

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”

Estimación del estadio y la actividad de la hepatitis viral crónica mediante la determinación de alfafetoproteína sérica

Dra. Zulema Adorna Carmenate, Dra. Mercedes Gámez Fonseca y Dra. Ana María Díaz-Canel Navarro

Resumen

Se estudiaron 59 pacientes con hepatitis viral crónica B o C para determinar si existe relación entre los niveles séricos de alfafetoproteína y la actividad o estadio de la enfermedad hepática, o ambos. Se midió alfafetoproteína en suero coincidiendo con la realización de la biopsia. Se determinaron las variables histológicas actividad necroinflamatoria y fibrosis. No hubo efecto significativo de la actividad necroinflamatoria ni de la fibrosis sobre la alfafetoproteína. Se concluyó que no existe relación directa entre la alfafetoproteína y la actividad necroinflamatoria o la fibrosis, por lo que no es posible estimar con certeza el grado de actividad ni el estadio de la enfermedad a partir de los valores de alfafetoproteína.

Palabras clave: Alfafetoproteína, hepatitis viral crónica, actividad necroinflamatoria, fibrosis.

Más de una tercera parte de los pacientes con hepatitis crónica vírica no presentan síntomas ni signos clínicos de enfermedad hepática. Incluso en los pacientes que ya han alcanzado el estadio cirrótico, es llamativa la ausencia de síntomas durante largo tiempo.¹

Esto atenta contra un temprano diagnóstico de la enfermedad, por lo que en muchos casos se realiza cuando ya la enfermedad lleva largo tiempo de evolución.

El diagnóstico certero de cronicidad se obtiene mediante la biopsia hepática.² Sin embargo, este procedimiento útil pero invasivo, no puede realizarse en la frecuencia con la cual se desearía tener conocimiento sobre el daño presente en el hígado, por lo que se hace necesario obtener esta información a partir de variables serológicas.

Actualmente en la práctica clínica se tienen en cuenta las cifras de transaminasas alanino-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa. Estas enzimas son indicadores sensibles de daño del hepatocito y muy útiles en el reconocimiento de enfermedades hepatocelulares agudas como son las

hepatitis.

No obstante, en la hepatitis viral crónica se ha encontrado una pobre correlación entre la magnitud de la elevación de estas enzimas y el daño hepático presente.³

Es por eso que se hace necesaria la búsqueda de otros marcadores serológicos que brinden información sobre el grado de actividad y el estadio de la enfermedad que presenta el paciente.

Desde 1973 existen reportes de aumento de niveles de alfafetoproteína (AFP) en pacientes con hepatitis y cirrosis.⁴

La causa de esta elevación no está aún clara. La mayoría de los investigadores coincide en que este aumento se relaciona con la actividad regenerativa del hepatocito,^{5,6} aunque para otros aún no está bien establecido si el aumento de la AFP refleja la actividad inflamatoria hepatocelular, la actividad regenerativa hepática o está relacionado con la pérdida de la arquitectura normal del hígado a causa de la fibrosis.^{7,8}

Existen pocos reportes sobre la asociación de los niveles de AFP con la histopatología del hígado en la hepatitis viral crónica, por lo que se trazó como objetivo determinar si existe correspondencia de los valores de AFP con la actividad o estadio de la hepatitis viral crónica, o ambos.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal en pacientes con hepatitis viral crónica B o C. La muestra estuvo integrada por 59 pacientes, con edades comprendidas entre 16 y 76 años, que asistieron a la consulta de hepatología del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, a los cuales se les diagnosticó hepatitis viral B o C crónica. El muestreo realizado fue de tipo discrecional.

Se consideraron serológicamente crónicos aquellos pacientes que presentaron antígeno de superficie positivo por más de 6 meses (hepatitis B) o aquellos que presentaron anticuerpos contra el virus C por más de 6 meses y valores de transaminasas elevados (hepatitis C). Se determinó AFP en suero, coincidiendo con la realización de una biopsia hepática indicada por el gastroenterólogo y que confirmó el diagnóstico de cronicidad.

Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 15 años, pacientes con hepatitis aguda, hepatopatías de otra etiología, doble infección B y C, tumores productores de AFP diagnosticados, y embarazadas. En ningún caso habían recibido tratamiento antiviral previo.

La AFP fue determinada en el analizador automático Elecsys 2010, mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con técnica sandwich.⁹ Se consideraron como normales los valores de AFP

hasta 11,5 UI/mL.

Para realizar la evaluación histopatológica se llevó a cabo el estudio del tejido hepático obtenido mediante una biopsia. El resultado fue informado según el Índice de Knodell.¹⁰

La intensidad del proceso necroinflamatorio y la fibrosis brindan información sobre el grado de actividad de la enfermedad y el estadio en que se encuentra, respectivamente. Estos 2 aspectos se estudiaron de forma independiente.

Según los puntos obtenidos, la actividad necroinflamatoria fue clasificada como:

- ANI grado 1 o leve (de 1 a 3 puntos).
- ANI grado 2 o moderada (de 4 a 6 puntos).
- ANI grado 3 o severa (más de 6 puntos).

La fibrosis se clasificó en:

- grado 1 o nula (0 punto)
- grado 2 o ligera (1 punto)
- grado 3 o moderada (3 puntos)
- grado 4, severa o cirrosis (4 puntos).

Para realizar el análisis de los datos se utilizó el software SYSTAT 7.0.

Se calcularon estadísticas descriptivas (que incluyen media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza 95 %) para la variable cuantitativa AFP, estratificada de acuerdo con grado de ANI, fibrosis y tipo de hepatitis.

Se ajustaron modelos lineales para evaluar el efecto independiente de la ANI y la fibrosis sobre las determinaciones de AFP.

Resultados

Todos los pacientes presentaron cifras dentro de rango normal en la determinación de AFP.

El valor medio de esta variable para los 59 pacientes fue de 2,92 UI/mL (mediana 2,46, DE 2,04).

De los 59 pacientes, 25 (42,37 %) presentaron ANI grado I, 17 (28,81 %) ANI grado II y 17 (28,81 %) ANI grado III.

Los valores medios de AFP según el grado de actividad necroinflamatoria (ANI) fueron los mostrados

en la figura 1.

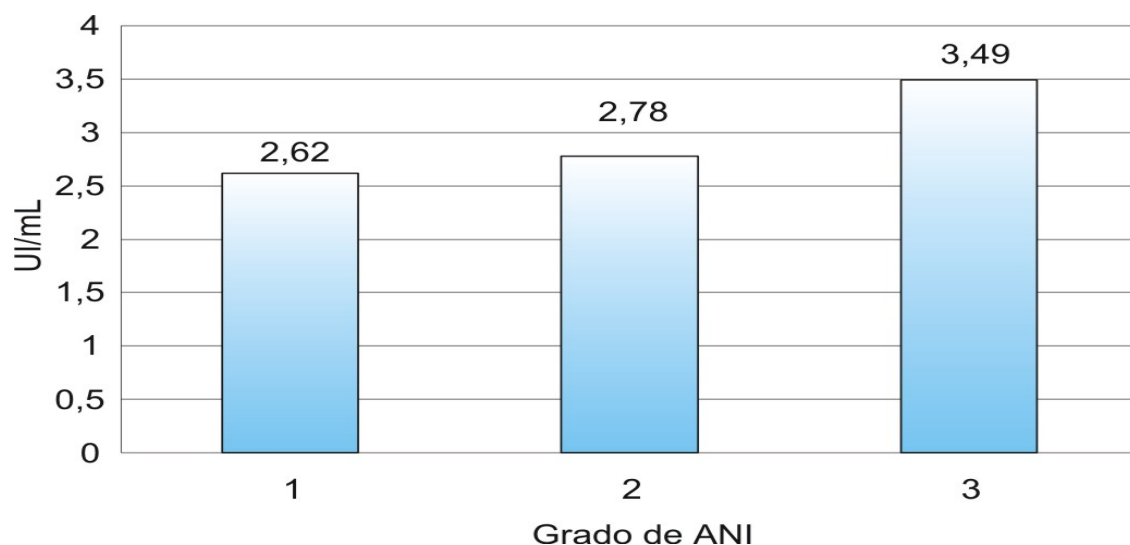


Fig. 1. Valores medios de AFP según grado de ANI

No hubo efecto significativo del grado de ANI sobre la AFP ($F= 0,809$, $p= 0,451$)

De los 59 pacientes, 26 (44,07 %) presentaron fibrosis grado I, 6 (10,17 %) fibrosis grado II, 22 (37,29 %) fibrosis grado III y 5 (8,47 %) fibrosis grado IV.

Los valores medios de AFP según el grado de fibrosis fueron los mostrados en la figura 2.

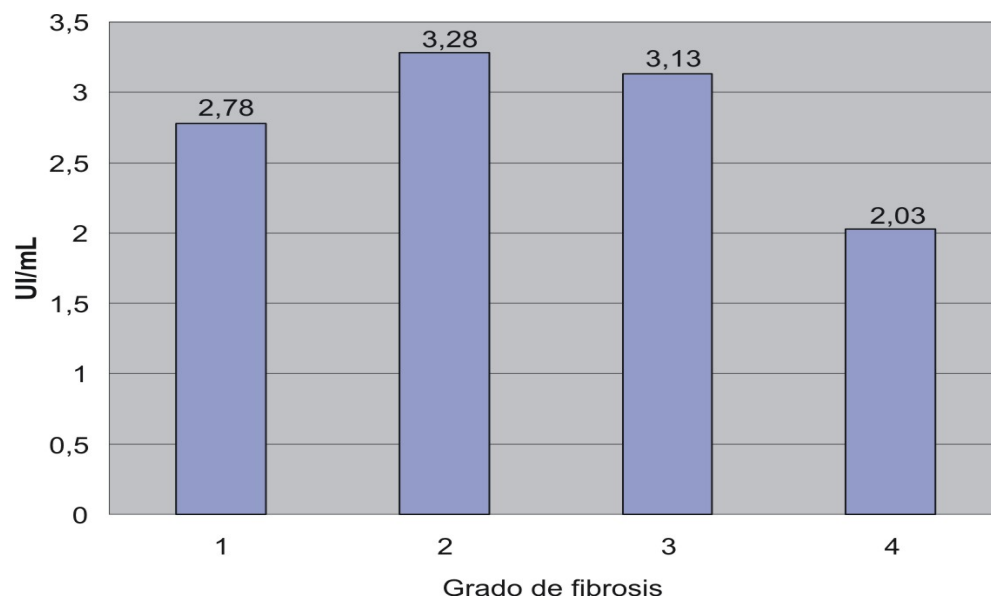


Fig. 2. Valores medios de AFP según grado de fibrosis.

No hubo efecto significativo del grado de fibrosis sobre la AFP ($F= 0,353$, $p= 0,787$).

Discusión

Estos resultados son similares a los de *Goldstein* y otros,⁸ quienes son de la opinión de que no hay una relación directa entre la actividad necroinflamatoria en el hígado y los niveles séricos de AFP. Los estudios que han encontrado asociación entre necrosis hepática y AFP no son recientes e involucran pacientes con necrosis masiva o submasiva,^{11,12} la cual no fue la situación presente en estos casos.

Las diferencias en cuanto a los niveles alcanzados de AFP, han sido estudiadas en pacientes con distintos estadios de la enfermedad. La mayoría de los autores coinciden en afirmar que en pacientes cirróticos hay mayor síntesis de AFP con respecto a aquellos que presentan estadios iniciales de la enfermedad.^{7,8} Sin embargo, aún en este tipo de paciente son muy variables las cifras de AFP.

En este estudio solo se pudo contar con 5 pacientes cirróticos, porque dadas las características de su enfermedad no se les realiza habitualmente la biopsia hepática, solo laparoscopia. No obstante, las cifras de AFP presentadas por ellos no fueron significativamente diferentes a las de pacientes con otros grados de fibrosis.

En 1998, *Bayati* y otros hallaron que un nivel de AFP >17,8 ng/mL es altamente específico para el diagnóstico de cirrosis entre pacientes con hepatitis crónica C,⁷ aunque plantearon que quedaba por establecer si la elevación de AFP refleja la actividad inflamatoria o la actividad regenerativa hepática.

Más tarde, *Goldstein* encontró que los pacientes con fibrosis marcada o cirrosis tienen significativamente elevados los valores séricos de AFP, comparados con pacientes con nula o ligera fibrosis. Ellos consideran que la elevación de AFP está relacionada con fibrosis marcada o cirrosis, más que con el nivel de inflamación. Opinan que una marcada fibrosis o cirrosis, las cuales en esencia son condiciones de extrema alteración en la arquitectura de las láminas de hepatocitos, y en las interacciones estroma-hepatocito y hepatocito-hepatocito, pueden crear un ambiente que produce un mayor estímulo para la producción de AFP.⁸

Asimismo plantean que el modelo más plausible de producción de AFP, gira alrededor de interacciones alteradas hepatocito-hepatocito, como resultado de una pérdida de la arquitectura normal del hepatocito.⁸ Sin embargo, no siempre en pacientes con una marcada fibrosis o cirrosis hay presencia de elevados niveles de AFP, a pesar de estar presentes las condiciones planteadas por *Goldstein* y otros referentes a la pérdida de la arquitectura normal del hepatocito.

Los autores de este trabajo consideran, al igual que otros defensores de la hipótesis que relaciona el aumento de AFP con la regeneración hepática,^{5,6} que más importante que el grado de fibrosis es la actividad regenerativa presente. Se sabe que la AFP se eleva sustancialmente durante la regeneración hepática.⁴ En todas las situaciones fisiopatológicas donde se encuentra aumento de AFP existe regeneración celular en mayor o menor grado. Tal es el caso del embarazo, los tumores de origen

embrionario, así como las hepatopatías, entre las que se encuentran las hepatitis agudas o crónicas y la cirrosis hepática.

Las diferencias en las elevaciones de AFP en los pacientes cirróticos pudieran estar dadas por la presencia de distintos grados de actividad de la enfermedad, es decir, menor o mayor presencia de nódulos regenerativos, compuestos de láminas de hepatocitos anormales rodeados por bandas de colágeno. De acuerdo con esto, en este estudio la no elevación de los niveles de AFP por encima de los valores normales en los pacientes cirróticos se explica por presentar en todos los casos cirrosis micronodular.

Todo lo anterior hace plantear que no existe relación directa entre la alfafetoproteína y la actividad necroinflamatoria. Además, en pacientes con estadios previos a la cirrosis micronodular o con esta, no existe asociación entre los niveles de AFP y la fibrosis presente. Se concluye que en el tipo de paciente estudiado no es posible estimar con certeza el grado de actividad ni el estadio de la enfermedad a partir de los valores de alfafetoproteína.

Se recomienda realizar el estudio en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad y se ratifica la necesidad de continuar la búsqueda de otros marcadores serológicos de daño hepático en la hepatitis viral crónica.

Estimate of the stage and the activity of chronic viral hepatitis by the determination of serum alpha-fetoprotein

Summary

59 patients with chronic viral hepatitis B or C were studied to determine if there is a relation between the serum alpha-fetoprotein levels and the activity or stage of the liver disease, or both. Serum alpha-fetoprotein was measured coinciding with the performance of biopsy. The following histological variables were determined: necroinflammatory activity and fibrosis. No significant effects of the necroinflammatory activity or of fibrosis on alpha-fetoprotein were observed. It was concluded that there is no direct relation between alpha-fetoprotein and the necroinflammatory activity or fibrosis. That's why, it is not possible to determine with accuracy neither the activity degree nor the stage of the disease, starting from the alpha-fetoprotein values.

Key words: Alpha-fetoprotein, chronic viral hepatitis, necroinflammatory fibrosis

Referencias bibliográficas

1. Sánchez Tapias. Hepatitis crónica. En: Vilardel F. Enfermedades digestivas. Tomo 3 Hígado y

- vías biliares, Cap. 182 2da ed. Madrid:Grupo Aula Médica; 1998. p. 2068-84.
2. Guido M, Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):89-97.
 3. Arús E. Clínica y terapia de las hepatitis virales. En: Padrón GJ (ed.) Bases moleculares para el estudio de las hepatitis virales. La Habana: Elfos Scientiae; 1998. p.43-71.
 4. Abelev GI. 25 years of the study of alpha-fetoprotein. *Ontogenez* 1989;20(6):607-15.
 5. Ho S, Johnson PJ. Detection of alfafetoprotein-expressing cells in the blood of patients with hepatoma and hepatitis. *Br J Cancer* 1998;75(6):928-33.
 6. Seta N, Gagno S, Jezequel M. Sequential study of serum glycoprotein fucosylation in hepatitis. *J Hepat* 1997;26(2):265-71.
 7. Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum alfafetoprotein levels and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2452-6.
 8. Goldstein NS, Blue D, Hankin R, Hunter S, Bayati N. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores. *Am J Clin Pathol* 1999;111:811-6.
 9. Operators Manual. Elecsys 2010 System. Edition Boehringer Mannheim 1998;58-65.
 10. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen ST. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
 11. Karvountzis GG, Redeker AG. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. *Ann Intern Med* 1974;80:156-60.
 12. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1986;6:133-7.

Recibido: 9 de marzo de 2005. Aprobado: 10 de mayo de 2005.

Dra. *Zulema Adorna Carmenate*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. Avenida 146. No 3102 esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa. Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600. Teléf: 2084877. Correo electrónico: zadorna@giron.sld.cu