrosis en 17% de aquellos con hepatitis C asociada a transfusión.¹⁸ El riesgo de desarrollar una cirrosis fue 8 veces mayor en los pacientes con hepatitis C que en los controles. Sin embargo, el riesgo fue 4 veces mayor (odds ratio, 31.1) en los que además tenían historia de alcoholismo crónico.¹⁸ En un estudio de historia natural de la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C, se concluyó que había 3 factores independientes asociados con una tasa aumentada de progresión: edad > 40 años en el tiempo de la infección, sexo masculino e ingesta de alcohol > 50 g/d.¹⁹

En contraste, no se han efectuado suficientes estudios que analicen si el consumo de alcohol leve a moderado (> 30 g/d) se asocia a un efecto deletéreo. En un estudio reciente, que analizó en 800 pacientes con hepatitis C la relación entre la ingesta de diferentes cantidades de alcohol por día y la fibrosis, se observó una asociación entre consumo de etanol mayor de 50 g/d y un aumento en la fibrosis en el análisis univariado.²⁰ En cambio, no se demostró fibrosis aumentada en los que tenían una ingesta de 0.1-20 g/d o de 20-50 g/d con respecto a los abstemios.²⁰

d. En las series de pacientes con HCC la etiología más frecuente de la cirrosis subyacente es la hepatitis C, tanto en países europeos como en Japón y en EE UU. Sin embargo, varios estudios de Japón e Italia han afirmado que la ingesta crónica excesiva de alcohol es un cofactor que aumenta el riesgo en forma significativa.²¹⁻²⁴ En un estudio multicéntrico italiano, de corte transversal, que incluyó a 1.829 pacientes con cirrosis, se demostró HCC en

217 casos (11.9%).²³ Entre los pacientes con cirrosis por HCV, la prevalencia de HCC fue de 10.3% en los no alcoholistas y de 16% en los alcoholistas crónicos ($p < 0.005$).²³ Donato et al, encontraron una interacción positiva (sinergismo) entre la positividad de ambos, HBs Ag y HCV RNA, y la ingesta excesiva de alcohol con respecto al riesgo de desarrollar HCC.²⁴

e. En general, los ensayos controlados randomizados de tratamiento en pacientes con hepatitis C han excluido a los alcoholistas crónicos, por lo que la información es limitada en este aspecto. Sin embargo, varios estudios coincidieron en observar una menor tasa de respuesta al tratamiento con monoterapia con interferón en pacientes alcoholistas crónicos.²⁵⁻²⁷ La respuesta virológica sostenida ha fluctuado entre 0 y 12.5%, significativamente menor que en los controles no alcoholistas.²⁵⁻²⁷ Ohnishi y col, observaron respuesta sostenida en 15.8% de los alcoholistas que habían suspendido la ingesta 38 ± 37 meses antes del tratamiento y en 0% de aquellos que sólo dejaron de beber antes del tratamiento.²⁶ En cambio, Tabone y col reportaron que un período de abstinencia alcohólica de 6 meses no es suficiente para mejorar la tasa de respuesta (9%).²⁷

En conclusión, la ingesta crónica de alcohol menor de 50 g/d se asocia a niveles de replicación viral aumentados, progresión acelerada de la fibrosis hepática con más rápida aparición de cirrosis, mayor riesgo de desarrollo de HCC y menor respuesta al tratamiento con interferón. No existen suficientes evidencias de que el consumo leve de alcohol (<30 g/d) modifique la historia natural de la hepatitis C.

Referencias

1. Parés A, Barrera JM, Caballería J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990;12:1295-1299.
2. Nishiguchi S, Kuroki T, Yabusako T, et al. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1991;14:985-989.
3. Fong T-L, Kanel GC, Conrad A, et al. Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;19:554-557.
4. Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991;14:581-589.
5. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1113-1118.
6. Rosman AS, Waraich A, Galvin K, et al. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am J Gastroenterol* 1996;91:498-505.
7. Coelho-Little ME, Jeffers LJ, Bernstein DE, et al. Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1173-1176.
8. Curciarello J, Apraiz M, Chiera A, et al. Virus de hepatitis B y C en alcohólicos crónicos. Prevalencia e influencia sobre el daño hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;26:211-214.
9. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-1722.
10. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:1115-1120.
11. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol* 2000;35:296-301.
12. Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS, et al. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titre. *J Hepatol* 1996;25:821-826.
13. Romero-Gomez M, Grande L, Nogales MC, et al. Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis* 2001;33:698-702.
14. Haydon GH, Jarvis LM, Blair CS, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut* 1998;42:570-575.
15. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
16. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus related-liver disease: a French survey of 6.664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485-490.
17. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
18. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124.
19. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
20. Monto A, Patel K, Bostrom A, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004;39:826-834.
21. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35:286-295.
22. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, et al. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 2000;89:53-59.
23. De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, et al. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: a multicenter Italian study. *Hepatology* 1994;20:1225-1230.
24. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-con-

- trol study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology* 1997;26:579-584.
25. Okazaki T, Yoshihara H, Susuki K, et al. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1039-1043.
26. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1374-1379.
27. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002;9:288-294.

Hepatocarcinoma y virus C

Carlos Guma, Arturo Jorge, Leonardo Pinchuk

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

La incidencia del Hepatocarcinoma (HCC) ha aumentado en las últimas décadas. Es la quinta causa de malignidad a nivel mundial, con una mortalidad de 500.000 pacientes anualmente.¹ En Japón, la incidencia de HCC se duplicó en 20 años. En USA, se duplicó en los últimos 30 años con diferencias raciales en orden decreciente en asiáticos, negros, blancos y de sexo, mayor en varones que en mujeres.² En Francia, se ha triplicado en 15 años con predominio en el sexo masculino.³

HCC asociado al HCV

En Japón, el HCC se asocia con el HCV en casi un 70% de los casos. La mitad de los pacientes que aumentaron la incidencia de HCC en USA eran portadores del HCV.⁴

En nuestro país, el 30% de los HCC estaban vinculados al HCV (Findor).

El problema es preocupante dado que la infección por HCV afecta al 3% de la población mundial (con una gran variabilidad geográfica) y que el HCC es entre 20 y 200 veces más frecuente en los infectados con HCV.

Hepatocarcinogenesis y Virus C

Las anomalías genéticas en el desarrollo de un HCC se pueden resumir en cuatro caminos metabólicos,⁵ con distinta importancia de acuerdo al momento de la mutación y a la etiología del HCC. Estas alteraciones son las de: 1) gen P53, 2) retinoblastoma 1 (RB1) y del ciclo celular, 3) factor transformador del crecimiento y 4) la adenomatosis poliposis coli (APC), la beta catenina y la E Cadherina. Por otro lado, la propuesta acción oncogénica de la proteína core del HCV, ha sido demostrada en ratones transgénicos, pero no en humanos.^{13,16}

Se ha postulado un efecto carcinogénico directo del virus provocando disminución de la actividad apoptótica, supresión del gen p53 y activación de oncogenes.⁵

Sin embargo, el efecto más conocido y aceptado es a través de la cirrosis. La displasia en el macronódulo cirrótico, según algunos autores, ya estaría presente desde su origen. Para otros, sería el resultado de una evolución progresiva a la displasia y de allí al HCC. En síntesis, probablemente el virus C induce la transformación carcinomatosa a través de procesos inflamatorios inespecíficos y regenerativos más que por una acción específica directa del virus sobre las células blanco.

El HCC, en pacientes con virus C sin cirrosis es poco frecuente. La progresión a cirrosis y HCC de la infección por virus C requiere décadas en su evolución con una tasa anual, en portadores de cirrosis HCV, de alrededor del 3%.

Estrategias en HCC y HCV

1) Eliminar el agente infeccioso, evitando la evolución a la cirrosis y al HCC. Algunos autores postulan una disminución de la incidencia de HCC en HCV en pacientes tratados con interferón (IFN).^{6,7} Este criterio, no por todos compartido, debe ser ratificado con estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

2) Diagnóstico temprano de HCC: Con este objetivo se realiza el *screening* del HCC en pacientes con cirrosis HCV, aun cuando se ha cuestionado su utilidad para mejorar la sobrevida.⁸ La metodología habitual ha sido la Ecografía y la determinación de alfa fetoproteína cada 6 meses. La ecografía no evidencia tumores, de 1 a 2 cm, en el 30%. La alfa fetoproteína no se eleva en el 30% de los HCC. Son consideradas diagnósticas cifras superiores a los 200-400 ng/ml.⁹ Probablemente con mejor tecnología para la ecografía (*contrast enhanced ecodoppler*) y marcadores oncológicos más sensibles (DCP) mejoraría la detección temprana.

Un trabajo reciente¹⁰ muestra una disminución de la mortalidad en los últimos 5 años a través del *screening*, en

cirrosis HCV. Sin embargo, en este grupo de enfermos la mejoría de la sobrevida también estuvo vinculada a un más adecuado tratamiento de todas las complicaciones de la cirrosis.

Otros métodos como la tomografía computada con contraste secuencial y la resonancia nuclear magnética deben ser utilizados cuando existen dudas diagnósticas.

La utilidad de la biopsia hepática ha sido controvertida cuando el paciente tiene fuertes evidencias de HCC y posibilidades de resección o trasplante, por las complicaciones derivadas de la hemorragia peritoneal y fundamentalmente del implante tumoral en el trayecto de la aguja de punción. Otros autores no coinciden con este concepto y asignan 90% de sensibilidad diagnóstica a la biopsia y menos de 2% al implante tumoral, sin recurrencia después de la resección local en el trayecto de la aguja.¹¹

3) Medidas tendientes a evitar la infección HCV y coinfecciones (HBV y HIV). Debe realizarse combatiendo los factores de riesgo. En China (Taiwan) ha disminuido la incidencia de HCC con medidas de prevención vinculadas especialmente al virus B.

Pronóstico y tratamiento

La sobrevida a 5 años en pacientes con HCC no tratados no llega al 10%.¹² En nuestro país la sobrevida media después del diagnóstico fue sólo de 6 meses.

Los tratamientos curativos (trasplante hepático, resección quirúrgica y PEI) en los mejores centros llega apenas al 25% y sólo pueden indicarse en pacientes muy seleccionados ya que el HCC, que se inicia desde un nódulo cirrótico, pierde posibilidades de tratamiento curativo o radical cuando invade la vena porta, la vena cava, o da metástasis hepáticas o extrahepáticas.

Referencias

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(Suppl 2):S72-S78.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750
3. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19:271-285.
4. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, et al. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in United States. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:266-269.
5. Hytioglou P. Morphological changes of early human hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis* 2004;24:65-75.
6. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon- alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in active chronic hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
7. Bonino F. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. *Lancet* 1998;351:1535-1539.
8. Frame PS, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. *J Fam Pract* 1975;2:283-289.
9. Bruix J, Sherman M, Lovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
10. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
11. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001;35:254-258.
12. Lovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
13. Kawate S, Takenoshita S, Ohwada S, et al. Mutation analysis of transforming growth factor type II receptor, smad2, and smad4 in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 1999;14:127-131.
14. Koike K, Moriya K, Kimura S. Role of hepatitis C in the development of hepatocellular carcinoma: transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:394-400.
15. Kusano N, Shiraishi K, Kubo K, et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization in hepatocellular carcinomas: their relationship to clinicopathological features. *Hepatology* 1999;29:1858-1862.
16. Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Seminars in Liver Diseases* 1999; 19: 235-242.