



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA-
TERAPÉUTICA

Coordinador:
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Raúl Carrillo Esper
Teresa Corona
Guillermo Díaz Mejía
Luciano Domínguez Soto
Julio Granados Arriola
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong
Carlos Lavalle
Alberto Lifshitz
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez
Miguel A. Mercado Díaz
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte
Ma. Eugenia Ponce de León
Hugo Quiroz Mercado
Manuel Sigfrido Rangel
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Jorge Sánchez Guerrero
Juan José Luis Sierra Monge
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOLUMEN XV, NÚMERO 6 • NOVIEMBRE-DICIEMBRE • 2006

Contenido

Lesiones frecuentes de la mucosa lingual	1
Transducción de la señal	4
Hepatocarcinoma	6

Lesiones frecuentes de la mucosa lingual

Desde los albores de la medicina se ha considerado a la lengua como una parte del cuerpo en la cual es posible identificar padecimientos sistémicos, los que, sumados al gran número de enfermedades propias de esta estructura, la convierte en una de las regiones anatómicas con mayor número de entidades diagnosticables en un solo órgano.

A nivel clínico, los cambios más frecuentemente detectados en el examen de la lengua son los que se presentan en la mucosa que cubre su superficie dorsal, y que a menudo se acompañan de sintomatología dolorosa y/o trastornos en la función gustativa. Por ello, en este trabajo sólo se describen las alteraciones más comunes del revestimiento dorsal de la lengua, su significado clínico y el manejo indicado.

Glositis migratoria benigna (lengua geográfica)

Es una condición común que se presenta en aproximadamente 1 a 3% de la población general, con mayor incidencia en mujeres, y la mayoría de casos inician en la infancia. Se desconoce su etiología, aunque algunos estudios mencionan que es más común en individuos atópicos, lo que sugiere que puede ser una forma de hipersensibilidad a algún factor ambiental.

Se caracteriza por la presencia de zonas atróficas eritematosas de bordes definidos, localizadas principalmente hacia la punta y bordes laterales de la lengua, bien demarcadas por un borde festoneado blanco-amarillento y ligeramente elevado, el cual corresponde a la acumulación de células descamadas (figura 1). Se debe tener cuidado de no confundir estas características con candidosis. Al paso del tiempo las papilas se vuelven a formar, pero se produce atrofia en otras zonas, dando la impresión de que las lesiones migran y se fusionan, dando la apariencia de formar un mapa; de ahí el nombre de geográfica. Puede no haber sintomatología asociada, pero en ocasiones los pacientes se quejan de ardor de intensidad variable ante la



Figura 1. Imagen típica de lengua geográfica.

ingesta de alimentos ácidos, e incluso en algunos casos el malestar puede volverse crónico e intenso.

No existe ninguna evidencia de que agentes infecciosos participen en su desarrollo, por lo que debe evitarse el uso de antibacterianos y antimicóticos. Los casos asintomáticos no requieren tratamiento, pero es conveniente alertar a los pacientes, o a los padres de los niños afectados, acerca de los factores que pueden contribuir a agravar la condición y así evitarlos, tales como la ingesta continua de alimentos ácidos e irritantes, el uso de colutorios con alto contenido en esencias y alcohol, y todos aquellos elementos que puedan incrementar la inflamación en la mucosa lingual. En periodos de ardor es suficiente con eliminar irritantes y prescribir enjuagues bucales a base de protectores de mucosas (p. ej., caolín-pectina) combinados a partes iguales con jarabes de difenhidramina para reducir la sintomatología. En los casos más severos, además de la modificación de la dieta, se puede optar por el uso temporal de esteroides tópicos, como el furoato de mometasona en solución diluido en agua, a fin de reducir la inflamación. Los casos crónicos suelen ser seguidos por la aparición de fisuras de profundidad variable, posiblemente resultantes del daño inflamatorio a la lámina propia, en las cuales pueden acumularse restos de alimento y dar lugar a una placa microbiana que incrementaría la sintomatología y ocasionaría recurrencias con mayor frecuencia que en los cuadros no fisurados.

Lengua fisurada

Como ya se mencionó, la aparición de fisuras en el dorso lingual es, en la mayoría de las veces, una consecuencia de glositis migratoria, por lo que su prevalencia se incrementa con la edad (figura 2). La presencia de lengua fisurada en ausencia de lengua geográfica es un evento mucho menos frecuente, y puede corresponder a una manifestación de síndrome de Melkersson-Rosenthal; éste, en su expresión completa, se acompaña de granulomatosis orofacial y parálisis facial como signos mayores. Algunos pacientes sólo presentan uno o dos de estos signos, y la aparición de cualquiera de ellos puede preceder por tiempo indeterminado la aparición de los demás, por lo que la identificación de una lengua fisurada sin glositis migratoria debe ser evaluada cuidadosamente en cada caso a fin de identificar o anticipar el desarrollo del síndrome. No obstante, hay casos de lengua fisurada no asociados a ninguna alteración local o sistémica; por consiguiente, no requieren tratamiento alguno. Sólo los casos con fisuras muy profundas pueden atrapar restos de alimento, placa bacteriana y presentar ardor con signos inflamatorios, como en los casos asociados a glositis migratoria, en cuyo caso



Figura 2. Lengua fisurada en asociación con glositis migratoria benigna.

se recomienda reforzar las medidas de higiene oral, promover la hidratación y el consumo de alimentos que requieran mayor tiempo de masticación (vegetales crudos) para ejercer una acción abrasiva sobre la superficie dorsal de la lengua y promover su limpieza.

Atrofia papilar central (candidosis eritematosa)

La atrofia de papilas filiformes a nivel de la zona central del tercio medio de la lengua, conocida antiguamente como "glositis romboidea media", hoy en día es considerada una forma de candidosis eritematosa (candidosis atrófica crónica). Se presenta en individuos susceptibles a la infección micótica, tales como diabéticos, pacientes inmunosuprimidos por medicamentos, pacientes con hiposalivación crónica y, de manera importante, se ha reconocido esta alteración como una de las principales manifestaciones de la infección por VIH en su fase asintomática.

Clínicamente se presenta como una zona eritematosa de superficie lisa, localizada delante de las papilas circunvaladas en el centro del dorso lingual (figura 3). Debido a su naturaleza infecciosa, frecuentemente se observan lesiones eritematosas en la mucosa palatina que contacta con la zona lingual infectada, en lo que se denomina imagen en espejo. El tratamiento debe orientarse a identificar los posibles factores predisponentes y, en su caso, controlarlos o eliminarlos, al tiempo que se indica el uso de antimicóticos tópicos del tipo de la nistatina en suspensión, o miconazol, en geles por periodos de 5 a 10 días, para eliminar al agente causal (usualmente *C. albicans*).

Glositis atrófica

La atrofia generalizada de las papilas linguales se presenta a menudo con eritema, ardor y/o trastornos en la percepción de los sabores. En casos severos y crónicos se puede asociar a la presencia de queilitis comisural. Este cuadro suele observarse en pacientes con estados policarenciales, tales como deficiencias nutricionales y anemias por causas diversas. La instauración del tratamiento adecuado a dichos trastornos suele ser seguida por el crecimiento papilar y la desaparición de la sintomatología (figuras 4 y 5).

Lengua saburral

Se denomina así al cuadro clínico caracterizado por la presencia de una capa blanco-amarillenta de grosor variable,



Figura 3. Zona de atrofia papilar central por candidosis eritematosa.



Figura 4. Atrofia y eritema del dorso lingual asociado a anemia perniciosa.

adherida a la superficie dorsal de la lengua, la cual está compuesta por células epiteliales descamadas, restos de alimentos y microorganismos, sin que exista hipertrofia de las papilas filiformes subyacentes. Es más notable en ciertos momentos del día, especialmente al levantarse por las mañanas, ya que durante la noche prácticamente no existe producción salival y no hay arrastre mecánico ni autolimpieza de la lengua por falta de movimiento. La saburra lingual es de mayor grosor en personas que reciben alimentación por sonda y en aquéllas en las que existe disminución del flujo salival por deshidratación, y puede presentarse en forma transitoria en individuos con lesiones dolorosas bucales que impiden la adecuada masticación y deglución. A menudo se acompaña de mal sabor y halitosis. Una vez corregidos los factores predisponentes y restablecida la actividad lingual, la capa saburral disminuye o desaparece, por lo que únicamente se recomienda una buena higiene oral y cepillado ocasional para su remoción en casos persistentes. Los enjuagues bucales antisépticos sólo deben emplearse como complemento del cepillado dental en forma temporal en casos en los que existan datos de procesos infecciosos dentales o periodontales que pudieran contaminar la capa saburral.

Lengua vellosa

A diferencia de la lengua saburral, la lengua vellosa es un trastorno poco común en el que se observa hipertrofia de las papilas filiformes, principalmente por delante de la V lingual, las cuales, por acción de pigmentos exógenos como el café, el tabaco, microorganismos cromógenos o medicamentos como el bismuto, pueden presentar aspecto de pelos de color café claro a negro de hasta más de un centímetro de longitud (figura 6). Se origina como consecuencia de falta de movimiento lingual en personas con enfermedades que imposibilitan la alimentación por vía bucal, deficiencias de vitamina A, diabetes y en algunos casos como consecuencia del uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides y antisépticos tópicos como la clorhexidina, los cuales modifican la microflora bucal y permiten la proliferación de especies de *Candida* y bacterias que favorecen la proliferación epitelial. Ocasionalmente puede acompañarse de cierta sensación urente y con frecuencia hay halitosis. El tratamiento consiste en el control de la enfermedad de fondo o, en su caso, la supresión de los medicamentos causales, así como de tabaco, alcohol y café, al mismo tiempo que se indican las medidas de higiene bucal adecuadas, incluyendo el cepillado



Figura 5. Mismo paciente de la figura 4 después de dos semanas de tratamiento.

frecuente de la lengua para estimular la descamación papilar.

Papilitis lingual transitoria

Se denomina así a la inflamación de una o más papilas filiformes o fungiformes a consecuencia de irritación mecánica o química, la cual produce malestar intenso no proporcional a la dimensión del tejido dañado (figura 7). Suele resolverse espontáneamente al cabo de unos cuantos días, pero en la fase aguda puede ser necesaria la aplicación tópica de esteroides en solución una o dos veces al día para mitigar las molestias y acelerar su recuperación.

Papilitis foliácea

Las papilas foliáceas, localizadas en los bordes laterales de la lengua a la altura de la unión del tercio medio y el posterior, a menudo sufren inflamación secundaria a traumatismo dentario, sobre todo cuando existe atrición (desgaste de las superficies oclusales de los molares inferiores con producción de bordes cortantes). Debido a su contenido en tejido linfóide, la respuesta inflamatoria puede ser muy notable y el crecimiento de las papilas en asociación al eritema puede simular una neoplasia (figu-

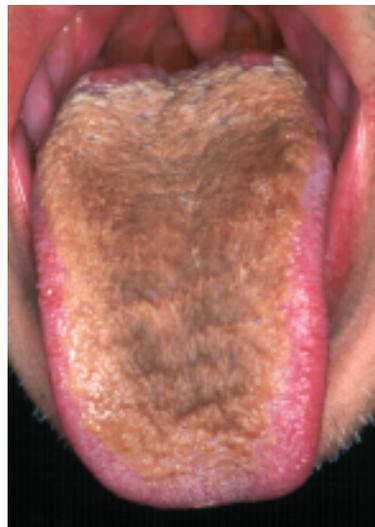


Figura 6. Marcada hipertrofia de las papilas filiformes en caso de lengua negra vellosa.



Figura 7. Papilas filiformes inflamadas y ulceradas por irritación mecánica.

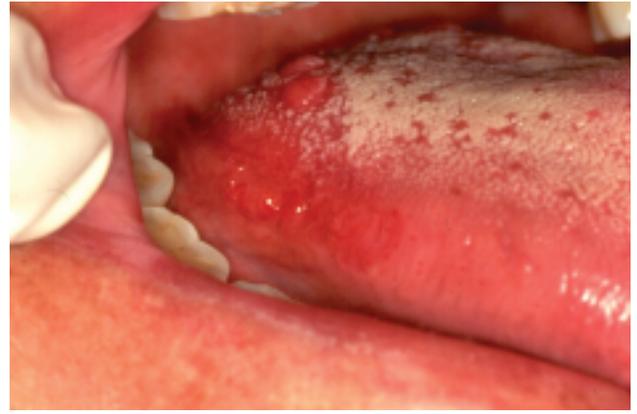


Figura 8. Papilitis foliácea. Nótese el agrandamiento y el eritema de papilas foliáceas en relación a bordes afilados de molares adyacentes.

ra 8). Ante la sospecha de papilitis foliácea se debe remitir al paciente a un odontólogo para la corrección de los bordes afilados. No hay que olvidar que el sitio de mayor incidencia de cáncer a nivel intrabucal es el borde lateral

de la lengua, por lo que en caso de no responder favorablemente ante la eliminación de los agentes irritantes en un máximo de dos semanas se debe proceder a la toma de una biopsia para descartar la posibilidad de una neoplasia.

Transducción de la señal

Langley, en 1905, utilizó por primera vez el término “sustancia receptora” para referirse a un material específico localizado sobre la superficie o en la profundidad de la membrana celular, con la cual un agente químicamente activo, como la nicotina o la epinefrina, interactúa desencadenando una respuesta celular particular y característica. Posteriormente diversos investigadores, como Loewi en 1921, Clark en 1936 y otros más, realizaron diversas aportaciones, hasta que Ahlquist, en 1948, clasificó por primera vez a la sustancia receptora de las catecolaminas en alfa y beta, impulsando los estudios de Sutherland, quien durante el decenio de 1950 logró demostrar por primera vez la presencia de un área anatómica sobre la superficie de la membrana celular, con la cual los diversos agentes químicos producidos por el mismo organismo interactúan transmitiendo diversos mensajes a células contiguas o situadas a distancias considerables, abandonando el término de sustancia receptora para adoptar el de receptor celular. Greengard, en 1976, propuso la posibilidad teórica de que la actividad de los neurotransmisores pudiera depender de la fosforilación de ciertos sustratos citoplasmáticos mediante proteincinasas (PK) reguladas por nucleótidos cíclicos, como el adenosín-monofosfato (AMPC) y el guanosín-monofosfato (GMPc); sin embargo, no fue sino hasta 1979 en que Krebs demostró la relación funcional entre la interacción del complejo agonista o sustancia inductora-receptor y la activación de una proteincinasa AMPC dependiente (figura 1). A partir de entonces se considera al receptor celular como un complejo molecular constituido por un área de reconocimiento o área receptora, una proteína reguladora y una unidad catalítica que traduce (transduce) la señal y genera una respuesta específica a la interacción de la sustancia inductora con su receptor.

Área receptora o área de reconocimiento

En el caso de los receptores de la membrana citoplasmática, el área de reconocimiento se localiza en invaginaciones, denominadas *coated pits* o cisternas receptoras, que no representan más allá de 2% de la superficie celular

(figura 2). Su concentración depende directamente de las necesidades funcionales de la célula por la acción de una determinada sustancia inductora; de hecho, cada cisterna receptora contiene mayor o menor proporción de distintos receptores celulares. En estrecha relación con la función de esta estructura, existe una proteína de 180 kDa denominada clathrin, la cual interviene en la interacción que se lleva a cabo entre la sustancia inductora y el área receptora, por lo que en su ausencia este proceso se ve comprometido, tal y como sucede en los casos de resistencia a la insulina, en la hipercolesterolemia monogénica y en la diabetes insípida, entidades nosológicas en las que la sustancia inductora no puede interactuar con el área receptora. Una vez que se ha iniciado esta asociación surge en primer lugar la afinidad, que es el proceso mediante el cual el área receptora reconoce, acepta y recibe el mensaje que transmite la sustancia inductora, y en segundo lugar la selectividad, que le confiere especificidad tridimensional al proceso de selección. Finalmente, el área receptora se une a la sustancia inductora mediante puentes de hidrógeno, contactos liófilos o fuerzas de van der Waals. Es de esta forma como los agonistas inician el proceso de transducción de la señal que ellos mismos portan, tal y como sucede con la acetilcolina (Ach), que al interactuar con los receptores muscarínicos desencadena la secreción de las células parietales del estómago, mientras que al hacerlo con los receptores nicotínicos provoca la contracción del músculo estriado.

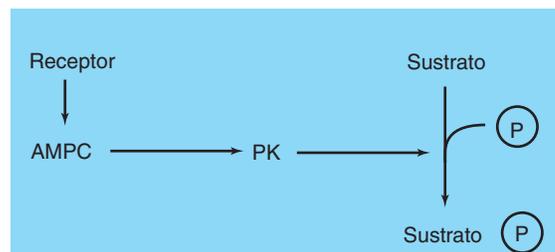


Figura 1. Greengard propone que el receptor funciona mediante un nucleótido cíclico (AMPC) que, al activar a una proteína cinasa (PK), introduce moléculas de fosfato en un sustrato de membrana, provocando una respuesta celular específica.

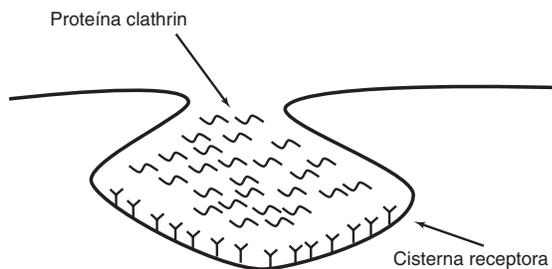


Figura 2. Las cisternas receptoras contienen mayor o menor proporción de distintos receptores celulares, cuya interacción con la sustancia inductora es regulada por la proteína clathrin.

La interacción sustancia inductora:receptor es regulada mediante un mecanismo de desensibilización mediante el cual la célula disminuye la magnitud de su respuesta a la acción de una sustancia inductora en el tiempo. Este mecanismo puede ser el resultado de la reducción del agonista en el medio, ya sea por su catabolismo o bien, como sucede en el sistema nervioso, mediante su captura presináptica, lo que permite a la neurona que ha liberado a la sustancia inductora introducirla y reutilizarla; aunque también puede ser el resultado de un mecanismo AMPc dependiente en el que la fosforilación covalente e irreversible del receptor evita la interacción sustancia inductora:receptor, o bien puede ser también el resultado de un mecanismo AMPc independiente con el que la célula internaliza al área receptora, en cuyo caso ésta puede aflojar nuevamente sobre la superficie mediante un proceso de externalización celular. Por el contrario, cuando el receptor es ocupado por un antagonista, la célula, en vez de desensibilizarse, presenta un fenómeno de supersensibilidad al promover la externalización del área receptora (figura 3). Este fenómeno se puede observar en los pacientes que reciben antipsicóticos, fármacos que al ser agonistas de los receptores dopaminérgicos provocan un fenómeno de supersensibilización a la dopamina y, como resultado, disquinesias tardías. Con base en lo anterior, en la cardiomiopatía dilatada se han utilizado dosis muy bajas de β -bloqueadores para incrementar el número de receptores β sobre la superficie miocárdica y permitir, de esta forma, que las elevadas concentraciones de catecolaminas que presentan estos pacientes ejerzan su efecto inotrópico. Los agonistas son sustancias con afinidad y actividad intrínseca capaces de activar a un receptor específico y desencadenar respuestas excitatorias o inhibitorias. Existen tres diferentes tipos de agonistas:

1. Directo, el que al interactuar con su receptor produce la respuesta farmacológica observada en la clínica, como sucede con la epinefrina, agonista que, al acoplarse con una estructura β_2 , desencadena vasodilatación.
2. Indirecto, el que al unirse a su receptor libera a otro agonista, cuya actividad sobre su receptor específico produce la respuesta farmacológica, como sucede con la tiramina o la fenietilamina, las que, al estimular a su receptor, liberan norepinefrina, produciendo vasoconstricción al entrar en contacto con una estructura α_1 .
3. Mixto, que comparte ambas características, como sucede con la fenilpropanolamina, sustancia que, además de promover un fenómeno de vasoconstricción, al interactuar con su receptor específico desencadena la liberación de norepinefrina, potenciando el fenómeno.

Los antagonistas, en cambio, son sustancias que, al unirse con el área receptora (AR), evitan la acción del agonista o producen el fenómeno opuesto, es decir, inhiben la respuesta molecular que en condiciones fisiológicas se presenta con la activación de un receptor. Por ejemplo, el atenolol, sin producir el fenómeno opuesto, bloquea la activación de los receptores β_1 desencadenando

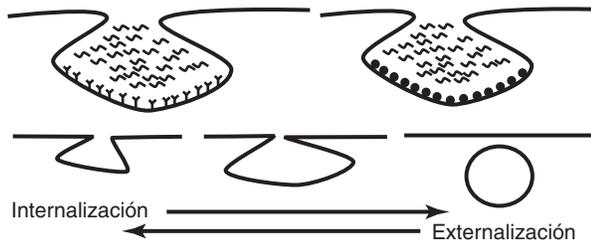


Figura 3. El fenómeno de desensibilización celular puede ser AMPc cíclico dependiente, en cuyo caso se promueve la fosforilación covalente e irreversible del área receptora, o bien AMPc independiente, que consiste en la internalización de la cisterna receptora.

bradicardia, pero al mismo tiempo incrementa los requerimientos celulares por la acción de estos receptores, por lo que los externaliza, disminuyendo en consecuencia el efecto producido por el antagonista, a menos que se incremente la dosis del mismo; a este tipo de antagonismo se le denomina antagonismo competitivo, ya que el agonista y el antagonista actúan sobre la misma AR. El antagonismo no competitivo, por otro lado, se presenta cuando el antagonista A ejerce su influencia sobre un receptor específico, pero distinto al de la sustancia B, provocando una respuesta opuesta a B, como sucede con la isoxuprina, la que, al intervenir como agonista β sobre las células del músculo uterino, inhibe su contracción, en contraste con la actividad contráctil que ejerce la oxitocina sobre su receptor específico. Finalmente, los agonistas parciales son fármacos que al interactuar con el área receptora promueven una respuesta estimuladora parcial, inferior a la respuesta máxima que se obtiene con el agonista directo específico, provocando un fenómeno que en ocasiones puede considerarse como antagónico; por ejemplo, cuando a un paciente que acaba de salir del quirófano se le prescribe nalbufina por la presencia de dolor a pesar de encontrarse todavía bajo el efecto analgésico del fentanil, agonista parcial de los receptores endorfinicos, el dolor se incrementa en vez de disminuir, puesto que el fentanil es desplazado de sus receptores por la nalbufina, y si bien ésta produce un efecto analgésico, éste es mucho menos poderoso que el del fentanil.

Proteína reguladora

Se trata de una proteína cuaternaria que está conformada por dos porciones:

1. Una porción no proteica constituida por guanosinotriposfato (GTP).
2. Una porción proteica que se subdivide en:
 - a. Una fracción activadora (N_s).
 - b. Una fracción inhibitoria (N_i) (figura 4).

Cuando la sustancia inductora que ha capturado el área receptora es de naturaleza inhibitoria, el GTP que forma la proteína reguladora activa a la fracción N_i , lo que impide la activación de la unidad catalítica; pero si la sustancia inductora es de naturaleza activadora, el GTP activa entonces a la fracción N_s , en consecuencia promoviendo la transducción de la señal al estimular la función de la unidad catalítica.

Unidad catalítica

En términos generales, los grupos enzimáticos que conforman parte de la unidad catalítica son:

- a. **Sistema de la adenilatociclasa (AC).** Es una enzima que, al ser estimulada por la fracción N_s , promueve la formación de AMPc, nucleótido que a su vez activa a una enzima cuya función estriba en introducir

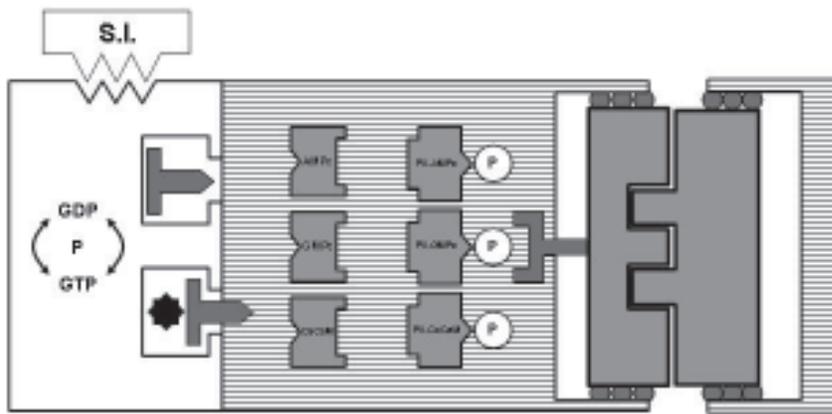


Figura 4. La unidad inducto-receptora está constituida por un área receptora, una proteína reguladora y la unidad catalítica.

moléculas de fosfato en un sustrato proteico específico de membrana. Por esta característica esta enzima recibe el nombre de proteincinasa (PK) y, dado que su activación depende de la presencia de AMPc, se le conoce como PK-AMPc dependiente. La fosforilación de este sustrato específico de membrana es la que desencadena la respuesta final a la acción de la sustancia inductora que se encuentra en contacto con el receptor. De hecho, éste es el mecanismo de acción por el que se expresan sustancias tales como las catecolaminas, las prostaglandinas, la hormona paratiroidea, la arginina-vasopresina, los opioides y otras sustancias.

- b. Sistema de la guanilatociclasa (GC).** De la misma manera, el sistema de la guanilatociclasa es una enzima que forma GMPc mediante la intervención de la fracción N_s de la proteína reguladora. El GMPc, a su vez, estimula la función de una PK-GMPc dependiente, la que, al introducir moléculas de fosfato en un sustrato proteico de membrana, desencadena la actividad farmacológica de la sustancia inductora que ha entrado en contacto con su receptor. Éste es el caso de sustancias tales como la acetilcolina, la histamina, el ácido glutámico, los péptidos natriuréticos, los pigmentos retinianos, las citocinas y muchos otros inductores, como el óxido nítrico, considerado como un neurotransmisor atípico.
- c. Sistema de la Ca-calmodulina.** Finalmente, este sistema se activa en el momento en que la fracción N_s de la proteína reguladora desencadena el influjo o entrada

de Ca^{++} a la célula, el que al unirse con la calmodulina forma el complejo Ca-calmodulina. Este complejo, al igual que los sistemas descritos con anterioridad, activa a una PK-CaCaM dependiente, la que, al promover la introducción de fosfatos en un sustrato proteico específico, produce la respuesta farmacológica a la acción de una determinada sustancia inductora sobre su receptor. DeLorenzo, desde 1981, propuso y posteriormente demostró que todas las hormonas del organismo, incluyendo a los neurotransmisores, son liberadas de las células que los sintetizan mediante la intervención de receptores cuya señal depende de la transducción que promueve el sistema de la CaCaM (figura 3). La CaCaM forma parte también de los procesos que desencadenan los fenómenos de potenciación e inhibición a largo plazo, contribuyendo con ello a la integración de la percepción de la información del medio ambiente en el cual nos encontramos inmersos, así como a la integración de la memoria.

Como se puede observar, el conocimiento en general de los mecanismos de acción de la unidad inducto-receptora le proporciona al clínico las bases esenciales sobre las que puede sustentar un conocimiento más profundo de la fisiología y fisiopatología de la enfermedad, conduciéndolo por un camino que, además de permitirle integrar un diagnóstico más certero, le facilita proyectar planes terapéuticos con base en razonamientos lógicos y apegados a los mecanismos de producción de la enfermedad.

Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma representa una de las enfermedades malignas más comunes, con una frecuencia mundial de un millón de casos por año. En publicaciones occidentales la frecuencia es menor, pero se incrementa paulatinamente (2 a 3 en 100 000). Ésta es una incidencia baja cuando se compara con países asiáticos. En nuestro país se encuentra entre los 10 tumores más frecuentes. En Asia el agente causal más frecuente es el virus B, mientras que en Occidente lo son la hepatitis C y el alcohol.

El hepatocarcinoma no tratado tiene una mediana de supervivencia de 1 a 8 meses y con supervivencia a cinco años de 3%. Hace cuatro décadas se consideraba incurable, pero en los últimos veinte años se han producido aportaciones terapéuticas importantes que mejoran su pronóstico. Esta mejoría en el pronóstico es atribuible a la detección precoz (imagen, marcadores), evolución de las técnicas quirúrgicas y de la terapia localregional.

El tratamiento es y debe ser multidisciplinario. Participan en él hepatólogos, oncólogos, radiólogos y cirujanos.

Es muy importante destacar la presencia del algólogo y el especialista en cuidados paliativos, dado que en los estadios terminales es necesaria su intervención para el manejo del dolor.

Evaluación del paciente y tamizaje

Los pacientes con hepatocarcinoma son evaluados por aparición de síntomas o bien porque tienen factores de riesgo que indican estudios de tamizaje.

La búsqueda de lesiones neoplásicas en pacientes de riesgo incluye la medición de marcadores y estudios de imagen o la combinación de ambos.

La alfa fetoproteína (AFP) y la des-gamma-carboxi protrombina (PIVKA II, proteína inducida por ausencia de vitamina K o antagonista II) son los marcadores más estudiados.

No obstante que la sensibilidad de AFP es de 39 a 50% y la especificidad de 76 a 86%, algunos estudios han de-

mostrado que es factible encontrar precozmente tumores susceptibles de resección. La sensibilidad de PVIKA II, que es una proteína producida por hepatocitos expuestos a análoga de warfarina, o con deficiencia nutricional de vitamina K, tiene un rango de variación más amplio (25 a 80%), pero una sensibilidad mayor (90 a 99%). Probablemente el mejor resultado para tamizaje lo dé la mezcla de ambos, e incluso la utilización de otros menos frecuentes, como es la banda específica para hepatoma de gamma glutamil transferasa.

Los métodos de imagen, aunque tienen sensibilidad muy elevada, tienen el defecto del costo para tamizaje, además de su disponibilidad (p. ej., resonancia magnética).

El ultrasonido no invasivo es probablemente el más usado y es de disponibilidad universal; sin embargo, es operador-dependiente.

En la última década, la medición de AFP y el ultrasonido son los métodos de detección precoz más utilizados. La meta de estos estudios es detectar lesiones menores a 2 cm, con supervivencia de 60 a 68% a cinco años, comparable con 30% a cinco años de lesiones mayores.

La población a ser tamizada son los pacientes con hepatopatías crónicas conocidas y aquellos sin cirrosis, los pacientes con hepatitis B crónica. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomienda también que los pacientes con hepatitis C y fibrosis grado 3 sean tamizados.

AFP es una familia de moléculas glicosiladas que pueden ser separadas por electroforesis. La subfracción L3 se eleva en algunos pacientes con concentración total normal. Es por esto que en algunos estudios se ha analizado la relación AFP-L3/AFP total.

El valor de corte de AFP, para considerarlo significativo, es ≥ 400 Ng/mL.

Una de las pruebas con potencial diagnóstico es la determinación de glipicano 3. Ésta es una proteína que se expresa en la superficie de las células con hepatocarcinoma y no en el hígado normal. Aproximadamente 50% de los pacientes con hepatocarcinoma tienen niveles detectables de glipicano 3. No ha sido ampliamente estudiado, pero el hecho de que se exprese en lesiones tempranas lo coloca como un marcador potencialmente útil.

Estadaje

La mayoría de las clasificaciones de todos los cánceres se hace en forma retrospectiva y con el aval de métodos estadísticos (chi – cuadrada, análisis univariado).

Si las variables son independientes, se utiliza el análisis multivariable. Se obtienen entonces calificaciones (*scores*).

Existen varias clasificaciones para el hepatocarcinoma (Okuda, Japón; Barcelona, BCLL; italiana: CLIP; Estados Unidos: AHPBA – AJCC). La AHPBA – AJCC propone la utilización mixta de ellas.

En general incluyen aspectos anatómicos de la lesión, extensión y diámetro de la misma, estado funcional hepático y enfermedad metastásica.

Selección terapéutica

La selección terapéutica depende de la extensión tumoral, la función hepática y la enfermedad subyacente (dado que en 80 a 90% de los casos hay hepatopatía y/o cirrosis), la condición general y los recursos disponibles.

Parte importante para la elección terapéutica la constituyen los estadios de imagen explorando extensión, participación vascular y enfermedad metastásica.

La tomografía trifásica, la angioportografía tomográfica y la angiorresonancia son una ayuda extraordinaria para el diseño del tratamiento. No obstante, hay gran dificultad en lesiones menores a 2 cm. El PET ayuda a identificar enfermedad extrahepática y cambia la estrategia de manejo hasta en 30% de los casos.

La laparoscopia, con el auxilio de ultrasonido transoperatorio, tiene utilidad en subgrupo de pacientes, repercutiendo también en el estadiaje y cambiando la estrategia terapéutica.

La función hepática se ha evaluado tradicionalmente con la clasificación de Child-Pugh (presencia o ausencia de ascitis, encefalopatía, niveles séricos de albúmina, estado nutricional y niveles de bilirrubina. Turcotte agregó el tiempo de protrombina).

Los pacientes con buena función (Child-Pugh A) son los mejores candidatos a medidas terapéuticas.

Opciones terapéuticas

Resección quirúrgica. Cuando el paciente cursa con buena función hepática, tiene una localización anatómica favorable y requiere una resección no mayor (no más de 2 segmentos), el resultado de esta opción es bueno. Desafortunadamente, sólo de 15 a 30% de los casos son candidatos a esta opción. La mortalidad operatoria se encuentra por debajo de 5% en la mayoría de las series. La desventaja radica en que, no obstante la importante disminución de la mortalidad operatoria y perioperatoria, la supervivencia a largo plazo no se ha modificado sustancialmente. Esto se debe a recurrencia tumoral y deterioro subsecuente de la función hepática relacionada con la hepatopatía subyacente. En las mejores condiciones la supervivencia es de 75% a cinco años.

Trasplante hepático

En el pasado el trasplante se indicaba en pacientes con hepatocarcinoma no candidatos a otras opciones, lo cual producía muchas recidivas. El hallazgo en hígados explantados de pequeños tumores y el resultado a largo plazo de los trasplantes en estos pacientes, similar al de los pacientes sin tumores, hizo que esta opción fuera una indicación a considerar en un estadio temprano.

El trasplante, por definición, es la única opción que reitera radicalmente todos los focos potenciales de hepatocarcinoma.

Utilizando los criterios de Milán (los más ampliamente difundidos) se selecciona a los pacientes óptimos para esta opción (un tumor menor a 5 cm o menos de tres tumores no mayores de 3 cm). La organización para distribución de órganos en los Estados Unidos (UNOS) utiliza esta calificación para seleccionar candidatos a receptores.

Los resultados han demostrado que estos pacientes tienen una supervivencia similar a la de los pacientes trasplantados sin tumor.

La falta de disponibilidad de órganos ha hecho que en casos con hepatocarcinoma (que progresarían a enfermedad intratable) se promueva la utilización de hígados marginales (donadores mayores, esteatosis, donadores con corazón detenido) y la expansión de donadores con hígados divididos. Otra importante fuente son los donadores vivos.

Estos últimos, con fuertes controversias éticas dado el riesgo potencial de morbilidad en el donador, son factibles y con resultados que se acercan a los de los donadores cadavéricos.

La mayoría en supervivencia también se ha visto favorecida por los nuevos esquemas de inmunosupresión.

La utilización de quimioterapia, adyuvante o neoadyuvante, ha demostrado utilidad en algunas series. Estos esquemas se utilizan mientras el paciente está en lista de espera. En algunos estudios se ha demostrado la migración de su estadio tumoral hacia uno más favorable.

Ablación térmica

Radiofrecuencia. Como un buen porcentaje de pacientes tiene baja reserva hepática y/u otras comorbidades, se han introducido técnicas ablativas. Pueden ser utilizadas en conjunto con resección. La ablación por radiofrecuencia implica la aplicación de energía creada por ondas de radiofrecuencia a través de electrodos guiados por ultrasonido. Esto puede hacerse por laparotomía, laparoscopia e inclusive por aplicación percutánea. Es un procedimiento con baja morbilidad y sencillo de aplicar.

Tienen la limitación del tamaño tumoral: a mayor diámetro tumoral, menor la efectividad. Existen otras opciones, como la ablación por congelación (cicoterapia) y la ablación química (etanol, ácido acético e inclusive solución salina caliente). En general, todas estas opciones tienen un efecto paliativo demostrado.

La quimioembolización transarterial se usa en ocasiones para mejorar la reseccabilidad antes del trasplante, para mantener el potencial curativo en espera del injerto o bien en conjunción con otros métodos de ablación.

Cuidados paliativos

El manejo del dolor es importante en el enfermo terminal y en ocasiones se requiere de la realización de bloqueos espinales para el manejo del dolor, que puede llegar a ser importante. Estos bloqueos disminuyen hasta en 70% los requerimientos de opiáceos para el manejo del dolor.

Conclusión

Las opciones terapéuticas para hepatocarcinoma deben ser seleccionadas con base en el número y tamaño de los tumores, la función hepática, las condiciones del paciente y los recursos disponibles. Los pacientes con buena función hepática y tumor único, pequeño e incidental, identificados en programas de tamizaje, tienen mejores resultados que aquellos con enfermedad avanzada y/o tumores grandes.

Como resultado de la detección precoz, resección, trasplante y citorreducción con resección secuencial y/o ablación y/o trasplante, la mejoría en la última década ha sido sustancial. El manejo del hepatocarcinoma se verá en parte modificado por estrategias preventivas, como es la inmunización por hepatitis B, el control de diseminación de la hepatitis C y otras medidas para disminuir las cirrosis de otro tipo.



MESA DIRECTIVA 2004

Presidente

Dr. Misael Uribe Esquivel

Vicepresidente

Dr. Emilio García Procel

Secretaria General

Dra. Teresa Corona

Tesorero

Dr. Alejandro Treviño Becerra

Secretario Adjunto

Dr. Antonio Marín López

Editor del Boletín

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y formato

Paracelsus, S. A. de C. V.
Editorial Alfil, S. A. de C. V.