

COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO EN PACIENTE CON HEPATITIS B CRÓNICA. FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ICTERICIA EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS B.

L. Vida-Pérez, M. Ramírez-Martín del Campo, P. Gancedo-Bringas, I. Salueña-Salueña, A. Bouhmidi-Assakali

Sección de Aparato Digestivo-Medicina Interna. Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real.

Resumen

El virus de la hepatitis B (VHB) se ha implicado en la patogenia del colangiocarcinoma intrahepático (CCIH). No hay datos a favor de que dicha asociación ocurra también con el extrahepático. Sin embargo, el caso que presentamos es el de un paciente con colangiocarcinoma extrahepático (CCEH) que no tenía más factores de riesgo conocidos que una infección crónica por el VHB. Por tanto, y si bien no podemos demostrar la causalidad del VHB con el tumor de nuestro paciente, sí nos parece de interés destacar la presencia de ambos factores coincidentes, lo que podría ir a favor de una posible influencia del VHB en la patogenia tanto del CCEH como del CCIH. Realizamos posteriormente una revisión de la epidemiología y de los factores de riesgo del colangiocarcinoma, con especial detenimiento en el papel que los virus de la hepatitis desempeñan en la carcinogénesis de

este tumor. Además, exponemos unas nociones acerca de la actitud a seguir ante la presencia de ictericia en un paciente con hepatitis B crónica.

Palabras clave: Hepatitis crónica B. Colangiocarcinoma. Ictericia.

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) has been implicated in the pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC). There are no supporting data about the role of this infection as a cause for the extrahepatic cholangiocarcinoma (EHCC). However, we report a patient with EHCC with no more known risk factors except chronic hepatitis B infection. We cannot demonstrate the relationship between HBV and EHCC, but the coincidence of both factors in the same patient could support the role of HBV in the pathogenesis of EHCC as well as IHCC. Moreover, we make a brief review about clinical investigation when jaundice appears in patients with chronic hepatitis B.

Key words: Chronic hepatitis B. Cholangiocarcinoma. Jaundice.

CORRESPONDENCIA

Luis Vida Pérez
Calle Armas Nº6, 2º1
14002 Córdoba

lvp80@hotmail.com

Introducción

El colangiocarcinoma es un tumor raro. Sin embargo su incidencia ha aumentado en los últimos años sobre todo a expensas de los de localización intrahepática. Suponen el 3% de todas las neoplasias gastrointestinales y existen multitud de factores de riesgo conocidos entre los que destacan las hepatopatías crónicas virales.

Es bien conocida la implicación del VHB y en menor medida la del VHC en la patogenia del colangiocarcinoma intrahepático (CCH). Sin embargo es difícil encontrar en la literatura algún dato a favor de que estos virus estén también implicados en la etiología del colangiocarcinoma extrahepático (CCEH). Exponemos el caso de un paciente con hepatitis crónica B de larga data con buen control en tratamiento con tenofovir que desarrolló un CCEH. Si bien el paciente era diabético y se ha relacionado a esta enfermedad con el colangiocarcinoma (CC) la presencia del VHB podría haber jugado algún papel en la carcinogénesis. Por otro lado el debut de la clínica en forma de ictericia y colestasis hace necesario un algoritmo de actuación bien estructurado en el que las exploraciones, sobre todo las pruebas de imagen, podrán orientarnos a colestasis intra o extrahepática, cuestión no sencilla sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad. Y es que además de descartar las causas de colestasis extrahepática (tumoral en nuestro caso) ante la presencia de una ictericia en un paciente con hepatitis crónica B son varias las posibilidades diagnósticas a tener en cuenta por lo que nos parece de especial interés hacer una breve revisión de las mismas.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 62 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Está diagnosticado de hepatitis crónica por el VHB, antígeno e (HBeAg) positivo (virus salvaje) con biopsia hepática del año 2003 con índice de Knodell 12 y Fibrosis 3 que sigue tratamiento con tenofovir desde hace 3 años (antes había estado tratado con Lamivudina y Adefovir frente a los que había desarrollado resistencias), con transaminasas normales y carga viral (DNA-VHB) negativa desde Julio de 2009. Consulta por ictericia.

Como enfermedades asociadas tiene una diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina y es hipertenso. Tiene un hábito etílico de una cerveza al día hasta hace un mes, desde entonces abstinentes.

El paciente consulta por aparición de coloración amarillenta de piel y mucosas desde hace unas dos semanas, junto con coluria y acolia. No refiere dolor abdominal, náuseas, vómitos ni fiebre. Tiene buen estado general y no existe síndrome constitucional acompañante. No ha aumentado la ingesta etílica (abstinencia desde hace un mes) y no refiere la toma de fármacos distintos a los de su tratamiento habitual ni tampoco de ningún producto o sustancia de herbolarios.

En la analítica se aprecia AST 122 mU/ml, ALT 173 mU/ml, bilirrubina total 5,8 mg/dl (directa 3,2), GGT 1653 mU/ml, FA 218 mU/ml. El estudio de coagulación es normal con actividad de protrombina del 100%. Las transaminasas fueron disminuyendo de forma progresiva en los siguientes días pero se constata un aumento de la coemia que llega a cifras máximas de 18,1 mg/dl con descenso de la actividad de protrombina al 62% motivo por el que se decide ingreso hospitalario.

La AFP es normal (5 UI/L), ferritina 777 mg/dl, índice de saturación de transferrina 66%, albúmina 2,5 mg/dl. El hemograma, glucosa, urea, creatinina, iones y hormonas tiroideas fueron normales. Presenta la siguiente serología de los virus de la hepatitis: antígeno de superficie (HBsAg) positivo, anticuerpo anti-superficie (HBsAc) positivo, anticuerpo anti-core (HBcAc) positivo, HBeAg positivo, anticuerpo anti-e (HBeAc) negativo, DNA-VHB negativo, anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (Ac-VHC) negativos, RNA-VHC negativo, virus de la hepatitis delta negativo. Se realiza también serología de otros virus e infecciones hepatotropas encontrando negatividad para infección aguda por los virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV) así como de toxoplasma. Las inmunoglobulinas son normales.

Durante su hospitalización se determina además serología de autoinmunidad hepática con anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-antígenos microsomales de hígado y riñón (anti-LKM), anticuerpos antimitocondriales (AMA) y anticuerpos anti-músculo liso (AML) que son negativos, así como serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que también resultó negativa.

Los marcadores tumorales fueron: Ca 19.9 1423 UI, CEA 2,9 UI y la gasometría arterial no muestra alteración del equilibrio acidobásico (tomaba tenofovir).

En la ecografía abdominal realizada al inicio de la sintomatología no se aprecian lesiones ocupantes de espacio hepáticas, no hay coledocitis, la vía biliar es de calibre normal, no hay ascitis y la vena porta es permeable.

Ante la tórpida evolución del cuadro y la no mejoría analítica se decide ampliar estudio mediante TC abdominal trifásico en el que se aprecia una dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con colédoco en torno a 17 mm con una dudosa imagen intraluminal en su porción distal de situación periférica de aproximadamente 9 mm e imágenes sugerentes de adenopatías a nivel de hilio hepático, peripancreáticas y retrocrurales. Se realiza además colangiografía magnética en la que se aprecia dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con terminación brusca del tercio medio de colédoco sin llegar a evidenciar con claridad causa de la misma. Además barro biliar y coledocolitiasis (**Figura 1**).

Ante los hallazgos de las exploraciones y la coemia creciente se realiza colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en la que se aprecia estenosis de colédoco distal de aspecto maligno (**Figura 2**), se realiza esfinterotomía



Figura 1

Colangio-RM con gadolinio. Se aprecia dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con terminación brusca de tercio medio de colédoco. El colédoco a partir de dicho nivel es de calibre normal hasta su desembocadura en la papila.



Figura 2

CPRE. Se aprecia estenosis de colédoco medio de aspecto maligno con dilatación de la vía biliar supraestenótica.

endoscópica, dilatación y obtención de material coledociano mediante cepillado para estudio citológico y colocación de prótesis plástica de 10 frenchs para drenaje biliar por la elevación progresiva de la colemia. La citología fue negativa para malignidad.

Ante los hallazgos y evolución del cuadro el paciente es diagnosticado de colangiocarcinoma distal con positividad

de ganglios regionales más allá del ligamento hepatoduodenal (peripancreáticos, N2) por lo que se remite a oncología para aplicación de tratamiento quimioterápico y a la unidad de endoscopia terapéutica para colocación de prótesis metálica biliar paliativa una vez desestimado el tratamiento quirúrgico con intención curativa.

1. Epidemiología del colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma es la neoplasia maligna más frecuente de la vía biliar. En más del 95% son adenocarcinomas procedentes de las células epiteliales (colangiocitos)^{1, 2}. Es un tumor relativamente raro que representa menos del 2% de todos los cánceres. Se encuentra en el 0,01% y el 0,5% de las autopsias y tiene una incidencia aproximada de 1 caso/100.000 habitantes/año³ que está aumentando en la mayoría de países siendo hoy día la segunda neoplasia maligna primaria hepática más frecuente tras el hepatocarcinoma (CHC) (3). En EE.UU. se diagnostican unos 5000 casos nuevos cada año lo que supone alrededor del 3% de todos los tumores del tracto gastrointestinal.

Mientras que la incidencia del CCIH está aumentando, la del CCEH está disminuyendo lo que sugiere que los factores de riesgo deben ser diferentes⁴.

Hay evidencias moleculares in vitro que demuestran que los CCIH y los CCEH tienen distintas formas celulares, tiempo de duplicación, cariotipo y quimiosensibilidad⁵.

De igual manera investigadores franceses han mostrado que el colangiocarcinoma (CC) hiliar expresa altos niveles de MUC5AC, Akt2, CK8, anexina y menos de factor de crecimiento vascular epitelial en comparación con los CCIH⁶. Estos hallazgos van a favor de que la proteína heterogénea y el receptor del CCEH y el CCIH se deban a diferentes vías de carcinogénesis⁷.

En EE.UU. las tasas de incidencia ajustadas por edad para el CCIH han aumentado un 165% en los últimos treinta años (de 0,32 por 100.000 en 1975-1979 a 0,85 por 100.000 en 1995-1999)⁸ suponiendo un 10-15% de todos los cánceres primarios hepáticos. La edad media de presentación está en la séptima década con un predominio del sexo masculino (1,5:1). Las tasas de mortalidad y de incidencia del CCIH han seguido cifras paralelas de manera que la mortalidad ajustada por edad aumentó de 0,07 por 100.000 en 1973 a 0,69 por 100.000 en 1997⁹.

En EE.UU. la incidencia ajustada por edad para el CCEH ha disminuido un 14% comparada con los datos de las dos décadas anteriores. Actualmente es del 1,2 por 100.000 en hombres y 0,8 por 100.000 en mujeres¹⁰. De manera similar al CCIH el 65% de los CCEH se presentan en la séptima década de la vida. La mortalidad también es paralela a la incidencia y en EE.UU. la mortalidad ajustada por edad disminuyó del 0,6 por 100.000 en 1979 a 0,3 por 100.000 en 1998¹¹.

La causa del aumento de la incidencia del CCIH no está clara pero algunos autores han postulado que sea secundaria al incremento de las infecciones crónicas por los VHB y VHC¹².

2. Factores de riesgo de colangiocarcinoma

En la **tabla 1** se recogen los factores de riesgo con una fuerte asociación para el CC¹³.

Sin embargo sólo alrededor del 10% de los CC se asocian a un factor de riesgo conocido¹⁴. Hay algunos factores de riesgo comunes para el CCIH y el CCEH pero hay grandes variaciones en los mecanismos y definiciones anatómicas. Por ejemplo el tumor de Klatskin (que afecta a la bifurcación del conducto hepático común) se ha considerado como

extrahepático. Un 92% de los tumores de Klatskin de la base de datos de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales ('Surveillance Epidemiology and End Results', SEER) entre los años 1975 y 1999 fueron clasificados como intrahepáticos. Y al contrario, los carcinomas vesiculares se suelen clasificar dentro de los extrahepáticos lo que constituye un sesgo de gran impacto en la epidemiología y patogenia de los casos publicados.

Al igual que el CHC el CCIH suele afectar a varones por encima de los 40 años, sin embargo recientemente se está diagnosticando a edades más jóvenes. No se han estudiado por completo los factores de riesgo y las características clinicopatológicas de los pacientes jóvenes con CCIH.

3. Virus de las hepatitis y colangiocarcinoma

Los VHB y VHC se han asociado fuertemente con el CCIH. En un estudio coreano de casos-controles¹⁵ se comparó 41 casos de CCI con 406 controles sin cáncer encontrando que el 13,8% de los casos y el 3,5% de los controles tenían anticuerpos positivos frente al VHC y que el 12,5% de los casos y el 2,3% de los controles tenían el HBsAg positivo. En un estudio japonés¹⁶ y de forma similar se encontró que el 36% de 50 pacientes con CCIH y sólo el 3% de los 205 controles tenían Ac-VHC positivos lo que estimó una Odds ratio de 16,8. En otra población basada en un estudio de cohortes se encontró una alta asociación entre CCIH y el VHC (Hazard ratio de 2,55) pero dicha asociación no se encontró con el CCEH¹⁷. En el estudio previo del grupo de Zhou et al se encontró que la incidencia de la infección por el VHB en los pacientes con CCIH era significativamente mayor que en los pacientes sin cáncer (48,6% vs 6,6%) lo que indica que la hepatitis crónica por el VHB era el factor de riesgo más importante e independiente de la población china. En el estudio de Hua-Bang¹⁸ el 85% de los pacientes jóvenes con CCIH tenían una infección crónica por el VHB, porcentaje mucho mayor que en los pacientes mayores con CCIH. Es interesante señalar que la infección por VHB fue el único factor de riesgo identificado en los pacientes jóvenes en dicho estudio.

La cirrosis de cualquier etiología también se ha asociado con el CCIH. Un estudio de cohortes de alrededor de 11000 pacientes cirróticos seguidos durante 6 años mostró un aumento del riesgo de CCIH de 10 veces con respecto a la población general¹⁹. Un estudio prospectivo controlado en Japón mostró que el riesgo de desarrollar CCIH en pacientes con cirrosis por el VHC era de 1000 veces mayor que en la población general²⁰. En el estudio de Hua-Bang¹⁸ se pone de manifiesto que la cirrosis por el VHB es más frecuente en los pacientes jóvenes con CCIH que en los de edades más avanzadas mientras que la cirrosis etílica y la cirrosis de otras etiologías sólo estaban presentes en los pacientes con CCIH de mayor edad. En el mencionado estudio se destaca la clara relación del VHB con el CCIH encontrando una alta prevalencia de pacientes HBsAg positivos (48,6%) y cirróticos (26,5% vs 1%, p < 0,001) por el VHB en el grupo de casos con

Tabla 1. Factores de riesgo conocidos del colangiocarcinoma

Factores de riesgo generales

Edad avanzada
Tabaco
Obesidad
Diabetes

Post-quirúrgicos

Anastomosis bilioentérica

Enfermedades inflamatorias crónicas

Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis crónica (colangiohepatitis oriental)
Hepatitis C
Hepatitis B
Virus de la inmunodeficiencia humana
Cirrosis hepática

Infecciones parasitarias

Opisthorchis viverrini
Clonorchis sinensis

Congénitas

Quiste coledociano
Enfermedad de Caroli
Fibrosis hepática congénita

Agentes químicos

Thorotrast
Dioxina
Nitrosaminas
Asbestos

Fármacos

Anticonceptivos orales
Isoniazida

respecto a los controles (6,6%, $p < 0,001$). Comparados con el grupo de pacientes con CCIH seronegativos para el VHB, los pacientes con CCIH y HBsAg positivo eran más jóvenes, más frecuentemente varones y tenían una mayor proporción de elevación de las transaminasas, alfafetoproteína, inflamación histológica y cirrosis, pobre diferenciación tumoral e invasión microvascular. Asimismo se concluye que el CHC asociado al VHB comparte muchas de las características clinicopatológicas con el CCIH asociado al VHB lo que indica que ambos tumores probablemente compartan un proceso etiopatogénico común.

Por otro lado un estudio epidemiológico extenso de Estados Unidos validó que la infección por el VHC es un factor de riesgo para el CCIH (hazard ratio 2.55; 95% CI: 1.3-4.9) pero no para el CCEH (hazard ratio 1.5; 95% CI: 0.6-1.85)¹⁴.

La sumatoria de riesgo relativo para el CC de los VHB y VHC es de 2,6 y 1,8 respectivamente según la revisión de Shin publicada recientemente²¹. La ingesta etílica importante aumenta por dos el riesgo de CC pero sin alcanzar la significación estadística. El riesgo relativo de CC por las infecciones por los VHB y VHC varía enormemente según la prevalencia y el área geográfica y los estudios publicados son discordantes. Aunque la etiopatogenia no es concluyente, el riesgo global de las infecciones por los VHB y VHC es significativo. El hecho fundamental es la inflamación y la irritación biliar crónica. Desde el punto de vista epidemiológico el papel de los factores de riesgo de los CCIH e hiliares no se han dilucidado claramente. Se precisan más estudios epidemiológicos de investigación en los factores de riesgo según la localización anatómica (intra o extrahepáticos). En las poblaciones endémicas de hepatitis B en Asia, la vacunación universal frente al VHB en la década de los noventa ha mostrado protección de larga duración frente al estado de portador así como al de la situación de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. El cribado del VHC en las transfusiones sanguíneas también ha evitado su transmisión desde la década de los 90. No obstante el papel de los VHB y VHC en la etiopatogenia del CC, además de en la del CHC, aún no ha sido suficientemente investigado.

En cambio a nivel experimental van apareciendo algunos hallazgos interesantes. En el estudio de Shen-Quang²² se encontró que en el tejido del CC había alta expresión de la proteína HBx así como del RNA mensajero (RNAm) del VHB²³.

Ello puede sugerir que la infección por el VHB y su integración al genoma pueden estar involucrados en la patogénesis del CC²⁴. La proteína HBx podría jugar un papel muy importante en la carcinogénesis del CC además de en el CHC, más aún que otras proteínas codificadas por otros genes del VHB²⁵.

Además la proteína HBx puede reclutar algunos elementos de la cis-activación (como el c-Myc ó el AP-2)^{26, 27} o reprimir otros factores (como el p53)²⁸ que median la regulación transcripcional de los genes de la telomerasa humana transcriptasa inversa (hTERT). Los colangiocitos humanos no muestran la expresión de la hTERT RNA mensajero pero ésta sí existe, y de forma marcada, en los colangiocitos

infectados por el VHB. Esta cis-activación de los genes de la transcriptasa inversa por el VHB es el mecanismo primario para la proliferación, diferenciación y tumorigénesis del epitelio biliar.

En el estudio americano de Shaib del año 2007²⁹, que es uno de los más extensos publicados hasta la fecha, no se encontró asociación entre el estado de portador crónico del VHB y la presencia de CCIH ó CCEH pero sus hallazgos sugieren que una exposición previa al VHB se asocia con un riesgo aumentado de CCIH y no con el CCEH.

No está claro si el HBcAc es un reflejo de exposiciones no medidas o una indicación de infección subclínica por el VHB. Se ha sugerido que el HBcAc puede ser el único marcador positivo en los pacientes con infección crónica por el VHB en especial si la exposición ocurrió hace muchos años y los títulos de HBsAg están por debajo del límite de detección³⁰. Mediante ensayos de amplificación se ha llegado a dilucidar que el ADN-VHB persiste en el suero y el hígado como una infección oculta entre las personas que experimentan seroconversión serológica (se convierten en HBsAg-negativos). De hecho el ADN-VHB se ha descrito en el hígado o suero de alrededor de la mitad de pacientes infectados por el VHB que son HBsAg negativos y desarrollan CHC^{31, 32}. En el estudio de Shain⁷ el consumo excesivo de alcohol también se asoció a un mayor riesgo de CC tanto intra como extrahepático. Es posible que la cirrosis etílica sea responsable del alto riesgo de CCIH y CCEH más que el alcohol per sé especialmente porque solo uno de los 44 pacientes del estudio con historia de consumo de alcohol leve-moderado tenía cirrosis.

4. Diagnóstico diferencial de la ictericia en pacientes con hepatitis crónica B

Nuestro paciente desarrolló ictericia con colestasis progresiva lo que en el contexto de su hepatitis B HBeAg positiva con buena respuesta (carga viral negativa prácticamente desde hace más de un año) hizo plantear que se trataba de colestasis intrahepática. Esto unido a la normalidad de la vía biliar en la primera ecografía, encaminó el diagnóstico hacia dicha posibilidad. Una vez ingresado y puesto que las alternativas diagnósticas de colestasis intrahepática no daban una explicación firme fue cuando la realización del TC puso de manifiesto la dilatación biliar (probablemente cuando se realizó la primera ecografía la obstrucción biliar estaba en sus fases precoces no provocando aún dilatación de la vía biliar) lo que cambió la orientación diagnóstica del paciente de forma radical hacia el diagnóstico diferencial de la colestasis extrahepática. Es por ello por lo que nos parece importante resaltar la actitud a seguir ante la presencia de ictericia/colestasis en un paciente con hepatitis crónica por el VHB en el que sobre todo si es como en nuestro caso HBeAg positivo, además de descartar situaciones frecuentes en la cinética viral nunca hay que perder de vista la posibilidad de colestasis extrahepática para lo que las pruebas de imagen son esenciales.

El apoyo de la ecografía abdominal, de fácil disponibilidad aunque muy explorador dependiente, nos marcará el camino a seguir dentro del algoritmo diagnóstico. Es cierto que hay ictericias obstructivas que por su precocidad o compromiso parcial o unilateral de la vía biliar, tardan en dilatar ésta y pueden orientar a otros diagnósticos erróneamente. Es importante tener en cuenta que a pesar de una ecografía abdominal con vía biliar normal, si persiste la sospecha clínica de colestasis extrahepática se debe repetir ésta u otra prueba de imagen equivalente pasados unos días³³. Sin embargo en pacientes como el que nos ocupa, la presencia de ictericia con normalidad (al menos inicial) de la ecografía abdominal nos obliga a no olvidar varias posibilidades diagnósticas bien definidas y que son las primeras opciones diagnósticas a descartar.

4.1. Seroconversión anti-e

En efecto ante la hiperbilirrubinemia y aumento de las enzimas de citólisis y colestasis en un paciente con hepatitis B crónica, HBeAg positivo con negatividad del DNA-VHB desde hace meses debemos pensar en primer lugar en que esté ocurriendo una seroconversión anti-e. En la historia natural de la infección por el VHB, la fase de inmuno-aclaramiento ocurre habitualmente durante la adolescencia o edad adulta. Esta fase se caracteriza por continuar con la actividad de la hepatitis o por episodios agudos (flares) con elevación de las transaminasas por encima de 5 veces los valores normales complicándose a veces con descompensación hepática. Estos eventos pueden conducir a una progresión en la fibrosis o al desarrollo de una cirrosis en algunos pacientes durante la fase de HBeAg positivo pero también puede resultar en una disminución de los niveles de DNA-VHB y provocar un aclaramiento del DNA-VHB y una seroconversión a su anticuerpo (HBeAc) en muchos pacientes. La incidencia anual estimada de seroconversión anti-e es de 2-15% dependiendo de factores tales como la edad, niveles de ALT y genotipo del VHB. En general los pacientes con genotipo A y B tienen seroconversión anti-e en edades más jóvenes comparados con aquellos pacientes con genotipo D y C³⁴⁻³⁶.

4.2. Desarrollo de resistencias a antivirales orales

La tasa de resistencias³⁷ es mayor para los antivirales de la clase L-nucleótidos (lamivudina, telbivudina) y menor para los fosfonatos acíclicos (adefovir y tenofovir) y los de la clase ciclopentano (entecavir). Tanto el adefovir como el tenofovir (caso de nuestro paciente) son fosfonatos acíclicos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Estructuralmente en vez de un grupo fosfato, estos agentes poseen un grupo fosfonato que no puede ser atacado por las esterasas del huésped y actúa como final de cadena de replicación³⁸.

Las mutaciones que confieren resistencia a adefovir están fuera de la unidad YMDD en los dominios B y D de la polimerasa del VHB. Hay dos mutaciones primarias para el adefovir que son las sustituciones rtA181T y la rtN236T de la polimerasa viral³⁷.

Estas mutaciones producen un modesto aumento del riesgo (2 a 9 veces) de la concentración media efectiva (EC50)^{39,41}.

Estudios *in vitro* muestran que tenofovir tiene la misma potencia que adefovir pero es clínicamente más efectivo pues la dosis administrada es 30 veces mayor. La recaída virológica (o repunte virológico, del inglés 'breakthrough') se ha apreciado también durante el tratamiento con tenofovir tanto en HBeAg positivos como en negativos pero no se han detectado mutaciones de resistencia genotípica en la transcriptasa inversa del VHB tras más de dos años de uso continuo de tenofovir^{43,43} atribuyéndose la recaída virológica la mayoría de las veces a la falta de adherencia al tratamiento.

Es de vital importancia evitar el desarrollo de resistencias pues se asocian a mal pronóstico. De especial interés en este aspecto han sido los casos publicados de reactivaciones de la hepatitis, descompensación hepática, y muerte tras el desarrollo de resistencia antiviral. En un estudio retrospectivo de 998 pacientes que eran HBeAg positivo con enfermedad hepática compensada que recibieron lamivudina durante una media de 4 años, los riesgos de reactivación viral y de severidad de la hepatitis aumentaron con la duración de la resistencia a la lamivudina de modo que el 80% de los pacientes que la desarrollaron tuvieron una reactivación de su hepatitis⁴⁴. El riesgo de descompensación hepática era muy bajo en esta cohorte (<1%) pero estaba aumentado para aquellos pacientes con resistencia a la lamivudina durante más de 4 años. El buen pronóstico a corto plazo de estos pacientes radica en la edad joven de los mismos (media de 32 años) y el hecho de que sólo el 10% tenían cirrosis al inicio del tratamiento.

Finalmente la transmisión de los mutantes resistentes a antivirales a los pacientes que nunca habían sido tratados (naïve) provoca un problema de salud pública. Afortunadamente este escenario clínico ha sido identificado ya como un problema significativo.

4.3. Reactivaciones o "flares"

Los "flares", que en la mayoría de los casos se asocian al desarrollo de resistencias, se definen como una brusca elevación de la ALT por encima de 300 U/L en pacientes con una ALT basal inferior a 200 U/L o una elevación por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad⁴⁵. De forma más reciente el Instituto Nacional para el trabajo por la Salud ('National Institute of Health Workshop') en el manejo de la hepatitis B en el año 2000 la definió como la presencia de elevaciones intermitentes de las aminotransferasas en más de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad y más de dos veces el valor basal⁴⁶. Se trata de una circunstancia frecuente tras la inmunosupresión o la administración de tratamientos oncológicos y puede llegar a ser grave provocando incluso la muerte del paciente por fallo hepático agudo o progresión de la enfermedad resultando en cirrosis⁴⁷.

Su frecuencia no está bien definida. En un estudio de campo de la década de los 80 investigadores de Hong-Kong⁴⁸ siguieron a 100 pacientes con linfoma que iban a ser sometidos

a tratamiento quimioterápico. Casi la mitad de los 27 pacientes con HBsAg positivo (48%) desarrollaron reactivación durante o poco después de la quimioterapia comparado con ninguno de los 22 pacientes que no tenían marcadores serológicos de infección por VHB presente o pasada. La mitad de los pacientes que tuvieron reactivación desarrollaron ictericia y el 20% de ellos fallecieron. La mortalidad de la reactivación es mayor del 10%, mucho mayor que la de la hepatitis aguda y similar a las del fallo hepático agudo secundario a fármacos. La reactivación en cambio se puede prevenir en algunas circunstancias mediante el uso de fármacos antivirales como se publica según las diferentes sociedades académicas y por los centros para el control y prevención de enfermedades^{49,52} pero suelen requerir experiencia y conocimiento específico de la hepatitis B.

Aunque la lamivudina o el adefovir pueden ser adecuados para la profilaxis a corto plazo, los análogos de nucleósidos con una mayor barrera genética a la resistencia son los ideales para los pacientes que requieran profilaxis a más largo plazo sobre todo si tienen altos niveles de DNA-VHB antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Las reactivaciones también pueden ocurrir de forma espontánea. En efecto, la hepatitis crónica B es una enfermedad dinámica y pacientes con infección inactiva (el estado de portador inactivo) puede cambiar espontáneamente a la fase inactivo con reaparición de altos niveles de DNA-VHB y actividad de la enfermedad^{53, 54}.

De hecho no es raro que un paciente con hepatitis crónica B HBeAg negativo presente periodos de normalidad de ALT con negatividad o bajos niveles de DNA-VHB que alternen con otros episodios agudos de elevación marcada de la ALT y DNA-VHB detectable⁵⁵. Este patrón representa una reactivación recurrente del VHB y puede imitar a una hepatitis aguda con altas probabilidades de desarrollar una cirrosis⁵⁶.

La reactivación espontánea de la hepatitis crónica B es a menudo mal diagnosticada. Este patrón de actividad de la enfermedad responde frecuentemente al tratamiento con análogos de nucleósidos que bloquean los episodios de "flares" de la enfermedad⁵⁵.

Estas exacerbaciones suelen ocurrir en los pacientes con hepatitis crónica por el VHB particularmente en aquellos HBeAg positivos y son el resultado de una respuesta inmune HLA-I (complejo mayor de histocompatibilidad tipo I) restringida, mediada por linfocitos T citotóxicos contra el VHB. Cuanto más elevados son los niveles de ALT, más citólisis existe lo que en situaciones extremas puede conducir a descompensación y fallo hepático. Sin embargo los niveles elevados de ALT también representan una respuesta inmune potente que intenta aclarar el VHB lo que conlleva altas opciones de pérdida del DNA-VHB con seroconversión anti-e ambos en el contexto del curso natural y el tratamiento antiviral. Los pacientes que tengan una carga viral estable o creciente reflejan un aclaramiento ineficaz del VHB y están en riesgo de desarrollar mayor hepatólisis y descompensación con la eventual necesidad de tratamiento.

4.4. Sobreinfección por el virus de la hepatitis delta (VHD)

Todo paciente que es HBsAg positivo debe ser evaluado con los anticuerpos IgG anti virus de la hepatitis delta (VHD) en al menos una ocasión⁵⁷. No hay evidencia de que la determinación del RNA-VHD sea efectiva pues los anticuerpos se forman en todos los pacientes infectados de VHD. Un resultado positivo para los Ac-VHD no necesariamente significa la presencia de infección delta activa pues los Ac persisten durante varios años incluso cuando el paciente ha experimentado una seroconversión HBsAg o ha sido sometido a trasplante hepático. Puesto que la infección por el VHD sólo ocurre en presencia de sobreinfección o coinfección con el VHB, se requiere una evaluación en la búsqueda de VHB mediante determinación del DNA-VHB y determinación de HBeAg y HBeAc. De forma similar se debe investigar la presencia de Ac-VHC y Ac-VIH. Aproximadamente un tercio de los pacientes en los que se aprecia positividad para el VHD tienen también Ac-VHC. La infección aguda por el VHB y la coinfección por el VHD conducen a un completo aclaramiento viral en más del 90% de los casos pero puede ocurrir una hepatitis aguda grave con potencial capacidad de fallo hepático fulminante. Por el contrario, el VHD se aclara espontáneamente solo en una minoría de los pacientes portadores crónicos del VHB que tiene una sobreinfección delta. La documentación de que la histopatología de los pacientes con infección por el VHB y VHD es más grave que la de la infección aislada por el VHB se ha demostrado también en estudios animales. Sin embargo y afortunadamente la hepatitis aguda por el VHD es muy infrecuente en los países desarrollados en las últimas décadas gracias a la introducción de la vacunación frente al VHB.

4.5. Hepatitis aguda de novo

Obviamente, y además de las alternativas expuestas con anterioridad, se debe descartar que la citólisis no se trate de una hepatitis aguda de novo en las que las serologías de los virus hepatotropos (VHC, virus del herpes simple, virus varicela zóster, virus de Epstein Barr, citomegalovirus...) así como las de etiología tóxica-medicamentosa e isquémica que siempre deben ser investigadas al ser las más prevalentes. En nuestro paciente se descartaron todas estas posibilidades.

Conclusiones

Aunque la mayoría de estudios publicados hasta la fecha no ven asociación entre el VHB y el colangiocarcinoma extrahepático, en el caso de nuestro paciente se dan ambas circunstancias de ahí la especial particularidad del caso presentado en el que el VHB, aunque con las limitaciones de tratarse de un caso aislado, pudiera tener algún papel en la patogenia del tumor. Este tipo de tumores tienen multitud de factores de riesgo conocidos pero es posible que en los próximos años se vayan identificando más factores hasta el momento ocultos que estén influyendo en la carcinogénesis.

Por otro lado ante la presencia de ictericia y alteración de la analítica hepática en pacientes con hepatitis crónica B, además de descartar causas de ictericia obstructiva, por la historia natural del VHB así como por la respuesta a los tratamientos (resistencias) nunca se deben olvidar otros escenarios clínicos bien definidos cuya identificación de forma precoz será beneficiosa para el curso de la enfermedad evitando estados de descompensación hepática, cirrosis y hepatocarcinoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. Biliary tract. *Surgery* 1990; 70: 1429-1447.
2. Holzinger F, Z'graggen K, Büchler MW. Mechanism of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: S122-126
3. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004; 66: 167-179
4. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 109-114
5. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635
6. He XR, Wu XP. Difference in biological characteristics and sensitivity to chemotherapy and radiotherapy between intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma cells in vitro. *Chin Med Sci J* 2008; 23: 54-59.
7. Guedj N, Martine P, Degos F, Zhan Q, Valla D, Belghiti J, Farges O, Bedossa P, Paradis V. Are hilar and intrahepatic cholangiocarcinomas different entities? *J Hepatology* 2007; 46: 242A
8. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004; 40: 472-477
9. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353-1357
10. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965; 38: 241-256
11. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353-1357.
12. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-128
13. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003; 37:961-969
14. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128:1655-1667.
15. Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: A case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996;25:933-40.
16. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Takemura S, Tanaka H, Yamazaki O, Hirohashi K, Tanaka T. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 592-595.
17. Murad Aljiffry, Mark J Walsh, Michele Molinari. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009 September 14; 15(34): 4240-4262.
18. Hua-Bang Zhou, Hui Wang, Dong-Xun Zhou, Hao Wang, Qing Wang, Shan-Shan Zou, He-Ping Hu. Etiological and clinicopathologic characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in young patients. *World J Gastroenterol* 2010 February 21; 16(7): 881-885.
19. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-925
20. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Arase Y, Murashima N, Chayama K, Kumada H. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 2000; 88: 2471-2477.
21. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. *Cancer Science* 2010. 101; (3):579-85.
22. Sheng-Quan Zou, Zhen-Liang Qu, Zhan-Fei Li, Xin Wang. Hepatitis B virus X gene induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes *World J Gastroenterol* 2004;10(15):2259-2262
23. Qu ZL, Zou SQ, Zhen SL, Wu XZ, Cui NQ. The expression and significance of hepatitis B virus X protein in extrahepatic bile duct carcinomas and the surrounding noncancerous tissues. *Zhonghua Shiyan Waike Zazhi* 2002; 19: 401-402.
24. Liu X, Zou S, Qiu F. Pathogenesis of hilar cholangiocarcinoma and infection of hepatitis virus. *Zhonghua Waike Zazhi* 2002; 40: 420-422.
25. Wang WL. Expression of five different antigens of HBV in human intrahepatic cholangiocarcinoma and cholangiohepatocarcinoma. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 1993; 15: 252-255.
26. Su F, Theodosios CN, Schneider RJ. Role of NF-kappaB and myc proteins in apoptosis induced by hepatitis B virus HBx protein. *J Virol* 2001; 75: 215-225.
27. Kekule AS, Lauer U, Weiss L, Lubner B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature* 1993; 361: 742-745.
28. Kwon JA, Rho HM. Transcriptional repression of the human p53 gene by hepatitis B viral core protein (HBc) in human liver cells. *Biol Chem* 2003; 384: 203-212.
29. Yasser H. Shaib, M.D., M.P.H., Hashem B. El-Serag, M.D., M.P.H., Ajay K. Nooka, M.S., Melanie Thomas, M.D., Thomas D. Brown, M.D., Yehuda Z. Patt, M.D. et al. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1016-1021.
30. Hadler SC, Murphy BL, Schable CA, et al. Epidemiological analysis of the significance of low-positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. *J Clin Microbiol* 1984;19:521-5.
31. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990;323:80-5.
32. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-57.
33. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776-782.

34. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005; 43: 411-7.
35. Kao JH. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2007; 1: 415-30.
36. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007; 133:1452-7.
37. Marc G. Ghany and Edward C. Doo. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology*. 2009;49:S174-S184
38. De Clercq E, Holy A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:928-940.
39. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007;12:355-362.
40. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089
41. Marcellin P, Lau GK, Bonino 37. F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-1217
42. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
43. Van Bömmel, F., de Man, R. A., Wedemeyer, H., Deterding, K., Petersen, J., Buggisch, P., Erhardt et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*, 2010; 51: 73-80.
44. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
45. Yun-Fan Liaw. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: Implication in anti-hepatitis B virus therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18: 246-252.
46. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34: 1225-41.
47. Jay H. Hoofnagle. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-S165
48. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong K-L, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
49. Liaw YF, Leung N, Guan R, Merican I, McCaughan G, Gane E, et al.,Asian-Pacific Consensus Update Working Party on Chronic Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
50. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. September 13-14, 2002, Geneva Switzerland. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003; 39(Suppl. 1):S1-S235.
51. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.
52. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.
53. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-235.
54. Tong MJ, Sampliner RE, Govindarajan S, Co RL. Spontaneous reactivation of hepatitis B in Chinese patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1987;7:713-718.
55. Hadziyannis SJ. Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:777-786.
56. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P, Giustina G, et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 1990;10:141-146
57. Heiner Wedemeyer and Michael P. Manns. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nature reviews | gastroenterology & hepatology* 2010 (7):31-40.