

Virus de la hepatitis B y carcinoma hepatocelular

L. Castells Fusté

Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo con una incidencia anual de entre 250.000 a 1.200.000 nuevos casos por año^{1,2}. Presenta una marcada variación geográfica, incluso entre grupos étnicos o religiosos en una misma región geográfica, lo que sugiere la existencia de una predisposición racial o genética en la patogénesis del CHC. Por otro lado, es bien conocido que estas diferencias geográficas vienen condicionadas por la interacción con otros agentes etiológicos como son los virus de la hepatitis y otros patógenos ambientales.

Las áreas de alta incidencia (más de 15 casos/100.000 personas/año) incluyen el Sudeste Asiático, el África Subsahariana y ciertas regiones de China. Las áreas de baja incidencia (menos de 3 casos/100.000 personas/año) incluyen los países del norte de Europa, EE.UU., Australia y ciertas regiones de Oriente Medio. Las áreas de incidencia intermedia incluyen los países del sur de Europa, Tailandia, Indonesia, Nueva Zelanda y Alaska¹. A pesar de estas diferencias, en los últimos años se ha detectado un aumento en la mayoría de los países, especialmente en los países industrializados, que se ha relacionado con la elevada incidencia de la infección por el virus de la hepatitis C^{1,2}.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la edad, el sexo masculino, determinados tóxicos (aflatoxinas), el consumo excesivo del alcohol, determinadas enfermedades metabólicas (tirosinemia hereditaria o la hemocromatosis), la infección crónica por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y la presencia de una cirrosis hepática son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un CHC^{1,2}. A pesar de que la importancia epidemiológica de estos diferentes factores etiológicos varía según la zona geográfica, los VHB y VHC re-

presentan los agentes etiológicos hasta en un 70-80% de todos los casos de CHC.

ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y EL CHC

La infección por el VHB representa un problema de salud pública a nivel mundial. Globalmente, el VHB es el agente etiológico más frecuentemente relacionado con el desarrollo del CHC. En la actualidad se estima que existen en el mundo más de 300 millones de portadores crónicos del VHB, de los que alrededor de 250.000 mueren al año por enfermedades relacionadas con el VHB. La tasa de portador del VHB varía entre un 0,1%-20% según las diferentes áreas geográficas. Estas variaciones geográficas se relacionan con las diferentes edades en las que se infectan los pacientes, y en los diferentes mecanismos de transmisión de la infección¹. Mientras que en las áreas de alta incidencia la infección por el VHB se transmite, predominantemente, de la madre a los recién nacidos (transmisión vertical), de forma que en cerca del 90% de los casos la infección se cronifica, en las áreas de baja incidencia, la infección es adquirida en la adolescencia o en la edad adulta a través de la vía sexual y/o parenteral (transmisión horizontal), de manera que alrededor del 90% de las infecciones agudas se resuelven espontáneamente.

Desde el descubrimiento del VHB son múltiples las evidencias que relacionan la infección crónica por el VHB con el desarrollo del CHC. Estas evidencias se basan en estudios epidemiológicos de poblaciones en áreas endémicas para la infección crónica para el VHB³, en estudios moleculares en líneas celulares de CHC obtenidas de portadores crónicos del VHB que han desarrollado un CHC y en modelos animales infectados con virus parecidos al VHB. En este sentido, es bien conocida la correlación existente entre la distribución geográfica de los portadores del HBsAg y la incidencia del CHC. Así, en determinadas regiones de China y del África Subsahariana (con tasas de portadores crónicos del HBsAg del 10 al 15%), la incidencia de CHC es superior a 150 casos/100.000 personas/año. Por el contrario, en áreas no endémicas para la infección crónica por el VHB, como en EE.UU.

Correspondencia: Dr. L. Castells Fusté.
Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: llcastells@vhebron.net

(con tasas de portadores del HBsAg inferior al 1%), la incidencia de CHC es inferior a 4 casos/100.000 personas/año¹. Por otro lado, la prevalencia de la positividad para el HBsAg en los pacientes afectos de CHC varía entre el 85-95% en África y Asia al 10-25% en los países de Europa Occidental y EE.UU.^{1,2}. Una de las evidencias más claras que ilustran la asociación epidemiológica entre la infección crónica por el VHB y el desarrollo del CHC lo representa el estudio de Beasley et al, en el que controlaron a 22.707 hombres en Taiwán por un período de tiempo de 8,9 años³. En este estudio, los autores describieron que la incidencia de CHC fue de 495 casos/100.000 portadores del HBsAg mientras que en los hombres HBsAg negativos, la incidencia sólo fue de 5 casos/100.000 personas, con un riesgo relativo de 98. Otra de las evidencias que sostienen esta asociación es el estudio de Chang et al, en el que observan un marcado descenso en la incidencia de CHC infantil junto con un descenso en la prevalencia de la infección crónica infantil después del establecimiento de la vacunación universal a todos los recién nacidos⁴.

Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección crónica por el VHB vienen determinadas por el nivel de replicación viral, la edad en el momento de la infección y el estado del sistema inmunitario. La infección crónica por el VHB puede detectarse en pacientes portadores asintomáticos, con hepatitis crónica activa, cirrosis hepática y finalmente en forma de CHC (fig. 1). Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar un CHC en los pacientes portadores del VHB se ve incrementado con una serie de factores como son: sexo masculino, raza (asiático o africano), edad avanzada (relacionado con un largo período de infección por el VHB), grado de la enfermedad (cirrosis), historia familiar de CHC, exposición a aflatoxinas, consumo de alcohol y tabaco, coinfección con el VHC y el VHD y más recientemente, la presencia del antígeno «e» del VHB⁵ (HBeAg). Así pues, la incidencia anual de desarrollar un CHC es del 0,1% en los portadores asintomáticos del HBsAg y del 1% en los pacientes con hepatitis crónica, mientras que ésta aumenta hasta el 3-10% en los pacientes con cirrosis hepática establecida.

En relación con el posible efecto de la replicación del VHB sobre el riesgo de desarrollar un CHC, los resultados son dispares según el área geográfica. En Europa, los

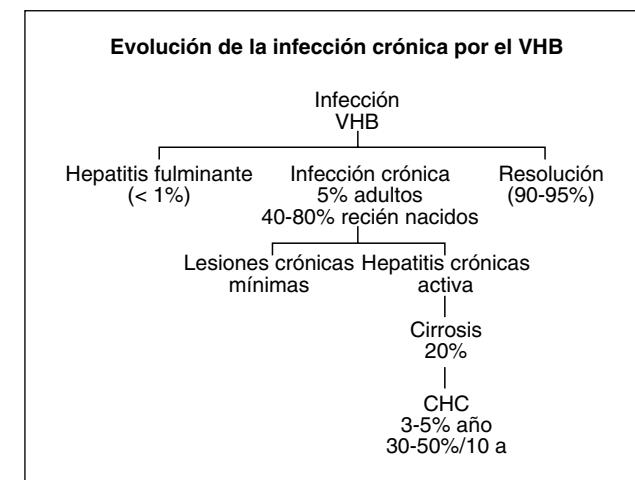


Fig. 1. Evolución clínica de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). CHC: carcinoma hepatocelular.

estudios de cohortes de pacientes con cirrosis compensada demuestran que el riesgo de desarrollar un CHC no es diferente entre los pacientes HBeAg positivos o negativos⁶. Por el contrario, un estudio prospectivo en Taiwán, tras evaluar el efecto de la replicación del VHB sobre el desarrollo del CHC en 11.893 varones seguidos durante una media de 8,5 años, encontró que el riesgo relativo de desarrollar un CHC fue de 9,6 en los pacientes HBsAg+/HBeAg-, y del 60,2 en los pacientes HBsAg+/HBeAg+. Más recientemente, Chen et al⁷, al estudiar de forma prospectiva una cohorte de 3.656 pacientes (de edades entre 30-65 años) HBsAg positivos y VHC negativos, encontraron que la incidencia de CHC aumentaba de forma progresiva en relación con el nivel de ADN-VHB al entrar en el estudio. La incidencia de CHC osciló entre 108 casos por 100.000 personas/año, para los pacientes con niveles de ADN-VHB inferior a 300 copias/ml, hasta 1.152 casos por 100.000 personas/año, en aquellos pacientes con un nivel de ADN-VHB igual o superior a 1 millón de copias/ml, lo que representa una incidencia acumulada de desarrollar un CHC del 1,3% y 14,9% respectivamente ($p < 0,001$) (tabla 1). En este estudio, el riesgo de desarrollar un CHC, aumentaba de forma significativa, a partir de unos niveles de ADN-VHB de 10.000 copias/ml, significativamente inferiores al ni-

TABLA 1. Incidencia acumulada de desarrollar un hepatocarcinoma al final del seguimiento (13 años) en función del nivel de ADN-VHB

Nivel de ADN-VHB (copias/ml)	Incidencia acumulada de CHC (N = 3.653)*	HBsAg(+)/HBeAg(-)		
		Sólo	ALT normal	ALT normal No cirrosis
< 300 (indetectable)	1,30	1,20	0,98	0,74
300-9.999	1,37	1,21	1,25	0,89
10.000-99.999	3,57	3,68	3,42	3,15
100.000-999.999	12,17	9,54	8,55	7,96
≥ 1.000.000	14,89	17,88	19,51	13,50

*Incidencia acumulada al final de los 13 años de seguimiento. ALT: alaninoaminotransferasa; CHC: carcinoma hepatocelular; VHB: virus de la hepatitis B.

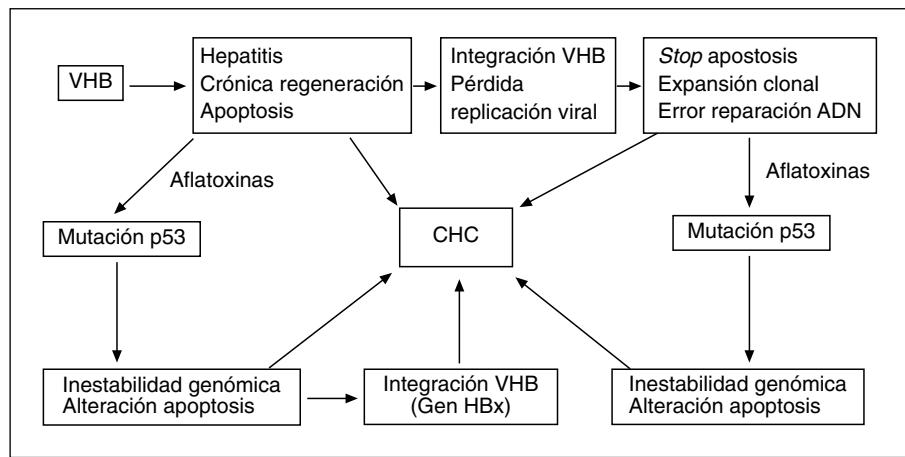


Fig. 2. Modelo de hepatocarcinogénesis en la infección crónica por el VHB. CHC: carcinoma hepatocelular.

vel de 100.000 copias/ml sugerido por muchas guías clínicas como el punto de corte a partir del cual se aconseja tratar los pacientes con infección crónica por el VHB.

PROCESO DE HEPATOCARCINOGENESIS

Los mecanismos onco-génicos del VHB todavía no son bien conocidos en la actualidad, pero los mecanismos involucrados en la hepatocarcinogénesis quedan resumidos en la figura 2. La infección crónica por el VHB produce una serie de efectos sobre el metabolismo celular que condicionan el desarrollo de un CHC. La necrosis hepatocitaria ocasionada por la persistencia de la replicación del VHB induce una respuesta inflamatoria con la síntesis por parte de las células del sistema mononuclear fagocítico de diversas citokinas, algunas de las cuales, como el factor de necrosis tumoral o la interleuquina 6, estimulan la proliferación de los hepatocitos^{8,9}. Esta proliferación celular, junto con el estrés oxidativo asociado, puede favorecer alteraciones en el ciclo celular, la reparación de las cuales puede condicionar la aparición de mutaciones o reordenamientos cromosómicos que pueden llegar a ser determinantes en la transformación neoplásica. A pesar de que la mayoría de los CHC se presentan sobre un hígado cirrótico, en los casos de CHC relacionados con la infección crónica por el VHB, y a diferencia de lo que sucede con la infección crónica por el VHC, este hecho no siempre se cumple y el tumor puede presentarse sobre una hepatitis crónica, al igual que sucede en modelos animales infectados con virus parecidos al VHB (hepatnavirus).

El VHB ha sido considerado como un virus onco-génico dado que, hasta en el 90% de los CHC relacionados con el VHB, se detectan integraciones virales en el ADN cromosómico del huésped⁹. Si bien la integración del ADN-VHB en el ADN celular no es imprescindible para la replicación viral, sí que permite su persistencia en el genoma viral. Estas integraciones virales, algunas de las cuales tienen lugar en la fase aguda de la infección por el VHB⁹, han sido descritas en diferentes regiones del genoma humano pero hasta la actualidad no ha sido posible

determinar ningún lugar específico para dicha integración. El hecho de que la integración del ADN-VHB se detecte en pacientes con infección crónica por el VHB sin CHC sugiere que la integración viral precede al posterior desarrollo del CHC, y con posterioridad, se postula que tiene lugar una expansión clonal de determinadas células infectadas que acabarían degenerando en un CHC⁹.

De forma similar, la integración de secuencias virales también ha sido descrita en células no hepáticas, como las células del sistema mononuclear, células pancreáticas, renales o en los espermatozoides. Una vez se ha desarrollado el CHC, las células tumorales suelen dejar de replicar, lo que se correlaciona con una disminución de los niveles plasmáticos del ADN-VHB⁹.

CONSECUENCIAS DE LA INTEGRACIÓN DEL ADN-VHB

Reordenamientos cromosómicos

La integración del VHB condiciona una inestabilidad genómica, tanto en el lugar de la integración como a distancia. Los reordenamientos cromosómicos más frecuentemente relacionados con la integración del ADN-VHB en el genoma humano son delecciones de fragmentos cromosómicos, duplicaciones y/o translocaciones⁹. Hasta la actualidad, no ha sido posible determinar ninguna región genómica en la que tenga lugar la integración del VHB de forma preferente.

Activación de oncogenes o de genes supresores

Las mutaciones en los protooncogenes o genes supresores de tumores (GST) ocasionadas por la integración viral representan un punto crucial en el desarrollo de la carcinogénesis. A pesar de que son varios los oncogenes activados descritos, ninguno de ellos se encuentra sistemáticamente activado en el CHC en el hombre. Por otro lado, la sobreexpresión de determinados oncogenes (ras, c-fos, c-erbB-2, c-myc, el c-jun y el ki-ras) ha sido descrita en

las diferentes fases evolutivas de la infección crónica por el VHB. Así, el c-myc se encuentra preferentemente activado en la hepatitis crónica, mientras que el ras, c-erbB-2 o c-jun se encuentran preferentemente activados en la cirrosis hepática o en el CHC, por lo que se ha sugerido que los diferentes oncogenes podrían actuar a diferentes niveles en el proceso de la carcinogénesis (tabla 2). La existencia de diferentes alteraciones genéticas implicadas en el desarrollo del CHC sugiere que los diferentes factores involucrados en la etiología del CHC actuarían a diferentes niveles. Con relación a los GST, elementos básicos en el control del crecimiento celular, uno de los más importantes es el denominado p53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17. Este GST, en su forma *wild-type*, controla la entrada en la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis del ADN, mientras que en su forma mutada (sustitución de una G por una T en la posición 249) provoca la pérdida del control de la transformación celular. Las mutaciones del p53 han sido descritas en diferentes tumores humanos. Con relación al CHC, se ha descrito una elevada tasa de mutaciones en determinadas áreas geográficas (Sudáfrica, China), donde existe un elevado consumo de aflatoxinas y una alta prevalencia de infección por el VHB, mientras que en regiones con bajo consumo de aflatoxinas y baja prevalencia de infección por el VHB (EE.UU. o Gran Bretaña) las tasas de mutaciones del p53 son extremadamente bajas (tabla 3). Otros GST implicados en la carcinogénesis son el gen para el receptor de la 6-fosfatomanosa o el factor de crecimiento alfa.

Síntesis de la proteína X

La proteína X del VHB (HBx) es uno de los productos virales con mayor implicación en el desarrollo del CHC. A pesar de que el papel exacto que juega la HBx en la patogénesis del CHC no está totalmente establecido, es un hecho reconocido que resulta de vital importancia y se comporta como una proteína trascendental en la regulación de la replicación viral y se ha demostrado que resulta imprescindible para la infectividad del virus de la hepatitis de la marmota⁹ (WHV). Entre las diferentes funciones atribuidas a la HBx, se ha demostrado que actúa básicamente como un activador transcripcional de genes o como inhibidor de proteasas. En este sentido, se ha demostrado que la HBx es capaz de activar determinados genes como los protooncogenes c-jun, c-fos y c-myc, o los genes del factor de necrosis tumoral alfa o el factor de crecimiento beta¹⁰. Recientemente, se ha demostrado que la HBx puede estimular el gen del factor de crecimiento del endotelio vascular, potente factor angiogénico, sugiriendo que la HBx jugaría un papel crucial en el proceso de angiogénesis durante la carcinogénesis. Asimismo, se ha demostrado que la HBx puede interferir, aunque se desconoce el mecanismo exacto, en el proceso de apoptosis, esencial para el crecimiento o muerte celular. Otras acciones atribuidas a la HBx son: control de la degradación de determinadas proteínas, control de la función mi-

TABLA 2. Expresión de diferentes oncogenes en la hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular relacionados con la infección crónica por el VHB

Autor	N.º	ras %	c-myc %	c-erbB-2 %	c-jun %
Hepatitis crónica					
Kasahara et al	47	19,1	39,4	—	—
Tiniakos et al	23	39,1	65,2	4,3	4,3
Cirrosis hepática					
Nonomura et al	32	59,4	—	—	—
Kasahara et al	11	18,2	27,3	—	—
Tiniakos et al	11	36,3	72,7	9,1	27,3
CHC					
Nonomura et al	101	62,4	—	—	—
Takeichi et al	34	65	—	—	—
Tiniakos et al	56	64,2	44,6	27,3	32,1

CHC: carcinoma hepatocelular; VHB: virus de la hepatitis B.

TABLA 3. Detección de mutaciones en el p53/codon 249 en pacientes afectos de CHC relacionados con la infección crónica por el VHB en diferentes áreas geográficas

Autor	Todos los CHC	CHC-VHB	Área geográfica
	N.º mut./n.º casos	N.º mut./n.º casos	
Challen et al	0/20	0/6	Gran Bretaña
Buetow et al	0/10	0/0	EE.UU.
Conte et al	0/14	—	Italia
Nikolaidou et al	7/41 (17%)	3/22 (13,6%)	Grecia
Hayashi et al	0/60	0/9	Japón
Oda et al	7/49 (14,2%)	—	Japón
Bressac et al	3/10 (30%)	3/8 (37,5%)	Sudáfrica
Scorsone et al	21/36 (58,3%)	21/34 (61,7%)	China
Ozturk et al	8/15 (53,3%)	8/15 (53,3%)	Mozambique
1/24 (4,1%)	1/11 (9%)	Sudáfrica	
Buetow et al	2/57 (3,5%)	2/31 (6,4%)	China

CHC: carcinoma hepatocelular; VHB: virus de la hepatitis B.

tocondrial, modulación de la homeostasis del calcio y actúa como un factor paracíncio⁹. Diferentes mutaciones de HBx han sido descritas, tanto en suero como en hígado, en diferentes fases evolutivas de la infección por el VHB. En los pacientes afectos de CHC, se han identificado en las células tumorales secuencias de HBx con delecciones en la porción C-terminal del gen lo que se ha sugerido que puede favorecer la transactivación, alteraciones en el ciclo celular y la inhibición del proceso de la apoptosis. Otro factor que implica la proteína X en la génesis del CHC es el hecho de que los pacientes afectos de CHC presentan, de forma significativa, una mayor incidencia de anticuerpos contra HBx (anti-HBx) que no en los pacientes afectos de hepatitis crónica por el VHB sin CHC¹⁰.

PAPEL DEL VHB EN LOS PACIENTES CON CHC Y HBsAg NEGATIVO

La persistencia de la infección del VHB en los pacientes sin HBsAg detectable en suero ha cobrado gran interés en los últimos años. En este sentido, en los pacientes afectos de CHC sobre una cirrosis HBsAg negativo, se ha descrito una elevada tasa (40-50%) de marcadores de infección

antigua por el VHB (anti-HBc y/o anti-HBs), con una marcada variabilidad geográfica. Estudios recientes han demostrado la presencia de ADN-VHB en pacientes sanos así como en pacientes con hepatopatía crónica HBsAg negativos, pero anti-HBc positivos⁹. Asimismo, también se ha detectado la presencia de secuencias virales en tejido tumoral, constatándose la persistencia de la replicación viral, sugiriendo su implicación como factor de riesgo en la hepatocarcinogénesis^{8,9}. En los últimos años, han aparecido nuevas evidencias sobre el impacto de la infección oculta por el VHB en el desarrollo del CHC, especialmente en los pacientes con infección crónica por el VHC¹¹.

A pesar de estas evidencias, la verdadera prevalencia e importancia clínica y epidemiológica de este hecho no está bien establecida. En este sentido, se ha sugerido que una baja carga viral en el momento de la infección, una respuesta inmune anómala y posibles variaciones en el genoma del VHB podrían ser factores que explicarían la negatividad para el HBsAg en estos pacientes.

COINFECCIÓN ENTRE EL VHB Y OTROS VIRUS HEPATOTRÓPOS EN EL CHC

Virus C (VHC), virus delta (VHD) y virus G (VHG)

La tasa de coinfección entre el VHB y el VHC oscila entre el 4-20,4%¹². A pesar de que algunos autores han sugerido que la coinfección por el VHC interfiere la replicación del VHB, condicionando una menor lesión histológica, la mayoría de autores considera la existencia de un sinergismo entre ambos virus¹³, lo que provoca un mayor grado de lesión histológica y un mayor riesgo de desarrollar un CHC en comparación con los pacientes infectados con el VHB o VHC de forma aislada. En este sentido Tsai et al¹⁴, en un estudio prospectivo, encontraron que la incidencia anual de desarrollar un CHC fue del 2% en los pacientes con cirrosis HBsAg y VHC negativos, del 6,6% en los cirróticos únicamente HBsAg positivos, del 7% en los cirróticos únicamente VHC positivos y del 13,3% en los cirróticos HBsAg y VHC positivos, sugiriendo la existencia de una tendencia lineal en la incidencia del CHC. Con relación a la presentación clínica, los pacientes con CHC por CH-VHC suelen presentarse en pacientes de mayor edad, con peor función hepática y con una mayor incidencia de tumores multicéntricos en comparación a los pacientes con CHC sobre una CH-VHB¹⁵. A pesar de estas diferencias, no existen diferencias en la supervivencia entre ambos grupos de pacientes¹⁵.

A pesar de que la sobreinfección por el VHD en los portadores del HBsAg puede ocasionar una mayor lesión histológica, el efecto del VHD sobre el riesgo de desarrollar un CHC ha sido controvertido. Si bien los estudios iniciales no demostraron un mayor riesgo de desarrollar un CHC¹⁶, Fattovich et al, en un estudio de cohorte europeo de 200 pacientes afectos de cirrosis por VHB compensada (20% coinfectados con el VHD), objetivaron que, tras

un período de seguimiento de 6,6 años, la infección por el VHD se asociaba con un riesgo tres veces superior de desarrollar un CHC¹⁷. De forma similar, se ha demostrado que la infección por el VHG no juega ningún papel en el desarrollo del CHC en los pacientes de alto riesgo.

RELACIÓN ENTRE LAS MUTANTES DEL VHB Y EL DESARROLLO DEL CHC

En los pacientes infectados por el VHB, se han descrito mutaciones en todas las regiones del genoma viral. Diferentes autores han estudiado la presencia de las mutaciones virales en muestras de tejido tumoral. Zhong et al¹⁸ analizaron y secuenciaron la región del *precore/core* en 56 pacientes con CHC sobre una CH-VHB, y la compararon con las secuencias encontradas en las zonas no tumorales y las encontradas en los pacientes con hepatitis aguda y crónica por el VHB. Los resultados mostraron que la frecuencia de la mutante *precore/core* aumenta a medida que progresaba la lesión histológica, siendo más frecuente en las muestras de CHC, sugiriendo que un papel activo en el proceso de la hepatocarcinogénesis a través de facilitar la integración viral. De forma similar, se han descrito frecuentes mutaciones en la región de la envoltura¹⁹, y mutaciones en el determinante antigenético A en muestras de tejido tumoral. A pesar de estas evidencias, se desconoce el papel que juegan estas mutaciones en el desarrollo del CHC.

Con relación al genotipo viral y su correlación con el grado de lesión histológica, recientemente se ha sugerido que, en pacientes orientales, el genotipo C se asocia con el desarrollo de lesiones hepáticas más graves y el genotipo B se asocia con una mayor incidencia de CHC²⁰.

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica (RQ) y el trasplante hepático (TH) son las opciones terapéuticas consideradas de primera elección²¹. En relación con la RQ, la mayoría de los autores coinciden en que la supervivencia y las tasas de recurrencia de la enfermedad son similares entre los pacientes afectos de un CHC sobre una CH-VHB o una CH-VHC²². En relación con el TH, los estudios iniciales en pacientes con CHC sobre una CH-VHB fueron muy desalentadores, con tasas de supervivencia de los injertos y de los pacientes muy bajas, debido, sobre todo, a una recurrencia muy agresiva de la infección por el VHB. Estos resultados iniciales condicionaron que la mayoría de los grupos de trasplante rechazaran trasplantar enfermos con infección crónica por el VHB. Posteriormente, el reconocimiento que el trasplantar enfermos en fase no replicativa (ADN-VHB negativo) y que la administración continua de altas dosis de inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B (HBIG) disminuía de forma sustancial la tasa de recidiva de la infección condicionó un cambio radical en las perspectivas de los pacientes con enfermedad hepática terminal por el VHB²³. Recientemente, la administración de lamivudina, antes y después del TH, ya sea

de forma aislada o, especialmente, en combinación con la HBIG, ha demostrado ser muy eficaz en la reducción de las tasas de reinfección del injerto post-TH²⁴. De forma parecida, los resultados iniciales del TH en los pacientes con CHC también resultaron muy negativos, con bajas tasas de supervivencia de los pacientes y altas tasas de recurrencia del CHC. La experiencia acumulada a lo largo de los últimos años ha demostrado que la restricción del TH para aquellos pacientes con tumores únicos igual o menores a 5 cm de diámetro o hasta un máximo de 3 nódulos ninguno de más de 3 cm de diámetro ofrece unos resultados a largo plazo excelentes con una supervivencia a los 5 años del 75%^{25,26}. Basándose en estos criterios del manejo de los enfermos con CH-VHB, con o sin CHC, la supervivencia a corto y largo plazo es similar a la de los pacientes que se trasplantan por otras indicaciones.

PREVENCIÓN

La mejor prevención para el desarrollo de un CHC relacionado con la infección crónica por el VHB es, fundamentalmente, la vacunación universal contra el VHB, y en este sentido es primordial la insistencia en la comunidad médica internacional y en las autoridades sanitarias para la implementación de la vacunación universal en la infancia. La mejor evidencia de la utilidad de la vacunación contra el VHB en la prevención del CHC es el estudio de Chang et al⁴. En este estudio, los autores observaron que, tras la implantación de la vacunación universal en Taiwán, la tasa de incidencia anual de CHC en la población de niños entre 6-14 años disminuyó desde 0,7 por 100.000 entre 1981-1986 hasta 0,57 entre 1986-1990 y 0,36 entre 1990-1994 (p < 0,01). Asimismo, objetivaron que la disminución de la incidencia de CHC coincidió con la disminución de la tasa de portadores del HBsAg desde el 9,8% en 1984 hasta el 1,3% en 1994 y el 0,7% en 1999 en la población de menores de 15 años.

Otra estrategia potencialmente útil en la prevención del desarrollo del CHC es a través del tratamiento antiviral. La eliminación espontánea del HBsAg se ha relacionado con una disminución del riesgo de desarrollar un CHC²⁷, pero éste es un hecho poco frecuente que sucede en menos del 1% de los pacientes infectados por el VHB. En relación con la utilidad del tratamiento antiviral en la prevención del desarrollo del CHC, únicamente existe un estudio controlado y randomizado que demuestra la disminución de la incidencia de CHC entre los pacientes tratados con interferón en comparación con los pacientes tratados con placebo²⁸. A pesar de estos resultados, otros estudios no randomizados no consiguieron demostrar el mismo efecto, probablemente por el reducido número de pacientes incluidos, la baja tasa de respuesta viral y por el corto período de seguimiento de los pacientes.

La experiencia con los nuevos antivirales en la prevención del desarrollo del CHC es escasa. Únicamente existe un estudio randomizado y prospectivo en el que se incluyeron 651 pacientes asiáticos HBsAg positivos con enfer-

medad hepática compensada con HBeAg y/o ADN-VHB positivos. Tras ser randomizados a recibir lamivudina 100 mg/día o placebo, los resultados preliminares mostraron que, tras 32 meses de seguimiento, la incidencia de CHC fue del 3,9% en los pacientes tratados con lamivudina frente al 7,4% en los tratados con placebo (p = 0,047), lo que sugiere que el tratamiento antiviral puede reducir la incidencia de CHC en los pacientes con infección crónica por VHB²⁹. Por otro lado, la demostración de que el riesgo de desarrollar un CHC está claramente relacionado con los niveles de ADN-VHB hace que el tratamiento antiviral en los pacientes con infección crónica por el VHB juega un papel crucial, tanto en la prevención de la progresión de la lesión hepática como en la prevención del desarrollo del CHC. Se requiere un mayor tiempo de seguimiento para poder confirmar este efecto beneficioso. Por otro lado, la elevada tasa de aparición de resistencias a la lamivudina condicionarán que los estudios futuros evalúen el papel de otros antivirales como adefovir dipivoxil o tenofovir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-16.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2:1129-33.
4. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1855-9.
5. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347:168-74.
6. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2886-95.
7. Chen Ch, Yang HI, Su J, Jen Ch, You SL, Lu Sh, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
8. Bréchot C, Gozuacik D, Murakami Y, Brechot PP. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV) -related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol*. 2000;10: 211-31.
9. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*. 2004;127:S56-61.
10. Hwang GY, Lin CY, Huang LH, Wang YH, Wang JC, Hsu CT, et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5598-603.
11. Pollicino T, Squarrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Crax A, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterolgy*. 2004; 126:102-10.
12. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sánchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1989;2: 1004-6.
13. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75:347-54.

14. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer*. 1997;76:968-74.
15. Miyasawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24:307-10.
16. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sánchez-Tapias JM, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP study Group on hepatitis B virus and cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21:77-82.
17. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrosis type B. *Gut*. 2000;46:420-6.
18. Zhong S, Chan JY, Yeo W, Tam JS, Johnson PJ. Frequent integration of precore/core mutants of hepatitis B virus in human hepatocellular carcinoma tissues. *J Viral Hepat*. 2000;7:115-23.
19. Zhong S, Chan JY, Yeo W, Tam JS, Johnson PJ. Hepatitis B envelope protein mutants in human hepatocellular carcinoma tissues. *J Viral Hepat*. 1999;6:195-202.
20. Kao JH, Chan PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;118:554-9.
21. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-40.
22. Wu CC, Tang JS, Lin MC, Yeh DC, Lin TP, P'Eng FK. Comparison of liver resection for hepatocellular carcinoma in hepatitis B and hepatitis C-related cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):651-5.
23. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*. 1993;329:1842-7.
24. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Roilles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet*. 1996;348:1212-5.
25. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
26. Llovet J, Swartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005; 25(2):181-200.
27. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology*. 2002;123:1084-9.
28. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1999;29:971-5.
29. Liaw YF, Sung JYJ, Chow CH, Shue K, Keene O, Farrell O, et al. Effects of lamivudine on disease progression and development of liver cancer in advanced chronic hepatitis B: a prospective double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*. 2003;38:262A-3.