

## Biopsia hepática en pacientes con infección crónica por el VHC: experiencia de un hospital comarcal

E. Ubiña Aznar, I. Méndez Sánchez, R. Rivera Irigoin, F. Vera Rivero, N. Fernández Moreno, G. García Fernández, J.M. Navarro Jarabo, F. Fernández Pérez, P. Moreno Mejías, A. Pérez Aisa y A. Sánchez Cántos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Málaga. España.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La biopsia hepática es una herramienta muy importante en la evaluación de los pacientes con hepatitis crónica C. Es una técnica no exenta de complicaciones, y que presenta una serie de limitaciones (falta de representatividad del órgano y variabilidad interobservador en la interpretación de la muestra). Por tanto, debido a sus limitaciones y al desarrollo de nuevas técnicas no invasivas, en la actualidad el papel de la biopsia hepática está siendo revaluado.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo y retrospectivo de las biopsias hepáticas realizadas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, durante enero de 2002 a enero de 2005. Se analizaron los siguientes aspectos: *a)* edad, sexo, genotipo, histología del cilindro hepático y porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento tras la realización de la biopsia hepática; *b)* descripción de las indicaciones de la biopsia en nuestros pacientes, así como las causas de la ausencia de tratamiento después de realizada la biopsia; *c)* si la decisión de iniciar tratamiento se encontró influida por el grado de lesión histológica, y *d)* si existía correlación entre el grado de lesión histológica y los valores de transaminasas.

**RESULTADOS:** Se incluyó a 156 pacientes, de los que el 72% recibió tratamiento tras la realización de la biopsia. Las transaminasas se encontraban elevadas en el 86%. En el grupo de pacientes tratados, la alanina aminotransferasa (ALT) se encontraba elevada en el 92,30%, y en el grupo de pacientes no tratado, lo estaba en el 66%. La causa más frecuente de no tratamiento tras la realización de la biopsia fue la presencia de lesiones histológicas mínimas. El resultado histológico fue el siguiente: G0 en el 2%, G1 en el 26,8%, G2 en el 47,7%, G3 en el 22,2% y G4 en el 1,3%; con respecto al estadio de la fibrosis fue: F0 en el 7,2%, F1 en el 30,1%,

F2 en el 37,9%, F3 en el 19,6% y F4 en el 5,2%. Los pacientes con ALT normal presentaban, en el 41%, lesiones  $\geq$  F2, mientras que los del grupo de ALT elevada mostraban lesiones  $< 2$  en el 33%.

**CONCLUSIÓN:** La biopsia hepática sería útil en los pacientes con indicación de tratamiento, pero con una elevada posibilidad de presentar efectos secundarios durante su duración, así como en los pacientes con transaminasas normales, donde el grado de fibrosis observado podría influir en la actitud terapéutica.

### LIVER BIOPSY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: EXPERIENCE IN A DISTRICT HOSPITAL

**INTRODUCTION:** Liver biopsy is a highly useful tool in the evaluation of patients with chronic hepatitis C. However, the technique is not free of complications and presents a series of limitations (lack of representativity and interobserver variability in sample interpretation). Due to these limitations and the development of new noninvasive techniques, the role of liver biopsy is currently being reevaluated.

**MATERIAL AND METHOD:** We performed a descriptive retrospective study of liver biopsies performed in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection from January 2002 to January 2005. Age, gender, genotype, histology of the hepatic cylinder, and the percentage of patients who received treatment after liver biopsy was analyzed. The indications for biopsy in our patients and the reasons for nontreatment after biopsy were identified. We also analyzed whether the decision to start treatment was influenced by the histological grade of the lesion and whether there is any association between histological grade and transaminase levels.

**RESULTS:** A total of 156 patients were included and 72% received treatment after biopsy. Transaminase levels were elevated in 86%. Alanine aminotransferase (ALT) levels were elevated in 92.30% of treated patients and in 66% of untreated patients. The most frequent cause of nontreatment after biopsy was fibrosis stage  $< 2$ . The histological results were as follows: G0 in 2%, G1 in 26.8%, G2 in 47.7%, G3 in 22.2% and G4 in 1.3%; stage of fibrosis was F0 in 7.2%, F1 in

Correspondencia: Dra. E. Ubiña Aznar.  
Palencia, 41, 4.º A. 18008 Granada. España.  
Correo electrónico: estherillaua@hotmail.com

Recibido el 16-11-2004; aceptado para su publicación el 23-2-2006.

30.1%, F2 in 37.9%, F3 in 19.6%, and F4 in 5.2%. Fibrosis was advanced ( $F \geq 2$ ) in 41% of the patients with normal ALT levels and was mild ( $< F2$ ) in 33% of those with elevated ALT levels.

**CONCLUSION:** Liver biopsy could be useful in patients with indication for treatment but a high risk of treatment-related adverse effects, as well as in those with normal transaminase levels, in whom the degree of fibrosis observed could influence the therapeutic approach.

## INTRODUCCIÓN

La biopsia hepática es un importante método diagnóstico en la evaluación de los pacientes con hepatitis crónica C<sup>1,2</sup>. Ello ha permitido establecer el diagnóstico con seguridad de una hepatitis crónica o cirrosis, excluir otras hepatopatías o evaluar posibles procesos patológicos concomitantes; además, permite definir el grado de las lesiones, el pronóstico de la enfermedad y la necesidad de instaurar tratamiento antiviral, y ayuda a predecir la respuesta al tratamiento<sup>2</sup>.

Sin embargo, el papel de la biopsia hepática en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C está siendo reexaminado en la actualidad<sup>1,3</sup>.

En los últimos años, se ha avanzado mucho en el desarrollo de nuevas técnicas bioquímicas, serológicas, biológicas y moleculares e, incluso, de imagen, que permiten una identificación etiológica de las enfermedades del hígado, así como el grado y el estadio de las lesiones histológicas hepáticas.

La biopsia hepática es una técnica que tiene inconvenientes y limitaciones. Se trata de una prueba invasiva que puede causar complicaciones leves, como dolor tras la punción (30%), complicaciones graves (3%), incluida la hemorragia y la peritonitis biliar, e incluso ser mortales (0,03%)<sup>4</sup>. El tamaño de la muestra obtenida representa únicamente entre 1/100.000 y 1/30.000 de la totalidad del órgano. Colloredo et al<sup>5</sup> consideran que el cilindro hepático debe tener, como mínimo, 2 cm de largo y 1,5 mm de ancho, mientras que Badossa et al<sup>6</sup> refieren que la longitud del cilindro debe ser de 2,5 cm. Además, para que el anatomopatólogo pueda valorarla correctamente, la muestra debe tener al menos 11 espacios porta, lo que se consigue con unos cilindros de dicho tamaño. Por último, a los problemas de representatividad se suma la gran variabilidad en la interpretación de las lesiones entre los diferentes patólogos (variabilidad interobservador) e incluso en un mismo patólogo, cuando valora una misma muestra en 2 momentos diferentes (variabilidad intraobservador)<sup>7</sup>.

En el presente trabajo se han revisado, de forma retrospectiva, durante 3 años, las indicaciones de la biopsia hepática en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), el resultado histológico de las muestras, si el grado de lesión histológico influyó en la decisión de instaurar tratamiento y si los valores de transaminasas se correlacionaban con el daño histológico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo en pacientes a los que se le realizó una biopsia hepática por presentar infección crónica por el VHC. La biopsia hepática se llevó a cabo en el Servicio de Digestivo del Hospital Costa del Sol, de Marbella, durante enero de 2002 a enero de 2005. El instrumental utilizado para la realización de la biopsia fue la aguja de Menghini o la pistola automática, y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de infección crónica por el VHC por la presencia de anticuerpos frente al VHC mediante una técnica de ELISA-3 y de ARN-VHC, mediante una prueba de detección cualitativa.

El sistema de puntuación utilizado para la clasificación histológica de la gravedad de la lesión (grado y estadio) fue el sistema de Scheuer modificado.

Se han cumplimentado formularios de recogida de datos, de forma retrospectiva, con información obtenida de registros informáticos y/o documentación clínica.

Se han analizado los siguientes aspectos: *a*) edad, sexo, genotipo, histología del cilindro hepático y porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento tras la realización de la biopsia hepática; *b*) descripción de las indicaciones de la biopsia en nuestros pacientes, así como las causas de la ausencia de tratamiento después de realizada la biopsia; *c*) si la decisión de iniciar tratamiento se encontró influida por el grado de lesión histológica, y *d*) si existía correlación entre el grado de lesión histológica y los valores de transaminasas.

### Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante el empleo del paquete estadístico informático SPSS, versión 11.5. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE), y las cualitativas, como porcentajes. Se analizaron las posibles diferencias entre ambos grupos con el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Se incluyó a 156 pacientes biopsiados (106 varones y 50 mujeres) con una edad media de 42,03 años (rango, 20-62) y una relación varón:mujer de 2:1.

El cilindro hepático obtenido no fue suficiente para ofrecer un diagnóstico anatomopatológico en el 1,9% y el 28% de los pacientes no inició tratamiento después de realizada la biopsia hepática.

El genotipo de los pacientes tratados, por orden de frecuencia, fue el siguiente: genotipo 1 (59,13%), genotipo 3 (26,08%), genotipo 4 (7,82%) y genotipo 2 (6,95%). La carga viral era  $> 800.000$  U/ml en el 22%,  $< 800.000$  U/ml en el 60% y no conocida en el 18%.

De los 156 pacientes biopsiados, 134 (86%) tenían unos valores de transaminasas elevados y en 22 (14%) eran normales. De los 134 pacientes con valores de transaminasas elevados, 108 fueron tratados y 26 no recibieron tratamiento, mientras que de los 22 pacientes con transaminasas normales, 9 fueron tratados y 13 no recibieron tratamiento.

Las causas de la ausencia de tratamiento en los pacientes con cifras de transaminasas elevadas tras la realización de la biopsia fueron las siguientes: estadio de fibrosis  $< 2$  (46,15%), rechazo del paciente a iniciar el tratamiento a pesar de estar indicado (12,82%), deseo del paciente de conocer el daño histológico de su hígado (12,82%), planificar descendencia (10,25%), anemia (2,56%), síndrome depresivo (2,56%), enfermedad tiroidea (2,56%), tratamiento con flebotomías (2,56%), alcoholismo (5,26%) y pérdida de seguimiento (2,56%) (fig. 1).

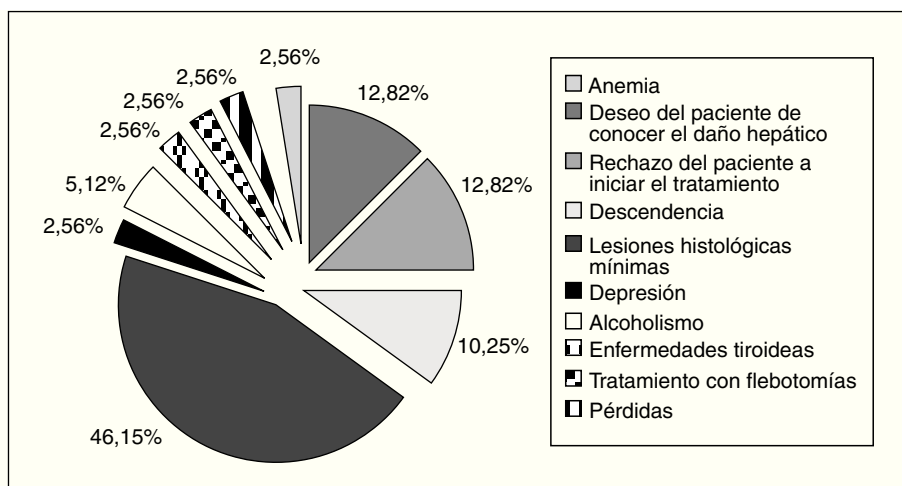


Fig. 1. Causas de la ausencia de tratamiento en pacientes biopsiados con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y transaminasas elevadas.

Tras la aplicación del sistema de puntuación de Scheuer modificado, encontramos que el grado de actividad necroinflamatoria en el total de pacientes con muestra suficiente para realizar un diagnóstico fue el siguiente: G0 en el 2%, G1 en el 26,8%, G2 en el 47,7%, G3 en el 22,2% y G4 en el 1,3%; con respecto al estadio de fibrosis, fue F0 en el 7,2%, F1 en el 30,1%, F2 en el 37,9%, F3 en el 19,6% y F4 en el 5,2%.

Además, se analizó el grado y el estadio histológico, y el grupo total de pacientes se dividió en los que recibieron tratamiento y en los que no fueron tratados (figs. 2 y 3).

Por último, se observó que los pacientes con valores de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) persistentemente elevados presentaban un estadio de fibrosis  $\geq 2$  en el 67% y un estadio  $< 2$  en el 33%; mientras que en el grupo de pacientes con valores de transaminasas normales, el 41% presentaba lesiones avanzadas en la biopsia hepática ( $F \geq 2$ ), frente al 59% con lesiones poco avanzadas ( $F < 2$ ) ( $p < 0,02$ ).

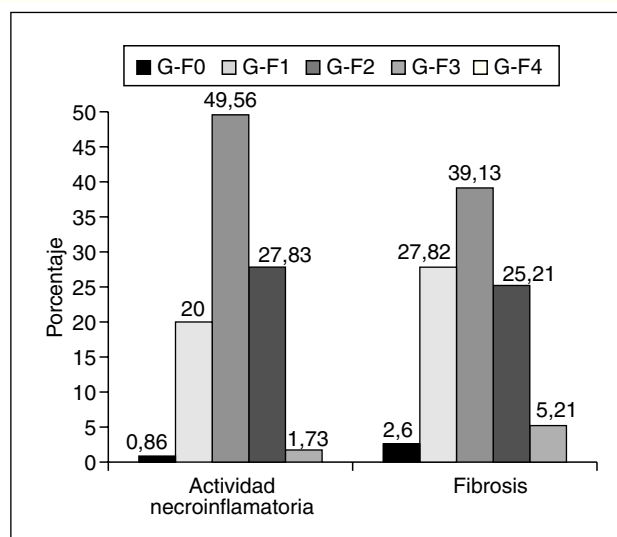


Fig. 2. Histología del cilindro hepático en pacientes tratados.

## DISCUSIÓN

La biopsia hepática ha sido la técnica que ha permitido el conocimiento de las enfermedades hepáticas y, por tanto, las alteraciones histológicas de cada entidad, por lo que ha supuesto la herramienta central del diagnóstico y el seguimiento evolutivo de éstas.

En los últimos años se ha avanzado mucho en la identificación etiológica de las enfermedades hepáticas por medios no invasivos, como las nuevas técnicas bioquímicas, serológicas, biologicomoleculares e incluso de imagen, que nos permiten conocer el grado y el estadio de las enfermedades del hígado. Estos logros han comenzado a cuestionar la necesidad absoluta de realizar la biopsia hepática.

En las reuniones de consenso de los National Institutes of Health (NIH), de 1997, y de la European Association for the Study of Liver Disease (EASLD), de 1999, la biopsia hepática era considerada el *gold standard* para la evaluación del daño histológico en el hígado<sup>8,9</sup>. Sin embargo,

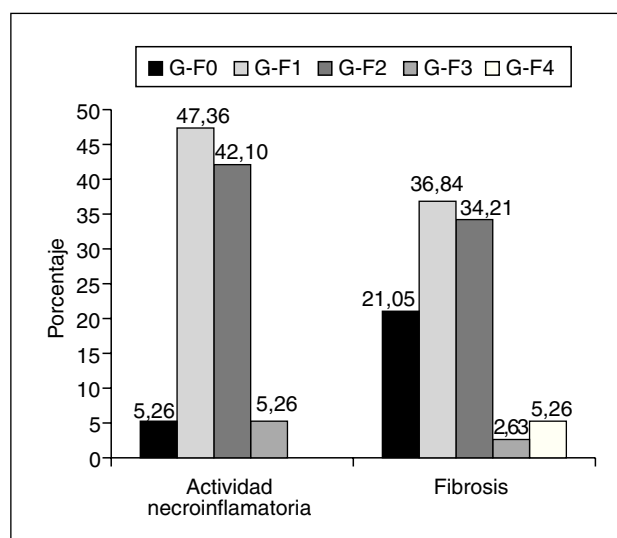


Fig. 3. Histología del cilindro hepático en pacientes no tratados.

desde la publicación de las conclusiones de la Conferencia de Consenso francesa del año 2002 se reconoce que la biopsia hepática puede no ser necesaria en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento<sup>10</sup>.

La mayor controversia acerca de la necesidad de realizar una biopsia pretratamiento se plantea actualmente en relación con la infección crónica por el VHC, ya que en las diferentes reuniones de consenso se consideran candidatos a tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina todos los pacientes con viremia positiva, con independencia del grado de lesión histológica<sup>11,12</sup>.

Por tanto, la necesidad de realizar la biopsia hepática en estos pacientes dependerá de si el resultado histológico que se obtenga tras la realización de la biopsia va a modificar la actitud terapéutica del paciente. Actualmente, existen 2 direcciones a la hora de iniciar o no tratamiento; una de ellas es tratar a los pacientes con infección crónica por el VHC sin necesidad de biopsia, y por otro lado, sólo recibirían tratamiento los pacientes con lesiones avanzadas en la biopsia.

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHC que iban a iniciar tratamiento antiviral fueron sometidos a biopsia hepática (n = 156). Del total de los pacientes después de haber recibido el resultado histológico, sólo comenzó el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina el 72%.

En nuestro trabajo, el grado de lesión histológica influyó en la decisión de iniciar tratamiento, y encontramos que el 69,55% de los pacientes que recibieron tratamiento presentaba un grado de fibrosis > 2, mientras que en el grupo no tratado presentaba una fibrosis < 2 el 58%.

Las transaminasas, marcadores que reflejan la intensidad de la actividad necroinflamatoria del hígado, se encontraban elevadas en el 86% de los pacientes biopsiados, el 92,30% del grupo de pacientes tratados y el 66,66% del grupo de pacientes no tratados. Tras la realización de este segundo análisis se obtuvo un gran número de pacientes con transaminasas elevadas y que no recibieron tratamiento, lo que obligó a investigar las causas de por qué no se había instaurado en este grupo; se encontró que, de los pacientes que no recibieron tratamiento, el 46,15% presentaba lesiones histológicas mínimas, seguido de un grupo de pacientes (el 12,82%) no candidatos al tratamiento, que a pesar de conocer las complicaciones de la técnica, quisieron someterse a la biopsia para conocer el daño histológico de su hígado (fig. 1).

Por tanto, el resultado histológico de la biopsia en un grupo numeroso de pacientes con transaminasas elevadas influyó en la decisión de no iniciar un tratamiento antiviral de larga duración y con un alto riesgo de efectos secundarios.

Por último, se quiso conocer si los pacientes con valores de ALT persistentemente normales se correlacionaban con lesiones histológicas poco evolucionadas, ya que en todos los estudios existe un pequeño porcentaje de pa-

cientes que, aun teniendo cifras de ALT normales, la biopsia muestra lesiones avanzadas (1,5%)<sup>13</sup>. Igualmente, hay enfermos con cifras de ALT elevadas, en los que la biopsia demuestra la presencia de lesiones muy poco avanzadas (24,5%)<sup>13</sup>. Teniendo en cuenta que nuestro estudio es retrospectivo y que los resultados obtenidos pueden no ser representativos de la población general, obtuvimos que los enfermos con cifras de ALT normales presentaban un grado de fibrosis  $\geq 2$  (clasificación de Scheuer modificada) en un 41%; mientras que en el grupo de pacientes con cifras de ALT aumentadas, sólo el 33% presentaba una fibrosis < 2.

Por ello, creemos (sin olvidar las limitaciones actuales de las pruebas no invasivas y las complicaciones derivadas de la realización de la biopsia hepática) que esta técnica se debería plantear en 2 situaciones: a) en aquellos pacientes con indicación de tratamiento antiviral pero con alta posibilidad de efectos secundarios, en los que la existencia de escasa fibrosis aconsejaría no iniciarlo, y b) en todos los pacientes con infección crónica por el VHC y con transaminasas normales, ya que el hallazgo de fibrosis avanzada aconsejaría iniciar el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S152-60.
2. Desmet VJ, Gerber MA, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19:1513-20.
3. Gebo KA, Herlong HF, Tobenson MS, Jenckes NW, Chader G, Chanem KG, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systemic review. *Hepatology*. 2002;36:S161-72.
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495-500.
5. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-44.
6. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
7. Soloway RD, Baggenstross AH, Schoenfield LJ, et al. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Am J Dig Dis*. 1971;16:1082-7.
8. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Panel statement. Management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:S5-10.
9. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference Statement. Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002;36 Suppl 1:S3-20.
10. French Consensus Conference. Treatment of hepatitis C. Recommendations. Paris, February 2002. *Med Sci*. 2002;18:375-82.
11. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-27, February 1999. Consensus statement. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:3-8.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002;36 Suppl 1:3-20.
13. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JL, Weiland O, Marcelin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic finding in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*. 2002;36:973-7.