

11235



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

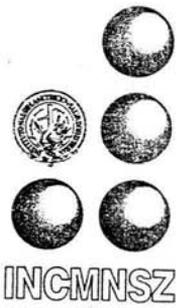
## EFECTO DE LA COLCHICINA SOBRE EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POSTNECRÓTICA

### TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA  
OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

TUTOR  
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ



MÉXICO, D.F. OCTUBRE 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSTGRADO EN

ONCOLOGÍA MEDICA DEL

DR. OSCAR ARRIETA



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. EUCARIO LEÓN-RODRÍGUEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

**TUTOR DE TESIS**



**A TODOS LOS HOMBRES Y MUJERES QUE HAN SACRIFICADO PARTE DE SU VIDA PARA EL  
DESARROLLO DE LA MEDICINA**

**AL DR. EUCARIO LEÓN-RODRÍGUEZ POR SU APOYO, ENSEÑANZA Y EJEMPLO DE VIDA**

**A MI FAMILIA POR SU APOYO Y COMPRENSIÓN**

**A MIS ALUMNOS QUE ME HAN PERMITIDO DESARROLLARME Y APRENDER JUNTO CON  
ELLOS, Y EN ESPECIAL A JOSÉ LUIS, VANESSA, DANIELA Y OLINKA, QUE GRACIAS A SU  
ESFUERZO FUE POSIBLE REALIZAR ESTE TRABAJO**

## RESUMEN

El Carcinoma hepatocelular (HCC) es una neoplasia maligna que es asociada a cirrosis hepática en 60 a 80% de los pacientes. La incidencia de HCC varía entre 3 a 9% y es una de las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis hepática. Las causas virales de cirrosis hepática, particularmente el virus de hepatitis C, están asociadas con mayor riesgo de HCC, su mecanismo patológico probablemente sean consecuencia de la reacción inflamatoria. La colchicina es un anti-inflamatorio que inhibe la formación de microtúbulos intracelulares, ocasionando alteraciones en el proceso de mitosis y de la formación de fibrosis. En modelos animales la colchicina previene la fibrosis hepática. Diversos estudios aleatorios han fallado para demostrar que la colchicina tiene beneficio sobre la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática de diferentes etiologías. Nosotros realizamos un estudio con una cohorte retrospectiva de pacientes con cirrosis hepática postnecrótica para evaluar el efecto de la administración de colchicina sobre el tiempo de desarrollo de HCC. Analizamos los factores clínicos y patológicos asociados con la presencia de HCC. El seguimiento promedio fue de  $84 \pm 2.8$  meses. Los pacientes que recibieron colchicina tuvieron la misma clasificación de Child que los que no la recibieron. La colchicina no afectó el avance de la clasificación de Child durante los primeros 5 años de seguimiento. El porcentaje de pacientes que desarrollaron HCC fue significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron colchicina en comparación con aquellos que no la recibieron (26 vs 10.3%  $p=0.0001$ ). Encontramos en el análisis multivariado que la edad mayor de 52

años, plaquetas menores de 116 y el no haber recibido tratamiento con colchicina esta asociado un menor tiempo en el desarrollo de HCC. Los mecanismos protectores de la colchicina sobre el desarrollo de HCC pueden estar relacionados con su efecto anti-inflamatorio e inhibición de la mitosis. En conclusión, la colchicina previene el desarrollo de HCC independientemente de la reserva hepática y la edad del paciente.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el responsable de la más del 90% de los tumores malignos primarios de hígado y representa el 5º lugar en frecuencia de neoplasias malignas a nivel mundial, generando más de un millón de muertes anuales (Okuda 2000). La incidencia ha incrementado en 48% entre 1993 al 2000 de 15,000 a 20,200 casos en Estados Unidos (Aguayo & Patt 2001). Aunque es potencialmente curable con cirugía, pocos pacientes son candidatos a este procedimiento debido a la irresecabilidad y pobre función hepática, por lo que el pronóstico es malo con una supervivencia global del 22.6% (EL-Serag 2001, 1-7).

Los factores de riesgo mayores para desarrollo de CHC son: Infección por virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) (Hasan *et al* 1990), cirrosis de cualquier etiología, hemocromatosis, otras enfermedades del metabolismo hepático y la exposición a aflatoxina (Nissen *et al* 2002). Los factores de riesgo menores son: cirrosis biliar primaria, andrógenos, tabaquismo y exposición a algunos compuestos químicos (BCLC 2001, Bailey y Brunt 2003). El riesgo anual para desarrollar CHC en pacientes con cirrosis es de 5% (rango 1-9%), con una prevalencia publicada entre el 7.4 y 23% de necropsias en este grupo de pacientes; por lo que el presentar cirrosis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CHC, al estar presente hasta en un 80-90% de los pacientes y es uno de las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis hepática (Aguayo 2001, Monto & Wright 2001).

La medida más efectiva para prevenir el desarrollo de HCC es la prevención de la exposición a agentes que ocasionan cirrosis hepática. Actualmente, no existe un tratamiento preventivo contra el desarrollo de HCC en pacientes con cirrosis de cualquier causa. La única medida que ha mostrado mejorar la supervivencia es la detección temprana con programas de vigilancia (Monto & Wright 2001).

En el caso de la cirrosis hepática postnecrótica, los mecanismos oncogénicos no son bien conocidos, sin embargo, parece que ni el virus de hepatitis B y C no tienen un efecto directo. Existen diversos hallazgos que hacen pensar que el desarrollo de HCC es resultado de la respuesta inflamatoria que ocasiona destrucción del hepatocito, regeneración y fibrosis.

La colchicina es un alcaloide (N-5,6,7,9, tetrahydro-1,2,3,10, tetramethoxy-9 oxobenzo[a]-acetamide Figura 1) ampliamente usada para el tratamiento de la gota aguda y para otras enfermedades como psoriasis, esclerodermia, síndrome de Behcet (Ben-Chetrit & Levy M). Sus efectos celulares son atribuidos a la interacción con los microtúbulos, inhibiendo el movimiento de gránulos intracelulares, además de inhibir las funciones de leucocitos como la adherencia, motilidad, movilización, quimiotaxia, expresión de moléculas de adhesión celular y degranulación de lisosomas. Las alteraciones en la formación de microtúbulos también interfieren el proceso de todas las fases de la mitosis. Específicamente la colchicina como otros agentes anti-mitóticos (alcaloides de la vinca y

estramustina) inhibe la polimeración de microtúbulos a altas dosis y estabiliza la dinámica de los microtúbulos a dosis bajas, uniéndose en un sitio específico en la porción terminal de los microtúbulos, formando un complejo colchicina-tubulina (Figura 2) y provocando cambios conformacionales y modulando los mecanismos responsables de perder y ganar estabilización por GTP o GDP (Jordan & Wilson 2004). Estudios *in vitro* han demostrado que la colchicina es capaz de inhibir la proliferación de fibroblastos (Kershenovich et al 1990). Además la colchicina retarda el transporte mediado por microtúbulos del procolágeno (Ehrlich & Bornstein 1972) y aumenta la actividad de la colagenasa (Harris & Krane 1974)

En modelos animales, la colchicina ha mostrado tener una actividad antifibrótica en el hígado de ratones tratados con tetracloruro de carbono (Nava-Ocampo et al 1997). Diversos estudios clínicos han evaluado la eficacia de colchicina en pacientes con cirrosis hepática alcohólica así como no alcohólica (Rambaldi & Gluud 2001). La mayoría de estos estudios han sido negativos, aunque algunos estudios han encontrado beneficio sobre la mortalidad (Kershenovich et al, 1988). La combinación de 14 estudios aleatorizados que incluye 1138 pacientes con diferentes causas de cirrosis hepática no demostró efectos significativos de la colchicina sobre la mortalidad y fue asociado con un aumento en el riesgo de efectos adversos (Rambaldi & Gluud 2001). Sin embargo, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, trabajos del

Dr. Kershenovich han demostrado beneficio sobre la supervivencia, por lo que algunos pacientes con cirrosis hepática han continuado con este tratamiento.

Nosotros investigamos el efecto que tiene la administración crónica de colchicina en pacientes con cirrosis hepática postnecrótica sobre el tiempo de desarrollo de HCC mediante una cohorte retrospectiva.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿La administración crónica de colchicina reduce el riesgo de desarrollar HCC en pacientes con cirrosis hepática postnecrótica?
2. ¿La administración crónica de colchicina retarda la aparición de HCC en pacientes con cirrosis hepática postnecrótica?

## **ÁREA DE ESTUDIO**

Clínico

## **JUSTIFICACIÓN**

Cuando el HCC es diagnosticado en fase sintomática, el tratamiento rara vez es curativo y el pronóstico es pobre, por lo que las medidas preventivas para el desarrollo de HCC en pacientes con cirrosis hepática podría mejorar su expectativa de vida. La colchicina es un fármaco extensamente utilizado en diversas patologías y ha logrado prevenir la fibrosis hepática en modelos experimentales, pero su beneficio en pacientes es controversial. Su efecto anti-inflamatorio y antimicótico, al parecer no evita la progresión de la fibrosis, pero podría evitar la última etapa de daño hepático, el HCC.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

- 1) Determinar el efecto de la administración de colchicina sobre el desarrollo de HCC
- 2) Determinar el efecto de la administración de colchicina sobre el tiempo de desarrollo de HCC

## **OBJETIVO SECUNADRIO**

- 1) Determinar factores clínicos y patológicos asociados con el desarrollo de HCC en pacientes con cirrosis hepática postnecrótica

## **HIPÓTESIS**

La administración de colchicina retardara la aparición de HCC en pacientes con cirrosis hepática postnecrótica

## **UBICACIÓN**

Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## **DISEÑO**

**Pacientes:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática postnecrótica con un seguimiento mínimo de 3 años en la consulta del Instituto. La definición de cirrosis hepática fue establecida por biopsia o datos de hepatopatía e hipertensión porta definida como: várices esofágicas, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía, hipoalbuminemia, ictericia o hiperbilirrubinemia.

**Método:** Estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con cirrosis hepática. Se revisaron expedientes del archivo clínico obtenidos a partir de las siguientes palabras clave: Cirrosis hepática sin mención de alcoholismo. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con expediente incompleto, que no reunieran criterios de cirrosis hepática, diagnóstico incorrecto, seguimiento menor de 3 años, uso de medicamentos inmunosupresores, trasplante hepático, antecedente de uso de inmunomoduladores como interferon y diagnóstico de hepatocarcinoma como diagnóstico de ingreso al instituto. Se realizó una base de datos obteniendo la información clínica y patológica. El punto principal fue el desarrollo o no de hepatocarcinoma por criterios diagnósticos de biopsia o masa hepática más elevación de alfa feto proteína mayor de 400.

Los pacientes recibieron o no colchicina en base al criterio del médico tratante.

Las variables fueron dicotomizadas para análisis de curvas de supervivencia.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Definición de las distintas variables empleadas.

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORIA/ESCALA	
<b>Dependientes</b>				
Hepatocarcinoma (HCC)	Tumor maligno primario dependiente de tejido hepático	Criterios: Biopsia, nódulo hepático mayor a 2 cm y/o progresión de lesión tumoral por imagen	Nominal Dicotómica	Si No
Tiempo de desarrollo de HCC	Tiempo entre el diagnóstico y el desarrollo de HCC	Tiempo de diagnóstico de cirrosis o ingreso al INCMNSZ al tiempo de desarrollo de HCC	Cualitativa continua	Meses
Sobrevida específica de HCC	Tiempo entre el diagnóstico y muerte por HCC	Tiempo de diagnóstico de cirrosis o ingreso al INCMNSZ al tiempo de muerte por HCC	Cualitativa continua	Meses
Sobrevida global	Tiempo entre el diagnóstico y muerte por cualquier causa	Tiempo de diagnóstico de cirrosis o ingreso al INCMNSZ al tiempo de muerte por cualquier causa	Cualitativa continua	Meses
<b>Independientes</b>				
Administración de colchicina	Tratamiento con colchicina	Tratamiento con colchicina durante su atención en el INCMNSZ durante 1 año	Nominal Dicotómica	Si No

Alfa-fetoproteína αFP)	Glicoproteína producida por el hígado	Medición por Wizard 1470 automatic gamma counter (Wallac company)	Cuantitativa Continua	ng/mL
Child-Pugh	Clasificación pronostica para pacientes con hipertensión porta	Puntos obtenidos a partir de la medición de albúmina, tiempo de protrombina, bilirrubinas totales en suero. Presencia de ascitis o encefalopatía.	Cualitativa Ordinal	A = menor a 7 B = de 7-9 C = mayor a 9
Edad	Años de vida cronológica	Edad del paciente en años	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Género del paciente	Género del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: femenino 2: masculino
Etiología	Factor predisponente para el desarrollo de enfermedad hepática	Infección por VHC: Determinado por serología y/o carga viral Infección por VHB: Determinado por serología. Autoinmunidad: Determinado por serología (anticuerpos específicos). Criptogénica: Todos los estudios previos negativos. No determinada: No encontrada en el expediente.	Cualitativa Nominal	Alcoholismo Infección por VHB Infección por VHC Enfermedad Autoinmune Criptogénica No determinada
Tamaño de tumor	Medidas de la lesión compatible con CHC	Diámetro máximo determinado por imagen.	Cuantitativa Continua	Centímetros.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables continuas fueron expresadas como promedio  $\pm$  error estándar. Las variables nominales fueron expresadas como proporciones. La comparación de características clínicas y patológicas entre pacientes que recibieron o no colchicina con la prueba t de student y U de Mann-Whitney para variables continuas con y sin distribución normal respectivamente; para comparaciones entre mas de tres variables se utilizó ANOVA y corrección con Tukey. Las variables cualitativas fueron comparadas con "Chi" cuadrada y prueba exacta de Fisher. El tiempo de desarrollo de HCC, supervivencia cáncer específica de HCC y supervivencia global se analizó por curvas de Kaplan-Maier. La comparación entre las variables fue realizada con log rank. El análisis se realizó con prueba de proporciones de Cox. Para comparar el cambio de Child en pacientes que recibieron o no colchicina se utilizó la prueba parizada de Wilcoxon. Se consideró como significativo una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se encontraron 1,200 expedientes con diagnóstico de cirrosis hepática sin mención de alcohol entre 1990 y el 2001. Solo se encontraron 750 expedientes, de los cuales 338 reunieron los criterios de inclusión. El seguimiento promedio fue de  $84 \pm 2.8$  meses, con una edad promedio de  $52 \pm 0.7$  años. La mediana de sobrevida global fue de  $226 \pm 10$  meses.

De los 338 pacientes que se incluyeron en el análisis, 214 pacientes recibieron colchicina (63 %) y 124 no la recibieron (37 %). En la **tabla 2** se muestran las características clínicas entre los pacientes que recibieron y no colchicina. Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes que recibieron no recibieron colchicina tuvieron una edad mayor de 52 años en comparación con 39% de pacientes con que recibieron tratamiento ( $p=0.005$ ). No existieron diferencias entre el género, tabaquismo, alcoholismo, diabetes, child al diagnóstico, características de las varices esofágicas, uso de espirolactona o cualquier otro medicamento y presencia de nódulos de regeneración por ultrasonido. En la **tabla 3** se muestran los exámenes de laboratorio de los pacientes que recibieron colchicina y de los que no la recibieron. El porcentaje de pacientes con leucocitos menores de 4.6 fue de 66 y 40%, en el grupo control y en el que recibió colchicina respectivamente ( $p=0.005$ ). La relación albúmina/globulina menor de 1 fue significativamente mayor en el grupo control (75%) en comparación con el grupo de colchicina (56%) con  $p=0.05$ . La proporción de pacientes con alfa<sub>2</sub> globulina mayor de 4 (mediana de la población) fue mayor

en el grupo que recibió colchicina (31%) vs el grupo sin tratamiento (10%) con  $p=0.032$ .

Diez y siete por ciento de pacientes desarrollaron HCC; el diagnóstico se realizó por biopsia en 35% y por elevación de alfa feto proteína y masa hepática en 65%; el tiempo promedio entre el diagnóstico de cirrosis y el diagnóstico de HCC fue de  $208 \pm 8$  meses; la media de sobrevida fue de  $8 \pm 2$  meses. En la **tabla 4 y 5** se muestran las características clínicas y de laboratorio de los pacientes que desarrollaron o no HCC. Los factores asociados a desarrollo de HCC fueron edad mayor de 52 años ( $p=0.007$ ) (**Figura 1A**), presencia de diabetes mellitus ( $p=0.04$ ) (**Figura 1B**), plaquetas menos de 116 ( $p=0.0011$ ) (**Figura 1C**) y elevación de alfa feto proteína mayor de 4 al diagnóstico ( $p=0.008$ ) (**Figura 1D**).

El porcentaje de pacientes que desarrollaron HCC fue significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron colchicina en comparación con aquellos que no la recibieron (26 vs 10.3%  $p=0.0001$ ). El tiempo de desarrollo de HCC fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron colchicina con un tiempo de  $221 \pm 10$  meses vs  $156 \pm 9$  meses de los pacientes que no recibieron tratamiento con colchicina ( $p=0.0001$ ). La sobrevida específica por HCC y la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con colchicina ( $215 \pm 15$  vs  $236 \pm 8$  meses con  $p=0.0001$  y  $116 \pm 15$  vs  $184 \pm 8$  meses con  $p=0.001$  respectivamente) (**Figura 2A, 2B, 2C**).

En el análisis multivariado los factores que persisten siendo significativos son la edad igual o mayor de 52 años ( $p=0.04$ ), plaquetas menores de 116 ( $p=0.03$ ), y el tratamiento con colchicina ( $p=0.05$ ).

Durante el seguimiento de 3 y 5 años, los que recibieron colchicina y los que no recibieron presentaron mejoría en su Child en 2.5 y 9% respectivamente; permanecieron igual en 37 y 35% respectivamente; y progresaron a Child B y C en 60 y 56% respectivamente ( $p=0.547$ ).

## DISCUSIÓN

Han sido reportados diversos análisis de factores de riesgo para HCC en pacientes con cirrosis hepática (Velásquez et al 2004). Nosotros encontramos en el análisis multivariado dos variables asociadas a HCC (la edad y cuenta plaquetaria) los cuales son concordantes con otros estudios publicados (Ganne-Carrié et al 1996).

El tratamiento de colchicina en pacientes con cirrosis hepática es controversial. En nuestro instituto se desarrollo un estudio aleatorizado que demostró mejoría en la supervivencia global. Sin embargo otros estudios aleatorios no lograron demostrar beneficio sobre la mortalidad global, mortalidad hepática y progresión de la fibrosis (Rambali & Gluud 2001). Debido a esta controversia, en pocas partes del mundo se continúa con colchicina para el tratamiento de la cirrosis hepática. Hasta antes de nuestro estudio Ningún estudio ha evaluado si la colchicina es capaz de prevenir el desarrollo de hepatocarcinoma.

La infección crónica por VHC es considerada uno de las principales causas de la aparición de HCC en países occidentales. El mecanismo fundamental para el cual HCV esta relacionado a HCC es desconocido. La mayor parte de los datos muestran que el VHC juega un papel indirecto en el desarrollo tumoral al promover inflamación crónica hepática (Colombo 1999). Nosotros encontramos un retardo significativo en el tiempo de desarrollo de hepatocarcinoma ( $221 \pm 10$

vs 156 ±9 meses), y una reducción en la frecuencia de HCC (26 vs 10 %). Es probable que la colchicina pueda disminuir el proceso de inflamación crónica, sin embargo esto también tendría un efecto protector sobre la fibrosis y mortalidad relacionada con la función hepática. Otro mecanismo que pudiera intervenir en la protección de colchicina es su efecto antimicótico que pudiera generar disminución de la proliferación celular hepática consecuencia de la reacción inflamatoria, previniendo mutaciones que puedan derivar en la generación de HCC.

Nosotros encontramos que los pacientes con cirrosis mayores de 52 años de edad, desarrollan en menor tiempo HCC. Esto puede ser consecuencia de mayor tiempo de evolución de la cirrosis en nuestro estudio antes de ingresar al instituto, sin embargo un estudio prospectivo demostró que pacientes mayores de 55 años, tienen 4 veces más riesgo de desarrollar HCC (Velásquez et al 2004). También encontramos baja cuenta de plaquetas es asociado con un riesgo aumentado para desarrollar HCC. Otros investigadores han reportado resultados comparables (Velásquez et al 2004, Ikeda et al 1993). Nosotros pensamos que estos resultados reflejan un grado de disfunción hepática y un alto grado de hipertensión portal, consecuencia de una más prolongada enfermedad. Aunque para algunos investigadores el desarrollo de HCC no necesariamente esta relacionado con un mayor estadiaje de la enfermedad (Colombo et al 1991), sin embargo es bien reconocido que la duración de la infección es fuertemente asociado con el desarrollo de HCC (Di Bisceglie 1997).

En contraste con algunos investigadores, nosotros no encontramos una significativa relación entre otros factores, como es el género y niveles de AFP. En otros estudios, la incidencia acumulativa de HCC fue mayor en hombres que en mujeres (16 vs 6% a 4 años) (Ganne-Carrié et al 1996). El papel de la alfa feto proteína en el diagnóstico es controversial. En algunos estudios, un nivel basal alto de alfa feto proteína ha sido un factor de riesgo para HCC (Bolondi et al 2001). Otro factor de riesgo que solo encontramos en el análisis univariado fue el antecedente de diabetes mellitus. Diversos estudios han encontrado que la diabetes mellitus esta asociado de manera independiente a HCC con un RR de 1.98, sin embargo los mecanismos probables se desconocen (Yuan et al 2004, Regimbeau et al 2004, El-Serag 2004)

En conclusión, nuestro estudio parece demostrar que la colchicina puede prevenir el desarrollo de hepatocarcinoma independientemente de otros factores que influyen en el desarrollo de HCC. Una limitante a esta observación es el hecho de que los pacientes que recibieron colchicina tenían menor edad de aquellos que no la recibieron, y esto podría reflejar un estadio más avanzado de la cirrosis. Sin embargo, el efecto protector de la colchicina fue significativo durante el análisis multivariado. Es necesario realizar estudios prospectivos que confirmen esta observación, con un gran número de pacientes y a largo plazo.

## REFERENCIAS

Aguayo A, Patt YZ. Liver cancer. Clin Liver Dis. 2001;5:479-507

Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 Update. Seminars Arthritis Rheumatism 1998, 28: 48-59

Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nature Review Cancer 2004, 4: 253-265.

Kershenobich, Niel E, Waitier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattan D. Effect of colchicine on lymphocytes and monocytes function and its relation to fibroblast proliferation in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1990, 11: 205-209

Okuda K. Hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000, 32: (S1): 225-237.

Hasan F, Jeffers LJ, De Medina M, Reddy KR, et al. Hepatitis-C associated hepatocellular carcinoma. Hepatology 1990;12:589-91.

Nissen NN, Martin P. Hepatocellular carcinoma: the high risk patient. J Clin Gastroenterol. 2002;35 (Suppl. 2):S79-85

Colombo M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 1999; 19: 263-269.

Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F. Surveillance programme of cirrhosis patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001, 48: 251-259.

Monto A, Wright T. The epidemiology and prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Seminars Oncol* 2001, 28: 441-9.

EL-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in United States. *Hepatology* 2001, 33: 62-65

Nava-Ocampo AA, Suster S, Murirel P. Effect of colchicine and ursodeoxycholic acid on hepatocyte and erythrocyte membranes and liver experimentally induced carbon tetrachloride cirrhosis in rats. *Eur J Clin Invest* 1997, 27: 77-84.

Ehrlich HP, Bornstein P. Microtubules in transcellular movement of procollagen. *Nat New Biol* 1972, 238(87):257-60

El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):460-8.

Harris ED Jr, Krane SM. Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1971, 14(6):669-84.

Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis or cirrhosis. *Liver* 2001,21(2):129-36.

Velazquez R, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorriós NG, Martínez I, Rodrigo L. Prospective Análisis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003, 37: 520-7.

Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao, Pérez Tamayo R, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1998, 318: 1709-13.

Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, Deny P, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996, 23: 1112-8.

Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):1009-17.

Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, Degos F, Farges O, Belghiti J. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S69-73.

**Tabla 2.**

Variable	No colchicina (%)	Colchicina (%)	<i>p</i>
Género Femenino	61	69	0.14
Edad ≥52	55	39	0.005
Tabaquismo	31.5	33	0.74
Alcoholismo	30	38	0.116
Child diagnóstico A/B/C	50/42/8	62/32/6	0.1
VE Ausencia/pequeñas/ Grandes con mal pronóstico	8/56/36	18/53/28	0.43
DM	31	25	0.2
Espiro lactona	65	72	0.175
Nódulos de regeneración	27	29	0.768
Hepatocarcinoma	26	10.3	0.0001

**Tabla 3.**

Variable	No colchicina (%)	Colchicina (%)	<i>p</i>
Leucos <4.6	66	40	0.005
Plaquetas <116	47	50	0.75
Hemoglobina < 13.4	54	48	0.48
Bilirubinas totales >1.3	50	50	0.9
AST> 66	42	48	0.48
ALT> 59	51	49	0.85
Fosfatasa alcalina> 127	39	55	0.08
Albúmina < 3,35	45	52	0.44
Albúmina/globulina < 1	75	56	0.05
Tiempo de protrombina> 1.2	8	10	0.57
Alfafeto proteína>4	10	31	0.032

**Tabla 4.**

Variable	HCC (media en meses)	<i>p</i> AU	<i>p</i> AM
Género (femenino vs masculino)	209±9 vs 183±7.6	0.7	
Edad (<52/≥52)	223 ±8 vs 155 ±5.9	0.007	0.04
Tabaquismo (ausente/ presente)	205 ±8.8 vs 158 ±5.6	0.45	
Alcoholismo (ausente/ presente)	220 ±7 vs 172 ±7.6	0.2	
Child diagnóstico (A/B/C)	184± 6.7 vs 208 ±13 vs 186 ±16	0.82	
VE (Ausencia/pequeñas/ Grandes con mal pronóstico)	198 ±11 vs 203 ±11 vs 166 ±6.5	0.5	
DM (ausente/ presente)	209 ±10 vs 169 ±9	0.04	0.62
Espiro lactona (uso vs no uso)	168 ±10 vs 214 ±9	0.7	
Nódulos de regeneración (ausente/ presente)	147 ±7 vs 155 ±17	0.26	

ESTE TEXTO NO DEBE SER USADO PARA PUBLICACIONES

**Tabla 5.**

Variable	HCC (media en meses)	<i>p</i> AU	<i>p</i> AM
Leucos <4.6	169 ±7 vs 183 ±13	0.666	
Plaquetas <116	163 ± 9.7 vs 211 ±6	0.0011	0.03
Hemoglobina < 13.4	167 ±5 vs 170 ±10	0.14	
Bilirubinas totales >1.3	186 ±9.7 vs 194 ±7.56	0.727	
AST> 66	194 ±7.7 vs 190 ±8.8	0.72	
ALT> 59	192 ±89.31 vs 191±8	0.85	
Fosfatasa alcalina> 127	170 ±7 vs 205±7	0.113	
Albúmina < 3,35	172 ±7 vs 189 ±10	0.7	
Albúmina/globulina < 1	184 ±8.7 vs 193 ± 7	0.22	
Tiempo de protrombina> 1.2	190 ±7 vs 164 ±13	0.56	
Alfafeto proteína>4	155 ±5 vs 123 ±13	0.008	0.2

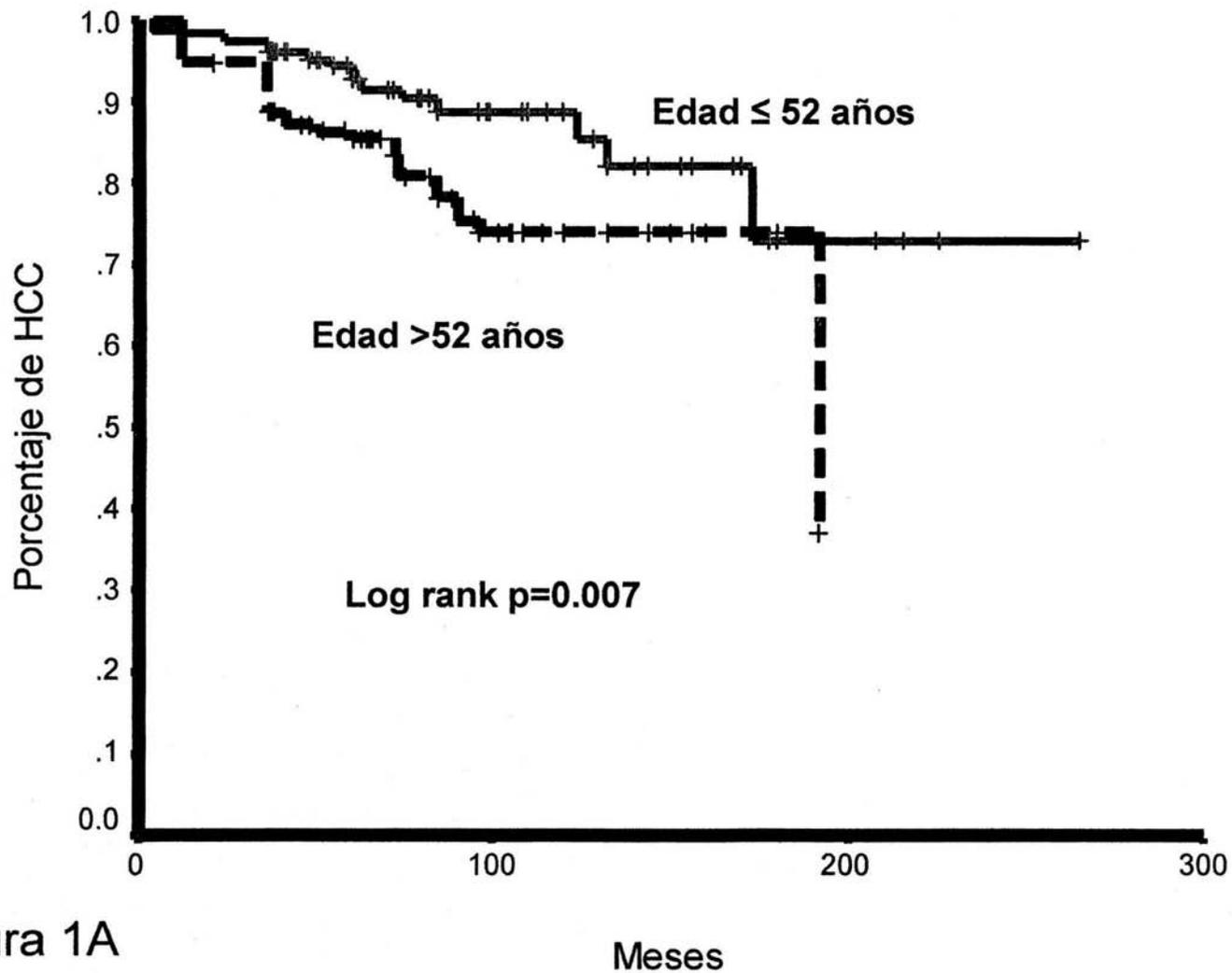


Figura 1A

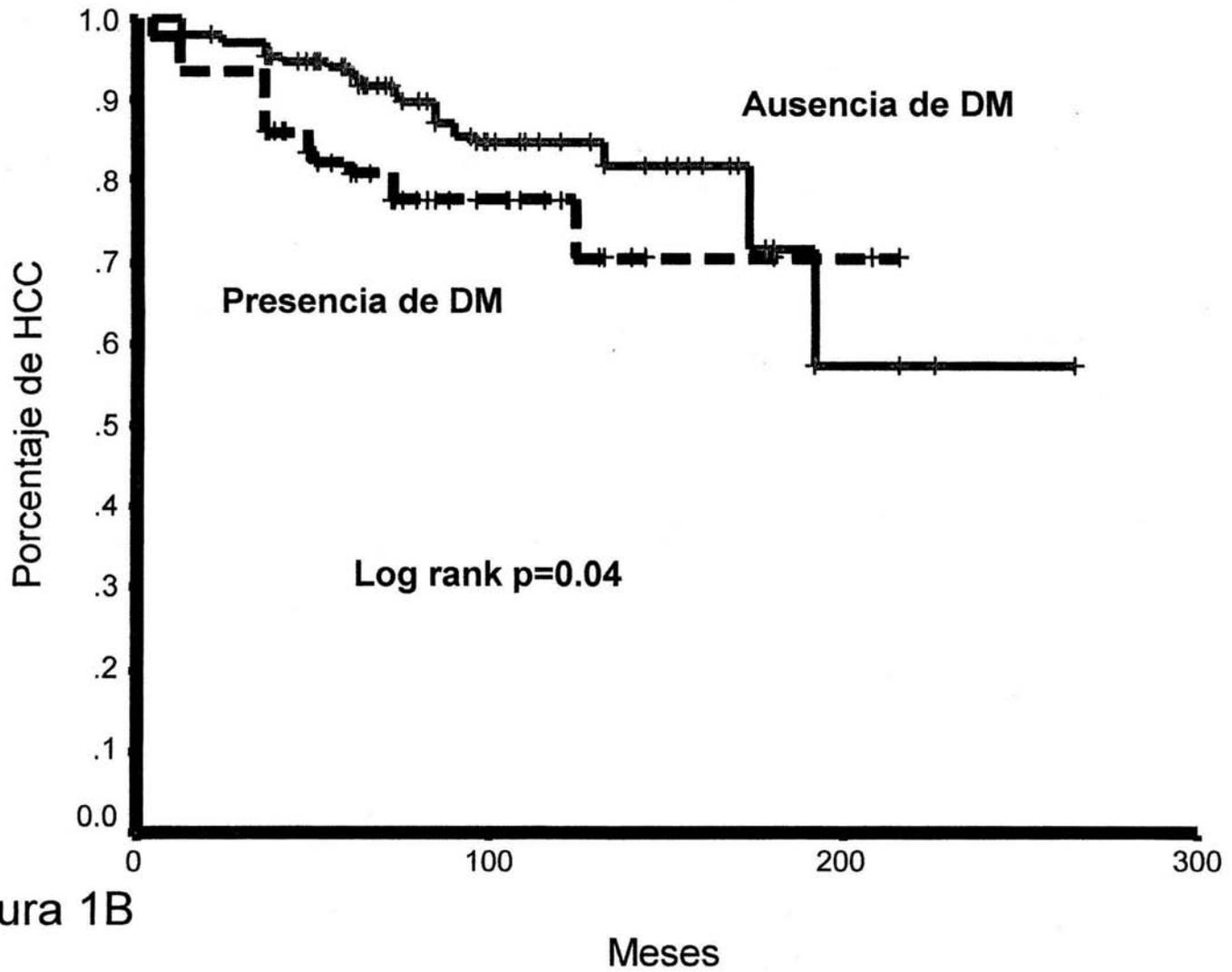


Figura 1B

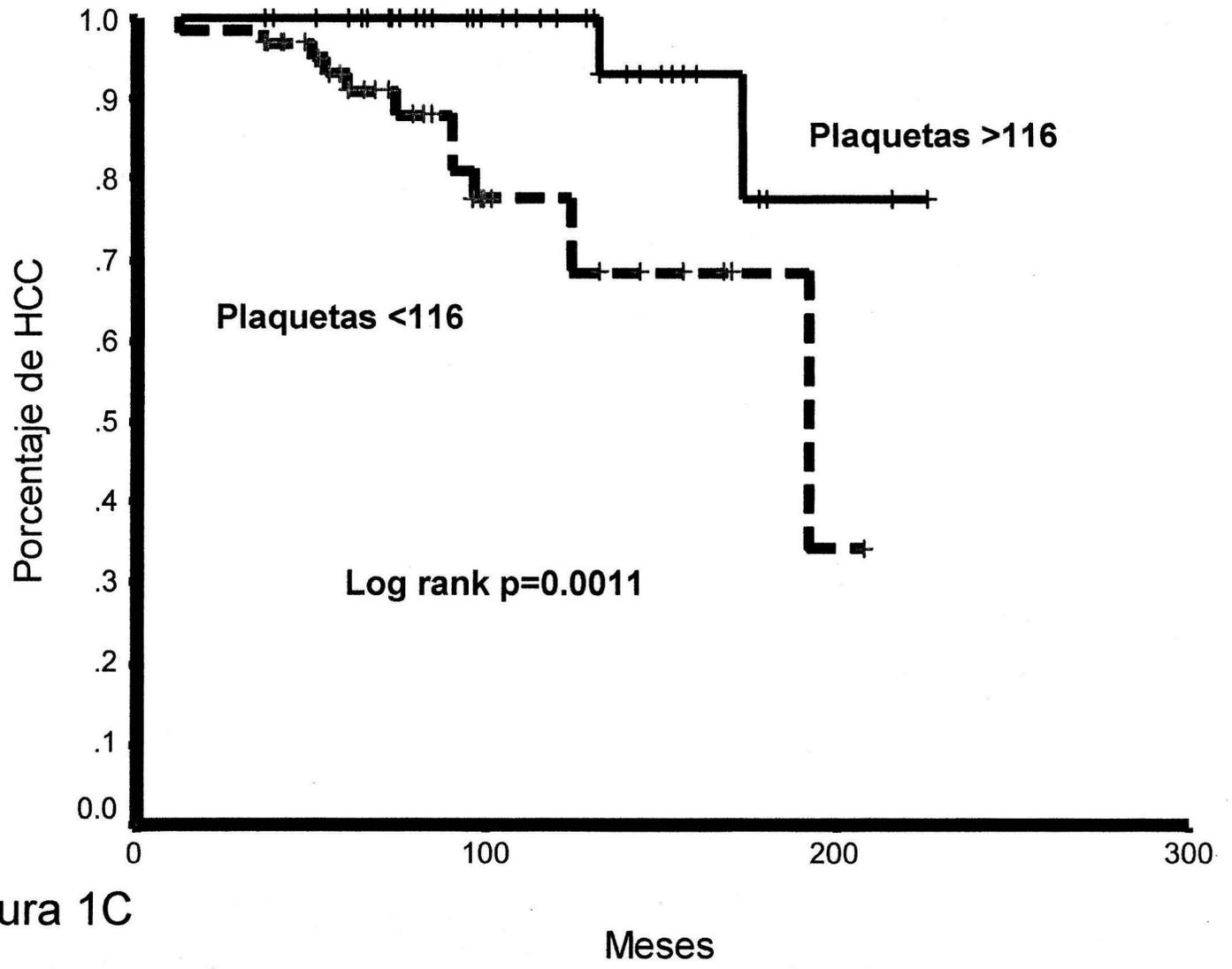


Figura 1C

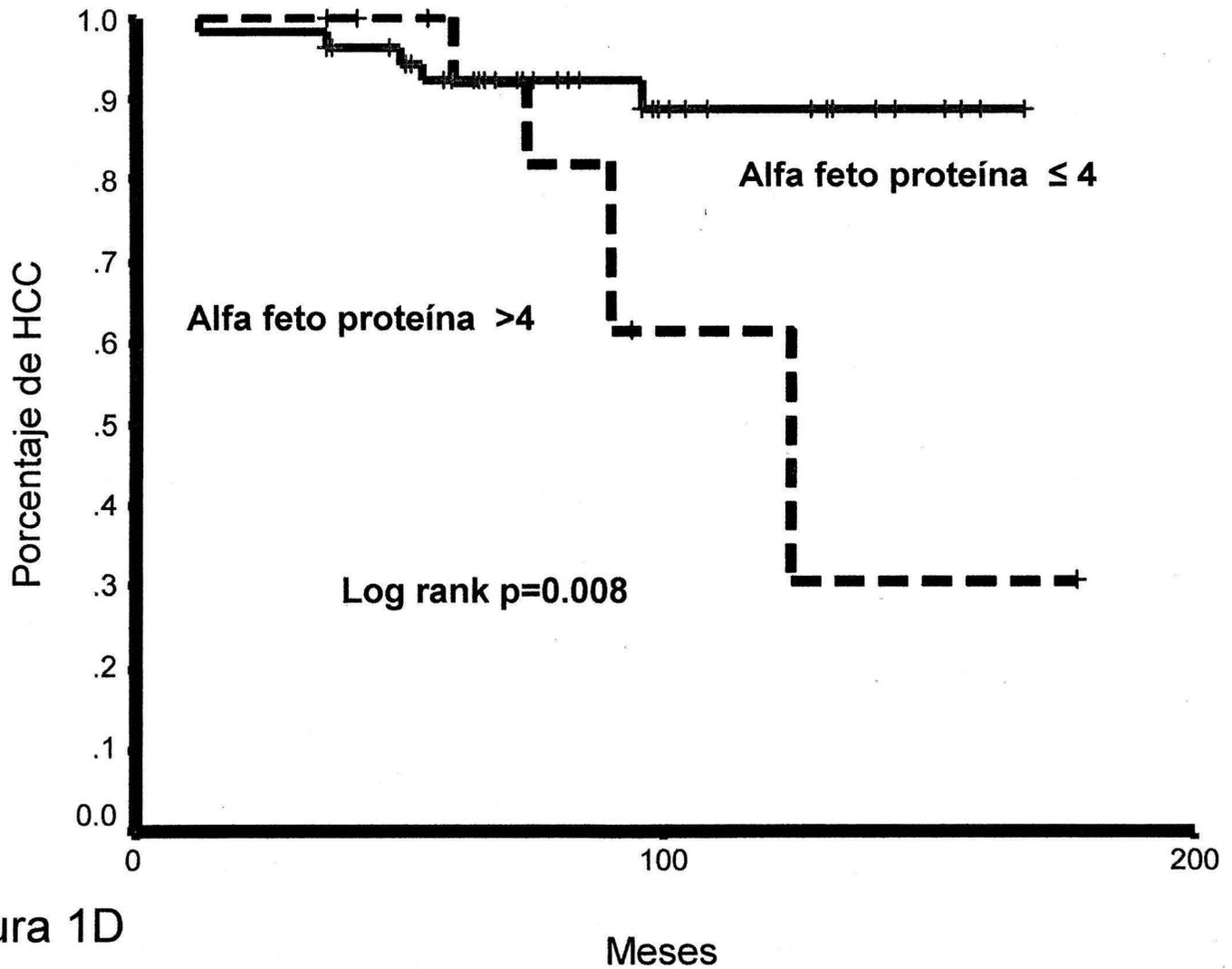


Figura 1D

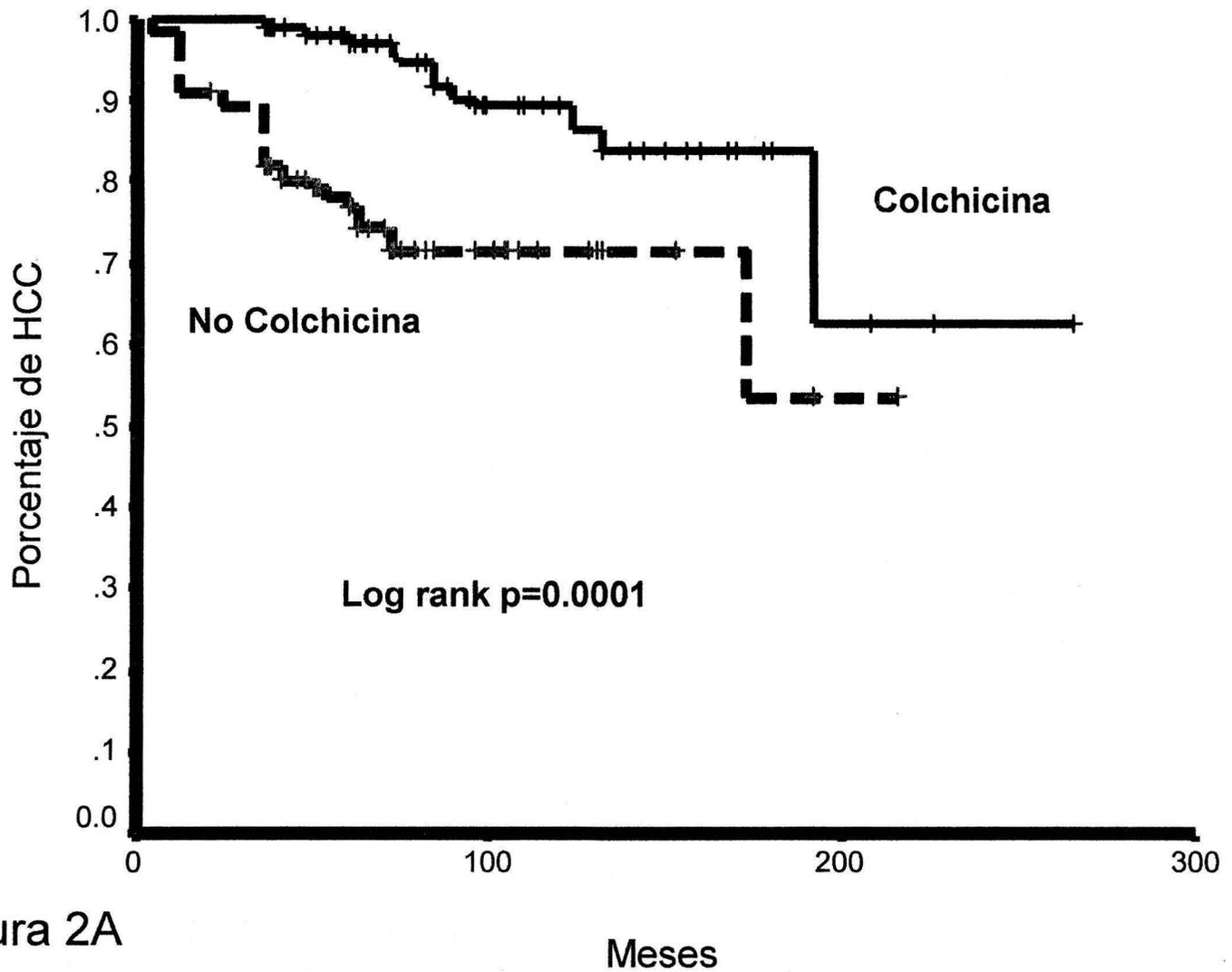


Figura 2A

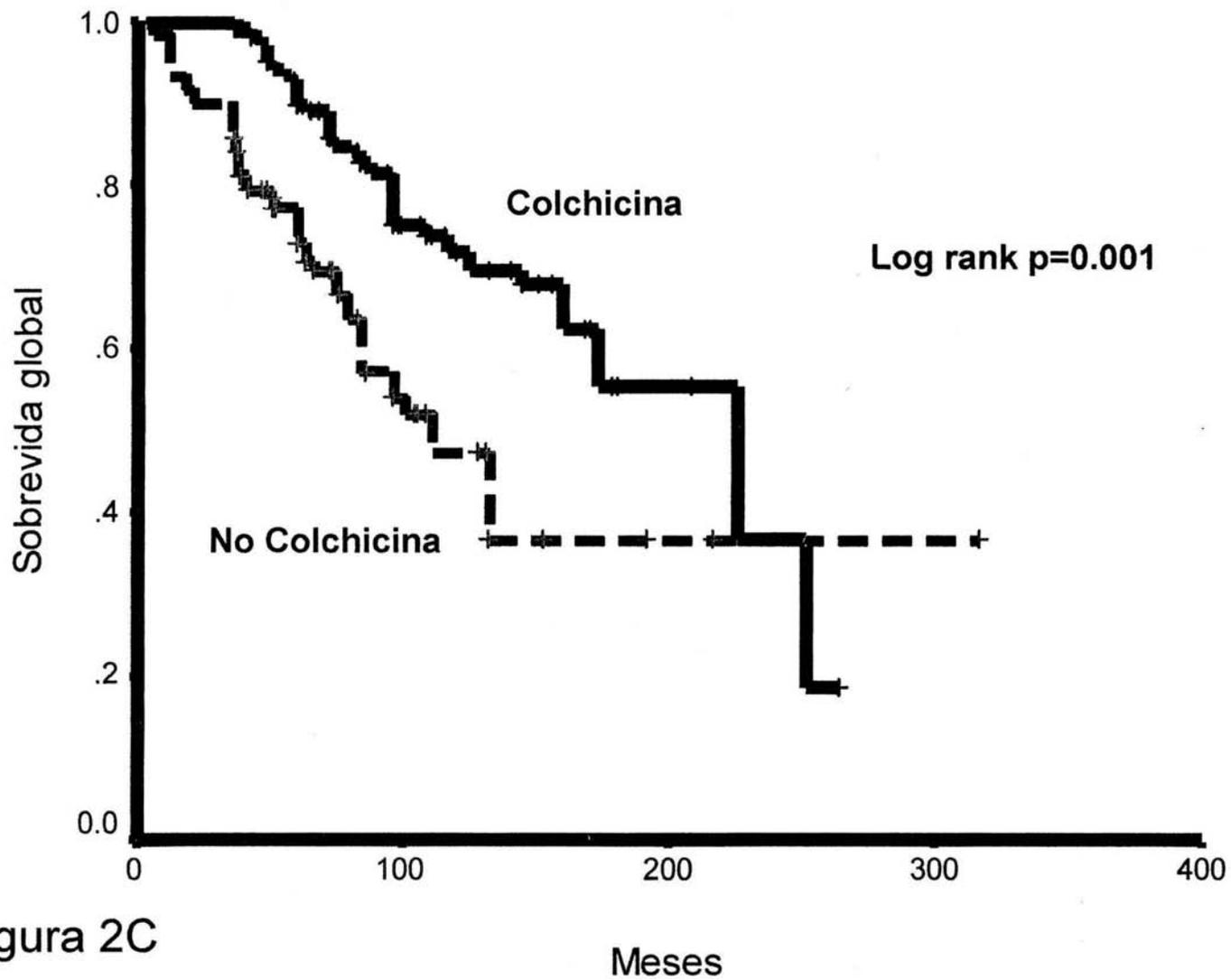


Figura 2C

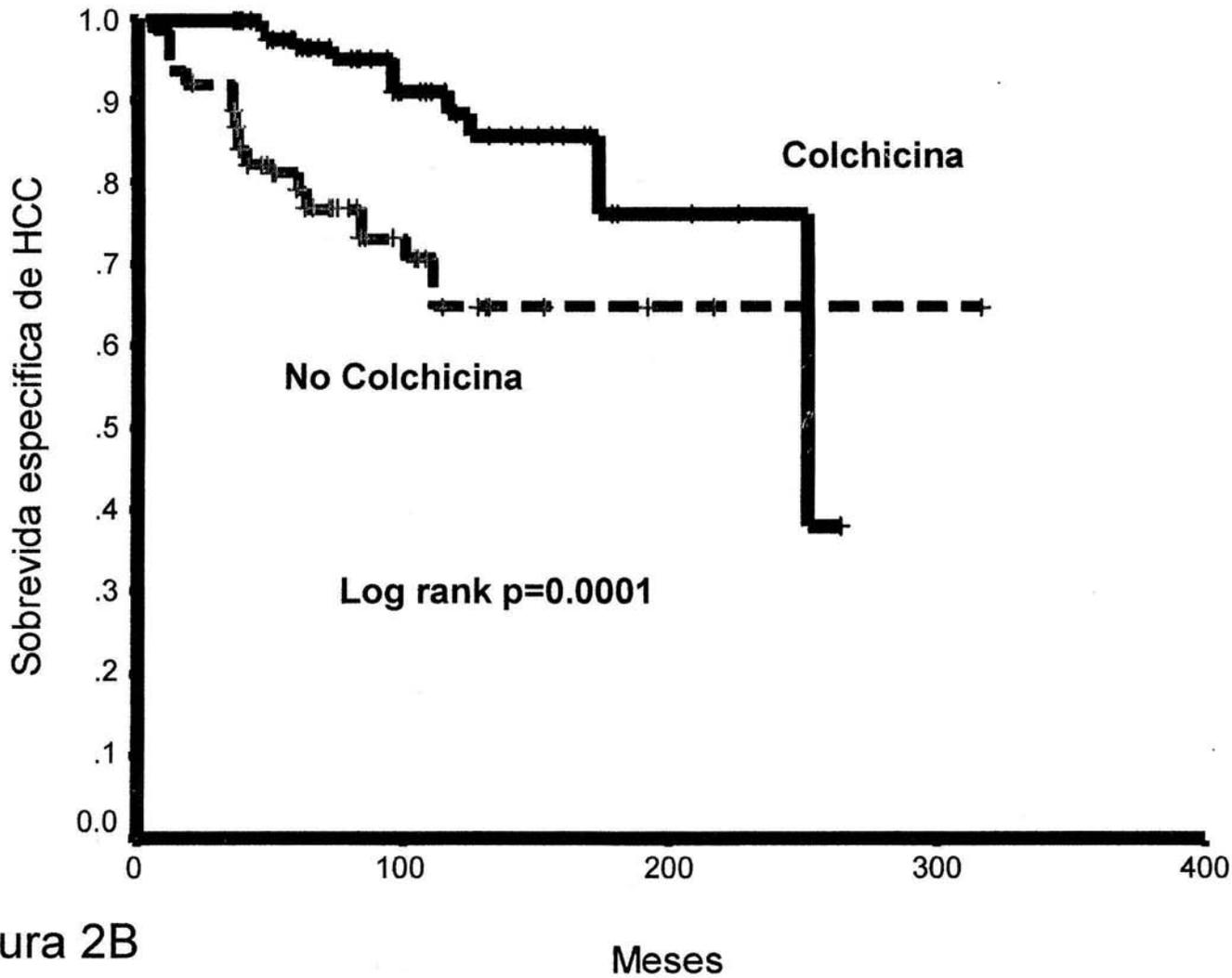


Figura 2B