

Evolución a largo plazo de la lesión hepática en pacientes con hepatitis crónica C y respuesta sostenida al tratamiento antiviral

M. Moreno, R. Pérez-Álvarez, L. Rodrigo, R. Pérez-López y M. González¹

Servicios de Aparato Digestivo y ¹Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

Objetivo: estudiar la evolución a largo plazo de la histología hepática, en pacientes con hepatitis crónica por virus C (VHC) con respuesta sostenida (RS) al tratamiento antiviral y compararla con los pacientes no respondedores (NR) al mismo.

Métodos: incluimos un total de 176 pacientes con hepatitis crónica por el VHC, 132 con RS y 44 NR. Todos ellos tenían una biopsia hepática basal y se practicó una segunda biopsia post-tratamiento a 143 pacientes, 104 con RS y 39 NR. Se compararon las modificaciones existentes entre ambas, valorando la actividad necro-inflamatoria y la fibrosis hepática medida mediante unidades Metavir (UM). El índice de progresión y regresión de la fibrosis, se calcularon antes y después del tratamiento. El tiempo medio transcurrido entre las dos biopsias fue de $5,9 \pm 0,3$ años para RS y de $6,6 \pm 0,3$ años para NR (NS).

Resultados: antes del tratamiento un 53% de los pacientes con RS presentaban una hepatitis crónica activa (HCA) leve, mientras que un 43% de pacientes NR, presentaban una HCA moderada ($p < 0,0001$). Después del tratamiento, el 47% de los pacientes con RS presentaron hígado normal o cambios mínimos, mientras que los NR presentaron una HCA leve (34,4%) y moderada (37,5%). La actividad necro-inflamatoria disminuyó un 50% en los pacientes con RS y un 15% en NR ($p < 0,0001$) y la fibrosis disminuyó un 82% en pacientes con RS ($p < 0,0001$) y un 66% en NR ($p < 0,001$). El índice de progresión de la fibrosis pre-tratamiento fue de 0,14 UM/año en pacientes con RS y de 0,21 UM/año en NR (NS). El índice de regresión de la fibrosis post-tratamiento fue de (-0,11 UM/año) en pacientes con RS y de (-0,14 UM/año) en NR (NS).

Conclusiones: los pacientes con hepatitis crónica por virus C y RS tienden a presentar en el seguimiento una normalización histológica, en la mitad de los casos aproximadamente. Además tanto los pacientes con RS como los NR, mostraron una marcada regresión en el índice de fibrosis a largo plazo, más notable en los pacientes respondedores.

Palabras clave: Tratamiento hepatitis C. Respuesta histológica. Seguimiento a largo plazo. Fibrosis hepática.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud importante, que afecta a más de 170 millones de individuos a nivel mundial y es más prevalente en los países occidentales. A ello contribuye su marcada tendencia a evolucionar a la cronicidad, que sucede en más del 50% de los casos. La presencia de fibrosis hepática determina tanto el pronóstico, como la necesidad del tratamiento. El descenso de la actividad inflamatoria se estima en alrededor de un 70%, en los pacientes que reciben un tratamiento antiviral combinado de interferón (IFN) y ribavirina. La mejoría en la puntuación de la fibrosis, se observó con menor frecuencia (un 20% aproximadamente), estando relacionada con la respuesta virológica, siendo del 90% en pacientes que presentan una respuesta sostenida (RS) y del 40% en pacientes no respondedores (NR). La progresión hacia cirrosis es frecuente y se presenta en el 10-40% de los pacientes, dependiendo de la duración de la infección y forma de contagio (1).

Una publicación reciente, en la que se valoraron los cambios en el estadio de la fibrosis basada en cuatro amplios estudios multicéntricos, en pacientes con hepatitis crónica C tratados con IFN, a los que se practicaron biopsias hepáticas (pre y post-tratamiento) destaca que de 153 pacientes con cirrosis en la biopsia inicial, 75 (49%) mejoraron la puntuación de la fibrosis, e incluso la cirrosis revirtió en algunos casos. Estos resultados sugieren que la progresión de la fibrosis puede enlentecerse con el tratamiento, e incluso que la cirrosis establecida puede ser reversible (2-7). Además los análisis de cohortes de estudios llevados a cabo en pacientes tratados, sugieren una menor incidencia de cáncer hepático (8-14). Otro objetivo pendiente de confirmar es si esta dis-

minución de la fibrosis, puede también conseguirse en pacientes no respondedores al tratamiento que reciban IFN a dosis bajas durante periodos prolongados de tiempo (15). Para ello existen al menos dos ensayos clínicos internacionales actualmente en marcha (EPIC-3 y HALT-C).

En el presente trabajo hemos realizado un estudio retrospectivo en una serie amplia de pacientes con hepatitis crónica por VHC, que habían recibido tratamiento antiviral, para valorar la evolución histológica tras un seguimiento prolongado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 176 pacientes con VHC, tratados en un mismo hospital durante 15 años consecutivos, desde enero de 1989 hasta diciembre de 2003. De ellos 132 (75%) presentaron una RS, bien con IFN- α en monoterapia (n = 61), o en combinación con ribavirina (n = 76) o con PEG-IFN- α + ribavirina (n = 39) y los 44 restantes (25%) fueron NR.

Se valoraron el tiempo transcurrido desde el contagio hasta el inicio del tratamiento eficaz y el tiempo de seguimiento desde el inicio del tratamiento eficaz en RS y desde el primer tratamiento (si hubo más de uno) en NR. Se compararon los hallazgos histológicos observados entre las biopsias hepáticas pre- y post-tratamiento.

Un único patólogo (MG) examinó de forma aleatoria todas las biopsias hepáticas que fueron llevadas a cabo previo consentimiento informado y mediante control ecográfico usando aguja de Tru-cut.

El tamaño de las biopsias estaba comprendido entre 1-2 cm de longitud y contenían un promedio de seis espacios porta por cilindro. Se emplearon las técnicas de tinción habituales (hematoxilina-eosina, reticulina y tricrómico de Masson) en cada biopsia.

Se examinaron en el grupo con RS, 131 biopsias hepáticas (99%) pre-tratamiento y 107 (81%) post-tratamiento. En el grupo NR, se incluyeron 44 (100%) basales y 39 (91%) post-tratamiento, respectivamente. Las biopsias hepáticas post-tratamiento fueron realizadas, al menos un año después de finalizado el tratamiento, en todos los casos.

Utilizamos como sistema de puntuación histológica el índice Metavir (16) que evalúa tanto la actividad necroinflamatoria (grado) como la fibrosis (estadio). Consiste en un sistema de codificación de dos letras y dos números: A= actividad histológica (A0= ausencia de actividad, A1= actividad leve, A2= actividad moderada; A3= actividad intensa), el cual tiene en cuenta la presencia de necrosis paracelular periférica (en sacabocados) y la necrosis lobulillar y F= fibrosis (F0= ausencia de fibrosis, F1= fibrosis portal sin tabiques, F2= fibrosis portal con pocos tabiques, F3= numerosos tabiques sin cirrosis, F4= cirrosis). A diferencia del HAI propuesto por Knodell (17), este sistema es lineal, ya que tiene la puntuación 2 de fibrosis que no existe en el índice de Knodell y presenta menor variabilidad inter- e intra-observador (18-20).

Calculamos los índices de progresión y regresión de la fibrosis en tejido hepático, antes y después del tratamiento. Definimos el "índice de progresión de la fibrosis", como el estadio de la fibrosis expresado en unidades Metavir (UM), dividido por la duración de la infección en años. Definimos el "índice de regresión de la fibrosis" como la diferencia de fibrosis entre las biopsias pre- y post-tratamiento, dividida por los años transcurridos entre ambas.

Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de las características basales y tras el tratamiento de los pacientes. El significado estadístico se determinó mediante la determinación de la χ^2 , con la corrección de continuidad de Yates, en casos necesarios. Comparamos medias aritméticas mediante el *test t de Student* para datos no pareados, y variables cuantitativas. Como pruebas no paramétricas se utilizaron los tests de *Mann-Whitney*, *Wilcoxon* y *ANOVA*. Se consideraron diferencias significativas entre grupos, cuando el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 176 pacientes, 118 (67%) eran varones y 58 (33%) mujeres. La distribución por sexo y edad, así como otros datos clínicos y epidemiológicos se muestran en la tabla I.

Tabla I. Características demográficas, epidemiológicas y evolutivas

	RS (n = 132)	NR (n = 44)	p
Hombres, n (%)	85 (64%)	33 (75%)	NS
Mujeres, n (%)	47 (36%)	11 (25%)	NS
Edad media (años \pm DE)	37,4 \pm 0,7	42,5 \pm 1,04	< 0,005
Duración de la infección (años \pm DE)	15,4 \pm 1,0	19 \pm 2,2	< 0,005
Rango (años)	(1-47)	(1-51)	
Seguimiento después del tratamiento (años \pm DE)	4,3 \pm 0,04	6,4 \pm 0,4	NS
Rango (años)	(1-13)	(1-13)	
Tiempo transcurrido entre las 2 biopsias (años \pm DE)	5,9 \pm 0,3	6,6 \pm 0,4	NS
Rango (años)	(1-14)	(1-13)	
Tiempo desde el final del tto. y la 2ª biopsia (años \pm DE)	3,5 \pm 0,2	4,2 \pm 0,4	NS
Rango (años)	(1-12)	(1-12)	

El genotipo 1 estaba presente en el 69% de los pacientes con RS y en el 89% de los NR ($p < 0,01$) y el genotipo 3, en el 24 y el 5,4 % respectivamente ($p < 0,001$).

Se consiguió una RS con terapia combinada de PEG-IFN- α 2b más ribavirina en el 59% de los casos, con interferón soluble y ribavirina en el 35% y con interferón soluble en monoterapia en el 6%.

Los diagnósticos histológicos en RS y NR antes y después del tratamiento se muestran en las figuras 1 y 2. Casi el 50% de las biopsias post-tratamiento en pacientes con RS fueron anormales (el 32% presentó cambios mínimos y el 15% un hígado normal), mientras que la HCA moderada fue la forma histológica más frecuente en los NR (37%). En ambos grupos existió una evidente mejoría en la histología hepática, aunque en NR fue menos marcada que en RS.

La actividad necro-inflamatoria tras el tratamiento disminuyó de forma significativa en pacientes con RS (50%) ($p < 0,0001$) siendo la mejoría menos marcada en pacientes NR (16%) (NS) (Fig. 3).

Se observó mejoría histológica en el 56% de pacientes con RS vs. el 50% de los NR (NS), mientras que no hubo cambios en el 38% con RS vs. 22% en NR ($p < 0,0001$) y se comprobó empeoramiento de las lesiones en el 6% con RS vs. 28% en NR ($p < 0,0001$).

La disminución de la fibrosis fue más marcada en pacientes con RS, siendo en ellos del 50%, mientras que para pacientes NR fue del 19% ($p < 0,0001$) (Fig. 4).

El "índice de progresión de la fibrosis" en el grupo con RS fue de $0,14 \pm 0,02$ UM/año, mientras que en los NR fue $0,21 \pm 0,05$ UM/año (NS) (Fig. 5).

El "índice de regresión de la fibrosis post-tratamiento" en pacientes con RS fue $-0,11 \pm 0,03$ UM/año frente al $-0,14 \pm 0,05$ UM/año en NR (NS) (Fig. 6).

Se obtuvieron valores negativos en ambos grupos, reflejando una disminución en el estadio histológico tras el tratamiento, que fue más marcado para NR (NS). No obstante, cuando comparamos el índice de regresión de la fibrosis con respecto al índice de progresión, considerando este como el 100%, observamos que la fibrosis disminuyó un 83% en RS ($p < 0,0001$) y un 66% en NR ($p < 0,001$), sin diferencias entre los dos grupos.

Tras el tratamiento existió mejoría en la fibrosis en el 56% de RS vs. 57% en NR (NS); no presentó cambios significativos en el 29% de RS vs. 21% en NR, ($p < 0,0005$) y empeoró en 15% de RS vs. 21% en NR ($p < 0,0005$).

En pacientes con RS, la mejoría de la fibrosis se asoció con las siguientes variables en el análisis multivariado:

1. Tratamiento combinado de PEG-IFN- α y ribavirina ($p < 0,03$).
2. Mayor número de ciclos de tratamiento combinado de IFN- α (soluble o pegilado) y ribavirina ($p < 0,02$).
3. Dosis total más elevada de ribavirina ($p < 0,05$).
4. Menor estadio de fibrosis basal ($p < 0,0001$).
5. Mayor intervalo de tiempo transcurrido entre ambas biopsias ($p < 0,05$).

En pacientes NR la mejoría de la fibrosis se relacionó con las siguientes variables:

1. Menor estadio de fibrosis basal ($p < 0,0001$).
2. Menor intervalo de tiempo transcurrido entre las biopsias ($p < 0,05$).

La mejoría de la actividad necro-inflamatoria se relacionó en pacientes con RS con el tratamiento combinado de IFN- α (soluble o pegilado) con ribavirina ($p < 0,05$), una

menor edad en el momento de comienzo del tratamiento ($p < 0,05$), un menor tiempo transcurrido desde el supuesto contagio hasta el tratamiento eficaz ($p = 0,06$), una dosis total de ribavirina más alta ($p < 0,005$) y un menor grado histológico pre-tratamiento ($p < 0,0001$). En pacientes NR se relacionó únicamente con un menor grado de actividad inflamatoria antes del tratamiento ($p < 0,0001$). No encontramos relación para ninguno de los grupos entre la mejoría histológica (actividad y fibrosis) y el tiempo de evolución de la infección, sexo, carga viral, duración del tratamiento, y dosis acumulativa total de IFN- α .

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios prospectivos sobre los cambios histológicos en la hepatitis crónica C tras el tratamiento, y los pocos que se han llevado a cabo se hicieron con un pequeño número de pacientes. Además, en la mayoría, el tiempo entre ambas biopsias fue con frecuencia relativamente corto (de 3 a 8 años) en relación con la duración natural de la enfermedad (20 a 50 años). Por ello hemos realizado el presente estudio en una serie de pacientes con hepatitis crónica C divididos en dos grupos: un grupo de respuesta sostenida (RS) y otro de no respondedores (NR).

El tiempo transcurrido desde el contagio del VHC hasta el tratamiento fue similar en RS y NR (15 vs. 19 años). Los pacientes recibieron distintos esquemas de tratamiento: IFN- α en monoterapia, IFN- α más ribavirina y PEG-IFN α más ribavirina. Las dosis totales acumulativas de los distintos fármacos fueron superiores en NR respecto a RS (fundamentalmente para PEG-IFN α) (NS). La duración total acumulativa del tratamiento fue similar en RS y NR (15 frente a 14 meses). De los pacientes respondedores, el mayor porcentaje de éxito se obtuvo con el tratamiento combinado de PEG-IFN α y ribavirina seguido del tratamiento de IFN- α y ribavirina y del IFN- α en monoterapia. Estos datos coinciden en general con diferentes series publicadas (21-24).

En nuestros pacientes, en la biopsia hepática previa al tratamiento, el diagnóstico más prevalente en RS fue la hepatitis crónica leve, y en NR la hepatitis crónica moderada. Múltiples estudios apoyan el valor pronóstico del estadio de la fibrosis con relación a la RS, así los estadios más avanzados responden con una frecuencia menor al tratamiento. Después del tratamiento, casi la mitad de nuestros pacientes RS presentaron biopsia normal o cambios mínimos. Los NR también presentaron mejoría histológica, aunque menos marcada, aumentando el número de pacientes con hepatitis leve y disminuyendo el de moderada y severa. Para el resto de los diagnósticos existieron diferencias significativas entre ambos grupos excepto para la cirrosis, por su escaso número.

La actividad necroinflamatoria antes y después del tratamiento disminuyó en ambos grupos, consiguiendo una reducción de la actividad del 50% en RS, mientras que en los pacientes NR fue del 15%. Del mismo modo, en RS la

fibrosis disminuyó un 50% después del tratamiento y en NR un 19%.

Aunque el objetivo principal del tratamiento con IFN es la erradicación del VHC, es posible que pueda mejorar la historia natural de la hepatitis C sin eliminar el virus. Diversos estudios han demostrado que el IFN disminuye la severidad de la inflamación lobulillar y portal (3,25,26). Se ha objetivado una reducción del 50%, en la suma de los componentes inflamatorios en el sistema Knodell al final del tratamiento en el 75% de los pacientes con respuesta bioquímica sostenida y en el 38% de no respondedores bioquímicos (27). Esto se ha corroborado en un metanálisis posterior, que mostró que el 51% de los pacientes presentaban mejoría histológica a pesar de no conseguir la normalización de las transaminasas (28). Debido a que la progresión de la fibrosis está mediada por la inflamación, su mejoría o desaparición podrían lograr una reducción de la fibrosis a largo plazo. Este efecto es más obvio en los pacientes con respuesta sostenida bioquímica y virológica (28-31) pero también ocurre en ausencia de respuesta (32) como hemos comprobado en nuestro estudio. Por ello, y de acuerdo con nuestros resultados y lo descrito por otros autores, el efecto antifibrótico del interferón no se limita sólo a pacientes con RS (33,34). Esto nos permite sugerir que ciclos repetidos de tratamiento podrían frenar la progresión de la fibrosis o incluso permitir su regresión, incluso en presencia de cirrosis. Este efecto antifibrótico debería ser considerado en el planteamiento y el análisis de los estudios que combinen interferón o interferón pegilado con otros fármacos antivirales (35).

En nuestros pacientes calculamos el índice de progresión de la fibrosis y se comparó con el índice de regresión. En RS, el índice de progresión basal fue de 0,14 UM/año, similar al descrito en trabajos previos (36-40), mientras que en el de NR fue de 0,21 UM/año (NS). Después del tratamiento, el índice de regresión descendió a -0,11 UM/año en RS y -0,14 UM/año en NR (NS). Expresado de otra forma, en el grupo de RS el porcentaje de regresión fue del 82% y en NR del 66%.

En otros estudios la fibrosis regresó después del tratamiento el 55% tanto en RS como en NR, empeoró en el 13% de RS frente al 22% de NR y permaneció sin cambios en el 31% de RS frente al 22% de NR (2,3).

Por tanto podemos concluir que los sujetos NR desarrollan fibrosis hepática más rápidamente que los RS antes de recibir tratamiento y que la fibrosis puede regresar e incluso desaparecer. Nuestros resultados confirman que los NR

pueden también tener una mejoría de la fibrosis, lo que tiene importantes repercusiones clínicas y terapéuticas.

Los factores relacionados con la mejoría de la fibrosis tras el tratamiento en RS fueron: el tratamiento combinado de PEG-IFN y ribavirina, un mayor número de ciclos de tratamiento combinado, dosis totales más elevadas de ribavirina, un menor estadio basal de fibrosis y un mayor intervalo de tiempo entre ambas biopsias, mientras que en NR sólo hallamos relación con un menor estadio de fibrosis basal y un menor intervalo entre ambas biopsias, aunque recordemos que la muestra es pequeña.

En cuanto a los factores relacionados con la mejoría de la actividad en RS fueron: el tratamiento combinado de IFN y la ribavirina, una edad menor de tratamiento, una menor evolución en años de infección, una dosis total de ribavirina mayor y un menor grado histológico basal. Sin embargo en NR esta mejoría sólo la hallamos en pacientes que presentaban una menor actividad necroinflamatoria basal. El hallazgo de una relación con la ribavirina sugiere fuertemente la posibilidad de un efecto sinérgico con el IFN que mejora la actividad necroinflamatoria y la fibrosis en los RS. En un estudio previo, todos los regímenes de tratamiento redujeron el índice de progresión de la fibrosis en comparación con el índice antes del tratamiento, además, se asociaron seis factores independientes con la ausencia de fibrosis después del tratamiento: el estadio de fibrosis basal, la respuesta sostenida virológica, la edad menor de 40 años, el índice de masa corporal menor de 27 kg/m², mínima actividad inflamatoria y carga viral menor de 3,5 millones de copias/ml (2).

El tratamiento a largo plazo con PEG-IFN α en monoterapia o con PEG-IFN α y ribavirina a dosis bajas podría ser una opción terapéutica para frenar o hacer regresar la fibrosis.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al Dr. Enrique Bustillo su inestimable colaboración en la realización del estudio estadístico de este trabajo, así como a los doctores Antonio Linares, Nieves González y María Isabel Martínez por su cooperación en la toma de las biopsias hepáticas. También agradecemos a David H. Wallace (miembro del Consejo de Editores Científicos y de la Asociación Europea de Editores Científicos) por la crítica revisión del manuscrito.