

Candidatos al tratamiento. Pacientes con ALT normales

J. Crespo

Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye la causa más frecuente de hepatitis crónica (HC) en nuestro medio. La magnitud del problema sanitario y social de esta infección es enorme, ya que conlleva una disminución de la esperanza de vida de estos pacientes y comporta un elevado coste social y económico cuando progresa hacia los estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis y hepatocarcinoma). La necesidad de un tratamiento adecuado de la HC por VHC (HCC) viene determinada por las siguientes razones: 1) la regresión espontánea de la enfermedad es excepcional; 2) la mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas es mayor en los pacientes con HC-C que en la población general; 3) la HCC es una lesión evolutiva, determinando en un elevado porcentaje de casos la aparición de cirrosis hepática, y 4) la elevada frecuencia de desarrollo de hepatocarcinoma en las infecciones de larga evolución. Los principales objetivos del tratamiento de estos pacientes con HCC son: 1) la disminución de la morbimortalidad atribuible al VHC; 2) la mejoría de la sintomatología clínica en el caso de que ésta existiera; 3) evitar la progresión de las formas leves hacia cuadros histológicos más agresivos; 4) eliminar el único reservorio conocido del VHC para evitar la propagación de éste y, 5) en último término, evitar la transformación maligna de los hepatocitos infectados.

El tratamiento actual de la HCC se basa en la combinación de interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV), durante un período de 12 meses en los pacientes con genotipo 1 o 4 y durante 6 meses en los sujetos infectados por los genotipos 2 o 3, aunque cada vez con más frecuencia se tiende a tratar a los pacientes a la carta. Con este esquema terapéutico, se consigue una respuesta virológica sostenida (RVS) en el 45-60% de los pacientes con genotipos 1 o 4 y en el 75-90% de los pacientes con genotipo 2 o 3. A pesar de la notable mejoría de la eficacia

antiviral, sigue produciéndose la recaída en el 5-20% de los pacientes tratados y la ausencia de respuesta en cerca del 25-30% de los enfermos con genotipo 1 o 4 y en algo más del 10% de los sujetos infectados por los genotipos 2 o 3¹⁻⁴. Esta amplia variabilidad en la probabilidad de alcanzar la RVS depende de múltiples factores, que se pueden clasificar en tres grupos: *a*) factores dependientes del propio virus, entre los que destacan el genotipo, la carga viral, el grado de diversidad viral presente en el mismo huésped y su evolución durante el tratamiento (quasiespecies) y la presencia de una infección concomitante por el VIH y/o VIH; *b*) factores dependientes del huésped, como la edad de adquisición de la infección, el consumo de alcohol u otras sustancias tóxicas, el sobrepeso, la resistencia a la insulina, la raza (la probabilidad de responder es claramente menor en la raza negra), el grado de fibrosis hepática o la existencia de algunos polimorfismos genéticos, y *c*) factores inherentes al tratamiento entre los que destacan la adherencia al mismo, el número, gravedad y manejo de los potenciales efectos secundarios y la propia duración del tratamiento antiviral. Como observamos, no parece que el nivel de transaminasas sea un factor decisivo a la hora de plantear el tratamiento o de evaluar la potencial eficacia del tratamiento.

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS CRÓNICA POR VHC CON TRANSAMINASAS PERSISTENTEMENTE NORMALES

No existe un acuerdo unánime acerca de cuál es el dintel máximo de normalidad de la cifra de alanina-aminotransferasa (ALT) en la población general, por lo que el nivel de corte de ALT en los sujetos con una HCC tampoco se ha establecido con claridad. De hecho, existe una elevada heterogeneidad en los niveles de ALT de los pacientes con una HCC; esta gran variabilidad de la cifra de transaminasas depende del metabolismo hepático de las grasas, los hidratos de carbono, del sexo, de la raza, del peso, de la resistencia a la insulina, etc.⁵ Por otro lado, tampoco existe acuerdo sobre cuál debe ser el intervalo de observación y cuántas determinaciones se deben efectuar para considerar que un paciente padece una HCC con transa-

Correspondencia: Dr. J. Crespo.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Cantabria. España.
Correo electrónico: javiercrespo@telcel.es

minasas persistentemente normales. En este sentido, una de las definiciones más utilizadas en la bibliografía acerca de una HCC con transaminasas persistentemente normales (HCC-TPN) es aquella en la cual la cifra de ALT se sitúa dentro del rango de normalidad del laboratorio de referencia durante 3 determinaciones consecutivas, estando 2 de ellas separadas al menos 6 meses.

PREVALENCIA DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC CON TRANSAMINASAS persistentemente NORMALES

Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los pacientes crónicamente infectados por el VHC (virémicos) presentan unas transaminasas normales o mínimamente elevadas. Muchos de estos pacientes continúan de forma indefinida presentando cifras normales de ALT, aunque un subgrupo de los mismos presenta elevaciones espontáneas de las mismas. En este sentido, en el estudio Telecom efectuado en Italia, la prevalencia de transaminasas persistentemente normales en pacientes infectados por el VHC fue del 46%, independientemente de la edad de las personas examinadas⁶.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CON UNA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC Y TRANSAMINASAS persistentemente NORMALES

Existen pocos estudios acerca de la historia natural de la HC-VHC y éstos incluyen un número limitado de pacientes, lo que impide establecer líneas maestras en la historia natural de estos pacientes. La mayoría de las series publicadas sugieren que la enfermedad hepática es mínima en aproximadamente dos tercios de los sujetos con HCC-TPN, habiéndose reportado una fibrosis mayor de F2 en el 5-30% de todos los casos analizados. El porcentaje acumulado de pacientes con fibrosis \geq F2 en 1.154 casos analizados fue del 22%¹. La prevalencia de cirrosis tampoco es desdeñable, oscilando entre el 1 y 6% de los pacientes. De cualquier forma, la patología hepática es menos agresiva en los pacientes con transaminasas normales que en aquellos que las tienen elevadas. Además, el índice de Knodell es menor en los pacientes con ALT normales². La velocidad de progresión de la fibrosis, uno de los parámetros de mayor valor pronóstico en los pacientes con una HCC, parece menor en los sujetos con cifras normales que en los pacientes con transaminasas elevadas; la probabilidad de progresión de la fibrosis de 0,06-0,08 unidades arbitrarias de fibrosis por año según la escala METAVIR, aunque no todos los autores están de acuerdo. En las series con un intervalo de observación corto (inferior a 5 años), en general no se observa progresión de la fibrosis, mientras que cuando el intervalo de observación es más elevado, se observa una progresión de la fibrosis en el 18-30% de los sujetos analizados. Esta progresión de la fibrosis es claramente superior en los individuos mayores de 35 años que presentan una fibrosis

significativa en el momento de la biopsia inicial y cuando la definición de ALT normales se efectuó durante períodos cortos de observación³.

En los pacientes con ALT normales se producen reactivaciones de la enfermedad que pueden ser transitorias o permanentes. La diferencia en la incidencia de estas elevaciones depende de los criterios de definición, pero oscila entre un 15 y un 21% y es independiente de otros factores que pueden elevar las transaminasas en pacientes con una infección por el VHC como la resistencia a la insulina o la obesidad. Aunque las reactivaciones suelen ser benignas, en ocasiones pueden ocasionar una enfermedad rápidamente progresiva. Los pacientes que sufren episodios repetidos de elevación de las transaminasas tienen un pronóstico claramente peor que los enfermos con ALT persistentemente normales, con un claro incremento en la velocidad de progresión de la fibrosis. El comportamiento de la HCC-TPN es similar en los pacientes coinfectados por el VIH que en los monoinfectados⁴.

En conclusión, con respecto a la historia natural de la enfermedad por el VHC en pacientes con transaminasas persistentemente normales dos ideas son importantes: 1) cerca de un 20% de los pacientes con HCC-TPN presentan una enfermedad hepática progresiva con una fibrosis \geq F2, y 2) entre un 15 y un 20% de los sujetos con ALT normales presentan elevaciones espontáneas de las mismas, que se asocian a un alto riesgo de progresión de la fibrosis.

PAPEL DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON UNA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC Y TRANSAMINASAS persistentemente NORMALES

La biopsia hepática sigue constituyendo el *gold estandar* en el estadiaje de la fibrosis hepática. A pesar de su indudable capacidad diagnóstica, esta técnica presenta varias limitaciones entre las que destacan: 1) una probabilidad relativamente elevada de error de muestra; 2) un tamaño relativamente pequeño de la muestra que puede disminuir la sensibilidad de la técnica para el diagnóstico de fibrosis avanzada; 3) una morbimortalidad no desdeñable y una escasa aceptación por parte del paciente; 4) elevado coste, económico, al precisar unas horas de ingreso hospitalario, y 5) obtención de una *foto fija*, cuando la fibrosis es un proceso claramente dinámico.

Durante los últimos años, los numerosos avances de las técnicas de diagnóstico serológico, virológico y de imagen permiten establecer el diagnóstico de una hepatitis crónica por VHC sin necesidad de la práctica de una biopsia hepática. Del mismo modo, los avances en la predicción de la fibrosis hepática han sido notables, aunque no se han incorporado a la clínica diaria. La combinación de dos modelos de predicción de la fibrosis que utilicen parámetros fácilmente accesibles con la elastografía transitoria probablemente permiten definir de forma satisfactoria el grado de fibrosis de más del 75% de los pacientes analizados, particularmente aquellos cuya fibrosis se sitúa

en los extremos. En estos casos, es probable que la biopsia hepática pueda ser obviada, particularmente en aquellos casos que tengan un excelente perfil de respuesta al tratamiento antiviral (genotipos 2 y 3). Con respecto a aquellos pacientes que se encuentran en la zona gris de predicción, antes de plantearnos la realización de una biopsia hepática debemos preguntarnos qué esperamos de la misma. Únicamente en aquellos casos en los que la biopsia hepática pudiera cambiar el diagnóstico (enfermedades asociadas al VHC) o, cada día con menos frecuencia, cambiarnos la orientación terapéutica, debiéramos indicar la misma. En conclusión, la necesidad de biopsia hepática es un tema de controversia en la actualidad no sólo en los pacientes con transaminasas persistentemente normales, sino en todos los pacientes con una hepatitis crónica por VHC. De hecho esta disparidad se refleja en las guías y conferencias de consenso publicadas hasta la actualidad, aunque la tendencia actual es a individualizar la decisión no en función de la cifra de ALT sino de otras características asociadas con más intensidad a la probabilidad de respuesta como el genotipo, edad, potenciales lesiones asociadas, etc.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC EN LOS PACIENTES CON TRANSAMINASAS PERSISTENTEMENTE NORMALES

Clásicamente, se ha considerado a los pacientes con una HCC-TPN como no subsidiarios de tratamiento antiviral por varios motivos: 1) ausencia de datos convincentes sobre eficacia y seguridad en estos pacientes tanto del IFN como de la combinación de IFN y RBV; 2) relativamente baja eficacia del tratamiento antiviral, y 3) la ausencia de progresividad de la lesión en muchos casos. No obstante, estos argumentos resultan fútiles en la actualidad ya que: 1) como veremos más adelante, la combinación de PEG-IFN α -2a y RBV ha demostrado que tanto su eficacia como su seguridad es igual a la de los pacientes con transaminasas normales; 2) la eficacia del tratamiento antiviral ha mejorado notablemente, de tal forma que es posible la respuesta virológica sostenida (RVS) en el 50-90% de los pacientes en función del genotipo, y 3) la lesión por VHC puede ser agresiva y progresiva en un porcentaje relativamente elevado de pacientes con transaminasas normales. Además, existen otras razones genéricas para tratar a toda persona infectada por el VHC como la disminución de la morbimortalidad atribuible al VHC o eliminar el único reservorio conocido del VHC para evitar la propagación de éste, objetivos generales ya apuntados en la introducción de este capítulo. Por otro lado, en los pacientes con una HCC y transaminasas persistentemente normales, el número de células infectadas antes del tratamiento tiende a ser menor que en los pacientes con transaminasas elevadas, pero no existen diferencias en la eficacia del bloqueo viral ni de la pérdida de células infectadas durante el tratamiento. De hecho, se observó una menor eficacia en el bloqueo viral en los pacientes con niveles elevados de gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT),

lo que sugiere que la respuesta virológica se asocia más con los niveles de GGT que de ALT, nueva razón para no establecer la necesidad de tratamiento en función de la cifra de ALT⁷.

La monoterapia con IFN convencional ofrece unas tasas de respuesta en estos pacientes que oscilan entre el 5 y el 20%, prácticamente idénticas a las obtenidas en sujetos con ALT elevadas. La asociación de IFN y RBV a dosis correcta consigue unas cifras de RVS cercanas al 35-40% en los pacientes en que este tratamiento se mantiene durante un período de 48 semanas. La probabilidad de respuesta virológica (tanto al final del tratamiento como sostenida) es prácticamente idéntica en los pacientes con transaminasas normales que en aquellos con transaminasas elevadas e independiente del nivel de ALT.

Hasta la actualidad, únicamente existe un ensayo clínico amplio, randomizado, controlado y multicéntrico que evalúe la eficacia de la combinación de PEG-IFN y RBV en pacientes con transaminasas normales⁸. En efecto, en este estudio se analizó la eficacia del PEG-IFN α -2a (40 KD) más RBV en una cohorte de 491 sujetos con HCC y transaminasas persistentemente normales. Los pacientes fueron randomizados, en un esquema 3:3:1, a recibir PEG-IFN α -2a (40 KD) 180 μ g una vez a la semana más RBV 800 mg/24 horas durante 24 (n = 212) o 48 semanas (n = 210) o bien a no recibir terapia (n = 69). La distribución por genotipos fue la siguiente: 67%, 18%, 9% y 4%, genotipos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. El objetivo primario del estudio fue la respuesta virológica sostenida (RVS), siendo un objetivo secundario la variación en la calidad de vida. En los pacientes con genotipo 1, se obtuvo una RVS del 47% en los sujetos tratados 48 semanas con carga viral baja y del 27% en los sujetos con carga viral alta, mientras las cifras de RVS fueron muy inferiores cuando la duración del tratamiento fue de 24 semanas (16% y 9% con cargas virales baja y alta, respectivamente). Unos resultados similares se obtuvieron en los pacientes con genotipo 4. Sin embargo, no se objetivó una clara influencia de la carga viral pretratamiento sobre la eficacia del tratamiento antiviral en los pacientes infectados por el genotipo 2 o 3 (RVS del 80% en pacientes con baja carga viral y del 70% en pacientes con alta carga viral). De todos los pacientes tratados, se observó una respuesta virológica precoz en el 84% de los casos (definida por la negativización de la viremia o la caída de más de 2 logaritmos de la carga viral), produciéndose la RVS en el 64% de los mismos. Por el contrario, la probabilidad de alcanzar una RVS en el 16% de los pacientes en los que no se observó dicha respuesta virológica precoz fue del 3%. Estos resultados fueron similares independientemente del genotipo analizado. En los pacientes que presentaron una RVS se observó una reducción significativa de los valores de ALT con respecto a los basales. Los efectos secundarios del tratamiento fueron idénticos a los descritos en los pacientes con HCC y transaminasas elevadas, no identificándose ningún efecto secundario previamente no descrito. La elevación de la cifra de ALT durante el tratamiento fue similar tanto en los grupos de pacientes tratados como en el grupo control.

En los pacientes con una HCC se ha demostrado una disminución de la calidad de vida percibida por los mismos cuando se utilizan diversos indicadores como el 36-Item Short-Form Health Survey, el Beck Depression Inventory, el Rating Scale, el Time Trade-off (TTO) y el Standard Gamble (SG). Esta disminución de la calidad de vida es independiente del nivel de ALT o de la severidad de la hepatitis C. Un subestudio que analizó la calidad de vida (mediante los cuestionarios Short Form-36 Health Survey y Fatigue Severity Scale) de los pacientes incluidos en el ensayo que examinamos con anterioridad demostró que en los pacientes con una RVS mejoran ambos índices tanto con respecto a los pacientes tratados que no respondieron como con respecto a los pacientes no tratados. Este hecho constituye otra razón para indicar el tratamiento en los pacientes con una HCC independientemente del nivel de transaminasas⁹. Por desgracia, en este estudio no se utilizó la dosis adecuada de RBV en los pacientes infectados por el genotipo 1, por lo que la cifra de RVS probablemente sea superior cuando se utilice una dosis correcta de RBV.

POSICIÓN DE OTRAS ORGANIZACIONES

Las conferencias de Consenso de la NIH y de la EASL de los años 1997 y 1999 recomendaban la abstención terapéutica (ni biopsia ni tratamiento) en el manejo de los pacientes con hepatitis crónica por VHC con cifras persistentemente normales de ALT. Esta política varía en los últimos años y así, en el año 2002, la conferencia de Consenso del NIH recomienda que tanto la práctica de la biopsia hepática como la de efectuar el tratamiento antiviral deben individualizarse, recomendación prácticamente idéntica a la que efectuó la AASLD en unas *Practical guidelines* publicadas durante el año 2004. Finalmente, en un documento de toma de posición de la AGA publicado recientemente (año 2006), la decisión de tratar o no tratar a los pacientes con una hepatitis crónica por VHC y transaminasas persistentemente normales no debe depender de la cifra de éstas, sino de características individuales del sujeto infectado entre las que se encuentran la motivación, el genotipo, la actividad histológica y el grado de fibrosis¹⁰.

CONCLUSIONES

a) No existe acuerdo en la definición de HCC con transaminasas persistentemente normales. En este sentido, una de las definiciones más utilizadas es aquella en la cual la cifra de ALT se sitúa dentro del rango de normalidad del laboratorio de referencia durante 3 determinaciones consecutivas, estando dos de ellas separadas al menos 6 meses.

b) Cerca del 30% de los pacientes crónicamente infectados por el VHC presentan unas transaminasas persistentemente normales.

c) Aproximadamente, entre un 20 y un 30% de los pacientes con una HCC y transaminasas persistentemente normales presentan una fibrosis significativa (\geq F2).

d) No es imprescindible la realización de una biopsia hepática antes del tratamiento de los pacientes con una HCC y transaminasas persistentemente normales. Al igual que en los pacientes con transaminasas elevadas, la biopsia hepática se debe efectuar si pudiera cambiar el diagnóstico (enfermedades asociadas al VHC) o, cada día con menos frecuencia, cambiarnos la orientación terapéutica.

e) La indicación de tratamiento no se debe basar en la cifra de ALT.

f) El tratamiento indicado en la actualidad es la combinación de PEG-IFN α -2a (40 KD) y RBV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanine-aminotransferase levels. *J Hepatol.* 2005;42:266-74.
2. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003;124:97-104.
3. Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima T, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatology.* 2005;43:599-605.
4. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L, Sitia G, Gallotta G, Sagnelli C, et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:63-7.
5. Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Rajender Reddy K, Pockros P, et al. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44:679-85.
6. Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccatto S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic individuals with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 2002; 137:961-4.
7. Kronenberger B, Herrmann E, Micol F, Von Wagner M, Zeuzem S. Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology.* 2004;40:1442-9.
8. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology.* 2004;127:1724-32.
9. Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon α -2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2006;21: 406-12.
10. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2006;130:225-30.