

Monitorización y biopsia

R.M. Morillas

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

EVALUACIÓN INICIAL

Inicialmente se realizará una historia clínica detallada y exploración física para evaluar la duración de la infección, cuantificar el consumo de alcohol, descartar adicción activa a drogas y evaluar los signos y síntomas de enfermedad hepática crónica. Los test iniciales de laboratorio incluyen pruebas de laboratorio hematológicas y bioquímicas estándar en todos los pacientes y datos de función tiroidea (TSH y T4) y anticuerpos antitiroideos. Además, la evaluación inicial de un paciente con el virus de la hepatitis C (VHC) incluye también pruebas para descartar otras infecciones víricas (virus de la hepatitis B [VHB] y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y otras enfermedades hepáticas (hepatitis autoinmunes, hemocromatosis, Wilson, etc.).

Antes de decidir un tratamiento antiviral, se determinará¹⁻⁴:

- El genotipo del VHC ya que en función del resultado se establecerán diferentes pautas de tratamiento (I).
- Determinación cuantitativa del ARN-VHC, ya que el nivel de viremia tiene valor pronóstico en la predicción de respuesta al tratamiento, independientemente del genotipo viral y, además, en los pacientes con genotipo 1 es útil en la monitorización de la respuesta terapéutica (IIA).

Y se valorará la necesidad de:

- Una biopsia hepática: ésta no es imprescindible antes de iniciar un tratamiento antiviral, pero debería realizarse cuando la decisión de tratar o no depende de sus resultados (III o IV) o si se desea obtener información pronóstica (III).

En pacientes de edad avanzada, diabéticos, hipertensos o con antecedentes de cardiopatía se aconsejará una evaluación del estado cardiológico antes de iniciar el tratamiento¹. Asimismo, en los pacientes hipertensos y diabéticos diagnosticados, es recomendable realizar un fondo de ojo

y en las mujeres en edad fértil se realizará una prueba de embarazo y se recomendarán medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores, tanto en varones como en mujeres, ya que la ribavirina es teratogénica¹.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Ha de contemplar dos aspectos: seguridad y eficacia del tratamiento.

Seguridad

El hemograma (recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y hemoglobina) y el recuento plaquetar se determinarán cada 15 días durante el primer mes de tratamiento, y cada 1-2 meses durante todo el período de tratamiento y, después de finalizarlo, cada 3 meses¹.

La función tiroidea (TSH) se determinará cada 3 meses durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores, ya que el interferón puede desencadenar alteraciones de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes¹.

La analítica general, incluyendo alanino-aminotransferasa (ALT), triglicéridos, creatinina, bilirrubina y ácido úrico, se determinará cada 3 meses durante el tratamiento.

Es aconsejable evaluar en cada visita el estado emocional y, especialmente, la existencia de depresión, dado que se han descrito intentos de suicidio en pacientes tratados con interferón si padecen depresión grave¹.

Los pacientes en edad fértil han de seguir algún método anticonceptivo durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización, por los posibles efectos teratogénicos de la ribavirina¹.

Reducción y suspensión del tratamiento

En general, se ha de reducir la dosis de interferón al 50% ante una leucopenia inferior a 1.500/mm³, neutropenia inferior a 750/mm³ y plaquetopenia inferior a 50.000/mm³. La dosis de ribavirina se ha de reducir al 50% ante una hemoglobina inferior a 10 g/dl o una disminución de su

Correspondencia: Dra. R.M. Morillas.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Barcelona. España.
Correo electrónico: rmorillas@gencat.net

nivel igual o superior a 3 g/dl durante 4 semanas en pacientes con riesgo coronario, así como un aumento de la bilirrubina indirecta superior a 5 mg/dl.

El tratamiento con interferón y ribavirina se ha de suspender definitivamente ante una leucopenia inferior a 1.000/mm³, neutropenia inferior a 500/mm³, plaquetopenia inferior a 25.000/mm³, hemoglobina inferior a 8,5 g/dl o bien inferior a 12 g/dl después de 4 semanas de haber reducido la dosis en pacientes con riesgo coronario, elevación de la ALT superior a 2 veces los valores basales, bilirrubina indirecta superior a 4 mg/dl durante más de 4 semanas y aparición de enfermedad tiroidea.

Eficacia

La valoración de la respuesta al tratamiento mediante los niveles de transaminasas es menos útil que la determinación del ARN-VHC, debido, por una parte, a que la normalización de la ALT no siempre se acompaña de la desaparición de la viremia y, por otra, a que en algunos pacientes, especialmente con el uso de los interferones pegilados, se negativiza el ARN-VHC, mientras que la ALT puede permanecer ligeramente elevada en algunos pacientes²⁻⁴.

Estudios recientes han confirmado que la respuesta virológica persistente al tratamiento combinado con interferón pegilado alfa y ribavirina puede predecirse a los 3 meses del inicio del tratamiento^{5,6}. Con el tratamiento con interferón pegilado alfa y ribavirina se ha comprobado que la respuesta virológica precoz, definida como ARN-VHC negativo o disminución superior o igual a 2 logaritmos de la carga vírica basal a las 12 semanas de iniciado el tratamiento, es el factor más importante para poder predecir las probabilidades de respuesta virológica persistente. En los pacientes infectados por el genotipo 1, el valor predictivo negativo de determinar la respuesta virológica precoz es del 98,4%, lo que significa que si no se consigue una respuesta virológica precoz a las 12 semanas de tratamiento, difícilmente van a presentar una respuesta virológica persistente, sólo el 2% de ellos lo hará. Por ello, se recomienda en estos pacientes suspender el tratamiento, lo que supone un importante ahorro económico y una notable mejora de la calidad de vida del grupo no respondedor. En cambio, si el paciente consigue una respuesta virológica precoz, su probabilidad de erradicar el virus aumenta al 57%. En los pacientes infectados por el genotipo 2 y 3 se consigue una respuesta virológica precoz en la gran mayoría de los casos (97%). Por ello, en ellos no es coste-efectivo realizar la determinación del ARN-VHC a las 12 semanas de tratamiento, sino que es mejor tratarlos durante 6 meses, con lo que conseguiremos una respuesta virológica persistente en alrededor del 80% de los casos.

Así, cuando se utilice la combinación de interferón pegilado y ribavirina, el ARN-VHC se determinará a los 3 meses de iniciado el tratamiento para valorar si existe respuesta virológica precoz sólo si el paciente está infectado por el genotipo 1 (IA). En este punto de monitorización

se tomarán decisiones en referencia a la continuación o cese del tratamiento. En el caso de que el ARN-VHC sea indetectable mediante pruebas cualitativas, el paciente será candidato a proseguir el tratamiento. Igualmente y tras una prueba que permita cuantificar los niveles de ARN-VHC en la muestra basal y en la correspondiente a los tres meses de iniciado el tratamiento, si los niveles de ARN-VHC entre estos puntos de monitorización experimentan una caída superior o igual a 2 logaritmos el paciente es igualmente candidato a seguir tratamiento, si bien en ellos es aconsejable determinar el ARN-VHC de forma cualitativa a los

6 meses y parar o seguir el tratamiento, en función de si el resultado es positivo o negativo. Si esta caída en los niveles de ARN-VHC resulta inferior a 2 logaritmos el paciente deberá abandonar el tratamiento ya que las posibilidades de obtener una respuesta virológica persistente son casi inexistentes. En los pacientes con respuesta virológica temprana, el tratamiento se continuará hasta completar las 48 semanas de tratamiento.

La detección cualitativa del ARN-VHC se realizará en todos los casos al final del tratamiento (IB). En este punto de monitorización se establecerá la respuesta al final del tratamiento (el ARN-VHC sérico es negativo al finalizar el tratamiento). A los pacientes en los que no se detecte ARN-VHC al final del tratamiento, se realizará otra determinación cualitativa de ARN-VHC a los 6 meses de finalizado el tratamiento para valorar la respuesta virológica persistente (IB) (el ARN-VHC es negativo a los 6 meses de finalizar el tratamiento).

SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

Dado que no se conoce completamente la historia natural de los pacientes que han obtenido una respuesta persistente, es recomendable realizar un seguimiento clínico. Si se tiene en cuenta que la probabilidad de recidiva después de 1 año, de los casos con respuesta mantenida, es baja (1,8% después de 12 meses de tratamiento combinado), parece recomendable y efectivo en relación con el coste hacer el seguimiento de estos pacientes mediante la determinación anual de la ALT y, en caso de que ésta aumente, determinar el ARN-VHC sérico cualitativo¹ (IV B). No hay acuerdo de la duración que debe tener este seguimiento.

Si el ARN-VHC es positivo a los 6 meses de finalizar el tratamiento combinado con interferón pegilado alfa y ribavirina, de momento no existe ninguna alternativa terapéutica válida, salvo en el contexto de ensayos clínicos. En los pacientes que no han respondido o que han recidivado después del tratamiento combinado es recomendable efectuar controles clínicos y analíticos periódicos¹ (cada 6 o 12 meses, según lo requieran las condiciones del paciente) (IVB).

BIOPSIA HEPÁTICA

I. El papel de la biopsia hepática en el manejo de los pacientes con hepatitis C está siendo reexaminado en la actualidad⁷⁻⁹ por una serie de motivos:

1. La biopsia hepática no está exenta de inconvenientes y limitaciones:

- Es un procedimiento invasivo, con un coste no despreciable.
 - La posible aparición de complicaciones es otro factor limitante: aparición de dolor transitorio en el sitio de punción en un 30% de los pacientes, complicaciones graves en el 3% y una mortalidad que oscila entre 1 de cada 10.000 pacientes y 1 de cada 12.000 biopsias^{7,10}.
 - El tamaño de la muestra puede variar, y las muestras de pequeño tamaño pueden ser difíciles de interpretar. Se considera que la muestra de biopsia hepática es satisfactoria para la interpretación histopatológica si tiene al menos 1,5 cm de longitud y 5 o más espacios porta¹¹.
 - Posibilidad de error de la muestra: el tejido que se obtiene mediante una biopsia hepática percutánea representa solamente la 1/50.000 parte de la masa total del órgano, hecho que explica que pueda existir un error de muestra al tratarse de enfermedades difusas que pueden afectar al órgano de forma no homogénea¹².
2. La interpretación de la biopsia hepática está sujeta a variabilidad o error inter e intraobservador¹³.
3. La necesidad de biopsia puede disminuir al aumentar la eficacia del tratamiento antiviral de la hepatitis C.
- La necesidad de biopsia también puede disminuir con el desarrollo de técnicas no invasivas más precisas para evaluar el grado de fibrosis. Si bien hay disponibles diferentes métodos no invasivos (séricos: índices de APRI, índice de Forns e índice de Kaul, radiológicos y elastometría) para medir la fibrosis hepática, todos tienen una limitación común: no permiten clasificar correctamente la totalidad de los pacientes sobre todo los que presentan grados intermedios de fibrosis. Su utilidad principal sería distinguir fibrosis avanzada de no fibrosis. Probablemente la combinación de marcadores séricos con técnicas radiológicas como el fibroscan permitirá aumentar el número de pacientes en los cuales la biopsia hepática será innecesaria con mayor precisión¹⁴.

En los pacientes con una hepatitis C, la biopsia hepática es el mejor método para valorar tanto la actividad necroinflamatoria (grado) como la fibrosis hepática (estadio) y proporciona información sobre el pronóstico y probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral. Además proporciona información sobre otras causas concomitantes de lesión hepática como sobrecarga férrica, esteatosis o lesión de origen alcohólico que pueden actuar como cofactores en la progresión de la fibrosis^{7,15}. Los datos mencionados son valiosos tanto en la estimación pronóstica como en la decisión de iniciar o no un tratamiento antivírico. Las biopsias seriadas no son habituales en la práctica clínica, aunque hay dos situaciones en que se realiza una segunda biopsia: para conocer la evolución de la enfermedad al realizar estudios de historia natural y también para ayudar en la decisión de iniciar o no un tratamiento. En caso de repetirse la biopsia, en general, se realiza pasados más de 5 años, ya que la evolución de la hepatitis C es lenta y con tiempos menores se-

ría difícil valorar diferencias en la progresión de la enfermedad.

En la práctica es útil cuando aporta información que modifique la conducta a tomar con el paciente. En las reuniones de consenso de los Institutos Nacionales de Salud Americanos (National Institutes of Health, NIH) de 1997¹⁶ y de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of Liver Disease, EASLD) de 1999¹, la biopsia hepática era considerada *gold standard* para la evaluación del grado de lesión hepática y estadio de fibrosis antes del tratamiento antiviral. Recientemente, la última Conferencia de Consenso de los NIH del 2002⁴ y la guía clínica de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado² (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) reconocen que la biopsia hepática puede no ser necesaria en todos los pacientes antes del tratamiento antiviral, en particular en los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3, en quienes la tasa de respuesta virológica persistente con el tratamiento es alrededor del 70-80%. El papel de la biopsia hepática en pacientes con transaminasas normales también es cuestionable porque la presencia de lesión hepática grave en estos pacientes es una excepción^{2,4}. Además, la lesión hepática no evoluciona o lo hace de una forma lenta por lo que pueden esperar sin biopsia hepática hasta que su enfermedad sea bioquímicamente activa o hasta que se plantee su tratamiento. La biopsia hepática tampoco es necesaria en aquellos pacientes con signos indirectos, clínicos o radiológicos, de cirrosis establecida^{2,4}. Por tanto, tal y como se desprende de diferentes conferencias y documentos de consenso internacionales, en la hepatitis crónica C actualmente está indicada la realización de una biopsia:

- Cuando el paciente quiera conocer el grado de fibrosis y su pronóstico (IV).
- En los pacientes infectados por genotipos 1 y 4 que requieren un tratamiento prolongado (IV).
- Independientemente de la ALT, se debería indicar cuando se espera que ésta influya en la decisión del tratamiento (IV).
- No se indica en pacientes infectados por genotipos 2 o 3 (IV).
- No es obligatoria para iniciar el tratamiento (IV).

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, February 26-28, 1999. J Hepatol. 1999;30:956-61.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004;39(4):1147-71.
3. Alberti A, Benvenuto L. Management of hepatitis C. J Hepatol. 2003;38:S104-18.
4. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C. June 10-12, 2002. Hepatology. 2002;36(Suppl 1):S3-20.
5. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Goncalves F, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347(13):975-82.

6. Davis G, Wong J, McHutchison J, Manns M, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(3):645-52.
7. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S152-60.
8. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, El-Kanary SS, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002;36:S161-72.
9. Almasio PL, Niero M, Angioli D, Ascione A, Gullini S, Minoli G, et al. Experts' opinions on the role of liver biopsy in HCV infection: a Delphi survey by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO). *J Hepatol*. 2005;43:381-7.
10. Maharaj B, Bhoora IG. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two or three specimens are taken. *Postgrad Med J*. 1992;68:964-7.
11. Bravo AK, Seth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495-500.
12. Regev A, Berho M, Jeffers JL, Milikowski C, Molina EG, Pappasopoulos, et al. Sampling error and intraobserver variation in the liver biopsy in patients with chronic HCV infections. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-8.
13. Soloway RD, Baggenstoss 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.
14. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Hasser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.
15. Desmet VJ, Gerber MA, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19:1513-20.
16. National Institute of Health. Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:S5-10.